



HAL
open science

Vision-Oculomotricité et attention : Marqueurs cognitifs de dépistage chez des sujets atteints de schizophrénie

Simona Caldani

► **To cite this version:**

Simona Caldani. Vision-Oculomotricité et attention : Marqueurs cognitifs de dépistage chez des sujets atteints de schizophrénie. Neurosciences. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS343 . tel-01661527

HAL Id: tel-01661527

<https://theses.hal.science/tel-01661527v1>

Submitted on 12 Dec 2017

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.

NNT : 2017SACLS343

THÈSE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY
PRÉPARÉE A
"L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD"

ÉCOLE DOCTORALE N° 456
Science du Sport de la motricité et du mouvement humain
Psychologie

Par

Mme Simona Caldani

Vision et Oculomotricité : Marqueurs cognitifs de dépistage chez des sujets atteints
de
schizophrénie

Thèse présentée et soutenue à l'Hôpital Robert Debré, le 16/10/2017 :

Composition du Jury :

Mme Siegler Isabelle	Professeur, Université Paris-Sud	Président
M. Gaymard Bertrand	Professeur CHU, Hôpital Pitié-Salpêtrière	Rapporteur
Mme Giersch Anne	Professeur, Inserm U666, CHRU, Pôle de psychiatrie	Rapporteur
Mme Milleret Chantal	Maître de Conférences, Collège de France	Examinatrice
Mme Maria Pia Bucci	CR1, UMR 1141 Inserm-Université Paris Diderot	Directeur de thèse
Mme Amado Isabelle	Praticien Hospitalier, SHU Hôpital Sainte Anne	Co-directeur de thèse

RÉSUMÉ.....	6
ABSTRACT	7
Remerciements	8
Avant propos.....	10
CURRICULUM VITAE.....	11
PREMIÈRE PARTIE.....	14
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	15
INTRODUCTION : LE SPECTRE DE LA SCHIZOPHÉRENIE	17
CHAPITRE I	18
1.1 LE CONCEPT DE VULNÉRABILITÉ.....	18
1.1.2 L’hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie.....	18
1.1.3 Interaction gènes-environnement	19
1.1.4 Le modèle de vulnérabilité dans le contexte de maturation cérébrale	20
1.2 BIOMARQUEURS ET ENDOPHÉNOTYPES	21
1.3 STAGING ET VULNÉRABILITÉ	23
1.4 LE CONCEPT DE PRODROMES	24
1.4.1 L’état mental à risque	26
1.5 LA PLACE DES PROBANTS: ENDOPHÉNOTYPES ET BIOMARQUEURS CHEZ LES SUJETS VULNÉRABLES À LA PSYCHOSE.....	27
1.5.1 Les études cognitives	27
1.6 MARQUEURS OCULOMOTEURS.....	29
1.7 SIGNES NEUROLOGIQUES MINEURS : DÉFINITION	31
1.7.1 Signes Neurologiques Mineurs, marqueurs endophénotypiques de la schizophrénie	31
À RETENIR	33
CHAPITRE II. LES MOUVEMENTS OCULAIRES.....	34
SACCADES OCULAIRES, FIXATIONS ET POURSUITES : QUELQUES DÉFINITIONS	34
2.1 NEUROPHYSIOLOGIE DES MOUVEMENTS OCULAIRES.....	45
2.1.1 LES CIRCUITS CORTICAUX DES MOUVEMENTS DES SACCADES ET DES FIXA- TIONS.....	47
2.1.1.1 Le champ visuel frontal (Frontal Eye Field, FEF).....	49
2.1.1.2 Le champ oculomoteur supplémentaire (Supplementary Eye Field, SEF).....	51
2.1.1.3 Le cortex préfrontal dorsolatéral (DorsoLateral PreFrontal Cortex, DLPFC).....	52
2.1.1.4 Le cortex pariétal.....	254
2.1.1.5 Le rôle du cortex pariétal postérieur (Posterior Parietal Cortex, PPC).....	54

2.1.1.6 Le rôle du champ visuel pariétal (Parietal Eye Field, PEF).....	55
2.2.1 LES CIRCUITS SOUS-CORTICAUX DES MOUVEMENTS DE SACCADÉ ET DE FIXATION.....	56
2.2.1.1 Le Colliculus Supérieur (Superior Colliculus, SC).....	56
2.2.1.2 Le thalamus.....	59
2.2.1.3 Les ganglions de la base.....	59
2.2.1.4 Le cervelet.....	60
2.2.1.5 Le générateur de saccades et de la fixation dans le tronc cérébral.....	63
2.3.1 LES CIRCUITS CORTICAUX DES MOUVEMENTS DE POURSUITE.....	66
2.3.1.1 L'aire médio-temporale (Middle Temporal, MT).....	66
2.3.1.2 L'aire temporale médiane supérieure (Medial Superior Temporal, MST).....	67
2.3.1.3 Le rôle du cortex pariétal postérieur (Posterior Parietal Cortex, PPC).....	67
2.3.1.4 Le champ visuel frontal (Frontal Eye Field, FEF).....	68
2.3.1.5 Le champ oculomoteur supplémentaire (Supplementary Eye Field, SEF).....	68
2.4.1 LES CIRCUITS SOUS-CORTICAUX DES MOUVEMENTS DE POURSUITE.....	70
2.4.1.1 Le rôle des ganglions de la base dans la poursuite.....	72
2.4.1.2 Le rôle du colliculus supérieur dans la poursuite.....	72
2.4.1.3 Le rôle du cervelet dans la poursuite.....	73
2.4.1.3.1 Le cervelet vestibulaire.....	73
2.4.1.3.2 Le vermis dorsal.....	74
2.4.1.3.3. Les noyaux fastigiiaux.....	74
2.4.1.4 Le système optique accessoire (AOS).....	75
2.5.1 LES CIRCUITS PÉRIPHÉRIQUES DES MOUVEMENTS OCULAIRES.....	76
À RETENIR.....	78
CHAPITRE III. LES MOUVEMENTS OCULAIRES CHEZ LES PATIENTS APPARTE- NANT AU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE.....	79
3.1 SACCADÉS.....	80
3.1.1 Apports de l'imagerie cérébrale sur le comportement saccadique chez les patients appar- tenant au spectre de la schizophrénie.....	87
3.2 FIXATION.....	89
3.3 POURSUITE.....	93
3.3.1 Apports de l'imagerie cérébrale sur le comportement de poursuite oculaire chez les pa- tients appartenant au spectre de la schizophrénie.....	100
À RETENIR.....	101
DEUXIÈME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES.....	104
CHAPITRE I. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE.....	105
1.1 LES PARTICIPANTS.....	105
1.1.1 Critères d'inclusion.....	105
1.1.1.1 Critères d'inclusion pour les sujets contrôles et les apparentés des patients.....	105

1.1.1.2 Critères d'inclusion pour les sujets à haut risque de transition psychotique.....	106
1.1.1.3 Critères d'inclusion pour les patients avec schizophrénie stabilisés.....	106
1.1.2 Critères d'exclusion.....	106
1.1.3 Évaluation clinique.....	107
1.1.3.1 Évaluation clinique pour l'ensemble des sujets	107
1.1.3.2 Évaluation clinique pour les apparentés non psychotiques de patients.....	107
1.1.3.3 Évaluation clinique pour les sujets à haut risque de transition psychotique (UHR)....	107
1.1.3.4 Évaluation clinique pour les patients avec schizophrénie stabilisés	108
1.1.3.5 Définition des différentes échelles utilisées	108
1.1.4 Éthique	110
1.2 L'ENREGISTREMENT DES MOUVEMENTS OCULAIRES.....	110
1.2.1 L'oculomètre SuriCog	110
1.2.2 Les paradigmes visuels.....	111
1.2.2.1 Saccades mémorisées	112
1.2.2.2 Antisaccades	112
1.2.2.3 Poursuite.....	112
1.2.2.4 Fixation.....	113
1.2.2.5 Prosaccades	113
1.3 LES PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES.....	115
1.4 L'ANALYSE DES DONNÉES	116
1.5 L'ANALYSE STATISTIQUE	116
CHAPITRE II. PRÉSENTATION DES TRAVAUX.....	120
ÉTUDE 1 : SACCADIC EYE MOVEMENTS AS MARKERS OF SCHIZOPHRENIA SPECTRUM: EXPLORATION IN AT-RISK MENTAL STATES	120
INTRODUCTION.....	120
ÉTUDE 2 : OCULOMOTRICITY AND NEUROLOGICAL SOFT SIGNS: CAN WE RE-FINE THE ENDOPHENOTYPE? A STUDY IN SUBJECTS BELONGING TO THE SPECTRUM OF SCHIZOPHRENIA.....	128
INTRODUCTION.....	128
ÉTUDE 3: OCULOMOTOR BIOMARKERS OF SPECTRUM OF SCHIZOPHRENIA: MACHINE LEARNING APPROACH	167
INTRODUCTION.....	167
TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE	192
CHAPITRE I. LES PERFORMANCES DES SACCADÉS, DE LA FIXATION ET DE LA POURSUITE SONT FAIBLES CHEZ LES SUJETS APPARTENANT AU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE.....	193

1.1 Antisaccades	197
1.2 Saccades mémorisées	199
1.3 Fixation.....	203
1.4 Poursuite.....	205
1.5 Tâches oculomotrices en corrélation avec les SNM	208
1.6 Apprentissage automatique	211
LES LIMITES ET LES PERSPECTIVES.....	214
CONCLUSION	216
BLIOGRAPHIE	217

Vision et Oculomotricité : Marqueurs cognitifs de dépistage chez des sujets atteints de schizophrénie

Mots-clés: Mouvements oculaires, saccades, fixation, poursuite, système visuel, cortex visuel, structures corticales et sous-corticales, signes neurologiques mineurs, biomarqueurs, schizophrénie

Résumé

La schizophrénie est un trouble mental qui touche environ 1% de la population mondiale et qui représente l'une des principales causes de handicap psychique. Depuis plusieurs années, des nombreuses études ont montré la présence d'anomalies oculomotrices ainsi que de la motricité fine chez des sujets appartenant au spectre de la schizophrénie, soulignant l'intérêt d'approfondir la recherche de biomarqueurs dans cette pathologie.

Dans cette thèse nous avons réalisé trois études afin d'examiner l'oculomotricité et la présence de signes neurologiques mineurs (SNM, NSS, Neurological Soft Signs) chez des patients avec schizophrénie, des apparentés sains des patients ainsi que des sujets à haut risque de développer une psychose (UHR) en les comparant avec des sujets contrôles. Pour la première fois nous avons enregistré les saccades mémorisées chez des sujets UHR en relation aux SNM (étude 1). Les résultats nous ont montré que les sujets avec schizophrénie, les apparentés sains et les sujets UHR rapportaient plus d'erreurs aux saccades mémorisées par rapport aux sujets contrôles, plus précisément les UHR ayant un nombre plus important des SNM. L'étude 2 nous a permis d'élargir les investigations en étudiant l'instabilité de la fixation visuelle ainsi que la poursuite. Les résultats nous ont montré une instabilité de la fixation ainsi qu'un défaut du contrôle saccadique pendant la poursuite surtout chez les patients avec une présence plus importante des SNM. Enfin, dans l'étude 3, en utilisant la méthode d'apprentissage automatique, nous avons pu développer un modèle de machine à vecteurs de support avec l'objectif de pouvoir évaluer les valeurs prédictives différentielles pour mieux discriminer nos quatre groupes de sujets. Cette analyse nous a permis de souligner l'importance de la prise en compte des paramètres oculomoteurs ainsi que des Signes Neurologiques Mineurs dans l'étude sur la détection précoce de la schizophrénie.

Vision and Oculomotricity: Cognitive markers to screen subjects with schizophrenia

Keywords: Eye movements, saccades, fixation, pursuit, visual system, visual cortex, cortical and subcortical structures, neurological soft signs, biomarkers, schizophrenia

Abstract

Schizophrenia is a mental disorder that affects about 1% of the world's population and it represents one of the main causes of psychological disability. During several years, numerous studies have shown the presence of oculomotor as well as fine motor skills abnormalities in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia, highlighting the interest to deepen the search for biomarkers in this pathology.

During my PhD's thesis we conducted three studies to examine the oculomotor capability and the presence of Neurological Soft Signs (NSS) in patients with schizophrenia, full siblings of patients and subjects at Ultra High Risk for developing Psychosis (UHR) compared to health volunteers. For the first time we recorded memory guided saccades in UHR subjects in relation to the NSS (study 1). The results showed that subjects with schizophrenia, full siblings and UHR made more errors in this task when they were compared to control, particularly for UHR's group with a higher score of NSS. The second study (study 2) allowed us to enlarge the investigations of visual fixation as well as of the pursuit eye movements. The results showed an instability of the fixation as well as a lack of saccadic control during pursuit especially for patients with a higher score of NSS. Finally, in the study 3, we used the machine learning method on the data to evaluate predictive values to better discriminate the four groups of subjects. This analysis allowed us to underline the importance of taking into account oculomotor parameters as well as the Neurological Soft Signs for the early detection of schizophrenia.

Remerciements

Je remercie les rapporteurs de thèse, le Pr. Bertrand GAYMARD et le Pr. Anne GIERSCH pour avoir accepté d'évaluer mon travail de recherche et d'avoir contribué à son amélioration.

Je tiens à remercier aussi le Pr. Isabelle SIEGLER et Mme Chantal MILLERET, examinatrices, pour leur participation au jury de cette thèse. Leurs avis représentent pour moi une réelle opportunité pour l'enrichissement et le renforcement des connaissances scientifiques dans le cadre des présents travaux.

Je remercie très sincèrement mes directrices de thèse, Mme Maria-Pia BUCCI et le Dr Isabelle AMADO de m'avoir encadrée, de m'avoir permis d'apprendre la rigueur scientifique durant ces trois années de thèse. Je les remercie pour la confiance qu'elles m'ont donnée, pour les progrès que grâce à elles j'ai pu faire, ainsi que pour leur immense disponibilité qui m'a permis de grandir et de me former au mieux que je ne pouvais l'imaginer.

Je remercie aussi le Pr Marie-Odile Krebs qui m'a permis de faire les enregistrements auprès des patients dans son service. Sans elle je n'aurais jamais pu commencer ce travail de thèse, ainsi que son personnel. En particulier Mmes Narjes BENDJEMAA et Célia MAM-LAM-FOOK pour le screening des sujets inclus dans ce travail de recherche.

Je remercie aussi les ingénieurs, le Pr. François VIALATTE et M. Aurélien BAELDE, qui m'ont permis de connaître de nouvelles techniques d'analyses grâce auxquelles j'ai pu enrichir la valeur scientifique de mes études.

Je tiens aussi à remercier Mme Anne BINET pour les corrections qu'elle a pu apporter à ce manuscrit de thèse. Merci pour le temps qu'elle a mis, cela n'a pas dû être une tâche facile pour elle.

J'adresse aussi mes remerciements à mes collègues du « labo »: Nathalie Goulème, Cynthia Lions, Aimé Tiadi Bikuyami, Hortense Chatard, Faustine Perrin-Fievez, Milena Razuk, Delphine Dehouck et Aurèlie Meunier.

Un grand merci aussi au Dr Sylvette WIENER VACHER qui m'a transmis la passion pour la recherche. J'espère pouvoir être à la hauteur de ses demandes pendant ces années de travail qui nous attendent!

Enfin je remercie mon père et ma mère qui m'ont toujours soutenue et sans qui je n'aurais pas pu être là. Mes frères et ma sœur pour leurs encouragements lorsque des périodes difficiles se présentaient. Ainsi que mon copain qui a toujours cru en moi.

Avant-propos

En 2011, je suis arrivée en France par le biais du programme ERASMUS (European Region Action Scheme for the Mobility of University Students).

Cette expérience a commencé quand, une fois obtenue ma Licence en Sciences et Techniques Neuropsychologique en 2010 à Turin (Italie), j'ai continué mes études en me spécialisant en Psychologie Clinique et Communautaire.

C'est pendant cette formation, de deux ans, que j'ai choisi d'effectuer la dernière année à la Faculté de Psychologie auprès de l'Université de Nanterre, Paris X (2011-2012).

La richesse de cet échange et l'envie de continuer à développer ma formation m'ont motivée à rester à Paris où j'ai eu le privilège d'être encadrée en stage d'un an (2012-2013) à temps complet par le Professeur Jean-Louis Adrien et Mme Marie Thérèse Le Normand au Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé EA 4057 (Université Paris-Descartes). Ce stage m'a permis d'effectuer une première approche à la recherche en étudiant d'abord les compétences narratives d'enfants avec troubles du spectre de l'autisme, à l'aide de l'utilisation des logiciels TXM et Praat. De plus, durant ce stage, j'ai pu rencontrer Mme Maria Pia Bucci et le Docteur Sylvette Wiener Vacher et travailler avec elles sur le pronostic évolutif des scoliose idiopathiques de l'enfant.

J'ai ensuite choisi de poursuivre ma formation en m'inscrivant en 2013 au Master 2 Recherche en Psychologie Clinique et Psychopathologie à l'Université Paris-Descartes que j'ai validé en juin 2014. C'est durant le stage de validation de ce master que j'ai eu l'opportunité de rencontrer le Docteur Isabelle Amado au SHU du Professeur Marie-Odile Krebs de l'Hôpital Sainte Anne. Cette rencontre a été centrale pour mon engagement dans la recherche. C'est en fait grâce à cette expérience que j'ai eu la proposition de commencer un travail de recherche sur les mouvements oculaires auprès de sujets appartenant au spectre de la schizophrénie. L'apprentissage à l'utilisation de l'oculomètre Eye Tracking a été possible grâce à l'encadrement précieux fait par Mme Maria Pia Bucci dans le service ORL de l'hôpital Robert Debré.

CURRICULUM VITAE

Simona Caldani

Date et lieu de naissance : 03/04/1988, Borgosesia, Italie

Adresse : 71 Rue Servan, 75011, Paris

simona.caldani@gmail.com

Diplômes

2017 (février-juillet) Formation à la Psychothérapie Systémique Bref Stratégique (2ème niveau)
École CIRCE, Paris

2016 (février-juillet) Formation à la Psychothérapie Systémique Bref Stratégique (1er niveau),
École CIRCE, Paris **2016** : Formation à la Cognitive Remediation Therapy (CRT) par le Pr I. Amado,
Hôpital Sainte Anne, Paris

2014-2015 : Défusing et débriefing psychologique d'urgence en prévention du psychotraumatisme,
CUMP, Samu de Paris (Hôpital Necker)

Septembre 2014 : Formation à la BECS (Batterie d'Évaluation Cognitive et Sociale) par le Pr. J.L.
Adrien

2014 : Inscription à l'École Doctorale 456 STAPS

2013-2014 : Master 2 Psychologie Clinique-Psychopathologie, Recherche, Université René Descartes-Paris V, Institut de Psychologie, Boulogne

2011-2012 : Master 2 en Psychologie Clinique et Communautaire, fait en Erasmus en échange avec
l'Université de Nanterre, Paris X

2010-2011 : Master 1 en Psychologie Clinique et Communautaire, Turin

2007-2010 : Licence Psychologie, Sciences et Techniques neuropsychologiques, Université de Turin, Italie

2006 : Baccalauréat classique

Activité Clinique

Depuis 2015 : Psychologue clinicienne, à mi-temps au CMP (Centre Medico Psychologique) de Dammarie-lès-Lys, Seine-et-Marne.

Contrat de Recherche

Depuis 2016 : Ingénieur de Recherche, catégorie A (RH RECHERCHE PNM) dans le cadre du projet référencé RHULIGHT, pour l'étude clinique des sujets USHERS.

2014-2016 : Ingénieur d'étude, catégorie A (U894, Equipe Krebs/Jay) dans le cadre du projet VI-SA-AR (Vision-oculomotricité et attention-Marqueurs cognitifs de dépistage chez des sujets présentant un « État Mental à haut Risque » de transition psychotique).

2014-2015 : Technicien Clinique (Association des Séminaires Robert) dans le cadre de l'étude sur le pronostic évolutif des scolioses idiopathiques de l'enfant (Fondation Cotrel).

Enseignement

2016 : Interventions dans le cadre de la formation « Troubles neurocognitifs chez l'enfant : bilan et reéducation », auprès de professionnels de la santé.

Publications

Caldani S., Vialatte F., Krebs M.O., Baelde A., Bucci M.P., Bendjemaa N., Gaillard R., Amado I., Oculomotor biomarkers of spectrum of schizophrenia: Machine Learning Approach, Schizophrenia Bulletin, en préparation

Caldani S., Amado I., Bendjemaa N., Vialatte F., Mam-Lam-Fook C., Gaillard R., Krebs M.O., Bucci M.P. Oculomotricity and Neurological Soft Signs: Can we refine the endophenotype? A study in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia, Psychiatry Research, accepted

Caldani S., Bucci M.P., Lamy J.L., Seassau M., Bendjemaa N., Gadel R., Gaillard R., Krebs M.O., Amado I. Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum : exploration in at-risk mental states, Schizophrenia Research (2017); 181: 30–37

Caldani S., Le Normand M.T., Blanc R., Adrien J.L. Compétences narratives, évaluatives et linguistiques atypiques chez des locuteurs présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA), A.N.A.E. (2016); 144: 001-008

Conférence Invitée

2016 : Détection précoce et mouvements oculaires dans la schizophrénie : Anti-saccades, saccades mémorisées, poursuites et fixations. Séminaires « Désordres Oculomoteurs » :à l'ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière). Paris, les 27-28 octobre 2016

Communications (Résumés publiés avec comité de lecture)

Caldani S., Bendjemaa N., Vialatte F., Gaillard R., Krebs M.O., Amado I., Bucci M.P. Oculomotricité et signes neurologiques mineurs : peut-on affiner l'endophénotype ? Une étude chez des sujets appartenant au spectre de la schizophrénie 14^e Congrès de l'Encéphale, Palais des Congrès de Paris, 20 au 22 janvier 2016

Caldani S., Bucci M.P., Lamy J.C., Seassau M., Bendjemaa N., Gadel R., Gaillard R., Krebs M.O., Amado I. Errors in memory guided saccades could be an oculomotor endophenotypic marker for subjects belonging to the schizophrenia spectrum? 15th International Congress on Schizophrenia Research 28 March -1Avril 2015

Caldani S., Bucci M.P., Lamy J.C., Seassau M., Bendjemaa N., Gadel R., Gaillard R., Krebs M.O., Amado I. Altérations des saccades mémorisées chez des sujets appartenant au spectre de la schizophrénie: arguments pour un marqueur endophénotypique en oculomotricité? 13^e Congrès de l'Encéphale, Palais des Congrès de Paris, 21 au 23 janvier 2015

Caldani S., Bucci M.P., Lamy J.C, Seassau M., Bendjemaa N., Gadel R., Gaillard R., Krebs M.O., Amado I. Altérations des saccades mémorisées chez des sujets appartenant au spectre de la schizophrénie: arguments pour un marqueur endophénotypique en oculomotricité? Rencontre inter GDR 3557-Institut de Psychiatrie, Hôpital Sainte Anne, « Conscience Visuelle et Psychiatrie », Lille, 5-6 juin 2014

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La schizophrénie est une pathologie dévastatrice qui se caractérise par la présence de déficits cognitifs et sensori-moteurs et qui fait son apparition souvent au moment de l'adolescence. Elle représente un véritable handicap majeur dans le quotidien des sujets malades et elle entraîne souvent des altérations psychiques et sociales durables. La mise en place d'outils permettant la détection précoce de ses symptômes est fondamentale, car il a été suggéré que la réduction de la durée de la psychose non traitée a des répercussions importantes sur son pronostic et sur les dommages associés à son évolution. Suivant l'hypothèse neurodéveloppementale selon laquelle la schizophrénie constitue l'expression retardée des anomalies cérébrales précocement acquises, plusieurs chercheurs ont proposé d'étudier les biomarqueurs oculomoteurs car ils pourraient constituer des marqueurs endophénotypiques de vulnérabilité utiles dans la détection et donc possiblement dans la prévention de la survenue de la maladie. Le déterminisme génétique de cette pathologie fait que ces indices pourraient avoir une bonne valeur prédictive. En outre, ils impliquent l'activation de certaines structures cérébrales souvent liées au contrôle des processus inhibiteurs. Dans l'hypothèse d'une anomalie des processus de maturation neurodéveloppementale existant dans cette pathologie ces biomarqueurs révèlent souvent des dysfonctions cérébrales sous-jacentes. Dans la littérature, il a été notamment montré que les sujets avec schizophrénie ont de nombreuses altérations dans le domaine de l'oculomotricité et le déficit des processus inhibiteurs dans l'oculomotricité est considéré comme un mécanisme clé au cœur de ces dysfonctionnements.

En nous basant sur cette hypothèse, à travers ce manuscrit nous sommes intéressés à étudier les indices oculomoteurs chez des patients avec schizophrénie, appariés à des sujets contrôles pour l'âge, chez des apparentés de premier degré (frères et sœurs de personnes avec schizophrénie) et chez des sujets à ultra haut risque de développer une psychose.

L'originalité de nos travaux a été de proposer différents paradigmes oculomoteurs (antisaccades, saccades mémorisées, fixation avec distracteurs et poursuite) à une population de sujets à haut risque de développer une psychose et d'associer à cette étude l'analyse des Signes Neurologiques

Mineurs, considérés eux aussi comme des marqueurs de vulnérabilité ou endophénotypes de la maladie. L'objectif que nous nous sommes proposés a été celui de pouvoir identifier des indices quantifiables qui peuvent aider dans la prédiction de marqueurs de conversion psychotique afin de permettre, à plus long terme la mise en place de stratégies de prévention, avant l'éclosion de symptômes.

La **première partie** de ce manuscrit se base sur la définition du cadre théorique des travaux menés au cours de cette thèse. Un premier chapitre va introduire et définir les caractéristiques cliniques des aspects liés au spectre de la schizophrénie.

Un **deuxième chapitre** s'attachera à définir le système visuel avec ses mécanismes et voies de traitement de l'information visuelle depuis la rétine.

Ensuite, dans un **troisième chapitre**, nous aborderons l'état des connaissances des mouvements oculaires chez les patients avec schizophrénie, ainsi que chez les apparentés et les sujets à haut risque de développer une psychose. La deuxième partie de ce travail présente les différentes études que nous avons menées, avec une description de la méthodologie générale utilisée. Enfin, dans la troisième partie, nous discuterons nos résultats et formulerons des propositions à visée clinique.

INTRODUCTION : LE SPECTRE DE LA SCHIZOPHÉRENIE

La schizophrénie est un trouble mental qui touche environ 1% de la population mondiale et qui représente l'une des principales causes de handicap psychique. Elle apparaît souvent à la fin de l'adolescence, ou au début de l'âge adulte (Javitt, 2010). Elle évolue tout au long de la vie de manière chronique et handicapante, avec des périodes très symptomatiques qui alternent avec des phases plus ou moins longues de rémission (Guelfi et Rouillon, 2007).

Les symptômes de cette maladie sont typiquement répartis en trois dimensions principales : les **symptômes positifs** (délires, hallucinations, distorsions de la réalité), les **symptômes négatifs** (appauvrissement de la vie psychique, émoussement affectif, réduction de l'expression émotionnelle, apragmatisme, alogie, anhédonie, avolition, apathie, retrait social) et les **difficultés d'ordre cognitif** (éléments de désorganisation, désorientation, déficits attentionnels) (Javitt, 2010).

Bien qu'elle puisse se déclarer de manière aiguë, il s'agit dans la plupart des cas d'une pathologie à début progressif. Elle se caractérise par une évolution diachronique dont les différents modes d'entrée se révèlent avoir une influence sur le pronostic (Krebs, 2015). Dans la littérature, il a été montré que la durée de la psychose non traitée ou Duration of Untreated Psychosis (DUP) peut avoir un impact sur l'évolution et le niveau de rémission (Perkins et al., 2005 ; Marshall et al., 2005), ainsi que sur les coûts économiques de la maladie (Knapp et al., 2014). Une stratégie efficace afin de réduire la DUP (Riecher-Rössler et al., 2006), est de détecter les sujets à risque de psychose avant l'émergence de la maladie (Oppetit et al., 2016).

La notion de spectre de la schizophrénie fait appel à la théorie selon laquelle il existe un continuum d'états psychopathologiques, allant d'un état non psychotique jusqu'à la schizophrénie avérée. C'est ainsi que, dans le chapitre "spectre schizophrénique et autres troubles psychotiques" du DSM-5, les troubles psychotiques sont regroupés selon un gradient de psychopathologie plus au moins sévère. L'observation d'une agrégation familiale de certaines caractéristiques a donné naissance au concept de vulnérabilité génétique et plus globalement au modèle de vulnérabilité.

CHAPITRE I

1. LE CONCEPT DE VULNÉRABILITÉ

Le concept de vulnérabilité à la schizophrénie est plutôt récent. Il a fait son apparition dans les années soixante grâce aux travaux de Rado et Meehl (1962, 1989). Le modèle de Meehl souligne l'importance de la prédisposition génétique, correspondant à une vulnérabilité héritée, qui se révèle sous l'influence de certains facteurs extérieurs, se traduisant par un phénotype de « schizotaxie ». Ce dernier a été attribué à un génotype schizophrénique et correspond à un défaut d'intégration neuronale induisant une aberration de la sélectivité du signal synaptique. D'autres auteurs comme Rosenthal et collègues (1970) affirment que la prédisposition génétique est une condition nécessaire mais pas suffisante, considérant l'importance de certains facteurs environnementaux déclenchants ou prédisposants. Parmi ces facteurs, Zubin et Spring (1977) proposent la notion de facteurs de stress comme précipitant une vulnérabilité latente, cette vulnérabilité pouvant être acquise au cours du développement.

1.1.1 L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie

En 1891, Clouston avait déjà établi un modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie, reformulé ensuite en 1987 par Weinberger. Cette hypothèse a été étayée par les résultats d'études en imagerie qui ont mis en évidence la présence d'anomalies cérébrales précoces (Delisi et al., 1997) ou dès le premier épisode psychotique (Hirayasu et al., 1999), ainsi que par les études montrant des anomalies cognitives et motrices également antérieures à l'entrée dans la maladie (Fatemi et Folsom, 2009).

Le modèle neurodéveloppemental, dans sa forme la plus simple, présente la schizophrénie comme une réponse comportementale d'une aberration ayant lieu pendant le processus développemental, présente bien avant l'éclosion du trouble et causée par une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques (Rapoport et al., 2005). Parmi les facteurs déclenchants les plus fréquents on 18

retrouve: les complications obstétricales (Cannon et al., 2002), les anomalies de la croissance et du développement fœtal (petit poids, malformations congénitales, périmètre crânien réduit), et les infections maternelles au cours de la grossesse (grippe, rubéole, herpès) (Brow et Derkits, 2010).

1.1.2 Interaction gènes-environnement

Les études d'agrégation familiale, effectuées en particulier sur les jumeaux, ont montré l'implication de facteurs génétiques dans la schizophrénie. Le risque, pour un apparenté de premier degré, est en fait environ 10 fois supérieur à celui d'une population générale. Ce risque diminue chez les apparentés de second degré (Gottesman et Shields, 1976). Selon ce modèle de transmission familiale, les enfants et fratries de sujets atteints de schizophrénie présentent une vulnérabilité à la maladie.

Cependant, il a été possible aussi d'étudier l'impact de différents facteurs d'ordre environnemental : naître ou vivre en milieu urbain (Pedersen et Mortensen, 2001 ; Van Os et al., 2004), consommation de cannabis (Krebs et al., 2014) et un niveau socio-économique faible (Drukker et al., 2006). D'autres facteurs ont été incriminés : antécédents de traumatisme psychologique, avec effet du stress ou d'ordre social : statut de migrant, adversité sociale et discrimination (Selten et al., 2001).

1.1.3 Le modèle de vulnérabilité dans le contexte de maturation cérébrale

En 2004, un modèle prenant en compte la notion de neuroplasticité et de maturation cérébrale a été proposé par Gourion et al.. Ce modèle introduit la notion de facteurs d'environnement protecteurs et pas seulement déclencheurs. En outre, il a permis de différencier deux phases principales :

-La période très précoce, au cours du développement, qui peut induire l'expression d'un éventuel phénotype de vulnérabilité, où des facteurs génétiques ainsi qu'environnementaux et leur interaction peuvent en être à l'origine.

-La deuxième période de maturation cérébrale qui peut aboutir soit à une relative stabilité, soit vers l'émergence des premiers symptômes. Cette évolutivité dépend du terrain préalable et de l'influence de certains facteurs d'environnement précipitants ou protecteurs.

1.2 BIOMARQUEURS ET ENDOPHÉNOTYPES

La schizophrénie comporte des anomalies cognitives et motrices (Heinrichs and Zakzanis, 1998). Parmi celles-ci, certaines ont été identifiées comme étant des biomarqueurs ou des caractéristiques endophénotypiques.

Les biomarqueurs correspondent à une mesure permettant de quantifier un processus biologique et fournissent des informations précises quant à la progression et/ou au risque de voir se développer une maladie. Ils peuvent refléter des mécanismes causaux (tels que les marqueurs de stress génétique), ainsi que des conséquences de la maladie (altérations structurales ou physiologiques). Il est possible que certains biomarqueurs puissent remplir les deux critères et que d'autres puissent avoir une valeur prédictive et/ou potentiellement diagnostique (McGorry et al., 2014). Un biomarqueur doit avoir certaines caractéristiques : il doit être précis, reproductible, facilement interprétable, spécifique et sensible. En outre, il doit suivre l'évolution progressive de la maladie. Il permet d'améliorer l'exactitude diagnostique, ainsi que d'aider à la mise en place de traitements adaptés pour l'individu (Fond et al., 2014).

Concernant la notion d'endophénotype, elle s'est développée en parallèle au modèle de vulnérabilité. Les anomalies endophénotypiques (pas visibles cliniquement) ou les phénotypes intermédiaires représentent l'expression simplifiée des variantes génétiques simples, liées au polymorphisme d'un seul gène et à l'expression génétique de vulnérabilité d'une maladie psychiatrique (Gottesman et Gould, 2003). Afin de pouvoir être reconnu comme un marqueur-trait, un endophénotype doit respecter les critères suivants : être présent avant l'éclosion de la maladie, être associé à la maladie dans la population générale, être héritable, être indépendant de l'état clinique, présenter une co-ségrégation avec la maladie au sein de la famille, être présent chez les sujets non atteints de la famille avec une fréquence majeure à celle rapportée dans la population générale. Si le marqueur représente un trait de vulnérabilité à la maladie, l'identification de gènes liés à l'expression de cet endophénotype aidera à la reconnaissance de gènes susceptibles de participer à l'éclosion de la ma- 21 lade (Adida et al., 2012).

Les stratégies d'identification et les études de biomarqueurs et d'endophénotypes permettent donc d'enrichir l'état de la connaissance scientifique sur les maladies psychiatriques ainsi que de prévenir l'apparition du trouble et enfin de réduire les dommages associés à l'évolution de la maladie.

1.3 STAGING ET VULNÉRABILITÉ

Le modèle de staging, développé par McGorry en 2007, décrit différentes phases d'évolution potentielles de la maladie ainsi que divers types de prises en charge avec l'objectif d'apporter une aide thérapeutique et un soutien adapté selon le tableau clinique du patient. Le postulat général de ce modèle est que les anomalies cérébrales et cognitives sont plus importantes au fur et à mesure de la progression de la maladie et les interventions plus efficaces lorsqu'elles s'adressent aux processus précoces. La description des différentes phases d'évolution est présentée dans le tableau ci-dessous (Table N1).

Stade	Définition	Population cible	Interventions potentielles
0	Risque de trouble psychotique Pas de symptôme actuellement	Adolescents apparentés au 1 ^o degré à SZ	Promotion de la santé mentale, Education des familles, Education sur les drogues Entraînement bref des habiletés cognitives
1a	Symptômes d'intensité moyenne ou non spécifiques (notamment déficits neurocognitifs) Déclin du fonctionnement moyen	Population adolescente Consultation 1 ^o intention (généralistes, psychiatres) Consultation des conseillers scolaires	Promotion de la santé mentale soutenue Psychoéducation des familles, TCC soutenue Réduction active de consommation de substances
1b	Ultra Haut Risque : symptômes psychotiques modérés en dessous du seuil, chargements cognitifs modérés et déclin du fonctionnement	Centres d'éducation, Services d'urgence, Centres de protection sociale	Psychoéducation des familles, TCC soutenue Réduction active de consommation de substances
2	Premier épisode psychotique Seuil atteint pour trouble psychotique avec symptômes modérés et déficits cognitifs, déclin du fonctionnement	Consultation 1 ^o intention (généralistes, psychiatres), Services d'urgence, Centres de protection sociale, Centres spécialisés, services d'addictologie	Psychoéducation des familles, TCC soutenue Réduction active de consommation de substances Usage APA au cours de l'épisode Réhabilitation professionnelle

Table n° 1 - Modèle de l'évolution clinique des troubles psychotiques selon McGorry et al. (2007) – « Staging model ».

Ce modèle permet donc de prendre en considération l'évolution de la maladie de l'état prémorbide à l'état pathologique, en passant par la phase prodromique.

1.4 LE CONCEPT DE PRODROMES

La notion de symptômes préexistant à la schizophrénie est très ancienne. Déjà Kraepelin évoquait la présence d'anomalies aspécifiques présentes avant l'apparition de la psychose (1919) avec des anomalies affectives, sensorielles ainsi que du cours de la pensée. Bleuer, en 1911, évoquait une « schizophrénie latente ». Depuis, plusieurs études se sont intéressées à décrire les différentes phases d'évolution de la maladie, notamment celles de Häfner et al. (1988), à Manheim en Allemagne, entre 1985 et 1998, nommée ABC: Age, Beginning, Course, qui a permis de distinguer 3 d phases :

- La **phase prémorbide**: de la naissance aux premiers signes de la maladie. Cliniquement il s'agit d'une période pendant laquelle il est possible de retrouver des anomalies du développement: retard du développement moteur, mauvaise coordination, troubles de la concentration et de l'attention, symptômes dépressifs, tendance à la rêverie, etc.
- La **phase prodromique**: du grec « *prodromos* », représentant ce qui annonce un signe ou un évènement. Cette phase se réfère à l'apparition des premiers signes de la maladie. Il s'agit d'une période de transition, entre l'état de vulnérabilité et l'émergence d'un état psychotique déclaré. Elle précède la pose du diagnostic de quelques mois ou années. Häfner et al. (1993) ont distingué certains symptômes correspondant aux « prodromes précoces » : dépression, agitation, troubles cognitifs, et d'autres correspondant aux « prodromes tardifs » : symptômes psychotiques a minima.
- La **phase psychotique**: elle est marquée par l'augmentation de l'intensité et de la fréquence de ces signes.

Nous savons aujourd'hui que la période dite « prodromique » peut durer entre un et cinq ans (McGlashan et al., 2001) et qu'une réduction de la période entre l'entrée dans la psychose et le traitement peut réduire les conséquences de rupture sociale, de remaniements biologiques ainsi que psychologiques des patients. En se basant sur cette constatation, certains auteurs ont proposé de

réduire la durée des prodromes non traités (Fusar-Poli et al., 2009) et de promouvoir des outils capables de détecter précocement des sujets dits à « haut risque » ou à « ultra haut risque » de développer un trouble psychotique. Très récemment Millan et al. (2016) dans une revue de la littérature ont montré que des pharmacothérapies pré-diagnostiques ainsi que des interventions psychosociales ou cognitivo-comportementales peuvent retarder ou modérer l'émergence des symptômes psychotiques. Plus précisément ces auteurs soulignent l'importance de la mise en place des stratégies hybrides permettent aux sujets UHR un soulagement ainsi que un changement de leur conversion. Toutefois la question reste toujours ouverte sur comment prédire et quand intervenir.

1.4.1 L'état mental à risque

Le terme d'état mental à haut risque de développer une psychose (ARMS) (connu aussi sous les termes d'état prodromique ou Ultra-Hight-Risk (UHR)) a été introduit pour définir les sujets qui présentent des symptômes prodromiques. Les critères d'inclusion décrivant la notion d'état mental à risque se basent sur la présence d'au moins un des éléments suivants: symptômes de Psychose Atténué (PA), épisode psychotique franc dont les symptômes ont disparu spontanément dans un délai de moins d'une semaine (BLIPS-Brief end Limited Intermittent Psychotic Syndrome), traits de vulnérabilité associés à un important déclin dans le fonctionnement psychosocial (risque génétique et syndrome de détérioration (GRD) et symptômes prodromiques non spécifiques (UPS)). Depuis, plusieurs outils ont été développés afin de définir la valeur prédictive de ces critères. Parmi ces outils nous rappelons : le BSABS (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms) (Gross et Hubert, 1985) fondé sur la description phénoménologique de symptômes subjectifs perçus en début d'évolution par le patient lui-même, le SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) (Miller et al, 1999), entretien semi-structuré qui est associé à l'échelle d'évaluation de sévérité des prodromes et le SOPS (Scale of Prodromal Symptoms) (Miller et al, 1999 ; Miller et al. 2003). Ces outils permettent de mettre en évidence le risque de transition psychotique. La CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) (McGorry et al. 2003, version française Krebs et al. 2014) sera développée plus en détail dans le chapitre sur la méthodologie.

1.5 LA PLACE DES PROBANTS: ENDOPHÉNOTYPES ET BIOMARQUEURS CHEZ LES SUJETS VULNÉRABLES À LA PSYCHOSE

Comme expliqué plus haut (voir pages 26-27), certains endophénotypes peuvent être retrouvés chez des apparentés non atteints par la pathologie. Le modèle le plus utilisé aujourd'hui est celui d'une transmission polygénique multifactorielle, selon lequel plusieurs gènes se combinant aux facteurs de risques environnementaux permettent au phénotype de s'exprimer (Krebs, 2010).

Parmi les marqueurs de vulnérabilité, des marqueurs dans le champ de la neuropsychologie, de la neuro-imagerie, de la neurophysiologie, ainsi que des caractéristiques motrices comme les mouvements oculaires et les signes neurologiques mineurs ont été détectés en lien avec la vulnérabilité à la psychose (Krebs et al., 2015).

1.5.1 Les études cognitives

En ce qui concerne l'étude sur les aspects cognitifs, il a été montré que le dysfonctionnement cognitif, ainsi que son déclin progressif sont présents dès les phases pré-morbides de la maladie et durant le premier épisode psychotique. Ces déficits concernent des indices globaux tels que le QI, la mémoire verbale et visuelle, la mémoire de travail, l'identification olfactive ou la cognition sociale (Brewer et al., 2006; Fusar-Poli et al., 2012; Seidman et al., 2010). Dans une récente méta-analyse, il a été montré que ces altérations sont plus importantes chez les UHR qui développeront ensuite une psychose par rapport à ceux qui ne la développeront pas (Fusar-Poli et al., 2012). Bora et al. (2014) ont montré que les déficits cognitifs chez les UHR sont moins importants en comparaison aux patients ayant fait leur premiers épisodes et aux patients avec schizophrénie et qu'ils semblent plus similaires aux déficits observés chez les apparentés sains de patients. Plus spécifiquement, ces déficits concernent la mémoire de travail, la mémoire déclarative, l'attention soutenue, les fluences verbales, la vitesse de traitement de l'information et certaines fonctions exécutives (Bora et al., 2014). En outre, il semble qu'un déficit global de l'intelligence serait plus associé à un risque

génétique, tandis que des difficultés dans la mémoire visuo-spatiale à court terme et dans la vitesse de traitement des informations seraient plus associées à un risque clinique (Bora et al., 2014).

De plus, dans une revue de la littérature, Fusar-Poli et al. (2013) ont montré que les UHR présentent habituellement d'autres caractéristiques cliniques. Beaucoup d'entre eux ont en effet des diagnostics de comorbidité d'anxiété, de dépression ou de toxicomanie. Des niveaux élevés de symptômes négatifs, des difficultés au niveau scolaire, ou professionnel ainsi que une compromission importante des relations interpersonnelles sont aussi reportés. L'état à haut risque de développer une psychose est aussi associé à un risque de suicide assez accru. D'autres études ont aussi associé le risque de psychose à la réduction volumétrique de certaines zones du cerveau, comme de l'hippocampe, du cortex cingulaire antérieur ainsi que préfrontal et temporale (Yücel et al., 2003; Panteli et al., 2003; Smieskova et al., 2010; Mechelli et al., 2011).

1.6 MARQUEURS OCULOMOTEURS

Plusieurs études dans la littérature ont proposé les mouvements oculaires comme des marqueurs de vulnérabilité pour la schizophrénie (Calkins et al. 2008 ; O'Driscoll and Callahan, 2008; Franco et al., 2014). Parmi les tâches d'oculomotricité, la plus étudiée en termes d'endophénotype a été la tâche de poursuite dont la réussite consiste à suivre visuellement une cible en mouvement. Les premières études ont été conduites par Diefendorf et Dodge (1908). Un autre champ très étudié fut le système saccadique. Une saccade correspond à un changement rapide du regard (Braff et al., 2008). L'étude de ces paradigmes comportementaux permet l'exploration d'une vaste gamme de processus cognitifs signalés comme dégradés chez les sujets atteints de schizophrénie (Myles et al., 2016).

Ce champ de recherche a donné lieu à plusieurs méta-analyses et des altérations ont été rapportées non seulement chez les patients mais aussi chez des apparentés non psychotiques (Levy et al., 1994; O'Driscoll and Callahan, 2008; Franco et al., 2014; Calkins et al., 2008). Dans la méta-analyse de Calkins (2008), la poursuite, les saccades oculaires et les paradigmes de fixation sont signalés comme plusieurs endophénotypes candidats. Il a été montré que le gain et le taux d'erreurs aux saccades mémorisées (saccades faites vers une cible mémorisée auparavant), les saccades intrusives dans la fixation, les erreurs aux antisaccades (saccades faites dans la direction opposée à la cible) et le gain à la poursuite en « boucle fermée » distinguaient le mieux les apparentés sains de patients avec schizophrénie des sujets contrôles. En ce qui concerne les sujets à haut risque de développer une psychose, au jour d'aujourd'hui seulement deux études ont été entreprises: la première explorant des UHR avec un paradigme d'antisaccades retrouve plus d'erreurs en comparaison aux sujets contrôles (Nieman et al., 2007); la seconde, qui explore une tâche de poursuite et retrouve un taux élevé de catch-up saccades et un gain comparable à celui des sujets sains (Van Tricht et al. 2010).

Ce travail de recherche va porter sur l'étude de certains marqueurs oculomoteurs dans différentes populations présentant des degrés variables de vulnérabilité au spectre de la schizophrénie, à savoir

des patients avec schizophrénie qui seront comparés à des sujets sains, des apparentés non psychotiques de personnes avec schizophrénie, des sujets jeunes à haut risque de développer une psychose.

1.7 SIGNES NEUROLOGIQUES MINEURS : DÉFINITION

Parmi d'autres marqueurs de vulnérabilité ou endophénotypes, les signes neurologiques mineurs (SNM) ont été proposés comme des marqueurs particulièrement intéressants par leur sensibilité et leur spécificité dans la schizophrénie (Krebs et Mouchet, 2007). Ils correspondent à une variété de déficits sensori-moteurs subtils, comme par exemple un manque discret de coordination motrice, des réflexes primitifs, des difficultés à maintenir l'équilibre dans le séquençage moteur et une maladresse motrice.

Les SNM n'ont pas de substratum cérébral spécifique (Chen, et al. 1995). Dans la littérature, il existe plusieurs échelles permettant la classification des SNM. Parmi elles, l'échelle NES (Neurological Examination Scale) développée par Buchanan et Heinrichs, en 1989, l'échelle d'Heidelberg (Schroder, Niethammer et al. 1991) et l'échelle des SNM, développée par Krebs et collaborateurs en 2000, qui a été utilisée dans ce travail de recherche (voir méthodologie et annexe).

1.7.1 Signes Neurologiques Mineurs, marqueurs endophénotypiques de la schizophrénie

Si la présence de SNM dans la population générale concerne 5% des sujets (Bombin et al., 2005), dans une récente méta-analyse il a été montré que 73% des sujets avec schizophrénie se distinguent des contrôles, et ceci dès l'enfance (Chan et al., 2010). Cette observation est un argument pour leur origine neurodéveloppementale (Krebs et Mouchet, 2007). En outre, ils sont définis comme un marqueur stable au cours du temps (Chan et Gottesman, 2008). Chan et collègues (2010) montrent que les SNM sont indépendants du traitement et du niveau des études. Ils ont été retrouvés chez des patients vierge de tout traitement antipsychotique (Krebs et Mouchet, 2007). En outre, l'âge, la durée de la maladie ou la latéralité n'ont que peu d'influence. Krebs et Mouchet (2007) ainsi que Bombin et al. (2005) ont montré que les SNM sont associés aux troubles cognitifs présents dans la pathologie, en particulier aux déficits attentionnels, de la mémoire de travail et de résolution de problèmes. Ils sont aussi retrouvés chez des apparentés sains de patients avec schizophrénie et liés à

une vulnérabilité génétique (Krebs et Mouchet, 2007) ce qui leur donne la valeur de marqueurs endophénotypiques.

On ne peut déterminer des régions cérébrales spécifiques expliquant la présence des SNM. Dans la littérature, les SNM ont été retrouvés associés aux aires préfrontales, au cervelet et aux aires pariétales (Bombin et al., 2005). Chez des patients ayant fait un premier épisode psychotique, la présence de SNM était corrélée à une diminution de matière grise dans les lobes frontal et temporal (Dazzan et al., 2004), ainsi qu'au niveau du cervelet (Hirjak et al., 2015). Dans une étude longitudinale (d'une durée de 12 mois) chez des sujets à haut risque de développer une psychose, Mittal et al. (2014) ont analysé les changements de la matière blanche. Ces auteurs ont observé une diminution de l'anisotropie fractionnaire cérébelleuse-thalamique chez les sujets UHR, ainsi qu'une augmentation des SNM en comparaison aux sujets contrôles. Ils ont en outre suggéré que les SNM pourraient aider dans la détection des patients vulnérables à la psychose, en étant un marqueur de l'évolution de l'intégrité du tractus cérébelleux-thalamique. Récemment, dans une étude conduite par Gay et al. (2013), l'importance de SNM a été trouvée corrélée à une réduction des phénomènes de sulcation bilatérale dans les cortex préfrontaux dorsolatéraux et dans le cortex frontal médian gauche. Pris dans leur ensemble, ces résultats permettent de distinguer les patients selon l'importance de la charge neurodéveloppementale (Gay, 2010).

À RETENIR

La schizophrénie représente un trouble mental qui touche environ 1% de la population mondiale et qui représente l'une des principales causes de handicap psychique.

Suivant le modèle neurodéveloppemental, elle correspond à la réponse comportementale d'une aberration qui a eu lieu pendant le processus développemental, présente bien avant l'éclosion du trouble et causée par une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques.

Le modèle le plus répandu aujourd'hui est celui d'une transmission polygénique multifactorielle selon laquelle plusieurs gènes se combinant aux facteurs de risque environnementaux permettent au phénotype de s'exprimer.

Afin de prévenir l'apparition du trouble et de réduire les dommages associés à l'évolution de la maladie, différents biomarqueurs et endophénotypes ont été identifiés dans le champ de la neuropsychologie, de la neuro-imagerie, de la neurophysiologie. En particulier, des caractéristiques motrices comme les mouvements oculaires et les signes neurologiques mineurs ont été détectés en lien avec la vulnérabilité à la psychose.

Depuis, plusieurs outils se sont développés avec l'objectif de détecter précocement des sujets dits à « haut risque » ou à « ultra haut risque » d'un trouble psychotique.

CHAPITRE II. LES MOUVEMENTS OCULAIRES

Diefendorf et Dodge, en 1908, ont été les premiers à mesurer les mouvements oculaires auprès de patients ayant des pathologies psychiatriques en postulant que l'analyse des mouvements des yeux représente un outil objectif du fonctionnement quotidien. L'appareil utilisé, nommé photochronographe, consistait à placer un rayon de lumière sur la cornée et à photographier les mouvements de réflexion. Ils firent passer des tâches de poursuite oculaire et des saccades réflexes.

Les saccades oculaires, les fixations ainsi que les poursuites seront décrites plus en détail dans les chapitres qui suivent (p. 50).

SACCADES OCULAIRES, FIXATIONS ET POURSUITES : QUELQUES DÉFINITIONS

Les animaux dotés de fovéa ont développé la compétence de pouvoir diriger leur regard en l'absence des mouvements de la tête. Grâce à la fovéa, il est donc devenu nécessaire d'amener cette aire de la rétine centrale où l'acuité visuelle est maximale, vers l'objet d'intérêt pendant la mise en place d'une recherche visuelle. Ces mouvements oculaires rapides sont appelés saccades. Les saccades peuvent être déclenchées dans des conditions très différentes, allant des saccades réflexes (dirigées vers un stimulus menaçant, par exemple) aux saccades volontaires (dirigées vers l'emplacement mémorisé d'une cible présentée précédemment). Ces différents contextes déclencheurs correspondent à des processus décisionnels différents qui se traduisent, sur un plan comportemental, par la participation de différentes aires cérébrales avec des temps de réactions divers appelés latences. La latence est, chez le sujet sain adulte, d'environ 200 ms (Fischer et Weber, 1993). Ce délai peut être expliqué par la mise en place des processus neuronaux au niveau de la rétine, du cortex cérébral, du colliculus supérieur et du cervelet (Leigh & Zee, 2015).

Les saccades se caractérisent par différents paramètres :

Latence : c'est le temps de réaction nécessaire à la réalisation de la saccade, c'est-à-dire l'intervalle de temps passé entre la présentation du stimulus et la mise en place du mouvement des yeux (voir Figure 1). Généralement, la latence est déterminée quand la vitesse des yeux dépasse le seuil de 30°/sec. La latence diminue entre l'enfance et l'adolescence, spécifiquement autour de 14-15 ans, car les structures corticales contrôlant la latence de la saccade évoluent jusqu'à l'adolescence (Luna et al., 2008). Normalement, les saccades ont une latence de 200-250 ms, mais il peut y avoir des saccades anticipées (< 80 ms), c'est-à-dire faites avant l'apparition de la cible et des saccades avec une latence comprise entre 80 et 130 ms. Ces dernières sont définies comme « express saccades », avec une latence généralement très courte et une intervention plus limitée des aires corticales. Elles sont déclenchées via le Colliculus Supérieur (SC) (Dorris et al., 1997).

Précision de la saccade oculaire: la précision d'une saccade est mesurée par le gain, rapport entre l'amplitude de la saccade et celle de la cible ; par conséquent si la saccade est précise, cette valeur doit être proche de 1 (Leigh and Zee, 2015) (voir Figure 1).

Vitesse et durée : la vitesse d'une saccade peut atteindre 500°/s et généralement ne dépasse pas 100 ms en durée. Ce temps est nécessaire pour que le système visuel transforme une information visuelle en commande motrice (Leigh and Zee, 2015) (voir Figure 1).



Figure 1. Figure générique d'une saccade avec ses principaux paramètres : Initiation, Vitesse et Précision. Extrait www.eyebraintpedia.com

Il a été montré qu'il existe une relation entre la vitesse maximale, la durée et l'amplitude. En effet plus l'amplitude de la saccade est grande, plus sa vitesse maximale est grande ; de même, plus l'amplitude de la saccade s'accroît et plus sa durée est longue (Dodge and Cline, 1901). Cette corrélation définit la séquence principale ou « *main sequence* » par analogie à la relation que les astronomes définissent entre la luminosité d'une étoile et sa température (Bahill et al., 1975) (Voir Figure 2). Une relation linéaire a donc été montrée entre les saccades inférieures à 20° d'amplitude et leur vitesse maximale, selon laquelle au-delà de 20° d'amplitude la vitesse maximale de la saccade montre une saturation progressive avec des valeurs de vitesse asymptotiques de 500°/s.

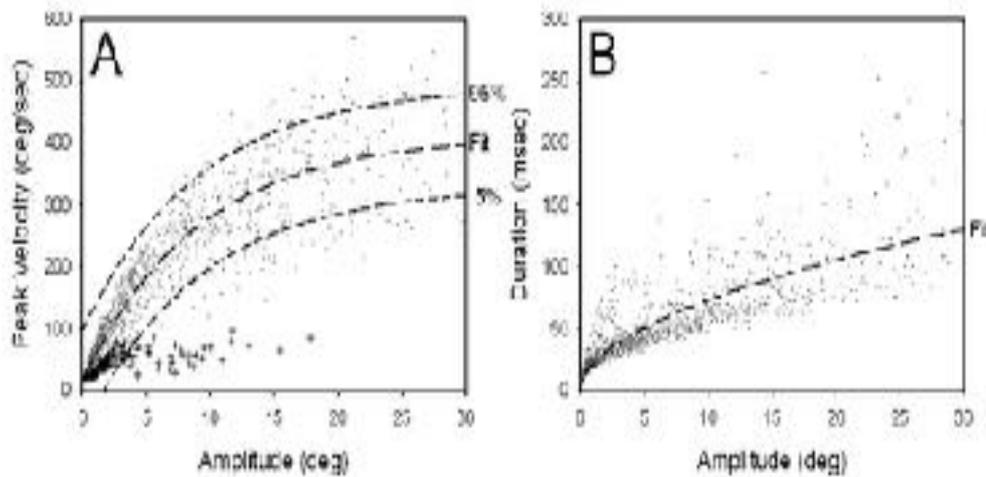


Figure 2. Propriétés dynamiques d'une saccade. Corrélation entre le pic de la vitesse et l'amplitude des saccades (A) et entre la durée et l'amplitude des saccades (B). Extrait de Leigh and Zee, (2015).

Les saccades peuvent être déclenchées de manières très diverses, ce qui nous amène à en définir différents types :

Les **saccades réflexes**, nommées aussi saccades exogènes, sont les saccades faites vers un stimulus (visuel, tactile ou auditif) qui survient soudainement dans l'environnement. À l'inverse, les **saccades volontaires** correspondent aux saccades déclenchées par la volonté du sujet, elles sont aussi appelées saccades endogènes (p. ex. les saccades faites pendant la lecture). Parmi les saccades volontaires que l'on peut créer en laboratoire on distingue : les **antisaccades** (voir Figure 3) et les **saccades mémorisées** (voir Figure 4). Les premières correspondent à des saccades faites dans la direction opposée à la cible, les secondes à des saccades réalisées dans la direction où un stimulus détecté préalablement a été mémorisé. Dans ce dernier cas, la saccade s'opère en l'absence de stimulus.

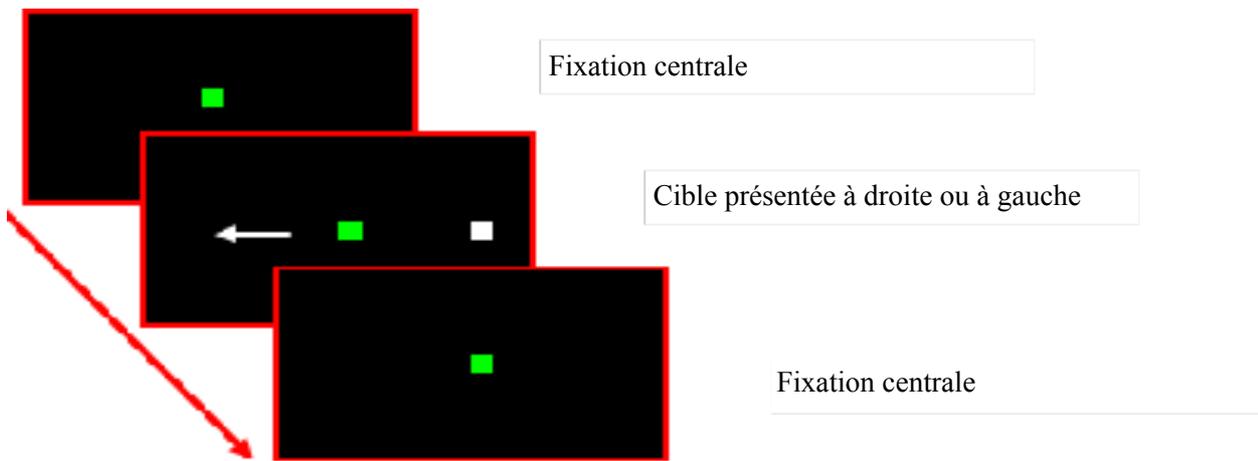


Figure 3. Paradigme d'une antisaccade

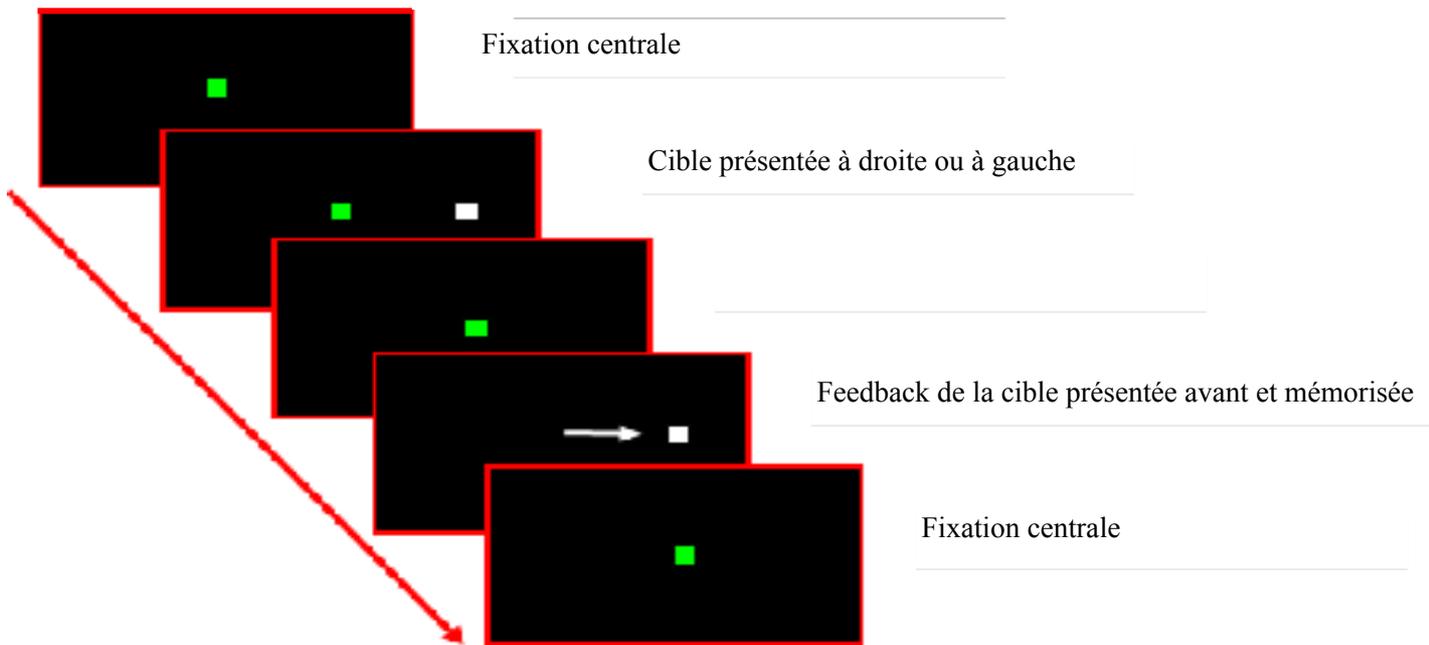


Figure 4. Paradigme d'une saccade mémorisée

En laboratoire, il est possible de simuler des saccades avec des latences plus ou moins courtes (par exemple au moyen des conditions « gap » et « overlap »).

La condition « gap » (voir Figure 5) correspond à l'insertion d'un délai de 200 ms entre la disparition du point central de fixation et l'apparition de la cible périphérique. Lors de ce paradigme, il a été montré que les sujets font plus d'« express saccades », c'est-à-dire des saccades avec une latence réduite, comprise entre 80 et 130 ms. La disparition du point central libère l'activité du système visuel de fixation en créant un désengagement attentionnel qui induit le système saccadique à répondre plus aisément aux nouveaux stimuli (Hutton, 2008).

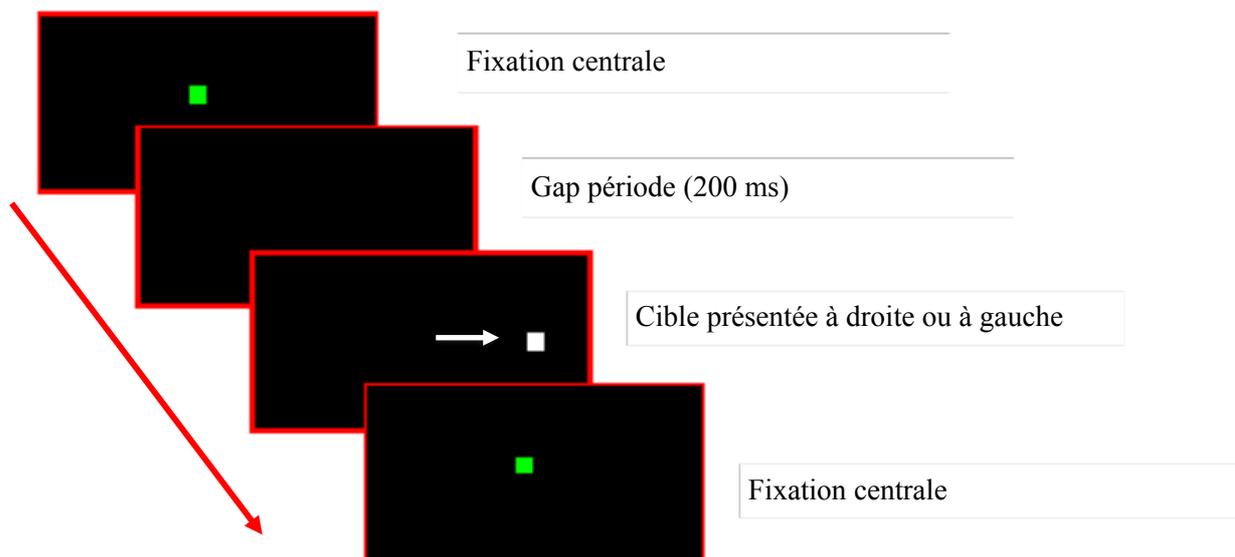


Figure 5. Condition « gap » lors d'une saccade réflexe

Dans la condition « overlap » (voir Figure 6), la cible de fixation centrale reste allumée pendant et après l'apparition de la cible périphérique. Contrairement au paradigme « gap », dans cette condi-

tion, une augmentation de la latence est enregistrée car le sujet met en place un processus de désengagement de son attention visuelle et du système de fixation afin de pouvoir s'orienter vers la nouvelle cible périphérique. Ce paradigme induit des saccades avec latence allongée, reflétant trois opérations : l'engagement attentionnel avec fixation du regard vers le point de fixation, le désengagement de ce point, et la réorientation vers le nouveau stimulus lumineux.

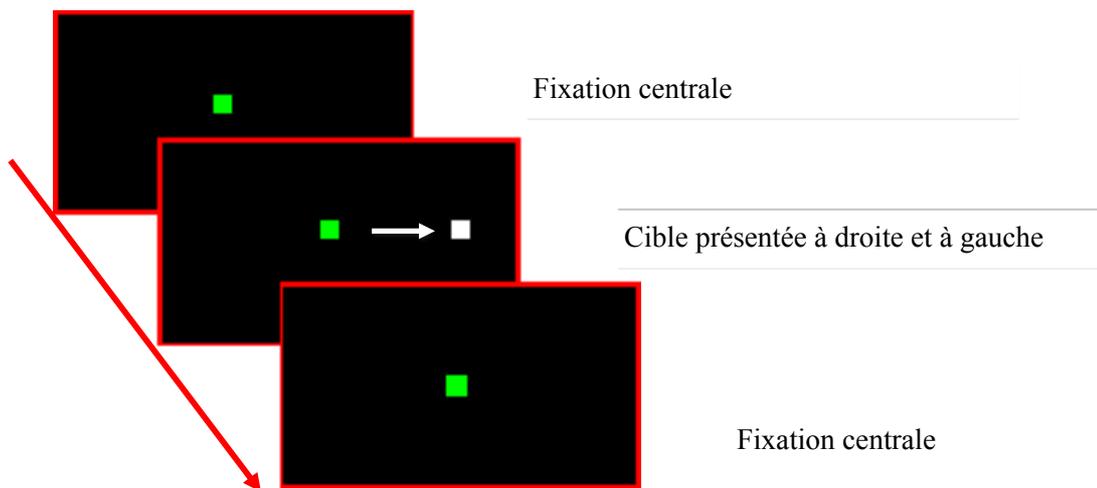


Figure 6. Condition « overlap » lors d'une saccade réflexe

Fixation

La fixation visuelle consiste à maintenir l'objet d'intérêt sur la fovéa d'une manière stable. Sa durée est d'environ 200 à 250 ms, période nécessaire au sujet pour pouvoir extraire l'information visuelle de l'objet qu'il est en train de regarder (voir Figure 7) (Leight & Zee, 2015). Cependant des différences de durée peuvent être observées selon le contexte (lecture, exploration visuelle..). Des mouvements oculaires involontaires ont lieu lors de la fixation visuelle. Il existe trois mouvements principaux : un tremblement, des micro- saccades et une dérive visuelle (Casteau, 2012). Leurs rôles respectifs dans la fixation visuelle sont encore assez mal compris. Ces mouvements oculaires ont une amplitude de l'ordre du dixième de degré. Ainsi, ils ne sont pas perceptibles avec des appareils classiques de mesure des mouvements oculaires (eye tracker).

En ce qui concerne les paramètres qui sont analysés afin d'évaluer la qualité de la fixation, le nombre de saccades intrusives qui survient pendant la tâche est un bon indicateur de stabilité de la fixation.

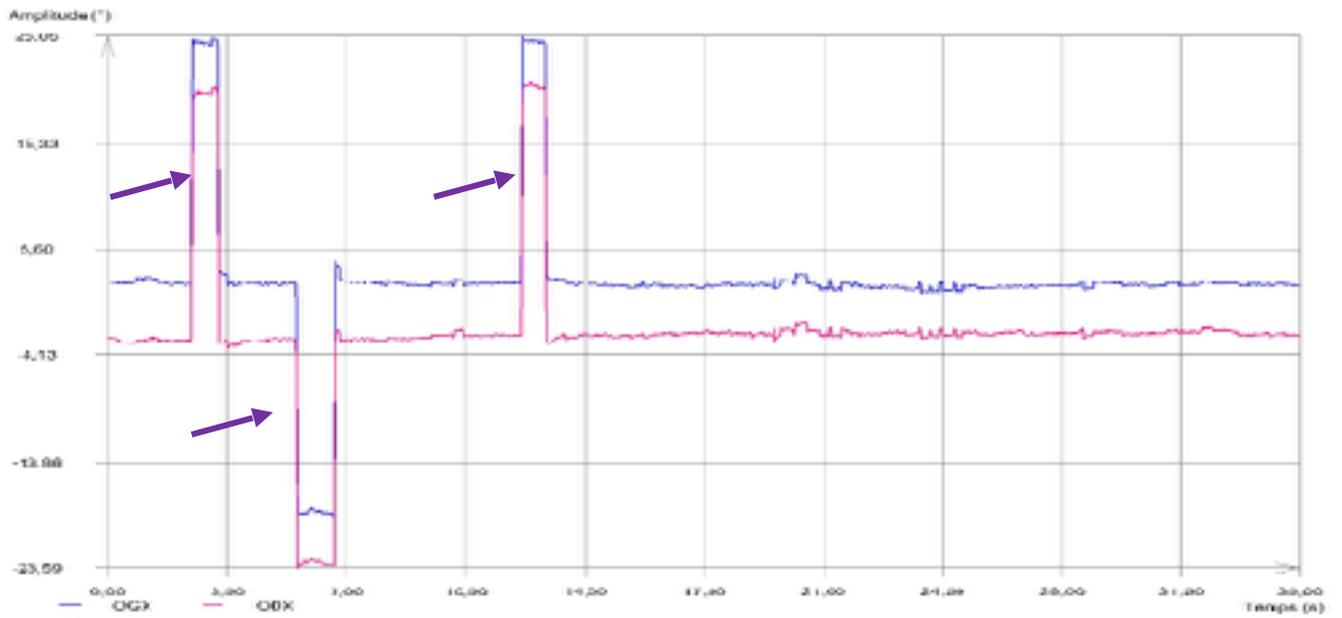


Figure 7. Exemple d'une fixation enregistrée avec l'eye tracker (les 2 yeux en bleu et en rouge sont distancés en vertical pour faciliter l'analyse). Les flèches violettes indiquent des saccades intrusives, donc des saccades ayant une amplitude supérieure à 2°

Poursuite

Les poursuites visuelles (voir Figure 8) correspondent à des mouvements oculaires permettant le maintien d'une cible en mouvement lent (jusqu'à 30-40°/s). Le système de poursuite fonctionne avec le système saccadique. Les deux utilisent conjointement les informations visuelles afin d'élaborer une réponse motrice adaptée (Barnes, 2008).

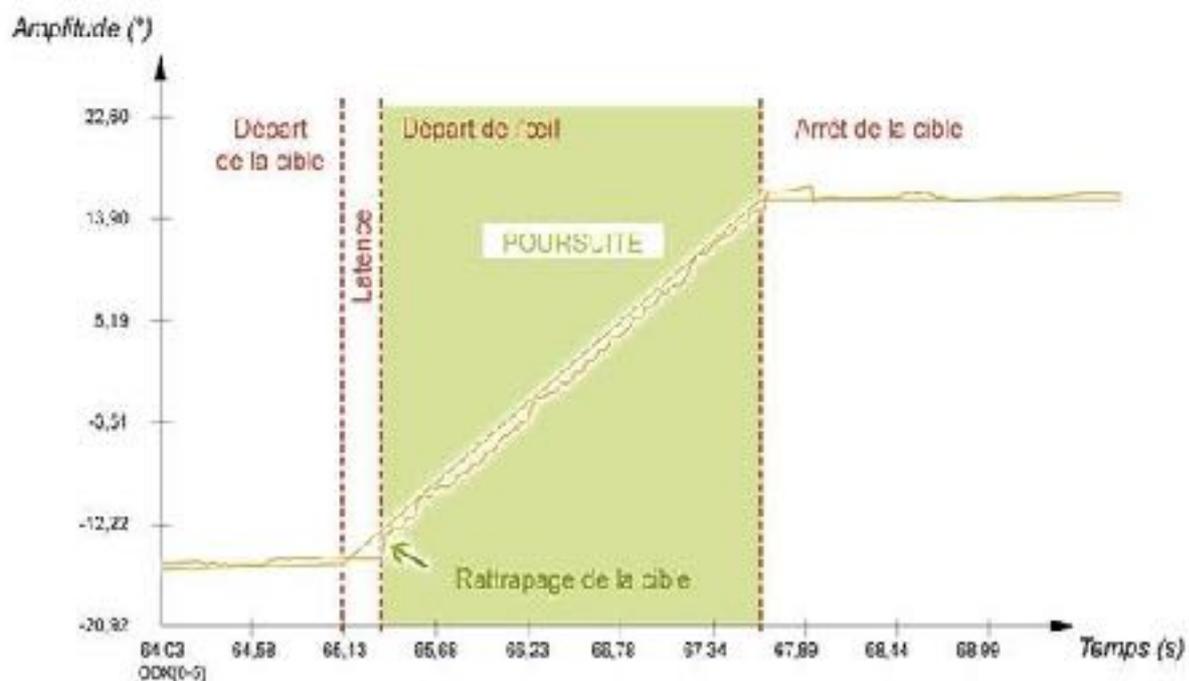


Figure 8. Exemple d'une poursuite visuelle. La poursuite est composée de trois phases : initiation, état d'équilibre (ou poursuite) et arrêt (extrait de www.eyebrianpedia.com)

La poursuite se décompose en trois phases: une phase d'initiation, une phase de poursuite et une phase d'arrêt de la poursuite (voir Figure 8). Les deux premières phases sont les plus intéressantes à analyser, surtout la deuxième pendant laquelle on mesure le nombre de catch-up saccades ou saccades de rattrapage (lorsque l'œil n'arrive plus à suivre la cible) et des saccades intrusives (quand l'œil arrive à bien suivre la cible, mais il y a une altération du contrôle saccadique). Pendant ces deux premières phases on retrouve une partie initiale dite en «boucle ouverte» car les caractéris-

tiques de la cible ne modifient pas le comportement de la poursuite. Pendant cette partie initiale, d'une durée d'environ 100 ms, aucune rétroaction de la part de la rétine influence la réponse motrice, car le temps nécessaire afin que l'information de la rétine puisse aller au tronc cérébral est d'environ 100 ms.

Ensuite, après ces 100 ms, les structures pertinentes reçoivent des inputs de la part de la rétine concernant la vitesse et l'erreur de position. C'est donc à ce stade qu'on retrouve une deuxième partie dite « en boucle fermée » au cours de laquelle les caractéristiques de la cible influencent les mouvements des yeux afin que la vitesse de ceux-ci soit égale à la vitesse de la cible et la phase de maintenance de la poursuite commence (Robinson, 1965).

Parmi d'autres paramètres le gain, c'est-à-dire la relation entre la vitesse de l'œil et la vitesse de la cible, est aussi analysé. Si sa valeur est autour de 1 cela signifie que la correspondance entre la cible et l'œil est parfaite. Les saccades de rattrapage (ou catch-up saccades) interviennent lorsque cette correspondance est altérée.

2.1 NEUROPHYSIOLOGIE DES MOUVEMENTS OCULAIRES

Le système visuel est un système assez complexe qui fait intervenir plusieurs organes. Le traitement de l'information est initié au niveau de la rétine qui constitue l'organe sensoriel à travers lequel les informations visuelles transitent afin que le cerveau puisse les traiter. Dans la rétine, des cellules appelées photorécepteurs transforment l'intensité lumineuse en influx nerveux. Ce dernier est ensuite transmis aux cellules bipolaires (situées dans la couche nucléaire interne de la rétine) puis aux cellules ganglionnaires (situées dans la couche ganglionnaire) qui forment avec leurs axones le nerf optique. Ce sont ces dernières qui permettent le passage des influx nerveux au cerveau à travers le corps genouillé latéral, en passant par le tractus optique, après avoir traversé le chiasma optique (Voir Figure 9).

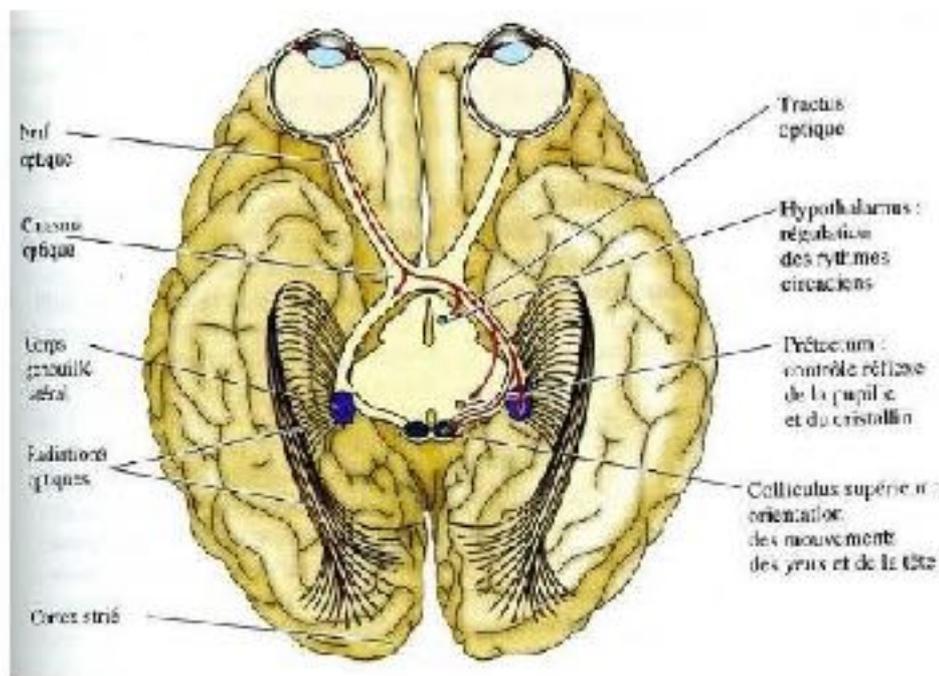


Figure 9. Représentation des voies empruntées par les axones des cellules ganglionnaires (Purves et al., 2005).

Le corps genouillé latéral représente le relais principal permettant aux influx d'arriver au cortex visuel primaire (V1). Une fois arrivées au V1, les informations visuelles transitent par l'aire V2 où

au-delà de celle-ci, elles seront séparées en deux voies distinctes: la voie ventrale (*la voie du quoi?*) où les aspects liés à la forme et à la couleur sont traités afin que le processus de reconnaissance de l'objet soit mis en place, et la voie dorsale (*la voie du où?*) dans laquelle l'analyse de la position et du mouvement des informations permettra aux mouvements oculaires de se diriger vers les objets présentés.

C'est donc dans l'aire V1 que des projections sont réalisées vers les aires corticales et sous-corticales. Les mouvements oculaires c'est-à-dire les saccades, les poursuites et les fixations reposent sur un réseau neural très précis qui sera décrit ci-après.

2.1.1 LES CIRCUITS CORTICAUX DES MOUVEMENTS DES SACCADÉS ET DES FIXATIONS

Les circuits responsables de la préparation des saccades et des fixations seront décrits ensemble car ils partagent le même réseau.

Les centres corticaux, jouant un rôle essentiel dans la mise en place d'une saccade et d'une fixation, se trouvent au niveau du lobe frontal et du lobe pariétal. Dans le **lobe frontal** sont impliqués les champs oculomoteurs frontaux, les champs oculomoteurs supplémentaires, le cortex préfrontal dorsolatéral et dans le **lobe pariétal** les champs oculomoteurs pariétaux. Ces structures, selon le type de mouvement oculaire requis, sont recrutées différemment (voir Figure 10).

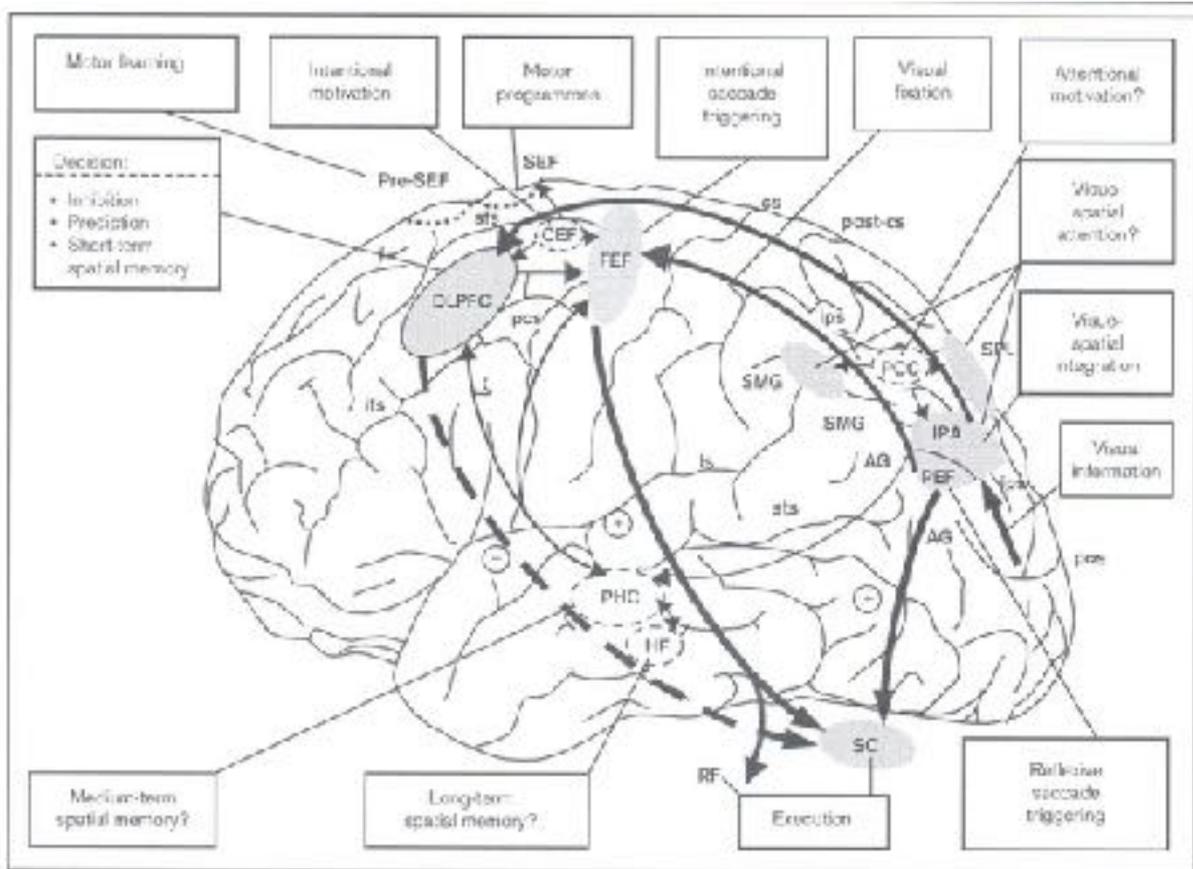


Figure 10: Circuits corticaux des mouvements des saccades. D'après Pierrot-Deseilligny (2004). SEF, champ oculomoteur supplémentaire; sfs, sulcus frontal supérieur; CEF, champ oculomoteur cingulaire; cs, sulcus central; DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral; pcs, sulcus précentral; FEF, champ oculomoteur frontal; ips, sulcus intrapariétal; ifs, sulcus frontal inférieur; SMG, gyrus supramarginal; PCC, cortex cingulaire postérieur; SPL, lobe pariétal postérieur; IPA, aires intrapariétales; ls, sulcus latéral; AG, gyrus angulaire; PEF, champ oculomoteur postérieur; sts, sulcus supérieur temporel; pos, sulcus pariéto-occipital; PHC, cortex parahippocampique; HF, formation hippocampique; SC, colliculus supérieur; RF, formation réticulaire

2.1.1.1 Le champ visuel frontal (Frontal Eye Field, FEF)

Grâce aux stimulations du cortex cortical prémoteur décrites par Ferrier en 1874, il a été possible de localiser chez les primates différentes aires cérébrales qui jouent un rôle décisif dans le processus de mise en place des saccades volontaires, ainsi que dans le contrôle de la fixation, en particulier dans l'aire 8 de Brodmann.

Chez l'homme, la plus importante de ces différentes aires correspond au champ visuel frontal (Frontal Eye Field, FEF). Cette aire cérébrale se trouve dans les portions antérieures du sulcus précentral, proche de l'intersection avec le sulcus frontal supérieur (Lobel et al., 2001). D'autres aires ont été détectées pour la réalisation des saccades volontaires et de fixations: le champ visuel supplémentaire (Supplementary Eye Field, SEF), le cortex dorsolatéral préfrontal (DorsoLateral Prefrontal Cortex, DLPC) et le champ visuel pariétal (Parietal Eye Field, PEF) que nous décrirons plus en détail dans les sous-chapitres suivants.

Le champ visuel frontal (FEF) se caractérise par la présence de neurones présaccadiques qui montrent une activité réduite lorsqu'il s'agit de saccades spontanées et une activité augmentée quand les saccades deviennent volitionnelles (Bruce et Golberg, 1985).

Rivaud et collègues, en 1994, en enregistrant les mouvements oculaires chez trois patients ayant une lésion au FEF dans l'hémisphère cérébral gauche, ont montré une latence allongée seulement dans les tâches oculaires comportant des saccades volontaires (condition Overlap paradigme d'Antisaccade). Cette étude confirme donc l'implication du FEF dans le processus de programmation de ces saccades volontaires, à la différence des saccades réflexes qui sont plus dépendantes du PEF (Pierrot-Deseilligny et al. 2004). Les neurones du FEF s'activent aussi pendant la tâche de saccades mémorisées (Friedman et al., 1997, Umeno et al., 2001). Il a été justement montré chez l'homme que les sujets ayant des lésions au FEF montrent plus d'erreurs dans cette tâche (Ploner et al., 1999). En outre, Lee et Ahn, en 2013 ont montré que les neurones visuels du FEF augmentent

leur activité pendant la période de mémorisation lorsqu' une tâche de saccades mémorisées est en cours.

D'autres études ont montré que le FEF joue un rôle fondamental dans la suppression des saccades involontaires. En 1997, Burman et Bruce, en évaluant les effets des microstimulations du FEF chez l'animal pendant la passation des pro-anti et saccades mémorisées, ont montré que, lorsqu'on stimulait la partie ventro-laterale du FEF, la suppression des saccades involontaires était maximale par rapport à d'autres zones du FEF.

Hesegawa et collègues (2004), en enregistrant l'activité neuronale du cortex préfrontal chez les primates pendant une tâche de saccades mémorisées et une tâche de fixation, ont trouvé deux mécanismes neuronaux distincts: l'un lié à la mise en place de la saccade et l'autre en lien avec le maintien de la fixation. Plus récemment, Izawa et Suzuki (2014) ont identifié que, durant une période de fixation, l'activité des neurones du FEF était augmentée.

Guitton et collaborateurs (1985) ont comparé la performance des pro et antisaccades chez des patients ayant des lésions du lobe frontal, d'autres ayant des lésions du lobe temporal et des sujets contrôles. Ils ont montré que les patients frontolésés présentaient un nombre plus important de saccades intrusives par rapport aux autres groupes de sujets; ce qui suggère que le FEF est impliqué dans la suppression des saccades involontaires et dans le maintien de la fixation.

Le FEF a deux principales connections avec le Colliculus Supérieur : l'une directe, la voie fronto-tectale, et l'autre indirecte qui relie le FEF au tronc cérébral par le biais des ganglions de la base et de la substance noire (Stanton et al., 1988a; Stanton et al., 1988b). Le FEF reçoit des afférences de l'aire visuelle postérieure, du cortex pariétal postérieur, du champ oculomoteur pariétal, du FEF controlatéral, des champs oculomoteurs supplémentaires, du DLPF, du noyau dentelé du cervelet, du colliculus supérieur et du noyau thalamique inter-laminaire (Cavada et Goldman-Rakic, 1989).

2.1.1.2 Le champ oculomoteur supplémentaire (Supplementary Eye Field, SEF)

Le champ oculomoteur supplémentaire (SEF) se trouve dans la surface médiale du gyrus frontal supérieur, dans la partie supérieure du sulcus paracentral (Grosbras et al, 1999).

Le SEF, comme le FEF, contient des neurones présaccadiques qui déchargent avant la réalisation d'une saccade volontaire (Russo et al., 2000), mais aussi pendant la réalisation des saccades plus complexes. Ces neurones déchargent aussi pendant les tâches d'antisaccades (Schlag et al., 1984). Une étude chez des patients ayant des lésions du SEF a montré que cette aire est impliquée dans la mise en place des programmes moteurs incluant la saccade lorsque cela est combiné avec un mouvement corporel ou avec une séquence de plusieurs saccades (Pierrot-Deseilligny et al., 2003). Des études utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) ont aussi montré que la partie plus antérieure du SEF (le pré-SEF) est activée lorsqu'il y a une séquence de stimulations visuelles (apprentissage moteur), et que le SEF intervient juste avant la mise en place d'une séquence motrice (Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Gagnon et al., 2002).

En ce qui concerne les études faites chez l'animal, dans une étude électrophysiologique chez les primates il a été montré que les neurones du SEF s'activent pendant le processus de codage d'une séquence temporellement ordonnée des mouvements oculaires (Isoda et al., 2002). De plus, Coe et collègues en 2002, utilisant une tâche de saccades volontaires visuellement guidées, ont montré qu'un nombre plus élevé de neurones du SEF était actif par rapport aux neurones du FEF ou du champ visuel pariétal (PEF) et que cette activité a été enregistrée très tôt par rapport au déclenchement de la saccade. Le SEF semble donc être plus en lien avec les procédés moteurs de préparation des saccades. Bon et Lucchatti (1992) ont aussi montré qu'une tâche de fixation déclenche une activité importante de ces neurones. Le SEF projette ensuite vers le FEF, les cortex préfrontal, cingulaire, pariétal et temporal, le thalamus, le claustrum, le noyau caudé, le colliculus supérieur, le noyau réticulaire tegmental pontin et le noyau interstitiel du raphé. Il reçoit des efférences de la part

du FEF, des cortex préfrontal, cingulaire, pariétal et temporal, du thalamus et du claustrum (Schall et al., 1993).

2.1.1.3 Le cortex préfrontal dorsolatéral (DorsoLateral PreFrontal Cortex, DLPFC)

Le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), situé chez les primates dans le sillon central et chez l'homme à la surface dorso-latérale du lobe frontal au niveau du gyrus frontal moyen (correspondant à l'aire 46 de Brodmann-Leight & Zee, 2015), est impliqué dans les processus de mémoire spatiale à court terme ainsi que dans le contrôle volontaire des saccades et leur suppression (Pierrot-Deseilligny et al., 2003).

Chez l'homme, l'activation du DLPFC a été enregistrée pendant une tâche de saccades mémorisées (Leung et al., 2002 ; Sakai et al., 2002). Dans une étude utilisant la TMS, l'activation du DLPFC a été enregistrée durant le délai de mémorisation lorsque la mémoire spatiale est activée (Müri et al., 1996). De même, les études en fMRI ont confirmé l'activation du DLPFC dans les tâches où la mémoire spatiale est nécessaire (Leung et al., 2002 ; Sakai et al., 2002).

De plus, il a été montré que l'action de mémorisation du DLPFC est suivie par l'activation du cortex pariétal postérieur (PPC) qui contrôle la phase d'intégration sensorielle pendant les 300 premières millisecondes (Müri et al, 1996). Le DLPFC contribue aux mécanismes de mémoire spatiale, pendant les 20 premières secondes, mais ensuite d'autres mécanismes interviennent (Sakai et al., 2002).

La preuve de l'existence d'un substrat cérébral pour la mémoire spatiale à moyen terme vient d'études sur des patients ayant des lésions qui impliquent le cortex parahippocampique (ParaHippocampal Cortex, PHC) avec une acuité sévèrement diminuée des saccades mémorisées, lorsque le délai de mémorisation est supérieur à 30 secondes (Ploner et al., 2000).

Le DLPFC joue aussi un rôle important dans la préparation des saccades intentionnelles, à travers l'inhibition des saccades non désirées, pour maintenir l'information mémorisée (Pierrot-Deseilligny et al. 2003). Le DLPFC, comme le FEF, contribue aussi à la programmation des antisaccades. En effet, chez des patients ayant des lésions du DLPFC, le nombre d'erreurs aux antisaccades a été très élevé. En revanche, chez les patients ayant des lésions du FEF, le nombre d'erreurs aux antisaccades est normal mais une augmentation importante des valeurs des latences des antisaccades correctes est observée (Pierrot-Deseilligny et al. 2003). Il semblerait donc que le DLPFC soit impliqué dans l'inhibition des saccades erronées dans la tâche d'antisaccades et que le FEF soit plutôt impliqué dans le déclenchement des antisaccades correctes.

L'implication du DLPFC dans la suppression des mouvements oculaires non désirés vient des études réalisées chez l'animal. Dans une étude effectuée chez les primates, Johnston et Everling (2006) ont montré que, durant des tâches de prosaccade et d'antisaccade, les neurones du DLPFC envoient des signaux excitateurs aux neurones du pôle rostral du SC qui sont impliqués dans l'inhibition de saccades intrusives. D'autres études, en particulier sur des patients cérébrolésés, ont confirmé l'implication du DLPFC dans le processus d'inhibition de saccades. Gaymard et collègues (2003), en étudiant les mouvements saccadiques (prosaccades en condition gap et antisaccades en condition gap et overlap) chez une patiente avec une lésion dans la partie inférieure du SC, ont observé un nombre élevé de saccades intrusives pendant la tâche d'antisaccade, probablement dû à un déficit de la voie qui relie les influx inhibiteurs du DLPFC et la partie caudale du SC.

Le DLPFC reçoit des afférences du FEF, du SEF, du PPC, du cortex limbique, du thalamus et du pulvinar et projette vers le FEF, le SEF, le PPC, le cortex limbique, le noyau caudé, le putamen et le colliculus supérieur.

2.1.1.4 Le cortex pariétal

Le cortex pariétal influence le contrôle des saccades à travers deux voies principales : le cortex pariétal postérieur qui joue un rôle principal dans le déplacement de l'attention visuelle et le champ visuel pariétal ou Parietal Eye Field (PEF) qui est directement impliqué dans la programmation de la saccade envers des stimuli visuels.

2.1.1.5 Le rôle du cortex pariétal postérieur (Posterior Parietal Cortex, PPC)

Des études électrophysiologiques ont montré que chez le singe l'aire 7a du lobe pariétal inférieur contient des neurones qui répondent aux stimuli visuels (Barash et al., 1991). De plus, il semble que dans la partie postérieure du lobe pariétal les neurones soient impliqués dans la représentation des localisations visuelles pendant la recherche visuelle ainsi que dans le maintien en mémoire de l'emplacement de la cible (Lee et al., 2003). L'aire 7a projette sur le cortex préfrontal (PFC) et autour du sulcus. Dans une étude récente, Zhou et collègues (2016) ont enregistré l'activité neuronale du cortex pariétal postérieur chez des primates et ont montré la présence de deux types de neurones. Les neurones PPS (Pre et Post Saccadic neurons) et les neurones post saccadiques LPS (Late Post Saccadic response neurons). Si les neurones PPS représentent la position finale désirée de la saccade, les neurones LPS qui déchargent seulement 70 ms après l'achèvement de la saccade, représentent la position réelle finale de la saccade. Cette étude a montré que l'activité des neurones PPS est corrélée avec l'amplitude et l'erreur saccadique, ainsi qu'avec la probabilité d'exécuter une deuxième saccade.

Chez l'homme, il a été montré que, si une stimulation magnétique transcrânienne (TMS) de type excitatrice est appliquée à l'aire pariétale postérieure droite (plus précisément la partie postérieure du sulcus interpariétal et la partie supérieure du gyrus angulaire) pendant le délai de mémorisation, un déficit se reproduit pendant la tâche de saccades mémorisées suggérant une dominance du cortex droit pour les fonctions visuo-spatiales (Oyachi et al., 1995). Au niveau d'une tâche d'antisaccade, un retard de latence a été enregistré après une application en TMS du cortex pariétal postérieur de type excitatrice (Terao et al., 1998).

2.1.1.5 Le rôle du champ visuel pariétal (Parietal Eye Field, PEF)

En 1978, Robinson et collègues ont montré que chez les singes les neurones de la région 7a dans l'aire latérale intra-pariétale (LIP) (qui correspond au champ visuel pariétal), étaient impliqués non seulement dans la mise en place d'une simple commande motrice, mais aussi dans le processus de déclenchement de la saccade.

Dans les études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme, le PEF a été identifié dans la partie médiane de la moitié postérieure du sulcus intra-pariétal (IPS), adjacent latéralement à la partie antérieure du gyrus angulaire et à la partie postérieure du lobe pariétal supérieur (Leigh & Zee, 2015).

Les lésions de cette aire entraînent une latence prolongée des saccades visuellement guidées en condition « gap » ou « overlap » (Müri et al., 1997). D'autres études (Shimozaki et al., 2003) montrent aussi que des lésions du PEF amènent les sujets à avoir plus de difficultés à mémoriser l'emplacement de la cible, suggérant que cette aire est liée au processus de mémorisation.

Sakata et Kawano (1980), lors de la passation d'une tâche de fixation oculaire chez le singe, montrent une activation des neurones au niveau de l'aire 7a. Ben Hamed et Duhamel (2002) ont eu pour objectif d'évaluer la participation de l'aire LIP dans la fixation visuelle et les saccades mémorisées. Ces auteurs ont observé une croissance d'activité des neurones dans l'aire latérale intra-pariétale seulement lors de la passation de la tâche de la fixation mais pas lors de la tâche de saccades mémorisées. Fransson et al. (2014), dans une étude en fMRI conduite chez 24 sujets sains ont montré, durant une tâche de fixation, une activité cérébrale importante dans les régions cérébrales corticales médianes, en particulier dans le cortex pariétal postéro-médian et dans le cortex préfrontal médian. Le lobe pariétal semble donc impliqué aussi dans l'engagement et le désengagement de la fixation visuelle (Leigh and Zee, 2015).

Le PEF est bilatéralement connecté avec le champ visuel préfrontal (FEF) et avec le colliculus supérieur à travers la voie pariéto-tectale (Gaymard, 2012) et reçoit des afférences des aires visuelles primaires (Lynch et al., 1985).

2.2.1 LES CIRCUITS SOUS-CORTICAUX DES MOUVEMENTS DE SACCADÉ ET DE FIXATION

Le colliculus supérieur, le thalamus, les ganglions de la base et le cervelet représentent les principales structures sous-corticales impliquant les mouvements oculaires de saccades et de fixations.

2.1.1.1 Le Colliculus Supérieur (Superior Colliculus, SC)

Le Colliculus Supérieur (SC), situé dans la partie supérieure du tronc cérébral, correspond à une structure stratifiée qui se compose de sept couches différentes, dont les couches superficielles (SCs) qui sont plutôt visuelles et qui reçoivent des afférences directement de la rétine, du cortex visuel, ainsi que des lobes occipital, pariétal, temporal et frontal. Ses projections se situent à la fois sur le noyau géniculé latéro-dorsal, le noyau prégéniculé, le pulvinar latéral et inférieur et le prétegmentum (Munoz et Schall, 1997).

Les couches intermédiaires (SCi), qui sont préférentiellement motrices, reçoivent des inputs de plusieurs aires corticales : l'aire visuelle primaire, les régions visuelles extrastriées, le PPC, le cortex temporal, le SEF, le FEF ainsi que le PFC.

Les afférences sous-corticales comprennent les noyaux réticulaires et prégéniculés, le prétegmentum et d'autres structures du mésencéphale.

Les efférences ascendantes arrivent aux noyaux thalamiques, et celles descendantes terminent dans la substance noire réticulata ipsilatérale, la formation réticulaire mésencéphalique, le pont, la moelle épinière, la médulla et les structures pontines contralatérales (Gaymard, 2012) (voir figure 11 A).

Les SCi contiennent des neurones qui contrôlent la mise en place des saccades et des fixations.

Les neurones saccadiques se différencient entre les **build-up neurones** dont l'activité augmente progressivement pendant l'activité de préparation de la saccade et les **burst neurones** qui déchargent brutalement 20 ms avant le début de la saccade. Si les premiers sont en lien avec l'activité de préparation de la saccade, les seconds sont plutôt responsables du déclenchement de la saccade (Munoz et Schall, 1997). Ces neurones projettent hors du SC et il semble qu'ils constituent les extrêmes d'un même continuum, plutôt que deux types de cellules différentes (Munoz et Wurtz, 1995). Dans une condition « gap », il a été montré que l'activité des neurones build-up augmente lorsque la cible périphérique est présentée et que l'activité des burst neurones permet de déterminer l'amplitude de la saccade lorsque celle-ci est déclenchée (Krauzlis et al., 2005).

Les neurones de fixation se retrouvent surtout dans le pôle rostro-latéral du SC et ne participent pas seulement au maintien actif de la fixation (voir Figure 11 B), mais aussi à l'exécution des microsaccades et de la poursuite (Munoz et Schall, 1997).

La stimulation de cette « **zone de fixation** » (le pôle rostro-latéral) induit la suppression des mouvements de saccade (Gandhi et Keller, 1999) en envoyant une projection monosynaptique excitatrice aux neurones omnipauses de la formation réticulée qui inhibent les burst neurones (Büttner-Ennever et al., 1999). Munoz et Wurtz (1992), en utilisant des composés GABAergiques notamment le muscimol (qui augmente l'activité d'inhibition GABA et conduit à la réduction de l'activité des cellules du pôle rostro-latéral), ont montré, chez des primates, la réduction de la transmission neuronale des cellules rostrales. Suite à cette injection, les singes ont montré une grande difficulté dans la suppression de saccades et une fixation très instable. En 1995, les mêmes auteurs ont comparé l'activité des neurones du pôle rostral sur des primates en les comparant aux activités des burst neurones et build-up. Contrairement à ces derniers, il a été montré que l'intervention de cellules rostrales était plus importante lorsque la tâche de fixation était accomplie. Dans une autre étude en utilisant une condition « gap », l'augmentation du niveau d'activité des neurones du pôle rostral du SC lorsque la cible de fixation centrale était allumée, a confirmé la participation massive des neurones du pôle rostral du SC dans le système de fixation (Dorris et al., 1997).

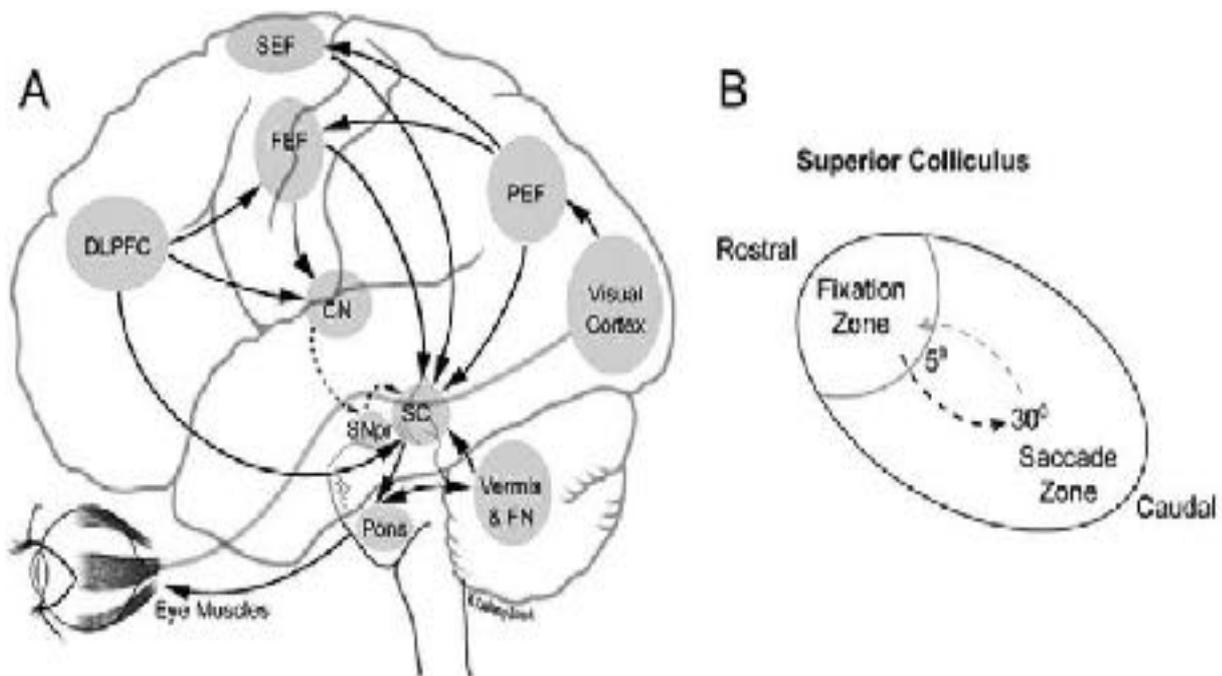


Figure 11. Vue latérale du cortex cérébral humain et des projections au Colliculus Supérieur (SC).

- A) Les différentes aires corticales et sous-corticales impliquées dans le contrôle oculomoteur, avec des voies excitatrices et inhibitrices représentées respectivement avec des lignes épaisses et brisées. Les voies excitatrices directes vers le SC proviennent du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), du champ oculomoteur frontal (FEF), du champ oculomoteur pariétal (PEF) et du champ oculomoteur supplémentaire (SEF). L'apport cortical indirect de la part du DLPFC et du FEF se fait par le noyau caudé (CN), qui inhibe la substantia nigra pars reticulata (SNpr) et qui, à son tour, inhibe le SC. Les connexions cerebelleuses et les connexions pontines au SC sont également affichées.
- B) Carte rétinotopique de SC gauche représentant des neurones de fixation dans la partie rostrale et des neurones des saccades dans la partie caudale. D'après Reilly et al. (2005)

2.1.1.2 Le thalamus

Plusieurs parties du thalamus sont impliquées dans la mise en place des mouvements de saccades et des fixations: les noyaux centraux de la lame médullaire interne, le noyau médiodorsal, le noyau ventrolatéral et le pulvinar (Leight and Zee, 2015).

Le thalamus via les neurones laminaires et du pulvinar participe à la mise en place de mouvements saccadiques ainsi que de fixations (Leight and Zee, 2015).

Chez le singe, la présence de neurones qui déchargent pendant la réalisation de saccades volontaires a été enregistrée dans la lame médullaire interne (Wyder et al., 2003). Toujours dans cette partie du thalamus, il a aussi été montré la présence d'une activité neuronale qui s'arrête durant la réalisation de la saccade et augmente pendant des périodes de fixation (Schlag et al., 1984). D'autres études chez l'homme confirment que le thalamus est impliqué dans la mise en place de saccades volontaires (Ettinger et al., 2008).

En ce qui concerne le pulvinar, il a été montré que, suite à l'injection de produits agonistes ou antagonistes GABA dans la partie médiane dorsale du pulvinar latéral, la capacité de l'animal de pouvoir déplacer son attention est altérée (Robinsons et Petersen, 1992). De surcroît, chez des sujets atteints de lésions du pulvinar, on rapporte une difficulté importante à désengager la fixation visuelle lorsqu'un changement d'attention doit être réalisé (Ogren et al., 1984).

2.1.1.3 Les ganglions de la base

Les ganglions de la base se composent de 5 noyaux : le striatum à la fois constitué par le noyau caudé et le putamen, les noyaux sous-thalamiques, le globulus palladium et la substance noire réticulée (Leigh and Zee , 2015).

Les ganglions de la base sont connectés directement au SC et reçoivent de nombreuses afférences de la part des structures corticales telles que le PEF, FEF et le DLPFC. Ils participent à la réalisation des mouvements oculaires saccadiques et de fixation.

Dans le détail, la Substance Noire réticulée (SNr) inhibe les burst neurones du SC. Par conséquent, pour qu'une saccade soit accomplie, le noyau caudé doit désinhiber la SNr (Leigh and Zee, 2015).

Les noyaux sous-thalamiques constituent aussi une voie importante à travers laquelle les champs oculaires corticaux peuvent influencer les mouvements oculaires. Le noyau caudé projette sur les noyaux sous-thalamiques et ces derniers envoient des projections excitatrices à la SNr (Nambu et al., 2002).

Pour résumer cette activité, dans les ganglions de la base on repère trois voies, dont deux inhibitrices, les voies caudo-nigrée et nigro-colliculaire et une excitatrice, la voie sous-thalamique nigrée.

C'est à travers ces voies que les ganglions de la base facilitent l'initiation des saccades volontaires, en particulier les saccades mémorisées et le maintien de la fixation.

2.1.1.4 Le cervelet

Le cervelet joue aussi un rôle essentiel dans la programmation et la réalisation de saccades et de la fixation (Leigh and Zee, 2015).

La projection principale des champs oculaires corticaux vers le cervelet se fait via les noyaux pontiques (Voogd et Barmack, 2006). En outre, plusieurs zones du tronc cérébral projettent au cervelet. Les parties du cervelet qui contribuent surtout dans la programmation des saccades sont le vermis dorsal et la partie caudale du noyau fastigial (Leigh and Zee, 2015) (voir figure 12).

Le vermis dorsal se compose des lobules VI et VII. Les cellules de Purkinje dans le vermis dorsal déchargent avant la réalisation de la saccade (Ohtsuka et Noda, 1995). Cette structure code le ~~60-~~ mouvement précis où une saccade doit s'arrêter sur la cible grâce aux feedback que le cervelet reçoit en

continu concernant la position et la vitesse de l'œil et du fait des copies afférentes des commandes motrices. Des lésions du vermis dorsal provoquent en effet une dysmétrie saccadique (Takagi et al., 1998). Par ailleurs des ablations pharmacologiques unilatérales engendrent une hypométrie ipsilatérale importante (Sato et al., 1992).

Le vermis dorsal projette ensuite à la partie caudale du noyau fastigial qui contient des neurones qui déchargent aussi avant la réalisation de la saccade. Les projections principales de la partie caudale du noyau fastigial sont faites vers les neurones omnipauses, les burst neurones inhibitoires et les burst neurones excitateurs dans la formation réticulée paramédiane pontine (PPRF : Paramedian Pontine Reticular Formation), responsable de la génération des saccades horizontales et le noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médial (Rostral Interstitial Nucleus of Medial Longitudinal Fasciculus, ri-MLF) responsable de la génération des saccades verticales.

La partie caudale du noyau fastigial augmente la vitesse de l'œil dans le sens de la saccade à son initiation pour ensuite aller dans le sens contraire afin de l'arrêter au moment où la cible doit être atteinte. Des lésions de la partie caudale du noyau fastigial provoquent une importante hypermétrie des saccades (Selhorst et al., 1976).

Quinet et Goffart (2015) ont étudié les effets des microstimulations sur la région oculomotrice fastigiale chez l'animal pendant la passation d'une tâche de prosaccades en condition gap. Ils observent une implication du cervelet dans le processus de contrôle de la fixation visuelle, grâce aux projections des noyaux fastigiés vers la partie rostrale du SC.

Picazio et al. (2016), pour étudier la participation du gyrus frontal inférieur, de l'aire supplémentaire pré-motrice et du cervelet dans la mise en place des mouvements oculaires, ont conduit une étude de TMS sur ces aires cérébrales auprès de patients sains lors d'une tâche visuelle (go/no go). Ils montrent l'existence d'une interaction entre l'activité du cervelet et du gyrus frontal inférieur pendant le processus inhibiteur. Les autres parties du cervelet (flocculus, paraflocculus, nodule et

uvula) sont impliquées plutôt dans la stabilisation du regard afin de fixer une cible ou par exemple lorsqu'il s'agit de conduire une poursuite lente.

Pour résumer, le cervelet joue un rôle fondamental dans le contrôle de la précision saccadique, y compris à la fois pour l'amplitude et la direction (Leigh et Zee, 2015).

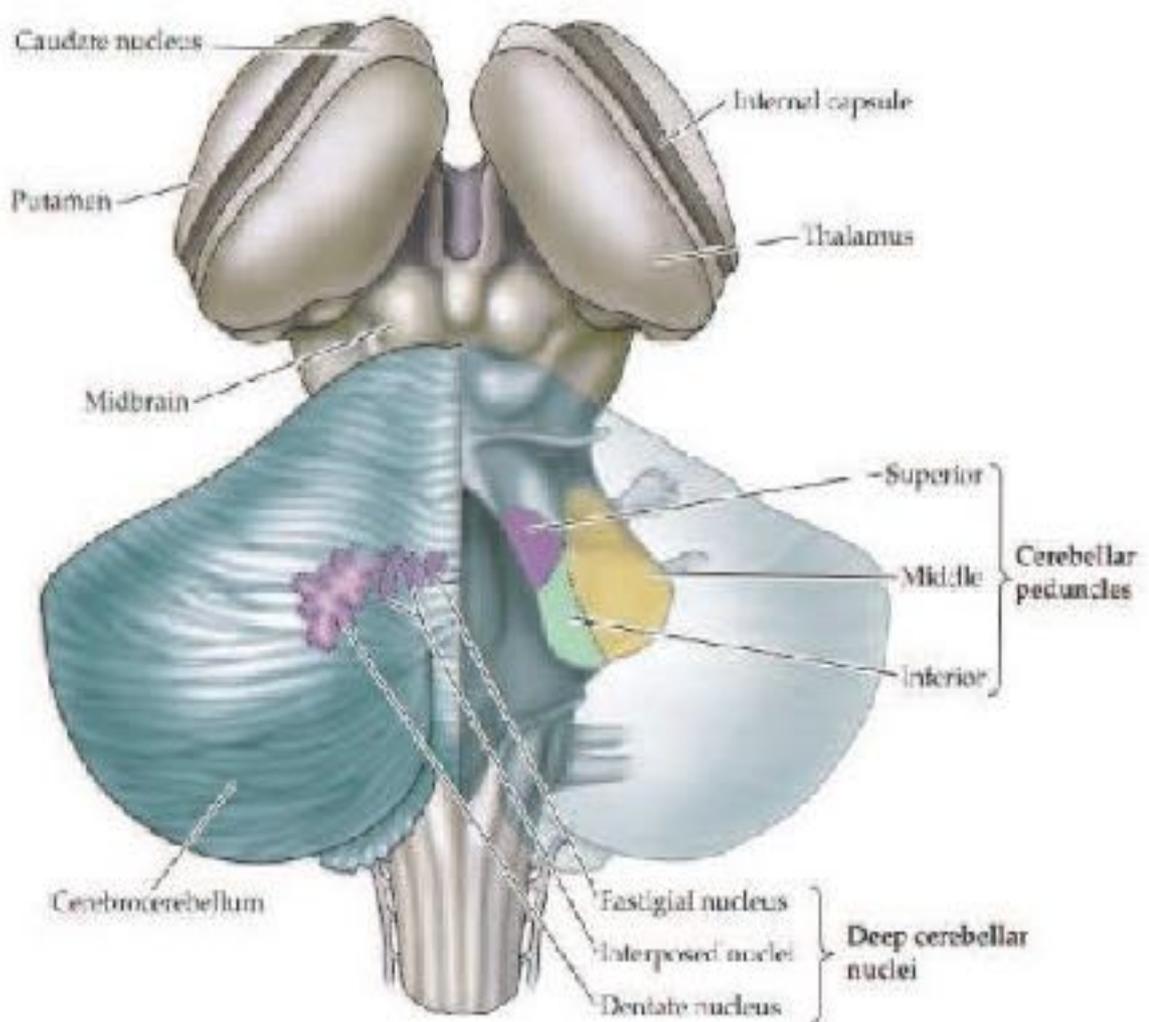


Figure 12. Illustration dorsale du cervelet avec la représentation des noyaux profonds, d'après Panouilleres (2011)

2.1.1.5 Le générateur de saccades et de la fixation dans le tronc cérébral

Dans le tronc cérébral, deux structures sont fondamentales pour la génération des mouvements saccadiques : la PPRF (Formation réticulée pontine paramédiane) qui joue un rôle fondamental dans la réalisation des saccades horizontales et la riMLF (Noyau interstitiel mistral du faisceau longitudinal médian) pour les saccades verticales (Leigh and Zee, 2015). Nous nous concentrerons particulièrement sur la PPRF puisque nous n'avons pas étudié les mouvements saccadiques verticaux.

La PPRF reçoit les informations de la part du SC, du FEF et du cervelet et projette surtout vers les noyaux du nerf abducens.

Dans cette aire cérébrale, plusieurs types de neurones sont considérés comme fondamentaux à la mise en place de mouvements saccadiques et de fixations. Rappelons en particulier l'activité des burst neurones et les omnipauses neurones. Parmi les burst neurones on distingue:

- **Les Excitatory Burst Neurons (EBN)** qui se trouvent au niveau de la PPRF et qui possèdent des synapses excitatrices avec les motoneurones du noyau abducens et les neurones toniques. Ces neurones sont les principaux responsables de l'activité excitatrice du signal phasique qui permet le déplacement des yeux. Les EBN comprennent les Short-Lead Burst Neurons ainsi que les Long-Lead Burst Neurons :
- **Les Short-Lead Burst Neurons (SLBN)** qui n'ont pas d'activité pendant les périodes de fixation, mais plutôt avant le début de la saccade. Leur activité est corrélée à l'amplitude et à la vitesse de la saccade
- **Les Long-Lead Burst Neurons (LLBN)** qui s'activent surtout au moment du déclenchement de la saccade. Ces neurones reçoivent des afférences des couches profondes du SC ainsi que des aires du cortex frontal. Ces neurones envoient un signal aux neurones omnipauses qui permettent l'arrêt de la saccade

- **Les Inhibitory Burst Neurons (IBN)** qui sont plutôt localisés au niveau de la formation réticulée bulbaire et qui déchargent sur les noyaux oculomoteurs controlatéraux afin d'éviter la réalisation des mouvements opposés à la saccade.

Les omnipauses neurones, situés dans le noyau interstitiel du raphé (partie caudale de la formation réticulée paramédiane) déchargent pendant les périodes de fixation. L'activité de ces neurones provient de la stimulation excitatrice des neurones de fixation du SC. De surcroît, ces neurones reçoivent d'autres afférences de la part du FEF et du SEF, ainsi que du cervelet (Büttner et al., 1999).

Le générateur saccadique (voir Figure 13) envoie donc des informations aux motoneurones afin qu'une saccade soit produite, et au cervelet qui joue un rôle de contrôle et de modulation de la saccade (Leigh and Zee, 2015).

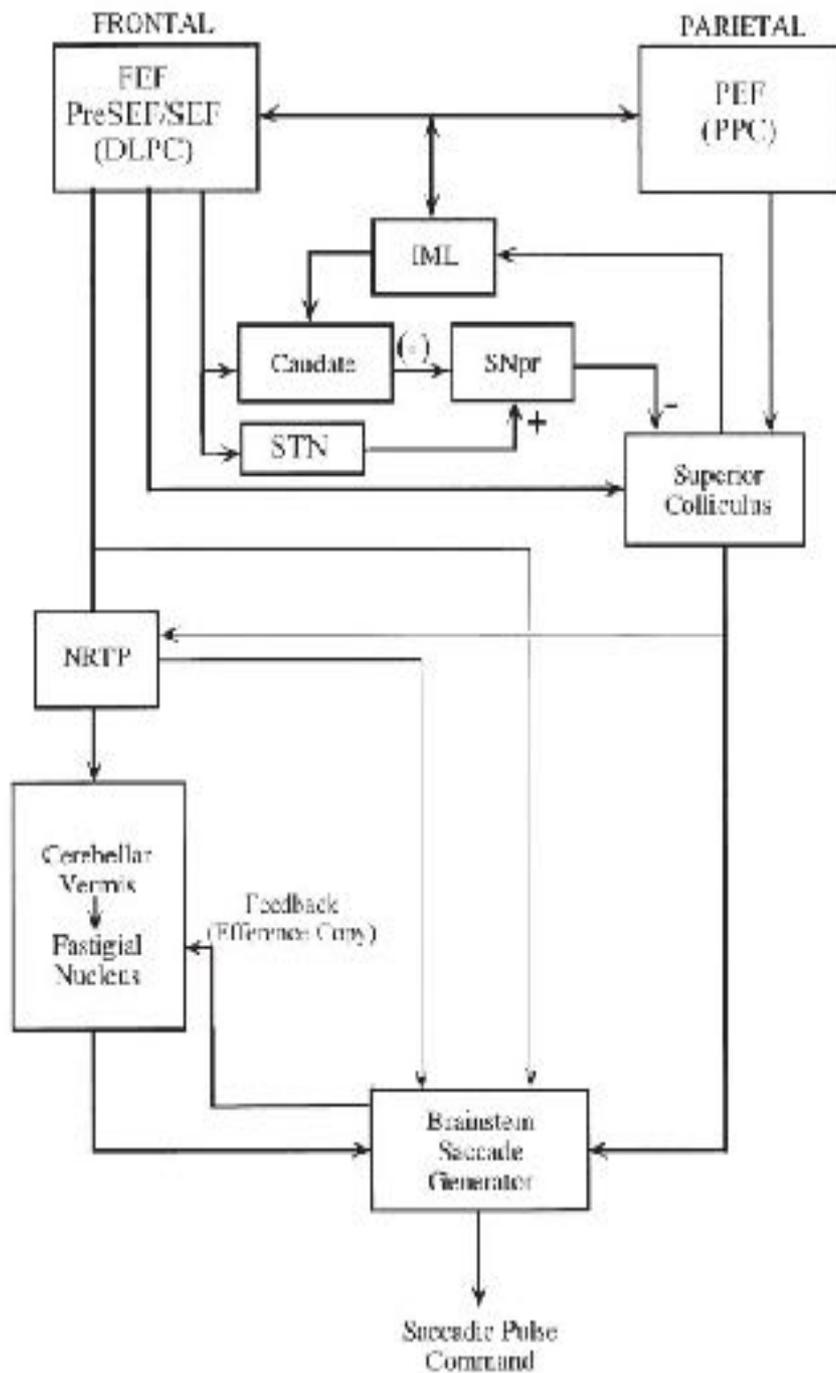


Figure 13. Principales structures qui projettent au générateur saccadique du tronc cérébral (aux burst neurones de la PPRF et de la riMLF), ainsi qu'au colliculus supérieur. DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral; FEF, champ oculomoteur frontal; IML, lamine intramédullaire du thalamus; PEF, champ oculomoteur pariétal; PPC, champ oculomoteur pariétal postérieur; SEF, champ oculomoteur supplémentaire; SNpr, substantia nigra pars reticulata; STN noyaux sous-thalamiques. -, inhibition; + excitation. (Leigh and Zee, 2015)

2.3.1 LES CIRCUITS CORTICAUX DES MOUVEMENTS DE POURSUITE

Le cortex visuel primaire (V1 ou cortex strié) contient des neurones qui répondent aux stimuli visuels en mouvement (Hubel et Wiesel, 2005). Une fois que cette information est traitée par l'aire V1, elle transite dans la zone visuelle médio-temporale (Middle Temporal : MT), aussi appelée l'aire V5, et l'aire temporale médiane supérieure (MST), pour transiter ensuite vers le champ visuel pariétal (Posterior Parietal Cortex, PPC), le champ visuel frontal (FEF) et le champ visuel supplémentaire (SEF).

2.3.1.1 L'aire médio-temporale (Middle Temporal, MT)

Des études en imagerie ont permis de localiser l'aire MT qui semble être située postérieurement au sulcus temporal postérieur, à la jonction des aires 19, 37 et 39 de Brodmann (Annese et al., 2005). Dans l'aire MT la plupart des neurones codent pour la détection de la vitesse, de l'accélération ainsi que de la direction du mouvement de la cible (Leigh and Zee, 2015).

Chez l'animal, il a été montré que la présence de lésions dans cette aire empêche de pouvoir estimer correctement la vitesse de la cible et l'initiation du mouvement de poursuite semble être retardée (Newsome et al., 1985). Chez l'homme, des lésions de l'aire MT engendrent un défaut de perception du mouvement (Shipp et al., 1994) ainsi qu'une altération de la poursuite (Thurston et al., 1988 ; Leigh, 1989).

2.3.1.2 L'aire temporale médiane supérieure (Medial Superior Temporal, MST)

L'aire MT projette sur l'aire temporale médiane supérieure (MST) qui se trouve dans le sulcus temporal supérieur et se compose de deux parties : la région dorsale (MSTd) et la région ventrolatérale (MSTl) (Komatsu et Wurtz, 1988). Si les neurones de l'aire dorsale codent surtout pour l'analyse du flux optique et les mouvements des objets, les neurones de l'aire ventrolatérale codent pour les mouvements du corps. Cette dernière a pour rôle de combiner les informations rétiniennes reçues via la voie visuelle, avec celles non rétiniennes, comme les mouvements des yeux ou de la tête, pour envoyer un signal lié au déplacement de l'objet dans l'espace (Ilg, 2004). L'activité neuronale du MST est donc liée à la perception du mouvement des objets (Ansersen et al., 2000).

2.3.1.3 Le rôle du cortex pariétal postérieur (Posterior Parietal Cortex, PPC)

Les informations visuelles, via des faisceaux de fibres arquées, sont ensuite envoyées au cortex pariétal postérieur (PPC) qui se trouve dans la partie ventrale du sulcus intra-pariétal et qui a aussi des connexions réciproques avec le MST (Tusa et al., 1988).

Les neurones du PPC modulent leur activité pendant un mouvement de poursuite. Chez le singe, il a été montré que des microstimulations du PPC évoquent des poursuites (Kurylo et Skavenski, 1991). D'autres études en fMRI chez le sujet sain confirment la participation du PCC dans les poursuites, en particulier en ce qui concerne la vitesse, la trajectoire et l'apprentissage (Berman et al., 1999).

2.3.1.4 Le champ visuel frontal (Frontal Eye Field, FEF)

Le champ visuel frontal ou FEF possède des connexions avec les aires MT, MST et le PPC. L'activation d'une population de neurones dans la partie ventrale inférieure du FEF, chez le singe, a été enregistrée pendant une tâche de poursuite mais pas durant une tâche de saccades (Gottlieb et al., 1994), soulignant le fait que cette aire contient des neurones dont l'activité est spécifiquement liée aux poursuites et indépendante des mouvements saccadiques. Plus précisément, cette activité neuronale semble augmenter 100 ms après le début du mouvement de la cible et 10 à 20 ms avant le mouvement de l'œil (Lebranchu et al., 2010).

Chez l'homme, grâce à l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle, il a été possible d'observer l'activation de la partie latérale inférieure du FEF pendant une poursuite (Petit et al., 1997 ; Petit et Haxby, 1999). D'autres études chez le sujet sain ainsi que chez l'animal montrent que des microstimulations du FEF provoquent la réalisation des mouvements de poursuite (Blanke et Seeck, 2003 ; Gottlieb et al., 1994, Tanaka et Lisberger 2002). Plus récemment, une étude en TMS a montré que la perturbation de l'activité neuronale du FEF altère les poursuites, affectant en particulier le gain (Nuding et al., 2009).

Les études conduites sur des patients ayant des lésions du FEF ont montré aussi l'implication de celui-ci pour la réalisation correcte de la phase d'initiation, d'équilibre et des aspects prédictifs impliqués dans la poursuite (Macavoy et al., 1991 ; Morrow et Sharpe, 1995 ; Rivaud et al., 1994).

2.3.1.5 Le champ oculomoteur supplémentaire (Supplementary Eye Field, SEF)

Le champ oculomoteur supplémentaire (SEF) qui se trouve dans le lobe dorsomédial frontal, reçoit des afférences de la part du MST, PPC et du FEF (Leigh and Zee, 2015).

Il a été montré que le SEF contient des neurones qui déchargent pendant la poursuite (Heinen, 1995). Des microstimulations du SEF augmentent la vitesse des mouvements anticipatoires de poursuite et diminuent leur latence, permettant une amélioration de la prédiction du mouvement

(Missal et al., 2004). En revanche, l'inactivation pharmacologique du SEF n'altère pas les mouvements de poursuite (Fukushima et al., 1999). En particulier, si l'inactivation de la partie caudale du FEF conduit à une diminution de la vitesse des yeux pendant la poursuite, l'inactivation du SEF n'a pas d'effet sur la poursuite suggérant que, si le FEF joue un rôle important dans le maintien des yeux sur les cibles en mouvement, le SEF est plus impliqué dans la planification du mouvement (Fukushima et al., 2011b).

2.4.1 LES CIRCUITS SOUS-CORTICAUX DES MOUVEMENTS DE POURSUITE

Les informations visuelles qui transitent par les aires MT et MST et qui sont passées par les aires frontales telles que le PPC, FEF et SEF peuvent ensuite être projetées au Noyau Réticulé du Toit du Pont (NRTP), au vermis dorsal et aux noyaux fastigiux du cervelet (voir Figure 14). Il existe aussi une deuxième voie qui permet aux informations qui transitent par les aires MT et MST d'être directement projetées au noyau dorso-latéral du pont (DLPN) et ensuite vers le cervelet vestibulaire (c'est-à-dire le flocculus, le paraflocculus, le nodule et l'uvula). Ono et al. (2005) ont suggéré que, si les projections du FEF au vermis dorsal passant par le NRTP sont plus en lien avec la phase du début de la poursuite, alors les projections du MT et MST au flocculus et au paraflocculus via le DLPN sont plus en lien avec le maintien du mouvement des yeux sur la cible. En effet, si l'inactivation pharmacologique du NRTP, chez le singe, induit des altérations dans la phase initiale de la poursuite (Suzuki et al., 1999), des microstimulations électriques du DLPN amènent en revanche à une augmentation de la vitesse de la poursuite (Keller et Heinen, 1991). Comme pour la saccade, les aires cérébrales impliquées dans la poursuite projettent aux moto-neurones oculaires via les ganglions de la base, le colliculus supérieur et le cervelet (Krauzlis, 2004) (voir Figure 14).

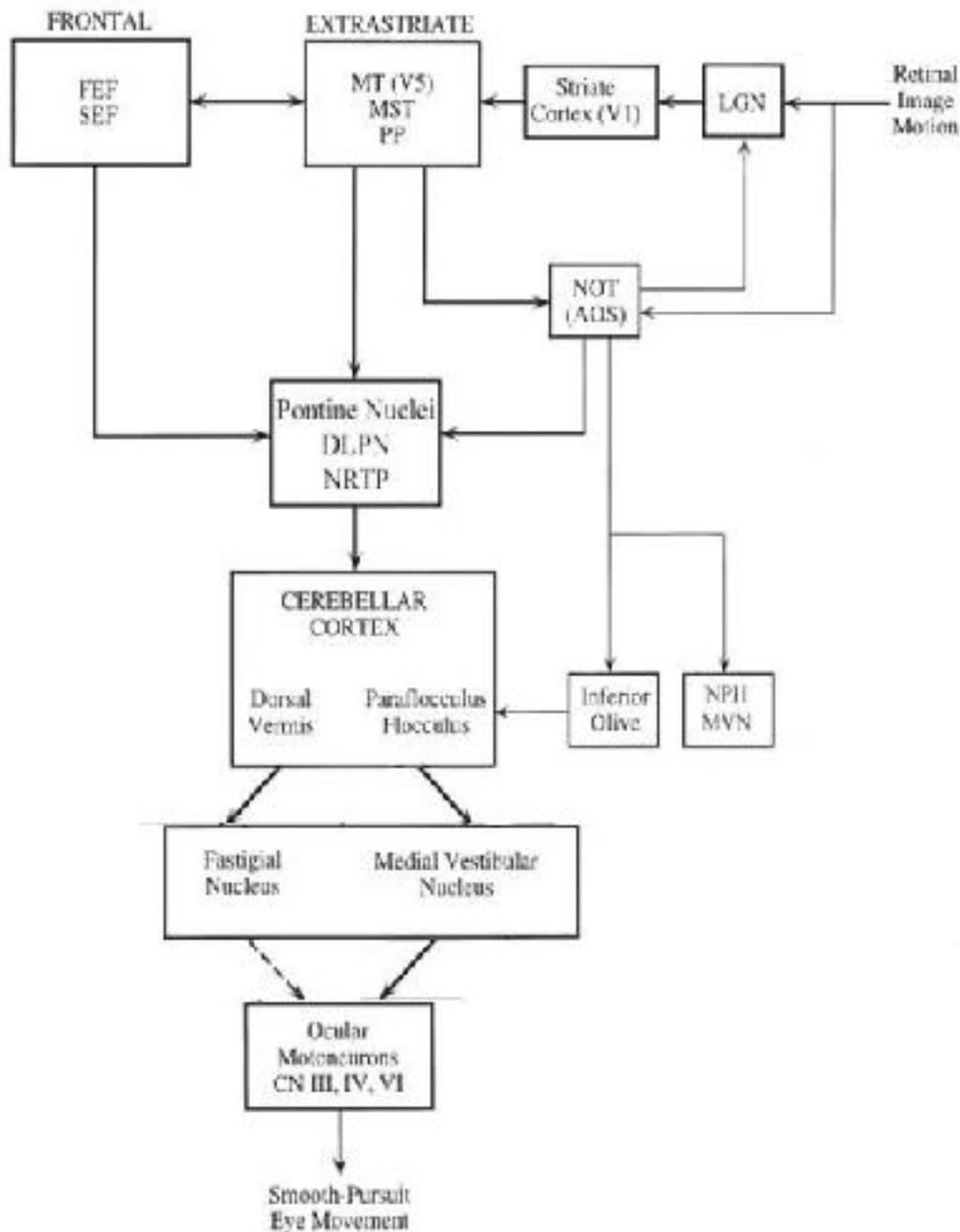


Figure 14. D'après Leigh and Zee, 2015. Représentation schématique des mouvements de la poursuite oculaire. Les signaux qui codent le mouvement d'une image rétinienne passent via le noyau geniculé latéral (LGN) au cortex strié (V1) et les aires extra-striées. MT (V5), aire média-temporelle; MST, aire temporelle médiane supérieur; PP, Cortex pariétal postérieur; FEF, champ visuel frontal; SEF, champ visuel supplémentaire. Les noyaux du tract optique (NOT) et le système optique accessoire reçoivent des signaux des mouvements visuels de la rétine, mais aussi des aires corticales extra-striées. Les aires corticales qui concernent le mouvement de poursuite projettent au cervelet via les noyaux pontiques dorsolatéraux (DLPS) et le noyau réticulé du toit du pont. Les aires cérébelleuses projettent aux motoneurons oculaires par le biais des noyaux fastigaux et les noyaux vestibulaires médians. Le NOT et l'AOS peuvent aussi influencer le mouvement de poursuite à travers leurs projections aux noyaux pontiques et, indirectement, par l'intermédiaire de l'olive inférieure et les noyaux prépositus hypoglosse-médian vestibulaires (NPH, MVN)

Nous allons maintenant décrire plus en détail les apports de ces principales régions sous-corticales, fondamentales dans la mise en place de mouvements de poursuite.

2.4.1.1 Le rôle des ganglions de la base dans la poursuite

Plusieurs études dans la littérature ont montré que le noyau caudé joue un rôle important dans la réalisation des mouvements de poursuite. Une sous-région du FEF, qui contrôle les mouvements de poursuite (Tanaka et Fukushima, 1998), projette directement au noyau caudé lequel a montré une activité augmentée pendant la réalisation d'une tâche de poursuite (O'Driscoll et al., 2000). De surcroît, chez des patients ayant des troubles métaboliques du noyau caudé, Ross et al. (1995) ont montré des anomalies de la poursuite. Une des cibles du noyau caudé est représentée par la substance nigree réticulée (SNr). Basso et al. (2005) ont observé chez l'animal que la stimulation de l'activité neuronale dans la SNr modifiait les performances de la poursuite.

2.4.1.2 Le rôle du colliculus supérieur dans la poursuite

Comme nous l'avons déjà décrit dans la partie 2.2.1.3 de ce manuscrit, la SNr exerce un contrôle sur le Colliculus Supérieur (SC), en particulier pendant la programmation des saccades. Dans la littérature, il a été montré l'existence de mécanismes similaires en ce qui concerne la poursuite. Les neurones de la partie rostrale du SC modulent en fait leur activité pendant la poursuite, aussi bien pendant la fixation que pendant les saccades (Krauzlis et al. 2000). En outre, la stimulation électrique ainsi que l'inactivation de la partie rostrale du SC, altèrent la poursuite (Basso et al., 2000). Chez le singe, on observe aussi que la même population de neurones, les build-up neurones, s'activent dans le SC lorsque le point de fixation est éteint et avant l'initiation d'une saccade, ainsi que lors d'une poursuite. Cependant, l'activité de la saccade est indirectement déclenchée via les burst neurones (Krauzlis et al. 2003). Plus récemment, Hafed et Krauzlis (2008), en enregistrant

chez le singe l'activité des neurones du SC lors d'une tâche de poursuite d'une cible, ont observé une décharge dans la partie rostrale du SC et quasiment aucune activité dans la partie caudale. Ces auteurs ont suggéré que les neurones de la zone rostrale du SC peuvent être actifs alors même que les yeux sont sans cesse en mouvement.

2.4.1.3 Le rôle du cervelet dans la poursuite

2.4.1.3.1 Le cervelet vestibulaire

La projection la plus importante des noyaux du pont correspond au cervelet vestibulaire, lequel se compose du paraflocculus et du flocculus. Ces deux structures projettent ensuite aux noyaux vestibulaires médians (voir Figure 14). Si le paraflocculus semble être plus impliqué dans le contrôle de la poursuite, le flocculus joue un rôle plus important dans le contrôle des reflexes vestibulo-oculaires (Nagao et al., 1997; Rambold et al., 2002). Les cellules de Purkinje, dans le flocculus et le paraflocculus, modulent leur activité en fonction de la vitesse et de la position des yeux pendant la poursuite (Leungh et al., 2000; Kettner et al., 2002). La stimulation du paraflocculus ventral engendre des mouvements de poursuite pendant une tâche de fixation (Belknap et Noda, 1987). En outre, des lésions chez l'animal montrent la présence d'altérations du gain de la poursuite lorsque la lésion est réduite au flocculus et au paraflocculus (Westheimer et Blair, 1973) et la suppression complète du mouvement de poursuite lorsque la lésion intéresse entièrement le cervelet (Westheimer et Blair, 1974). Cette dernière étude suggère donc que d'autres aires du cervelet participent à la réalisation des mouvements de poursuite, en particulier le vermis dorsal et les noyaux fastigiaux.

2.4.1.3.2 Le vermis dorsal

Les lobules VI et VII du vermis dorsal reçoivent des afférences de la part des noyaux du pont ainsi que de la part de la NRTP et se projettent sur les noyaux vestibulaires. Les cellules de Purkinje dans le vermis dorsal modulent la vitesse du regard pendant la poursuite (Shinmei et al., 2002, Suzuki et Keller, 1988a,b). Takagi et al. (2000) ont montré, chez le singe, que des lésions du vermis dorsal réduisent la vitesse initiale de la poursuite de plus de 50% altérant ainsi le début du mouvement.

2.4.1.2 .3 La partie caudale du noyau fastigial

La partie caudale du noyau fastigial qui joue un rôle fondamental dans la mise en place des saccades semble être très important aussi pour la réalisation des mouvements de poursuite (Fuchs et al., 1994). Elle reçoit des afférences de la part des cellules de Purkinje du vermis dorsal, ainsi que des noyaux du pont. La principale projection de la partie caudale du noyau fastigial sont les omnipauses neurones et les burst pré-motoneurones dans la medulla, le cervelet et le tronc cérébral (Leigh and Zee, 2015). Les neurones de la partie caudale du noyau fastigial déchargent surtout pendant la phase d'accélération du début de la poursuite et diminuent leur activité durant la phase de poursuite (Fuchs et al., 1994). Il semble donc que, si le vermis dorsal et la partie caudale du noyau fastigial contribuent plus à l'initiation de la poursuite, le cervelet vestibulaire contribue plus au maintien du mouvement des yeux sur la cible.

2.4.1.4 Le système optique accessoire (AOS)

Il existe aussi une autre voie par laquelle les entrées visuelles peuvent déclencher des mouvements de poursuite. Cette voie se compose du système optique accessoire (AOS) et des noyaux du tract optique (NOT). L'AOS projette sur l'olive inférieure et sur les noyaux prépositus hypoglosso-médian vestibulaires (NPH-MVN). L'AOS est plus impliqué dans l'adaptation visuelle du réflexe oculaire vestibulaire (Leigh and Zee, 2015). Le NOT projette vers les noyaux pontiques, y compris les DLPN et le NRTP, l'olive inférieure et la région NPH-MVN. D'autres projections existent aussi vers le noyau géniculé latéral, le noyau prégeniculé, les noyaux thalamiques, la formation réticulée mésencéphalique et le SC (Leigh and Zee, 2015). Les neurones du NOT encodent surtout l'accélération, la vitesse et l'erreur de position de la rétine (Das et al., 2001).

2.5.1 LES CIRCUITS PÉRIPHÉRIQUES DES MOUVEMENTS OCULAIRES

Une fois que les informations visuelles se trouvent dans la PPRF responsable du déclenchement des saccades, vers le noyau interstitiel du raphé responsable de la fixation ou vers les noyaux vestibulaires nécessaires pour le déclenchement des mouvements de poursuite, elles sont ensuite projetées vers les noyaux oculomoteurs qui innervent différents muscles responsables des mouvements oculaires. Cette communication se fait via trois différentes voies nerveuses qui proviennent du tronc cérébral (voir Figure 15) :

- **le nerf oculomoteur commun (III)** qui provient du noyau moteur du III, situé à l'avant du mésencéphale et qui innerve les muscles droit supérieur et droit inférieur, le droit interne et le petit oblique
- **le nerf oculomoteur externe ou nerf abducens (VI)**, situé à la jonction bulbo-pontique, provenant du noyau du IV qui projette sur le muscle droit externe
- **le nerf pathétique ou nerf trochléaire** qui innerve le muscle grand oblique à travers le noyau IV (Panouillères, 2011)

Concernant ces différents muscles, ils sont responsables de déplacement selon trois axes différents :

- **les muscles droit-interne et droit-externe** sont responsables des mouvements horizontaux d'adduction (vers le nez) et d'abduction (vers la tempe)
- **les muscles droits supérieur et inférieur**, ainsi que **les muscles grand-oblique et petit-oblique** sont responsables des mouvements verticaux.
- en ce qui concerne les mouvements de torsion, donc autour de l'axe optique, **les muscles obliques** sont les principaux impliqués.

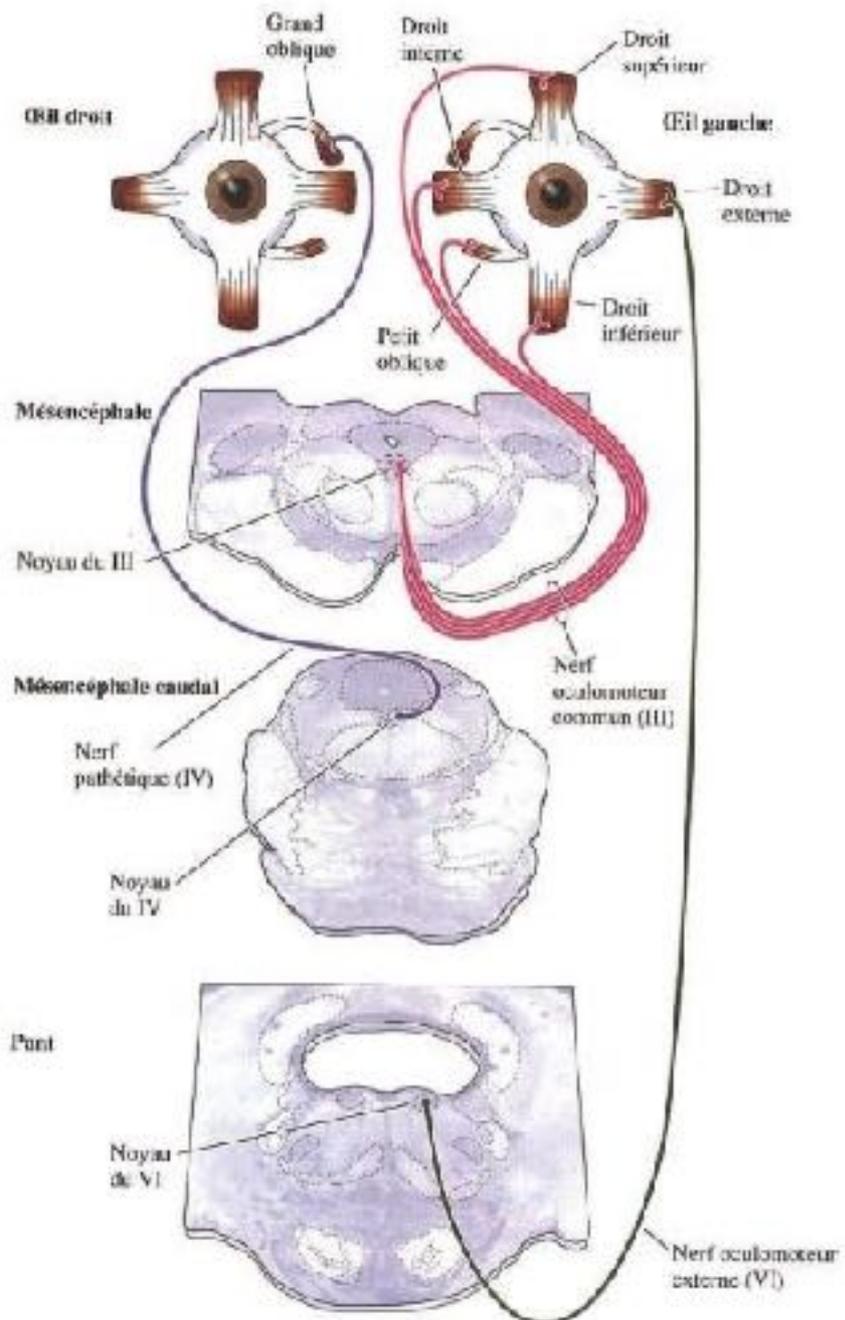


Figure 15. Organisation des noyaux crâniens impliqués dans la réalisation des mouvements oculaires et les muscles extra-oculaires qu'ils innervent (d'après Purves et al., 2005).

À RETENIR

Le FEF, le SEF, le DLPC et le PEF représentent les principales structures corticales sous-jacentes permettant la programmation et le déclenchement des mouvements oculaires de saccades, de fixations et de poursuites.

Selon la nature du mouvement oculaire, leur rôle est plus ou moins important.

Le colliculus supérieur, le thalamus, les ganglions de la base et le cervelet représentent les principales structures qui contrôlent et transfèrent les informations corticales au tronc cérébral.

Au niveau de tronc cérébral, il y a des générateurs distingués pour envoyer la commande aux muscles extra-oculaire et déclencher une saccade horizontale (formation réticulée paramédiane pontine), une fixation (noyau interstitiel du raphé) ou une poursuite (des noyaux vestibulaires).

CHAPITRE III. LES MOUVEMENTS OCULAIRES CHEZ LES PATIENTS APPARTENANT AU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Comme nous l'avons déjà mentionné au début du deuxième chapitre de ce travail de recherche, Dieffendorf et Dodge, en 1908, ont été les premiers à mesurer les mouvements oculaires auprès des patients ayant des pathologies psychiatriques. Ils s'étaient basés sur le fait que les mouvements oculaires pouvaient représenter un outil objectif du fonctionnement quotidien. Puis, Holzman et ses collègues (1973, 1974) ont élargi l'étude des mouvements oculaires aux apparentés de patients avec schizophrénie.

Encore une fois, étant la littérature sur ce sujet très riche, nous allons nous concentrer sur les performances aux saccades (anti-saccades, saccades mémorisées), fixation et poursuite chez les sujets appartenant au spectre de la schizophrénie.

3.1 SACCADES

Comme nous l'avons déjà mentionné dans les mécanismes comportementaux qui sous-tendent la saccade le choix du paradigme (par exemple d'antisaccade ou de saccade mémorisée) permet d'explorer différents processus cognitifs. Dans ce sous-chapitre nous allons décrire, en particulier, les paradigmes d'antisaccade et de saccade mémorisée dans la schizophrénie, ces paradigmes étant utilisés aussi dans mes travaux de thèse.

Nous allons maintenant présenter les études sur le comportement saccadique chez les sujets appartenant au spectre de la schizophrénie, en suivant l'ordre chronologique de leur publication en raison de la quantité importante de travaux qui existent, depuis les années 80, sur les mouvements oculaires et la schizophrénie.

De plus, nous avons choisi de présenter, en particulier, les études qui nous seront utiles afin de pouvoir mieux argumenter nos résultats dans la partie discussion de ce travail de thèse.

Fukushima et al. (1988) ont été les premiers à effectuer une tâche d'antisaccades aux patients avec schizophrénie observant un taux d'erreurs plus important en comparaison aux sujets contrôles.

Puis Fukushima et al. (1990) afin d'observer si ces patients qui présentaient des alterations aux anti-saccades montraient aussi des anomalies dans une tâche de saccades mémorisées, leur ont proposé une tâche de saccades mémorisées: les patients avec schizophrénie ont obtenu un taux d'erreurs plus élevé et des latences plus longues. Ces auteurs concluent à des difficultés importantes dans la mise en place des processus d'initiation ainsi que d'exécution des mouvements oculaires volontaires, en particulier lorsque le « positionnement » final du mouvement effectué est connu mais non visible. En outre, ces auteurs suggèrent que, si l'activité des burst neurones du tronc cérébral paraît normale, celle des structures corticales est dysfonctionnelle chez les patients avec schizophrénie.

En 1994, Clementz et al., avec l'objectif d'étudier si le défaut d'inhibition des saccades réflexes aux antisaccades était caractéristique de la pathologie schizophrénique ont comparé les performances aux antisaccades chez un groupe de patients avec schizophrénie, leurs apparentés, des patients avec d'autres troubles psychiatriques (dépression ou trouble bipolaire) et un groupe de sujets contrôles : un nombre supérieur d'erreurs est retrouvé chez les patients avec schizophrénie comparés aux trois autres groupes de sujets, ainsi que chez les apparentés des patients comparés aux sujets contrôles. Les auteurs soulignaient donc l'importance d'utiliser la tâche d'antisaccade pour détecter les sujets appartenant au spectre de la schizophrénie. En outre, ils suggèrent que des altérations du cortex pré-frontal-dorsolatéral ainsi que du noyau caudé peuvent être en lien avec l'expression de la schizophrénie.

Radant et al. (1997), avec l'objectif d'affiner l'étude sur la relation entre les altérations oculomotrices et neuropsychologiques, ont étudié chez un groupe de patients avec schizophrénie et des sujets contrôles les performances aux antisaccades et saccades mémorisées et à certains tests neuropsychologiques (Wisconsin Card Sort Test (WCST), le Trail Making Test (TMT), le Verbal Learning and Memory, le Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVL), le Visuoperceptual Motor Speed et le finger tapping). Ils observent chez les patients des corrélations entre les erreurs aux antisaccades et certains des items de ces tests neuropsychologiques (TMT, partie A), ce qui suggère, encore une fois, un déficit du fonctionnement du lobe frontal chez les patients atteints de schizophrénie.

Crawford et collègues (1998), compte tenu du fait qu'il existait peu d'études publiées sur la distractibilité saccadique chez les apparentés de patients avec schizophrénie, ont étudié une tâche d'antisaccade chez un groupe de patients avec schizophrénie, leurs apparentés et un groupe de sujets contrôles. Ces auteurs ont montré que les apparentés de patients avec un degré de distractibilité plus important commettaient beaucoup plus d'erreurs que des apparentés de patients moins distractibles, et les patients rapportaient plus d'erreurs par rapport aux contrôles. Ils ont donc suggéré que les anomalies aux antisaccades pourraient constituer un marqueur de vulnérabilité auprès des

familles de patients avec schizophrénie.

Nieman et collègues (2000) ont aussi comparé les performances aux antisaccades et aux tests neuropsychologiques (par exemple le Subjective Ordering Task (SOT), le Spatial Working Memory Test (SWMT), le Continuous Performance Test (CPT) ou le test de Stroop) chez un groupe de patients ayant fait leur premier épisode psychotique et un groupe de sujets contrôles. Ils rapportent chez les patients une corrélation négative entre le taux d'erreurs aux antisaccades et aux tests neuropsychologiques de mémoire de travail. Ces auteurs concluent que la capacité d'inhiber des saccades réflexes lors d'une tâche d'antisaccade pourrait relever d'un dysfonctionnement de la mémoire de travail, ainsi que les anomalies à la tâche d'antisaccade sont déjà présentes à la phase précoce de la schizophrénie et qui peuvent refléter le dysfonctionnement de la mémoire de travail.

Curtis et al. en 2001, avec l'objectif d'étudier le caractère endophénotypique, la valeur marqueur ainsi que la spécificité diagnostique du paradigme d'antisaccade ont comparé les performances aux antisaccades chez un groupe de patients avec schizophrénie en phase de rémission, des patients en phase aiguë, leurs apparentés respectifs, un groupe de patients avec trouble bipolaire ou trouble dépressif majeur avec un groupe de sujets contrôles. Les auteurs n'ont pas trouvé de différences pour le nombre d'erreurs aux antisaccades entre les deux groupes de patients avec schizophrénie. De surcroît, ces derniers rapportaient plus d'erreurs par rapport aux patients avec troubles affectifs. En outre, des latences plus allongées, sur les essais corrects, ont aussi été rapportées chez tous les patients avec schizophrénie ou bipolarité par rapport aux sujets contrôles. Les auteurs ont ensuite observé le taux d'erreurs chez les patients et, utilisant un cut-off de 59% d'erreurs, ont mis en évidence deux groupes de patients. Ils ont ensuite créé deux sous-groupes d'apparentés selon ce cut-off et ont observé que les apparentés de patients moins performants étaient eux-mêmes moins performants comparés aux apparentés de patients plus performants. Les résultats de cette étude mettant en exergue le défaut d'inhibition aux antisaccades, le présente comme un marqueur endophénotypique pour la schizophrénie, sous-tendu par des dysfonctionnements cérébraux du cortex préfrontal. Concernant les latences allongées, il a été suggéré que ces patients compenseraient leur déficit

hibition en ralentissant leurs réponses.

McDowell et al. (2001), en se basant sur les résultats d'une étude précédente où ils montraient que la tâche de saccades mémorisées discriminait au mieux les patients avec schizophrénie des sujets contrôles (McDowell et Clementz, 1996), ont choisi de comparer les compétences aux saccades mémorisées des patients avec schizophrénie et celles de leurs apparentés avec un groupe de sujets contrôles. Ces auteurs ont observé un nombre d'erreurs plus important chez les patients et leurs apparentés, ainsi que des latences augmentées et un gain réduit en comparaison aux sujets contrôles. Tant les patients que les apparentés partagent des anomalies similaires aux tâches de saccades mémorisées et éprouvent des difficultés importantes à inhiber une réponse réflexive, suggérant là aussi des altérations du cortex préfrontal dorsolatéral.

Brownstein et collègues (2003), avec l'objectif d'étudier le caractère endophénotypique des anti-saccades dans la schizophrénie, ont comparé les performances à cette tâche chez un groupe de patients avec schizophrénie, des apparentés de patients et des sujets contrôles ainsi que leurs apparentés. Ces auteurs rapportent que seuls les patients se différencient des sujets contrôles, et que les apparentés des patients ne se différencient pas des apparentés des contrôles. Ils suggèrent que les erreurs aux antisaccades peuvent être associées à la schizophrénie, mais ne constituent pas un trait familial pour cette maladie.

Levy et al. (2004), afin d'élucider la connaissance sur la notion d'indicateur potentiel de responsabilité génétique de la tâche d'antisaccade dans la schizophrénie, compte tenu de l'existence d'études qui montraient le contraire (Brownstein et al. 2003), ont conduit une méta-analyse sur neuf études sur cette tâche chez les apparentés de patients avec schizophrénie. Ils ont rapporté que les études qui montraient une taille d'effet importante et des différences statistiquement significatives étaient celles qui comparaient les apparentés avec troubles psychiatriques aux contrôles. Les études où des apparentés sans troubles avaient été comparés aux sujets contrôles ne retrouvent pas de différence entre ces deux populations. Ils soulignent qu'une performance erronée aux antisaccades n'est pas un
83
indicateur suffisamment sensible pour identifier des sujets non affectés par la maladie. Plus tard,

Boudet et collègues (2005), avec l'objectif d'étudier si les troubles des saccades constituent un marqueur génétique fiable de vulnérabilité pour la schizophrénie, ont comparé la tâche d'antisaccades chez des patients avec schizophrénie, des apparentés sans trouble du spectre de la schizophrénie et des sujets contrôles. Les auteurs, montrant l'absence de différence significative entre contrôles et apparentés, suggèrent que l'utilisation des antisaccades comme marqueur endo-phénotypique ne semblait pas adaptée. Néanmoins, ils soulignaient que le nombre trop réduit de participants ne pouvait les amener à des conclusions exhaustives (21 patients avec schizophrénie et 31 apparentés).

En 2008, De Wilde et collègues, avec l'objectif de tester l'influence des critères de sélection des apparentés (sans ou avec trouble du spectre de la schizophrénie) montrent, en comparant une tâche d'antisaccade chez un groupe de patients avec schizophrénie, leurs apparentés sains et des sujets contrôles, que seulement les patients avec schizophrénie avaient un nombre significativement supérieur d'erreurs par rapport aux contrôles, sans rapporter de différences entre les apparentés et les contrôles. Ils ont donc suggéré la nécessité de remettre en question la valeur endophénotypique pour le paradigme d'antisaccades.

Plus tard, dans la méta-analyse de Calkins (2008) sur différents mouvements oculaires, il a été rapporté que les apparentés de patients avec schizophrénie avaient un taux modérément plus important d'erreurs aux antisaccades par rapport aux sujets contrôles. Malgré la présence ou l'absence de troubles psychiatriques dans cette population. En outre, en ce qui concerne la tâche de saccades mémorisées, un nombre plus important d'erreurs ainsi qu'un gain réduit ont aussi été retrouvés chez les apparentés comparés aux sujets contrôles

Au cours de la même année, Gooding et Basso (2008) ont conduit une revue de la littérature sur la performance saccadique (tâche d'antisaccade et de saccades mémorisées) chez des patients avec schizophrénie et chez des sujets ayant fait un premier épisode psychotique. Ces auteurs rapportent que les altérations aux antisaccades étaient présentes tant chez des patients avec schizophrénie que chez des sujets ayant fait un premier épisode psychotique. Un gain réduit a aussi été rapporté chez

les patients avec schizophrénie, soulignant la présence chez ces patients d'une difficulté dans la réalisation d'une saccade ou d'un déficit perceptif. Des difficultés dans la tâche de saccades mémorisées ont aussi été décrites chez les patients avec schizophrénie, en lien avec un déficit des processus représentationnels.

Radant et al. (2010), avec l'objectif d'étudier la valeur endophénotypique de la tâche d'antisaccade, ont recruté un très important nombre de sujets (1078 au total dont 219 patients avec schizophrénie, 443 apparentés (293 frères et sœurs et 150 parents) et 416 sujets contrôles) et ont conduit des analyses statistiques mixtes. Ces auteurs n'ont pas trouvé entre les sujets contrôles et les apparentés d'effet de l'âge, du sexe ou des paramètres oculaires, bien que les performances des apparentés aient été intermédiaires entre les patients et les sujets contrôles et qu'une différence significative ait été rapportée entre la performance oculaire des patients et celle des sujets contrôles. Ils ont donc suggéré qu'une possible explication de ces résultats était due aux effets du polymorphisme génétique des sujets.

Mazhari et al. (2011) montrant que les anomalies aux antisaccades chez les patients avec schizophrénie étaient corrélées à la présence d'un trouble cognitif et que celles-ci chez les apparentés de ces patients augmentaient en particulier chez les apparentés de patients moins performants par rapport aux apparentés des patients plus performants, soulignent le fait que les apparentés ne constituent pas un groupe homogène et que le niveau d'hérédité en ce qui concerne les erreurs aux antisaccades a une valeur endophénotypique limitée. Ces auteurs ont donc souligné l'importance de l'usage de tâches neurocognitives comme moyen pour générer différents sous-groupes et la tâche d'antisaccade pouvaient aider à mieux définir des sous-groupes de patients plus homogènes.

Puis Reilly et al. (2014), avec l'objectif d'étudier si les déficits aux antisaccades étaient caractéristiques de la schizophrénie ainsi que la valeur endophénotypique de cette tâche, ont recruté 267 patients avec schizophrénie, 150 patients avec un trouble schizo-affectif et 202 patients avec un trouble bipolaire ainsi que les frères et sœurs respectifs des patients pour chaque groupe (N=304, N=193, N=242) et les ont comparés à 244 sujets contrôles. Ces auteurs rapportent que le taux d'er-

reurs aux antisaccades est plus élevé chez les patients avec schizophrénie quand comparés aux autres groupes de patients et que ces erreurs n'étaient pas corrélées aux symptômes ou au traitement. Concernant les trois groupes d'apparentés (sans ou avec troubles), il a été rapporté un taux plus important d'erreurs par rapport aux contrôles, sans différences entre les groupes. Les auteurs suggèrent que les erreurs aux antisaccades puissent constituer un endophénotype intermédiaire pour la psychose dans les différentes catégories diagnostiques.

En 2015, Radant et collègues, afin d'évaluer l'impact des critères d'inclusion et d'exclusion sur les performances aux antisaccades, ont comparé un groupe de patients avec schizophrénie et des sujets contrôles provenant de deux grandes études sur un important nombre de sujets (COGS-1, Consortium sur la Génétique de la Schizophrénie : 1078 sujets et COGS-2: 3000 sujets). Malgré une différence importante concernant l'âge, les niveaux d'éducation et socio-culturel entre les sujets des deux études, les auteurs n'ont observé aucune différence dans la performance des antisaccades entre les deux groupes de sujets, suggérant que la performance aux antisaccades ne dépendait pas des critères de sélection des sujets inclus et qu'elle représentait une mesure stable des perturbations physiopathologiques dans la schizophrénie.

3.1.1 Apports de l'imagerie cérébrale sur le comportement saccadique chez les patients appartenant au spectre de la schizophrénie

En imagerie cérébrale, McDowell et collègues (2002) ont conduit une étude en fMRI sur un groupe de patients avec schizophrénie et un groupe de sujets contrôles, lors de la passation d'une tâche d'antisaccade et de saccades visuellement guidées. Ils n'observent pas de différences durant la tâche de saccades visuellement guidées cependant, chez les sujets contrôles, une activation plus importante du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) a été enregistrée pendant la tâche d'antisaccade. Ceci renforce le rôle prépondérant du cortex préfrontal dans la mise en place de l'antisaccade, altérée dans la schizophrénie.

Ettinger et collègues (2004) ont étudié, en comportemental et en imagerie fonctionnelle chez un groupe de patients ayant fait un premier épisode psychotique versus contrôles sains, les aires cérébrales actives ainsi que les performances aux antisaccades. Les auteurs rapportent un taux d'erreurs supérieur par rapport aux sujets contrôles, ainsi qu'un gain plus faible et des latences plus allongées. Ils montrent que le volume du cortex prémoteur serait prédictif pour les erreurs seulement chez les sujets contrôles (importance du volume inversement corrélée au nombre d'erreurs). Chez les patients, en revanche, le volume du noyau caudé était positivement corrélé à la latence et négativement au gain. En outre, la présence de symptômes négatifs pouvait aussi prédire le nombre d'erreurs chez les patients.

Camchong et collègues (2008), afin d'étudier les corrélats neuronaux actifs pendant les tâches d'antisaccades et de saccades mémorisées, ont conduit une étude de fMRI sur des patients avec schizophrénie, leurs apparentés et des sujets contrôles. Ces auteurs ont rapporté, pendant la passation de ces deux tâches, une réduction de l'activité du FEF latéral seulement chez les patients par rapport aux apparentés et aux contrôles. De plus, ils constatent une diminution de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral, du cortex cingulaire antérieur, du cuneus, de l'insula et du gyrus occipital moyen chez les patients et les apparentés, soulignant que ces aires cérébrales pouvaient être en lien avec un défaut de contrôle des saccades volontaires ainsi qu'avec un risque de développer une

schizophrénie. Enfin, aucune activation différente n'a été enregistrée au cours de la passation de ces deux tâches en soulignant que des processus cérébraux similaires sont mis en jeu durant leur passation.

Concernant les sujets à haut risque de développer une schizophrénie (UHR), à notre connaissance, une seule étude sur les performances aux antisaccades a été réalisée par Nieman et collègues en 2007. Ces auteurs ont recruté 35 sujets UHR, 42 patients avec schizophrénie comparés à un groupe de sujets contrôles (n=28). Des tests neuropsychologiques ont aussi été utilisés (le CVTL: California Verbal Learning Test, le Finger Tapping) pour la vitesse psychomotrice, le Verbal Fluency Test (VL) pour la mémoire sémantique Semantic Memory et pour la mémoire de travail spatiale le Spatial Working Memory Test (SWMT), avec l'objectif de mieux comprendre les mécanismes neuropsychologiques avec les antisaccades dans cette population. Ces auteurs montrent que les UHR et les patients avec schizophrénie ont un nombre plus élevé d'erreurs aux antisaccades. En outre, chez les sujets UHR, une corrélation avait été trouvée entre le taux élevé d'erreurs et les performances altérées à la mémoire de travail spatiale. Les auteurs suggèrent que la mémoire de travail pourrait jouer un rôle très important dans l'élimination des saccades reflexes non désirées et que ce défaut de contrôle inhibiteur pourrait être expliqué par des altérations au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral chez cette population de sujets.

3.2 FIXATION

Plusieurs études ont été conduites pour explorer la performance oculomotrice pendant une tâche de fixation chez les sujets atteints de schizophrénie et des résultats controversés ont été rapportés.

Matsue et al. (1986) ont conduit une étude avec l'objectif d'étudier si, chez un groupe de patients avec schizophrénie comparé à un groupe de sujets contrôles, les saccades intrusives rapportées pendant une tâche de fixation étaient d'origine similaire aux saccades rapportées durant la tâche de poursuite. Ces auteurs ont fait passer quatre différents paradigmes de fixation (dans le premier le sujet devait fixer une cible pendant une minute; dans le deuxième paradigme le sujet devait fixer une cible imaginaire pendant une minute; dans le troisième le sujet devait juste garder ses yeux fermés durant une minute; et dans le quatrième paradigme la cible bougeait sinu- soïdalement, c'était donc une tâche de poursuite). Les auteurs ont rapporté que le nombre de saccades intrusives augmentait du premier au troisième paradigme chez les deux groupes de sujets, étayant l'hypothèse que les capacités du système d'inhibition saccadique dépendaient de l'attention visuelle et de la concentration. En outre, si le taux d'erreurs était plus important chez les patients avec schizophrénie par rapport aux contrôles dans tous les paradigmes examinés, une seule différence significative a été trouvée lorsque les sujets avaient les yeux fermés. Concernant le paradigme de poursuite, un nombre élevé de saccades a aussi été rapporté chez les patients avec schizophrénie. De plus, uniquement chez les patients, une corrélation positive a été rapportée dans le nombre de saccades dans le paradigme où le sujet devait imaginer une cible et dans la poursuite en suggérant que le défaut du contrôle inhibiteur dans la fixation et dans la poursuite pouvait s'expliquer par des mécanismes similaires.

Fukushima et collègues (1990) aussi ont étudié les performances dans une tâche de fixation avec distracteurs chez un groupe de patients avec schizophrénie et les ont comparés à des sujets contrôles, retrouvant aussi un défaut de contrôle inhibiteur chez les sujets avec schizophrénie.

Amador et collègues (1991), avec l'objectif d'étudier si les défauts de distractibilité étaient caractéristiques de la schizophrénie, ont étudié les performances à une tâche de fixation chez un groupe de patients avec schizophrénie, un groupe de patients avec un trouble bipolaire comparés à des sujets contrôles et retrouvent des performances plus basses dans la schizophrénie, possiblement caractéristiques de cette pathologie.

Au cours de la même année, Paus et al. (1991) ont utilisé deux tâches différentes de fixation chez des patients avec schizophrénie versus contrôles : dans la première tâche, les sujets avaient pour consigne verbale de maintenir leur attention sur la cible de fixation centrale malgré l'apparition des distracteurs sur l'écran. Dans la seconde, les sujets devaient classifier différents animaux selon les catégories domestique ou sauvage sans prêter attention aux distracteurs qui apparaissaient sur l'écran. Ces tâches étaient en lien avec le Wisconsin Card Sorting (WCST), le Delayed Paired Comparaison (DPC) et le Word Fluency (WF). Les auteurs rapportent un nombre significativement plus important de saccades chez les patients avec schizophrénie par rapport aux contrôles, que dans la condition de fixation sur la cible centrale, soulignant la présence d'un défaut du contrôle inhibiteur volontaire de saccades réflexes, et des corrélations positives seulement chez les patients entre les performances aux tests WCST et DPC et le nombre des saccades réflexes, confirmant dans cette population la présence d'un dysfonctionnement frontal.

Cependant, Clementz et al. (1994) ne rapportent pas d'anomalies significatives dans des tâches de fixation simples ou avec distracteurs entre personnes avec schizophrénie et sujets contrôles.

Curtis et al. (2001) avec l'objectif d'étudier les effets de la modulation du contrôle inhibiteur ont conduit une étude en utilisant deux différentes tâches de fixation : simple et avec distracteurs sur un groupe de sujets avec schizophrénie, un groupe de patients ayant un trouble dépressif majeur ou un trouble bipolaire avec des caractéristiques psychotiques, un groupe d'apparentés des patients avec schizophrénie en comparaison à un groupe de sujets contrôles. Les patients avec schizophrénie produisent plus des saccades dans les deux tâches de fixation par rapport aux contrôles, et les apparen-

tés de patients commettent plus de saccades seulement dans la tâche de fixation avec distracteurs quand comparés aux contrôles, sans différence significative pour les patients ayant un trouble bipolaire avec des caractéristiques psychotiques. Les auteurs suggèrent la présence d'un déficit du contrôle inhibiteur chez les patients avec schizophrénie, ainsi que leurs apparentés lorsque la difficulté de la tâche augmente, soutenant l'hypothèse d'une désinhibition saccadique, en lien avec un dysfonctionnement des aires corticales préfrontales qui fournissent un contrôle inhibiteur top-down des aires sous-corticales impliquées dans la génération des saccades réflexes.

Barton et al., (2008) avec l'objectif d'étudier si les erreurs aux antisaccades chez les patients avec schizophrénie étaient en lien avec un défaut d'implémentation du processus d'inhibition saccadique ou, plutôt, avec une difficulté dans la génération d'une nouvelle réponse, ont étudié la performance oculaire de la fixation avant une tâche de pro et antisaccade et pendant une tâche de fixation simple chez des patients avec schizophrénie et des sujets contrôles. Ces auteurs observent que, durant la tâche de fixation simple, les patients rapportent plus de saccades intrusives par rapport aux sujets contrôles. En outre, ils montrent que les patients par rapport aux contrôles rapportent plus de pertes de fixation avant l'apparition de la cible durant les paradigmes de pro et antisaccades. Une corrélation a aussi été retrouvée chez les deux groupes de participants, entre le taux d'erreurs aux antisaccades et les pertes de fixation. Les auteurs suggèrent un lien entre la capacité à supprimer des saccades intrusives durant une tâche de fixation et les erreurs aux antisaccades, émettant l'hypothèse que le défaut d'implémentation du contrôle inhibiteur contribue significativement à une performance aux antisaccades déficitaire.

Cependant Landgraf et al. (2008), sur une tâche de fixation chez des patients avec schizophrénie, des fratries de patients, et des contrôles n'observent pas d'anomalies entre les trois groupes.

Krebs et al. (2010), dans la même équipe, ont étudié une tâche de fixation avec distracteurs chez un groupe de patients avec schizophrénie sans traitement et comparés à des contrôles. Les auteurs ont montré que les patients avec schizophrénie produisent plus de saccades intrusives par rapport aux

sujets contrôles. Ils ont donc suggéré la présence d'un trouble de l'attention dans la « zone de fixation » de la partie rostrale du colliculus supérieur, qui est en effet nécessaire pour le maintien de la fixation.

Damilou et al. (2016) ont observé les performances à la fixation chez un groupe de patients avec schizophrénie, un groupe de sujets avec un trouble obsessionnel compulsif (TOC) et les ont comparés à des contrôles. Ils ne retrouvent pas d'anomalie chez les patients avec schizophrénie.

3.3 POURSUITE

Les anomalies dans la poursuite ont été considérées comme l'un des déficits les plus répliqués sur la schizophrénie (Levy et al., 1993; Heinrichs, 2004; O'Driscoll et Callahan, 2008; Calkins et al., 2008; Levy et al., 2011).

En particulier, des anomalies de la partie initiale de la poursuite, dite « en boucle ouverte », de la partie finale, dite « en boucle fermée », ainsi que du paradigme de poursuite prédictive ont été reportées chez des patients jamais traités aussi bien que chez des patients traités (Sweeney et al. 1999; Thaker et al., 1999).

Dans l'étude de Sweeney et collègues (1999) il a été montré la présence d'un gain réduit dans la poursuite en boucle ouverte et fermée chez des patients atteints de schizophrénie et des patients avec un trouble de l'humeur bipolaires ou unipolaires quand ils étaient comparés à des sujets volontaires sains. Ces auteurs avaient suggéré la présence d'une perturbation de l'intégration sensori-motrice dans le système de poursuite chez ces patients.

Thaker et al. (1999) ont étudié les performances liées au maintien de la poursuite à vitesse constante dans deux différentes conditions, la première où le sujet devait poursuivre une cible qui était visuellement présentée sur l'écran et la deuxième où la cible n'était pas visible pendant 500 ms. Dans ce cas, le sujet devait continuer à maintenir son mouvement de poursuite, même si la cible n'était pas visible. Ces auteurs ont étudié un groupe de patients avec schizophrénie, un groupe de patients qui venaient de faire un premier épisode psychotique et ils les ont comparés à un groupe de sujets contrôles. L'évaluation du gain a montré que dans la première condition (open loop) seulement les patients qui venaient de faire leurs premier épisode se différencient des sujets contrôles. Les patients avec schizophrénie montraient aussi un gain plus faible par rapport aux contrôles mais sans différences statistiquement significatives. Dans la deuxième condition (gain prédictif), les deux groupes de patients se différenciaient des sujets contrôles. Ces résultats suggèrent que les patients avec schizophrénie présentaient des anomalies dans le traitement et l'intégration des informations motrices extra-rétiniennes, nécessaires pour la mise en place d'une poursuite prédictive correcte,

impliquant un déficit des circuits neuronaux des régions postérieur-pariétale et cortico-frontale, en particulier du champ visuel frontal.

Or si dans la plupart des études on retrouve un gain réduit chez les patients et les apparentés (O'Driscoll et Callahan, 2008; Calkins et al., 2008), cependant, dans certaines études, ces résultats n'ont pas été retrouvés, ceci est sans doute dû au choix des paradigmes employés (Ross et al., 1996 ; 1997 ; Hong et al., 2003).

Ross et al. (1996) ont étudié la poursuite linéaire chez des patients avec schizophrénie et chez des sujets contrôles. Ils observent un faible gain seulement chez un sous-groupe de patients avec prédominance de symptômes négatifs (défini par l'échelle de Kirkpatrick et al., 1989).

Puis Ross et al. (1997), examinant la distribution des erreurs de l'œil par rapport à la position de la cible chez des patients avec schizophrénie, ont mis en évidence deux populations de patients : une dont les erreurs étaient similaires aux sujets contrôles et un sous-groupe dont les erreurs étaient plus fréquentes et le gain plus faible par rapport aux contrôles. Dans ce dernier sous-groupe, les erreurs et le gain étaient corrélés aux symptômes négatifs. Ces auteurs suggèrent que les anomalies dans la poursuite et le syndrome déficitaire pourraient partager une pathophysiologie similaire des circuits cérébraux corticaux et sous-corticaux.

En 2003, Hong et collègues ont comparé deux groupes de patients avec schizophrénie avec ou sans trouble déficitaire versus contrôles, et des apparentés des patients pour chacun de ces deux sous-groupes : le groupe de patients avec trouble déficitaire avait un gain plus faible par rapport au groupe de patients sans trouble, ces derniers ne se différenciant pas des sujets contrôles. Concernant les apparentés, il a été rapporté que seulement ceux du groupe des patients déficitaires présentaient une poursuite altérée avec une vitesse réduite de l'œil par rapport à la cible, comparés aux apparentés du groupe des patients non déficitaires et aux contrôles. Les auteurs ont conclu à l'intérêt des

mesures neurophysiologiques pour définir des phénotypes cliniques pouvant aider dans la recherche de la vulnérabilité génétique à la schizophrénie.

Cependant, Levy et al. (2000) ont étudié les performances des patients avec schizophrénie dans la poursuite, linéaire et sinusoïdale, comparées à des contrôles. Pour ces auteurs, les paramètres qui distinguaient les patients par rapport aux contrôles étaient les saccades compensatoires, une faible valeur du gain et les saccades intrusives.

Suite l'observation que les antagonistes du récepteur du glutamate, le N-Methyl-D-aspartate (NMDA), tels que la kétamine, peuvent induire d'une manière transitoire à des symptômes de la schizophrénie, Weiler et collègues (2000) ont conduit une étude pour observer si l'injection de kétamine avait un effet sur les mouvements oculaires. Ils ont, donc, recruté 12 sujets contrôles auxquels une injection de 0.1 mg/kg de kétamine venait faite avant de faire une poursuite oculaire à vitesse constante. Les auteurs ont montré qu'après la prise de kétamine, les sujets contrôles présentaient les mêmes dysfonctionnements qu'on peut retrouver chez les patients avec schizophrénie c'est-à-dire un faible gain en condition boucle fermée et une accélération réduite en condition boucle ouverte. Ces auteurs ont suggéré que l'injection de la kétamine pouvait bloquer les R2C, un sous-type de récepteur NMDA, dans les couches granulaires du cervelet et que par conséquent les altérations dériveraient des perturbations des contributions sensori-motrices du cervelet pendant la poursuite oculaire. Le glutamate est en fait un aminoacide et il représente le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux. Olney et al. (1999) ont suggéré que la « libération » chronique des neurotransmetteurs excitateurs pourrait expliquer les symptômes comportementaux et cognitifs de la schizophrénie.

Rybakowsky et Borkowska (2002) avec l'objectif de comparer les performances à la poursuite et aux tests neuropsychologiques, ont évalué la poursuite sinusoïdale en lien avec des tests neuropsychologiques (Trail Making Test (TMT) A and B, le test de Stroop A and B et le Wisconsin Card Sorting Test (WCST)) chez des patients ayant fait un premier épisode psychotique, leurs parents sains

ou avec schizophrénie et les sujets contrôles. Ils ont retrouvé dans les tracés des parents sains plus de saccades intrusives par rapport aux contrôles. En outre, des différences significatives entre parents sains et contrôles ont été rapportées au test de Stroop, soulignant le défaut d'inhibition existant chez ces patients. Ils suggèrent que les anomalies oculomotrices et neuropsychologiques peuvent être utilisées comme marqueurs endophénotypiques dans la schizophrénie.

Plus tard, Lencer et al. (2003), afin de tester le poids de la charge génétique dans la schizophrénie, ont comparé la poursuite horizontale, à vitesse constante, chez deux groupes d'apparentés différents : le premier, caractérisé par la présence au sein de la famille d'un seul cas de schizophrénie, et le deuxième par la présence de plusieurs probants. Les patients de ces deux sous-groupes familiaux respectifs ont été inclus en comparaison à des contrôles. Ces auteurs montrent que les sujets ayant plus d'anomalies se répartissent avec la même fréquence dans les deux sous-groupes de patients respectifs ainsi que d'apparentés. Mais un taux plus important de ces anomalies a été rapporté dans le groupe d'apparentés avec un trouble du spectre de la schizophrénie lorsqu'ils étaient comparés au groupe d'apparentés sans ce trouble. Cependant Boudet et al. (2005), en comparant une tâche de poursuite sinusoïdale chez des patients avec schizophrénie, des apparentés sans trouble du spectre de la schizophrénie et des sujets contrôles, montrent l'absence de différences significatives entre sujets contrôles et apparentés. Néanmoins, ces mêmes auteurs notent dans leur étude un échantillon réduit de participants (21 patients avec schizophrénie, 31 apparentés).

Smyrnis et collègues (2007) ont conduit une étude avec pour objectif d'évaluer si la présence des traits de schizotypie, d'anxiété et/ou de dépression (mesurés respectivement par les échelles suivantes: PAS (Perceptuel Aberration Scale et SPQ Schizotypal Personality Questionnaire et Symptom Checklist 90-R) pouvait influencer les performances pour la poursuite. Ainsi, 1087 sujets ont effectué une tâche de poursuite à vitesse constante. Ils montrent que les sujets avec un taux élevé de traits de schizotypie (mesurés par le SPQ) rapportent plus de saccades intrusives et un gain plus faible. L'usage de tests oculomoteurs pourrait donc être utile dans la détection de sujets à risque de développer une schizophrénie.

Dans la méta-analyse de Calkins et al. (2008), il a été montré que les apparentés de patients avec schizophrénie produisaient des tracés de poursuite plutôt altérés, caractérisés par la présence d'un gain réduit et d'un nombre élevé de saccades anticipatoires. Cependant les catch-up saccades ne différencient pas les contrôles des apparentés.

Au cours de la même année, dans la méta-analyse d'O'Driscoll et Callahan (2008) conduite sur 57 études de patients avec schizophrénie (incluant 2049 patients et 1927 contrôles), la présence d'importantes différences entre la qualité de la poursuite des patients et celle des sujets contrôles a été confirmée.

Parmi les différentes mesures étudiées, des tailles d'effets significatifs ont été rapportées pour le maintien du gain et le taux des saccades intrusives. En outre, il a été montré que la durée de la maladie, la proportion d'antipsychotiques atypiques et les symptômes psychopathologiques à l'échelle BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) n'étaient pas corrélés aux performances enregistrées pendant la poursuite. Cependant la prise de médicaments diminue le taux des saccades intrusives mais améliore le maintien du gain, et augmente le nombre de catch-up saccades. La vitesse de la cible si elle n'a pas d'influence sur la mesure du gain, peut influencer le nombre total de saccades.

Lencer et al. (2010) ont effectué une étude sur 135 patients avec premier épisode psychotique, soit trouble bipolaire, trouble dépressif majeur ou schizophrénie comparés avec des sujets contrôles (n=130), avec trois différents paradigmes de poursuite : 1) une poursuite d'« oscillation » où la cible bougeait à une vitesse constante et selon un modèle prédictif, 2) une poursuite en « ramp » où la cible était à vitesse constante mais déroulée d'une manière non prédictive 3) une poursuite en « step-ramp » différenciée de la deuxième seulement par le fait que l'initiation de la poursuite était précédée par une saccade. Ces auteurs rapportent que les sujets ayant fait un premier épisode psychotique montrent des altérations en termes de maintien de la vitesse en suggérant un déficit des circuits fronto-striataux impliqués dans le contrôle et le maintien du gain par rapport aux sujets contrôles.

Ivleva et al. (2014) ont recruté un groupe de patients avec schizophrénie, un groupe de patients avec trouble bipolaire, leurs frères et sœurs respectifs comparés à des contrôles dans une tâche de poursuite à vitesse constante. Ils étudient les valeurs du gain quand la cible est visible et quand elle ne l'est pas. Ils ne trouvent pas de différences de gain entre les deux groupes de patients, même si les deux groupes se différencient des contrôles. Les apparentés ne se distinguent pas des contrôles pour le maintien du gain, mais une différence est observée pour la prédiction du gain. Les auteurs suggèrent que le processus de prédiction du gain, dépendant des mécanismes extra-rétiniens, pourrait constituer un bon endophénotype dans l'étude sur la schizophrénie.

Plus récemment, Lencer et al. (2015), avec l'objectif d'étudier si les déficits dans la poursuite étaient caractéristiques de la schizophrénie et d'évaluer la valeur endophénotypique de cette tâche, ont recruté 265 patients avec schizophrénie, 178 patients avec un trouble schizo-affectif et 231 patients avec un trouble bipolaire ainsi que les frères et sœurs respectifs des patients pour chaque groupe (N=306, N=217, N=273), comparés aux sujets contrôles. Ces auteurs étudient l'accélération initiale des yeux et le maintien initial et prédictif du mouvement des yeux sur la cible (respectivement, le gain initial et le gain prédictif). Des déficits importants dans les trois groupes de patients ainsi que chez les apparentés respectifs sont rapportés pour l'accélération initiale des yeux. Une altération du gain est surtout observée chez le groupe de patients avec schizophrénie. Le fait que tous les sujets aient montré une anomalie dans le processus en lien avec l'accélération initiale des yeux, suggère une anomalie spécifique dans le traitement de l'information en mouvement dans le cortex extra-strié et dans ses transformations visuo-motrices dans les cortex pariétal ou frontal. Mais les difficultés liées au maintien initial et prédictif du mouvement des yeux sur la cible seraient plus en relation avec l'augmentation de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral et du FEF enregistrée chez des patients avec schizophrénie quand les déficits sensori-moteurs étaient plus importants comme rapporté par Lencer et al., (2011).

Damilou et collègues (2016) ont observé les performances à la poursuite (à trois vitesses différentes constantes : 10°/s, 20°/s et 30°/s) chez un groupe de patients avec schizophrénie, un groupe de su-

jets avec un Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) comparés avec un groupe de sujets contrôles. Les auteurs montrent que les patients avec schizophrénie, quand la vitesse du gain augmentait (20°/s ou 30°/s), ont un gain plus faible par rapport aux sujets avec TOC sans différences significatives avec les sujets contrôles. Aucune différence entre les trois groupes n'avait été rapporté quand la vitesse de la cible était de 10°/s. En outre, quand la vitesse de la cible était maximale (30°/s), une présence plus importante de saccades a été observée chez les patients avec schizophrénie par rapport aux contrôles, sans différences entre les deux groupes de patients. Concernant les patients avec TOC, un taux important de saccades par rapport aux contrôles a été enregistré quand la vitesse de la cible était de 10°/s. Les auteurs suggèrent la présence d'un trouble du contrôle cognitif d'inhibition saccadique dans la poursuite chez ces deux groupes de patients, qui pourrait être expliqué par un déficit du cortex préfrontal dorsolatéral. Concernant les patients avec schizophrénie, un gain réduit pourrait être expliqué par des altérations du champ visuel frontal qui semble jouer un rôle décisif dans le processus de transformations de signaux prédictifs en commandes motrices dans la poursuite.

3.3.1 Apports de l'imagerie cérébrale sur le comportement de poursuite oculaire chez les patients appartenant au spectre de la schizophrénie

Dans une étude utilisant la technique de l'fMRI avec l'objectif d'étudier l'activation corticale pendant une tâche de poursuite, les patients avec schizophrénie ont montré, par rapport aux sujets contrôles, une diminution de l'activité de l'aire MT (aire médio-temporelle) et une augmentation dans la convexité inférieure du cortex préfrontal, confirmant un déficit cortical dans cette pathologie, incluant un déficit sensoriel et un processus cognitif compensatoire (Chen et al., 2008).

Lencer et al. (2011) proposent une étude avec fMRI dont l'objectif est de localiser, chez les sujets atteints de troubles psychotiques (patients avec schizophrénie et patients avec trouble bipolaire) versus contrôles, les anomalies au cours du traitement du mouvement visuel. Ces auteurs montrent une augmentation de l'activité cérébrale dans le cortex préfrontal dorsolatéral et le thalamus dorso-médial chez les patients avec schizophrénie, en comparaison aux patients avec un trouble bipolaire et les contrôles. Ces résultats ont été interprétés comme un transfert réduit d'informations de la part du cortex extrastrié vers les aires de projection hétéromodales pariétales qui sont à la base des transformations sensori-motrices, plutôt que des altérations du traitement sensoriel dans la zone V5. Le cortex préfrontal dorsolatéral est en fait important pour le maintien de la vitesse pendant la poursuite prédictive car il permet l'utilisation de ressource de mémoire de travail pour le stockage des informations sur les mouvements de la cible et la précision de la performance. La participation plus importante de ces zones semblerait donc en lien avec la capacité à compenser leurs déficits sensori-moteurs.

En ce qui concerne les sujets à haut risque de développer une schizophrénie (UHR), une seule étude a été conduite en 2010 par Van Tricht et collègues. Ces auteurs, à l'aide d'une poursuite horizontale à vitesse constante, ont trouvé que les sujets UHR par rapport aux contrôles présentaient un taux plus important de saccades intrusives, mais une mesure de gain comparable à celle des sujets contrôles, en suggérant un défaut d'inhibition saccadique chez cette population de sujets.

À RETENIR

- Antisaccades

Les patients avec schizophrénie, quand comparés aux sujets contrôles, montrent un nombre d'erreurs plus important, ainsi que des latences plus allongées sur les antisaccades correctes.

Les apparentés de patients avec schizophrénie montrent aussi un taux d'erreurs plus important, surtout quand ils présentent un trouble psychiatrique.

Chez les sujets à haut risque de développer une schizophrénie (UHR), une seule étude a été faite en testant la performance aux antisaccades. Dans cette étude un nombre élevé d'erreurs chez ces patients a été observé par rapport aux sujets contrôles. En outre, seulement chez ces patients, une corrélation a été trouvée entre le taux élevé d'erreurs et les performances altérées à la mémoire de travail spatiale.

- Saccades mémorisées

Les patients avec schizophrénie ainsi que leurs apparentés montrent un nombre plus élevé d'erreurs, et un gain plus réduit comparés aux sujets contrôles.

Concernant les sujets à haut risque de développer une schizophrénie aucune étude n'a été conduite jusqu'à aujourd'hui.

- Fixation

Les études conduites sur la tâche de fixation ont montré que les patients avec schizophrénie commettent plus de saccades intrusives surtout quand la tâche était complexifiée, par exemple en utilisant des distracteurs.

En ce qui concerne les apparentés, les résultats sont contradictoires. Certains auteurs montrent que, en présence de distracteurs, il n'y a pas de différences par rapport aux sujets contrôles ; d'autres montrent un nombre plus important de saccades intrusives.

Sur les sujets à haut risque de développer une psychose, à notre connaissance, il n'y a aucune étude.

- Poursuite

Les patients avec schizophrénie montrent un gain plus faible par rapport aux sujets contrôles, surtout en présence d'un taux plus important de symptômes négatifs. Le nombre élevé de saccades compensatoires et intrusives différencie également bien les patients des sujets contrôles.

Chez les apparentés, un nombre plus élevé d'anomalies (gain réduit et saccades intrusives) a été rapporté, surtout en présence d'un trouble psychiatrique.

En ce qui concerne les sujets à haut risque de développer une schizophrénie (UHR), une seule étude montre chez les sujets UHR versus contrôles un taux plus important de saccades intrusives, mais une mesure de gain comparable à celle des sujets contrôles.

Pris dans leur ensemble ces études montrent une hétérogénéité des résultats qui pourrait être expliquée par l'usage de différents paradigmes saccadiques, de fixation ainsi que de poursuite. Les divers choix méthodologiques, comme par exemple, la durée de tests, les conditions gap ou overlap, la fréquence de présentation de la cible, la présence ou l'absence de distracteurs pourront en effet être à l'origine de ces résultats à la fois contradictoires. De plus, il n'est pas possible d'exclure l'influence des divers critères de sélection des apparentés (sans ou avec trouble psychiatrique) sur les résultats obtenus aux différents paradigmes proposés. Par conséquent, nos objectifs dans ce travail de recherche ont été de proposer différents paradigmes oculomoteurs (antisaccades, saccades mémorisées, fixation avec distracteurs et poursuite) à différentes populations appartenant au spectre de la schizophrénie (un groupe de patients avec schizophrénie avec une durée de stabilité minimale d'au moins 3 mois, un groupe d'apparentés de premier degré de patients sans schizophrénie et un groupe de sujets à haut risque de développer une psychose), afin de pouvoir identifier des indices quantifiables qui peuvent aider dans la prédiction de marqueurs de conversion psychotique afin de permettre, à plus long terme la mise en place de stratégies de prévention, avant l'écllosion de symp-

tômes.

DEUXIÈME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE I. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

1.1 LES PARTICIPANTS

Cent quatre-vingt-trois sujets ont participé aux expérimentations décrites dans ce manuscrit, dont 50 sujets contrôles sans pathologie psychiatrique, 45 apparentés dans la fratrie de patients non psychotiques recrutés soit dans des associations de patients, soit dans les listes de notre centre d'évaluation et de recherche clinique, soit dans la fratrie de nos patients eux même, 29 sujets à haut risque de transition psychotique et 59 patients avec schizophrénie stabilisés depuis au moins 3 mois. Chaque participant a été recruté dans le Département Universitaire de Psychiatrie de l'Hôpital de Sainte Anne (SHU) et évalué au Centre de Recherche Clinique (CRC), Paris, France. Les sujets ont été sélectionnés sur la base de différents critères d'inclusion et d'exclusion (voir ci-dessous) et d'une évaluation clinique. Les sujets contrôles ont été appariés aux personnes avec schizophrénie. Après vérification des critères d'inclusion et le fait que l'ensemble des sujets bénéficiaient d'une couverture sociale, les participants ont reçu une information orale avec signature du consentement éclairé.

1.1.1 Critères d'inclusion

1.1.1.1 Critères d'inclusion pour les sujets contrôles et les apparentés des patients

Les critères d'inclusion pour les sujets contrôles et les apparentés frères et sœurs non psychotiques de patients ont été les suivants : âge compris entre 18 et 45 ans, absence de diagnostic de schizophrénie selon le DSM IV, attesté par l'Interview Diagnostique pour les Études Génétiques (DIGS, Diagnostic Interview for Genetic Studies, Nurnberger et al.1994).

1.1.1.2 Critères d'inclusion pour les sujets à haut risque de transition psychotique

Pour ces sujets, les critères établis étaient : âge compris entre 16 et 30 ans, présence de critères de sujet à haut risque de transition psychotique à l'entretien semi-structuré de la CAARMS (Comprehensive Assessment of at Risk Mental State, McGorry et al. 2003, version française Krebs et al. 2014).

1.1.1.3 Critères d'inclusion pour les patients avec schizophrénie stabilisés

Pour ces sujets, l'âge était compris entre 18 et 45 ans, un diagnostic de schizophrénie selon le DSM IV, attesté par la DIGS, monothérapie d'antipsychotique, avec une durée de stabilité minimale d'au moins 3 mois.

1.1.2 Critères d'exclusion

Pour tous les sujets : présence d'un trouble neurologique, cérébral, ophtalmologique, abus récent ou dépendance à une substance pendant une période d'au moins cinq ans, retard mental ou difficultés de compréhension de la langue française, symptômes extrapyramidaux (Simpson-Angus score ≥ 9 , Le Seac'h et al. 2012), dyskinésie (abnormal involuntary movement scale score > 3 Le Seac'h et al. 2012), restriction de liberté par décision judiciaire ou administrative et hospitalisation sous contrainte.

Concernant le traitement, aucun traitement psychotrope n'était toléré pour les sujets contrôles et les apparentés. Concernant les patients avec schizophrénie stabilisés et les sujets à haut risque de transition psychotique, les benzodiazépines ainsi que les thymorégulateurs n'étaient pas autorisés. Dans le cas d'insomnie ou d'anxiété, l'hydroxyzine était permise seulement si son dosage ne dépassait pas 50 mg. Si un antidépresseur était dispensé, le traitement devait être commencé depuis au moins trois semaines.

1.1.3 Évaluation clinique

1.1.3.1 Évaluation clinique pour l'ensemble des sujets

L'évaluation clinique pour chaque participant incluait les outils cliniques suivants : l'entretien standardisé DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies, Nurnberger et al., 1994) à visée diagnostique destiné à confirmer le diagnostic de psychose ou, pour les sujets non pathologiques, visant à écarter une dimension pathologique prédominante d'axe 1 ou d'axe 2 ; l'examen clinique neurologique et morphologique des Signes Neurologiques Mineurs (SNM, NSS Neurological Soft Signs) validé par Krebs et al. (2000) qui comprend également l'évaluation des symptômes extrapyramidaux (Simpson-Angus Scale, Simpson et Angus, 1970) ; de la latéralisation (adaptation du questionnaire d'Edinburgh) ; l'échelle des mouvements involontaires et anormaux (AIMS Guy, 1976).

Le questionnaire f-Nart a permis l'évaluation du QI pré-morbide des participants.

1.1.3.2 Évaluation clinique pour les apparentés non psychotiques de patients

Tous les apparentés de patients ont participé à la passation des quatre premiers items de l'entretien structuré de la CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State, McGorry et al. 2003, version française Krebs et al. 2014) afin de vérifier qu'ils étaient « non à risque », et ne présentaient pas de dimension pathologique d'axe 1 à la DIGS.

1.1.3.3 Évaluation clinique pour les sujets à haut risque de transition psychotique (UHR)

Tous les UHR ont bénéficié de la passation de la CAARMS, de l'échelle de symptômes négatifs et positifs (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS, Kay et al. 1987) et de l'échelle d'évaluation des symptômes de la schizophrénie BPRS (Bref Psychiatric Rating Scale, Ventura et al., 1993). Si la transition psychotique survenait dans le décours de l'évaluation, le diagnostic final était déterminé par la DIGS.

1.1.3.4 Évaluation clinique pour les patients avec schizophrénie stabilisés

Les patients avec schizophrénie stabilisés ont été évalués avec les outils cliniques suivants : BPRS, PANSS.

1.1.3.5 Définition des différentes échelles utilisées

DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies, Nurnberger et al.1994): il s'agit d'un entretien semi-structuré permettant d'évaluer les principaux troubles psychiatriques et de rapporter l'histoire médicale et psychiatrique du sujet. Il permet aussi de distinguer les troubles induits par les substances et des troubles présents en cas de comorbidité. Son utilisation permet d'homogénéiser le diagnostic et d'écarter une dimension psychopathologique prédominante d'axe 1 ou d'axe 2.

CAARMS (Continuous Assessment of At Risk Mental State) (McGorry et al., 2003, version française, Krebs et al., 2014) : il s'agit d'une échelle, qui a été développée avec l'objectif d'identifier des sujets dont le risque de développer une psychose franche se situe environ à 30% dans les deux années à venir. Cette échelle, traduite en langue française par Krebs et collaborateurs (2014), a été utilisée dans notre étude comme outil de base.

Sous forme d'entretien semi-structuré, cet outil permet :

- 1)Évaluer la psychopathologie potentiellement annonciatrice d'un premier épisode psychotique ;
- 2)Déterminer si un individu peut remplir les critères d'un état mental à risque de psychose.

Elle se compose de 7 échelles comprenant 28 sous-échelles. Les critères d'état mental pour les sujets à risque (UHR) font référence seulement aux items relatifs aux symptômes positifs de la première échelle correspondant aux sous-échelles de 1.1 jusqu'à 1.4.

Les symptômes doivent être associés à une baisse de fonctionnement global, d'abord évaluée par l'échelle SOFAS (Échelle de Fonctionnement Social et Professionnel). Les sous-échelles évaluent

une dimension symptomatique qui est cotée de 0 (absent) à 6 (sévère, « psychotique ») en rapport aussi avec sa fréquence et sa sévérité. Parmi les UHR, on différencie les individus présentant :

a) des symptômes psychotiques atténués (perceptions hallucinatoires fugaces qui deviennent de plus en plus intenses)

b) des symptômes psychotiques brefs (de moins de sept jours), limités or intermittents, se résolvant d'une manière spontanée

c) Une vulnérabilité caractérisée par la présence d'une personnalité schizotypique ou antécédents de psychose au 1er degré associés à une baisse progressive du fonctionnement globale du sujet.

SNM (Signes Neurologiques Mineurs, Krebs et al., 2000): il s'agit d'une échelle caractérisée par 23 items dont les dimensions (intégration sensorielle, intégration motrice, coordination motrice, mouvements involontaires et qualité de la latéralité) reposent sur une analyse factorielle qui comprend également l'évaluation des symptômes extrapyramidaux (Simpson-Angus Scale, Simpson et Angus, 1970) ; de la latéralisation (adaptation du questionnaire d'Edinburgh) ; l'échelle des mouvements involontaires et anormaux (AIMS Guy, 1976).

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, Kay et al. 1987) : il s'agit d'une échelle de 30 items cotés de 1 (absent) à 7 (extrême) qui évalue les symptômes psychopathologiques chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie.

BPRS (Bref Psychiatric Rating Scale, Ventura et al., 1993): il s'agit d'une échelle de psychopathologie générale qui se compose de 18 items. Cette échelle mesure la sévérité de l'atteinte symptomatique dans les psychoses fonctionnelles. Elle peut aussi être utilisée pour évaluer le niveau d'anxiété ou de dépression et pour distinguer les atteintes psychiatriques sévères des atteintes plus légères. Chaque item de la BPRS décrit un symptôme (préoccupations somatiques, anxiété, culpabilité, méfiance...). Pour chacun de ces items son intensité est cotée de 1 (absente) à 7 (fréquence maximale).

1.1.4 Éthique

Toutes les expérimentations décrites adhèrent aux principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant les êtres humains et issus de la déclaration d'Helsinki. Nos investigations ont été approuvées par le Comité de Protection des Personnes d'Ile de France III, Hôpital Tarnier-Cochin (2012). Un consentement écrit a été expliqué oralement et donné aux sujets, et chaque participant a reçu une compensation de 50 euros.

1.2 L'ENREGISTREMENT DES MOUVEMENTS OCULAIRES

1.2.1 L'oculomètre SuriCog

L'oculomètre est un outil médical produit antérieurement par la société EyeBrain et commercialisé actuellement par la société SuriCog. Ce dispositif rend possible l'acquisition des mouvements horizontaux et verticaux des deux yeux et l'extraction de leurs paramètres oculaires. Il s'agit d'un système non invasif. L'enregistrement des mouvements oculaires est fait en temps réel et à travers un système de caméra, qui permet la capture du mouvement de chaque œil indépendamment. La fréquence d'enregistrement est de 300 Hz et sa précision est d'environ $0,25^\circ$. Avant la passation de chaque test visuel, une étape de calibration est faite. Elle se déroule en vision binoculaire. Pendant cette étape, le participant doit fixer 13 points qui lui sont présentés sur l'écran de stimulation, successivement l'un après l'autre. Les 13 points de fixation d'un diamètre de $0,5^\circ$ sont présentés selon l'ordre suivant : $-20.9^\circ/12.2^\circ$; $0^\circ/12.2^\circ$; $20.9^\circ/12.2^\circ$; $-10.8^\circ/6.2^\circ$; $10.8^\circ/6.2^\circ$; $-20.9^\circ/0^\circ$; $0^\circ/0^\circ$; $20.9^\circ/0^\circ$; $-10.8^\circ/-6.2^\circ$; $10.8^\circ/-6.2^\circ$; $-20.9^\circ/-12.2^\circ$; $0^\circ/-12.2^\circ$; $20.9^\circ/-12.2^\circ$. Un temps de fixation de 250 ms est requis afin que la calibration soit validée. Pour adapter les données d'étalonnage et afin de déterminer les angles visuels, une fonction polynomiale avec cinq paramètres est utilisée. La calibration est définie à partir de la position de l'œil. L'étape de calibration est considérée comme valable si le facteur de calibration atteint une valeur ≥ 0.8 .

1.2.2 Les paradigmes visuels

Les paradigmes visuels sont détaillés ci-dessous.

Pour l'étude 1, il s'agit d'un paradigme de saccades volontaires (antisaccades et saccades mémorisées voir Figures 3 et 4).

Pour l'étude 2, il s'agit d'un paradigme de poursuite oculaire (Figure 8) et de fixation (Figure 7).

Pour l'étude 3, nous avons utilisé tous les paradigmes oculomoteurs (antisaccades, saccades mémorisées, poursuite et fixation) ainsi que des prosaccades.

De plus, dans cette troisième étude nous avons traité latences erronées des saccades mémorisées afin de les rendre utilisables en classification. Des fenêtres temporelles ont donc été identifiées afin de trouver les valeurs les plus discriminantes entre les divers groupes de sujets inclus.

Ces fenêtres temporelles ont été définies sur des valeurs glissantes de 200 ms (temps nécessaire pour une saccade) et d'origine variant entre 1 et 8000 ms par rapport au début de la mesure.

Ces fenêtres correspondent à des sous-histogrammes des latences erronées des saccades mémorisées. Pour une même fenêtre, les classes ont été comparées par un test de Kolmogorov- Smirnov à 2 échantillons. L'hypothèse nulle de ce test est que les deux échantillons sont issus de la même distribution de probabilité (les deux histogrammes se ressemblent). Un p-value faible indique que les deux sous-histogrammes sont « probablement » issus de distributions différentes.

Quatre fenêtres ont été identifiées parmi les zones de faible p-value. Ces fenêtres sont :

- 80 – 320 ms
- 350 – 500 ms
- 500 – 750 ms
- > 750 ms.

Les cibles étaient présentées sur un écran de stimulation de 22 pouces, avec une résolution de 1920×1080 pixels à 60Hz. Les cibles correspondaient à un carré blanc avec un diamètre de 0,5°. 111

1.2.2.1 Saccades mémorisées

Le sujet devait fixer une cible centrale. Après 500 ms, une cible périphérique apparaissait pendant 150 ms. Elle se présentait d'une manière aléatoire à droite ou à gauche et à 6°, 12° or 18° de la cible centrale de fixation, laquelle continuait à rester allumée au milieu de l'écran. La disparition de cette dernière pouvait avoir lieu 1000-2000-4000-8000 ms après que la cible périphérique avait été présentée. Le sujet devait fixer la cible de fixation centrale pendant que la cible périphérique faisait son apparition, mémoriser la location de la cible et attendre que la cible de fixation centrale disparaisse. Seulement lorsque cette dernière avait disparu, il devait réaliser une saccade vers l'emplacement mémorisé de la cible périphérique. Ce paradigme a été réalisé trois fois.

1.2.2.2 Antisaccades

Il était demandé au sujet de fixer une cible centrale pendant 1500 ou 2500 ms. Après cette période de fixation, la cible de fixation centrale s'éteignait et, simultanément, une cible périphérique apparaissait à droite ou à gauche de la cible centrale à une distance de 6°, 12° or 18° pendant 1500 ms. Le sujet devait fixer la cible centrale et réaliser ensuite une saccade symétrique dans la direction opposée à la cible périphérique (c'est-à-dire à droite lorsque la cible apparaissait à gauche et *vice-versa*). Ce paradigme a été réalisé trois fois.

Pour la troisième étude, nous avons inclus aussi une tâche d'antisaccade en condition overlap, dans laquelle la cible de fixation centrale restait allumée pendant et après l'apparition de la cible périphérique.

1.2.2.3 Poursuite

Le sujet devait suivre une cible en mouvement se déplaçant à une vitesse de 12°/s et avec une amplitude de 12,36°. La cible initialement se trouvait au milieu de l'écran ensuite elle se déplaçait horizontalement vers la droite et vers la gauche de l'écran. Ce paradigme a été réalisé une seule fois.

Pour le troisième étude, nous avons aussi utilisé deux paradigmes de poursuite où la cible se déplaçait à une vitesse de $10^\circ/\text{s}$ et $36^\circ/\text{s}$. Ces paradigmes ont été réalisés une seul fois chacun.

1.2.2.4 Fixation

Le sujet devait fixer une cible centrale qui restait allumée pendant 1000 ms, ensuite elle disparaissait pendant 200 ms (condition *gap*) avant l'apparition d'une cible périphérique (distracteur) qui restait allumée sur l'écran pendant 100 ms à $8,3^\circ$ de la cible centrale. Le sujet devait maintenir son regard sur la cible centrale et inhiber les saccades vers les cibles périphériques (distracteurs). Le paradigme a été réalisé une seule fois.

1.2.2.5 Prosaccades

Le sujet devait fixer une cible centrale pendant 1500 ou 2500 ms. Après cette période de fixation, la cible de fixation centrale s'éteignait et, simultanément, une cible périphérique apparaissait à droite ou à gauche de la cible centrale à une distance de 6° , 12° or 18° pendant 1500 ms. Le sujet devait fixer la cible centrale et réaliser ensuite une saccade symétrique dans la direction de la cible périphérique. Ce paradigme a été réalisé trois fois.

Nous avons choisi dans cette étude d'utiliser des paradigmes qui sont sensibles au neurodéveloppement.

Le développement du réseau corrélé aux mouvements oculaires est en fait corrélé aux processus de myélinisation et de maturation de la matière grise (Luna et al., 2008). De plus, dans une étude de fMRI, Luna et al. (2001) ont montré que le niveau d'activation du PEF, du FEF ainsi que du DLPFC augmentait avec l'âge, à partir de l'enfance jusqu'à l'adolescence.

En ce qui concerne les paramètres des saccades simples, il a été montré que la latence diminue avec l'âge de la naissance jusqu'à 14-15 ans. De la même manière, la latence des saccades volontaires diminue aussi avec l'âge, cependant elle reste plus longue par rapport à celle des saccades simples. Luna et al. (2008) suggèrent que les circuits de planification et de préparation de la latence d'une réponse saccadique présentent une maturation spécifique qui devient mûre à l'adolescence et qui est réalisée par la communication entre les voies néocorticales et sous-corticales.

En ce qui concerne la précision de la saccade, si pour les saccades simples celle-ci mûrit très tôt, aux saccades volontaires elle continue à se développer pendant l'adolescence, continuant à s'améliorer, pour ce qui concerne la saccade mémorisée, pendant l'âge adulte.

Enfin en ce qui concerne la capacité d'inhiber des réponses réflexes, il a été montré que cette compétence s'améliore de l'enfance jusqu'à l'adolescence, en particulier autour de l'âge de 15 ans.

Le système de poursuite apparaît encore immature durant l'enfance, alors que les mécanismes saccadiques sont déjà en place. Salman et al. (2006) montrent en fait des améliorations qui se produisent encore jusqu'à la fin de l'adolescence, en ce qui concerne en particulier la précision de ce mouvement oculaire.

Chez l'homme, la capacité de savoir maintenir la fixation semble déjà en place dès les premières années de vie, mais la stabilité et le contrôle du système de la fixation continuent à s'améliorer de 4 jusqu'à 15 ans (Luna et al., 2008).

1.3 LES PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES

La passation des différents paradigmes se déroulait dans une salle obscure et calme. Le participant devait s'asseoir face un écran de stimulation, les yeux ouverts, le menton et le front appuyé pour éviter les mouvements de tête (voir Figure 16). La distance entre l'écran de stimulation et les yeux du participant était de 60 cm. Suite à l'étape de calibration, les différents paradigmes oculomoteurs étaient projetés.



Figure 16. L'oculomètre SuriCog utilisé pour l'enregistrement des mouvements oculaires

1.4 L'ANALYSE DES DONNÉES

Grâce au logiciel MeyeAnalysis fourni avec l'oculomètre (par la société SuriCog), nous avons analysé les données, en particulier la latence des saccades, le gain, le nombre de catch up saccades, de saccades intrusives, et la valeur du gain dans les poursuites et le nombre de saccades effectuées pendant la tâche de fixation. Celles-ci ont été traitées ensuite par tableur numérique Excel.

L'ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons conduit les analyses statistiques grâce à l'utilisation du logiciel STATISTICA. Les variables indépendantes étaient représentées par les quatre groupes de sujets inclus et les variables dépendantes étaient constituées par les différents paramètres oculomoteurs analysés dans chaque étude (latence, gain, vitesse, erreurs). Nous avons réalisé une analyse de la variance (ANOVA), à un ou plusieurs facteurs. L'effet d'un facteur est considéré comme significatif lorsque nous obtenons un indice d'erreur strictement inférieur à 0,05. Nous avons réalisé les comparaisons post hoc en utilisant le Bonferroni et le LSD test. Les analyses de corrélation ont été effectuées en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson.

Avec l'objectif d'étudier les propriétés intrinsèques des antisaccades et des saccades mémorisées, nous avons calculé le pouvoir discriminatif pour les UHR, les apparentés et les contrôles, en utilisant la méthodologie statistique de la fonction d'efficacité du récepteur, plus fréquemment appelée courbe ROC. Ce test permet de calculer la performance d'un classificateur binaire, c'est-à-dire d'un système qui a pour objectif de catégoriser des éléments en deux groupes distincts sur la base d'une ou plusieurs des caractéristiques de chacun de ces éléments. Les résultats de ce test sont souvent représentés sous forme de courbe qui donne le taux de spécificité (faux positifs : fraction de négatifs qui sont détectés incorrectement) sur l'axe de abscisses et de la sensibilité (vrais positifs: fraction des positifs qui sont vraiment détectés) sur l'axe des ordonnées.

Apprentissage automatique

Cette partie a été faite en collaboration avec le laboratoire Plasticité du Cerveau de l'ESPCI Paris, en particulier avec le Dr. François Vialatte, responsable de l'équipe Interfaces Cerveau-Machine, et Aurelien Baelde, doctorant, ingénieur de l'ESPCI Paris.

Nous avons conduit deux analyses: sélection supervisée des descripteurs et classification selon des catégories de sujets ou patients. Les analyses ont été réalisées avec Matlab R2015b (Mathworks®). Les données ont été subdivisées en deux groupes: un groupe d'apprentissage/validation et un groupe de test (contenant 20% des données). L'homogénéité des groupes de validation et de test a été maximisée en optimisant l'indicateur statistique du test de Kolmogorov-Smirnov (indiquant la probabilité d'une différence entre deux distributions). Chaque catégorie de sujets a été comparé dans les comparaisons de 2 sous-groupes: chaque catégorie de sujets appartenant à une classe x et y (x et y représentent la catégorie parmi les patients avec schizophrénie, sujets UHR, apparentés des patients et sujets contrôles) est représenté comme un vecteur de sortie \mathbf{O}_{xy} de nombres entiers (zéro

et un) indiquant leur catégorie. Chacun des $i \in 1..F$ descripteurs (extrait des paramètres saccadiques ou du score des NSS) et leur combinaison sont représentées sous forme des vecteurs d'entrée \mathbf{V}_{xy} de dimension F , où S_{xy} est le nombre de sujets appartenant à une classe x ou y et chaque élément $\mathbf{V}_{i,xy}$ représentent la mesure du descripteur pour le sujet. Une approche de sélection de variables supervisée a été appliquée sur la base d'apprentissage/validation pour identifier le meilleur ensemble des vecteurs d'entrée pour chaque vecteur de sortie. Nous avons analysé itérativement le meilleur groupe de vecteur d'entrée \mathbf{V}_{xy} pour modéliser un vecteur de sortie attendu \mathbf{O}_{xy} . Cette sélection a été réalisée en utilisant la méthode de régression orthogonale directe (orthogonal forward regression ou OFR, *cf.* Chen et al., 1989). La méthode OFR suit trois étapes:

- Tous les vecteurs d'entrée sont classés en fonction de la distance à la sortie. La distance util-

sée est le cosinus de l'angle entre le vecteur et la sortie: $\theta = \cos(\mathbf{V}_{i,xy}, \mathbf{O}_{xy})$

- Le descripteur avec l'angle absolu le plus bas (cosinus maximal) est classé en premier. Tous les descripteurs restants et la sortie sont projetés dans l'espace nul de ce meilleur descripteur.
- Le descripteur sélectionné est stocké et éliminé du groupe et la sélection est poursuivie itérativement sur les descripteurs orthogonalisés restants.

Afin de contrôler la pertinence des descripteurs sélectionnés, nous avons utilisé un approche de variable de sonde (Stoppiglia et al., 2003). Nous avons inséré dans l'ensemble des descripteurs N vecteurs tirés au hasard. La répartition de ces sondes indiquait le risque pour le descripteur de contenir des informations erronées qui pouvaient être expliquées par le hasard. Un seuil à 10% a été fixé pour les sondes dans notre étude, et nous avons sélectionné des descripteurs au-dessous de ce seuil. Nous avons obtenu plus de 3 vecteurs d'entrée \mathbf{R}_{xy} pertinents en utilisant cette méthodologie, pour tous les vecteurs de sortie de 2-groupes \mathbf{O}_{xy} , \mathbf{V}_x , y . Nous avons par la suite conservé les 3 meilleures combinaisons de variables pour l'entraînement de classifieurs.

La classification a été réalisée à l'aide d'une machine à vecteurs supports (support vector machine ou SVM, Cortes et Vapnik, 1995). Les SVM sont des approximateurs universels: lorsque leur complexité est contrôlée ils peuvent être plus performants que les régressions polynomiales classiques (Hammer et Gersmann, 2003). Une SVM construit un hyperplan dans un espace à haute dimension, qui peut être utilisé pour la classification. L'espace original de dimension finie est projeté dans un espace de dimension supérieur, avec des non-linéarités redéfinissant les produits scalaires par une fonction non linéaire appelée fonction noyau. Un sous ensemble de $I \in [1..3]$ des meilleurs descripteurs sélectionnés à l'aide de la méthode OFR a été utilisé pour calculer et estimer le vecteur \mathbf{O}^*_{xy} approximant le vecteur de sortie \mathbf{O}_{xy} . Les SVM ont été optimisés en utilisant une optimisation minimale séquentielle. Les performances ont été estimées à l'aide d'une approche de validation croisée de type leave-one-out (LOOCV) :

- Un échantillon est enlevé de la base des données.
- Le modèle est entraîné sur les échantillons restants, puis testé sur l'échantillon exclu.

La même estimation a été réalisée itérativement pour tous les échantillons de la base de données. La classification globale des échantillons exclus est l'erreur LOOCV, qui constitue une bonne estimation de l'erreur de généralisation. Nous avons optimisé les hyperparamètres des SVM (choix du noyau, paramètres du noyau et marges douces) en fonction de l'erreur LOOCV (minimisation de l'erreur de classification \mathbf{O}^*_{xy} entre et \mathbf{O}_{xy}) sur la base de validation.

Une fois que les hyperparamètres optimaux fixés, le modèle a été ré-entraîné sur l'ensemble des données d'apprentissage/validation. Il a été ensuite appliqué sans ré-entraînement sur l'ensemble de test, afin d'estimer la capacité de généralisation du modèle et estimer l'erreur de test sur de nouvelles données indépendantes.

CHAPITRE II. PRÉSENTATION DES TRAVAUX

ÉTUDE 1 : SACCADIC EYE MOVEMENTS AS MARKERS OF SCHIZOPHRENIA SPECTRUM: EXPLORATION IN AT-RISK MENTAL STATES

INTRODUCTION

Les études menées chez les sujets appartenant au spectre de la schizophrénie jusqu'à la réalisation de nos travaux de thèse se sont concentrées presque exclusivement sur des patients avec schizophrénie, les apparentés, les parents sains ou malades des patient, les sujets avec un trouble de la personnalité schizotypique ou chez des sujets ayant fait leur premier épisode psychotique. Dans la littérature, nous avons trouvé seulement deux études analysant les performances oculomotrices chez des sujets à haut risque de développer une psychose.

L'objectif de cette étude a été de comparer les performances aux antisaccades et aux saccades mémorisées chez un groupe de patients à haut risque de développer une schizophrénie (UHR) (N=23), d'apparentés de premier degré (frères et sœurs) de patients (N=39), de patients avec schizophrénie (N=46), ces derniers étant apparié pour l'âge à un groupe de sujets contrôles (N=47).

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle les altérations observées s'avèreraient plus importantes chez les patients avec schizophrénie, moins marquées chez les UHR et les apparentés. En outre, l'usage de différents paradigmes pourrait potentiellement aider dans la définition des profils comportementaux différents selon le niveau d'expression de vulnérabilité à la maladie. Nous avons souhaité affiner l'analyse de nos résultats en prenant en considération, un marqueur de vulnérabilité déjà validé et connu dans le spectre de la schizophrénie, la présence plus ou moins importante de Signes Neurologiques Mineurs (SNM) chez nos groupes de patients (Ouali et al., 2006).

Les résultats ont révélé plus d'erreurs dans la tâche de saccades mémorisées chez les patients avec schizophrénie, les UHR et les apparentés de patients, par rapport aux sujets contrôles, plus précisément chez les UHR présentant un nombre plus important de SNM (cut off établi lors d'une précé-

dente étude de Ouali et al. 2006). En revanche dans notre étude les erreurs retrouvées aux antisaccades ont distingué seulement les patients avec schizophrénie des sujets contrôles.

Ces résultats ont confirmé notre hypothèse initiale, suggérant que les saccades mémorisées pouvaient être un marqueur utile dans la détection d'un défaut de contrôle des processus inhibiteurs, comme marqueur de vulnérabilité précédant l'éclosion de la maladie. L'utilisation de deux paradigmes différents (saccades mémorisées et antisaccades), indiquait que certaines de ces altérations pouvaient être des marqueurs endophénotypiques purs de la vulnérabilité à la schizophrénie et d'autres de la progression de la maladie.



Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum: Exploration in at-risk mental states



Simona Caldani^{a,b}, Maria Pia Bucci^a, Jean-Charles Lamy^{b,c}, Magali Seassau^d, Narjes Bendjemaa^{b,c}, Rémi Gadel^{b,c}, Raphael Gaillard^{b,c}, Marie-Odile Krebs^{b,c,*}, Isabelle Amado^{b,c}

^a UMR 1141 Inserm-Université Paris Diderot, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France

^b INSERM U894, Laboratory of Pathophysiology of Psychiatric Diseases, Center of Psychiatry and Neurosciences, Institut de Psychiatrie, GDR3557, France

^c University Paris Descartes, Faculty of Medicine Paris Descartes, Service Hospitalo-Universitaire, Sainte-Anne Hospital, Paris, France

^d e(ye)BRAIN, www.eye-brain.com, Ivry-sur-Seine, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 March 2016

Received in revised form 1 September 2016

Accepted 1 September 2016

Available online 14 September 2016

Keywords:

Early detection

Early psychosis

At-risk mental state

Eye movement

Neurological Soft Signs

Biomarker

ABSTRACT

Schizophrenia is a neurodevelopmental disease with cognitive and motor impairments. Motor dysfunctions, such as eye movements or Neurological Soft Signs (NSS), are proposed as endophenotypic markers. Antisaccade (AS) and memory-guided saccades (MGS), two markers of inhibitory control mechanism, are altered in both patients with schizophrenia and their relatives, although these tools may have different sensitivities. Recently, emphasis has been put on identifying markers predictive of psychosis transition in subjects with ultra-high-risk psychosis in order to develop targeted prevention. This study investigates AS and MGS in 46 patients with schizophrenia, 23 ultra-high-risk subjects, and 39 full siblings compared to 47 healthy volunteers. NSS were assessed as a marker of abnormal neurodevelopment. The results revealed more errors in MGS in patients, ultra-high-risk subjects and siblings, than in controls, and more specifically ultra-high-risk subjects with high NSS scores. By contrast, the error rate in AS was significantly higher only in patients with schizophrenia compared to controls. These findings suggest that MGS could be more accurate to detect deficient inhibitory processes as a marker of vulnerability before the onset of schizophrenia. The use of the different paradigms (AS, MGS) revealed distinct profiles depending on the stage of the disease, indicating that some alterations could be pure endophenotypic markers of vulnerability for schizophrenia, while others could be markers of the disease progression.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Schizophrenia begins in adolescence and encompasses cognitive and sensory-motor deficits (Insel, 2010). Early symptoms and dysfunctions predate the onset of the disease. These include alterations in working memory (Seidman et al., 2010) and attention (Keefe et al., 2006). Fusar-Poli et al. (2012) reported that subjects with Ultra high risk (UHR), who were prone to psychosis, showed important deficit in working memory especially in its visuo-spatial dimension. The neurodevelopmental hypothesis postulates that schizophrenia is the delayed expression of early-acquired brain abnormalities (Rappoport et al., 2005). Cognitive deficits could be considered as vulnerability markers of this disease, found in both relatives of patients and UHR. Neurological Soft Signs (NSS) are discrete sensorimotor impairments (e.g. discrete motor dyscoordination, impairment in sequencing,

balance, sensory integration – see Krebs and Mouchet, 2007), associated with deviant brain development (Gay et al., 2013). Validating their status as endophenotypic markers reflecting vulnerability to schizophrenia, NSS are found in relatives of patients and within families, and follow the transmission of the genetic risk (Gourion et al., 2003, 2004). Eye movement tasks such as antisaccade (AS) or memory-guided saccades (MGS) have also been proposed as useful endophenotypes (Calkins et al., 2008) and NSS have been associated with eye movement abnormalities (Picard et al., 2009).

Eye movement paradigms are a useful tool to understand cognitive mechanisms involved in schizophrenia and their underlying neurophysiological correlates. In the antisaccade task (AS), subjects fixate a central cue, which is suddenly replaced by the onset of a peripheral target. Rather than reflexively shifting gaze to that target, subjects are instructed to look at the opposite mirror location (Hallett, 1978). In the memory-guided saccade task (MGS), subjects have to fixate on a cross in the center of a screen while a visual cue appears elsewhere; once the fixation cross disappears after a delay, they have to direct their gaze to the location where the stimulus appeared. AS and MGS involve inhibitory and working memory processes: AS requires

* Corresponding author at: Service Hospitalo-Universitaire de santé mentale et thérapeutique, 7 rue Cabanis, Hôpital Sainte-Anne, 75014 Paris, France.

E-mail addresses: mo.krebs@ch-sainte-anne.fr, i.amado@ch-sainte-anne.fr (M.-O. Krebs).

disengagement of attention from a peripheral target, and working memory to make a reflexive saccade of the similar amplitude in the opposite direction (Crawford et al., 2011). MGS requires the subject to encode the spatial location of a stimulus, to manipulate visual-spatial information, maintain the representation of that location across a delay period, and finally, make a volitional response to the remembered target. Hence the subject has to refrain from making an anticipatory saccade, meaning that he/she has to wait for the extinction of the fixation point, and only at this moment, to make a saccade in a remembered location.

Correct performance of both AS and MGS requires suppression of making a saccade to the stimulus and initiation of the volitional response. However, in AS a volitional saccade has to be made immediately to the location, opposite to the peripheral target, whereas in MGS the volitional response has to be made after a delay.

Using the oculomotor delayed response task (Hikosaka and Wurtz, 1983), Luna et al. (2004) demonstrated that although basic aspects of working memory appear mature at the beginning of adolescence, the precision of corrective response still improves at the end of this period.

In schizophrenia, a large literature describes deficits in AS (Calkins et al., 2008; Nieman et al., 2000; Radant et al., 2007) and MGS (Calkins et al., 2008; McDowell and Clementz, 1996; Radant et al., 1997; Landgraf et al., 2008). These studies support a defect in the inhibitory control system and in working memory (Ross et al., 2000). Previous literature also showed that first-degree relatives of patients have altered AS (Calkins et al., 2008) and MGS (Calkins et al., 2008; Landgraf et al., 2008). Thus, inhibition errors and saccadic hypometria in MGS are cognitive endophenotypes of the disease (Landgraf et al., 2008), reflecting the vulnerability to schizophrenia. In UHR, only one study explored AS compared to patients with schizophrenia and controls, showing more errors in UHR and patients. Correlations were found between AS and spatial working memory (Nieman et al., 2007). Until now, no investigation explored MGS in UHR.

In order to examine the value of eye movements alteration as possible markers in at-risk mental states, we compared the sensitivity of AS and MGS in subjects expressing different degrees of vulnerability to schizophrenia spectrum compared to controls. Given that maintenance is central to working memory, we decided to select a MGS paradigm sensitive to maturation through adolescence and early adulthood, with an oculomotor delayed response task including different delays of response (Luna et al., 2004, 2008; Geier et al., 2009). Patients with schizophrenia, non-psychotic siblings, ultra-high-risk subjects and controls have been assessed. Our hypothesis was that eye movements would be altered in patients, and to a lesser degree in UHR and relatives. UHR subjects were clinically assessed using the CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State, McGorry et al., 2003, French version Krebs et al., 2014), a semi-structured interview. The sensitivity of each eye movement task could be different depending on the level of expression of the vulnerability to schizophrenia and on the developmental load. We thus refined the analysis, taking into account the level of NSS.

2. Method

2.1. Participants

Forty-six patients with schizophrenia (SZ) (DSM IVR APA, 2003), 23 ultra high-risk subjects (UHR), 39 full biological non psychotic siblings of patients (FS) and 47 healthy volunteers (C) were recruited in the University Department of Psychiatry of Sainte-Anne Hospital (SHU), Paris, France. Only 14 full siblings of the 46 patients participated in this study. All subjects underwent the Diagnostic interview for Genetic Studies to attest diagnosis for SZ, and to exclude any diagnosis in FS and C (Nurnberger et al., 1994).

The investigation followed the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the *Comité de Protection des Personnes*

CPP, Ile de France III, Hôpital Tarnier-Cochin (2012). Oral and written informed consent was obtained from all subjects and they received 50 euros for their participation.

Concerning treatment, no treatment was permitted for C and FS. Concerning SZ and UHR no benzodiazepine was authorized, and in case of anxiety or insomnia Hydroxyzine was permitted if dosage was inferior to 50 mg. If an antidepressant treatment was delivered, the treatment had to be initiated more than three weeks prior to the study. Details of treatments for SZ and UHR are given in Table 2. Controls were matched to SZ in both age and educational level.

For all subjects, exclusion criteria were as follows: history of neurological, cerebral, ophthalmological diseases, substance abuse or dependence for a period of more than five years, intellectual deficiency, or difficulties to understand French language, Simpson-Angus score ≥ 9 (Le Seac'h et al., 2012), abnormal involuntary movement scale score > 3 (Le Seac'h et al., 2012).

2.2. Clinical assessments

SZ and UHR were clinically assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al., 1987). In UHR, the criteria were confirmed with the CAARMS (Krebs et al., 2004; Magaud et al., 2014). Neurological Soft Signs (NSS) were assessed by experienced clinicians using the standardized examination (Krebs et al., 2000), including NSS as well as an assessment of extra-pyramidal symptoms (SAS-Simpson and Angus, 1970), abnormal involuntary movements scale (AIMS-Guy, 1976) and lateralization (adapted from the Edinburgh Inventory). In a previous study examining NSS in schizophrenia, we found a cut-off score of 11 to accurately discriminate patients from controls (Ouali et al., 2006).

2.3. Ocular-motor paradigms (see Fig. 1)

Stimuli were presented on a 22-inch PC screen, the resolution was 1920×1080 and the refresh rate was 60 Hz. The stimulus was a white-filled square subtending a visual angle of 0.5° . The trial consisted of a target positioned at the centre of the screen for a variable delay comprised between 1500 and 2500 ms.

In the AS after this fixation period, the central target was switched off and a target on the left or right side of the screen (at 6° – 12° – 18° of eccentricity) simultaneously switched on for 1500 ms. Subjects were instructed to look at the central fixation point, then to trigger a saccade as soon as possible in the opposite direction and symmetrically to the lateral target. Then, the central fixation target reappeared, signaling the beginning of the next trial.

In the MGS paradigm subjects first had to fixate on the central target. After 500 ms a target appeared for 150 ms on the right or the left side of the screen at 6° – 12° – 18° of eccentricity. The central target extinction occurred 1000–2000–4000–8000 ms after peripheral target presentation. Subjects were instructed to look at the fixation point at the center of the screen while a peripheral light was switched on, had to remember the location of this peripheral target, wait for the extinction of the central fixation point, and explicitly, only after the fixation point was switched off, make a saccade directed toward the remembered target location.

Each subject performed three blocks of AS and MGS tasks. The AS block contained 12 trials randomly presented: six saccades to the left and six saccades to the right side. The MGS block contained eight trials randomly presented: four saccades to the left and four saccades to the right side.

Eye movements were recorded using the Mobile EBT Tracker (SuriCog), a CE-marked medical eye-tracking device. The Mobile EBT features cameras that capture the movements of each eye independently. Recording frequency was set up to 300 Hz. The precision of this system was 0.25° . There was no obstruction of the visual field with this recording system.

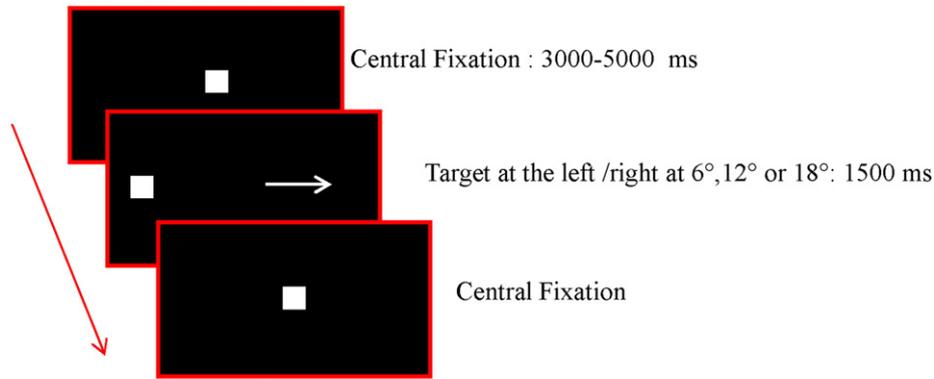
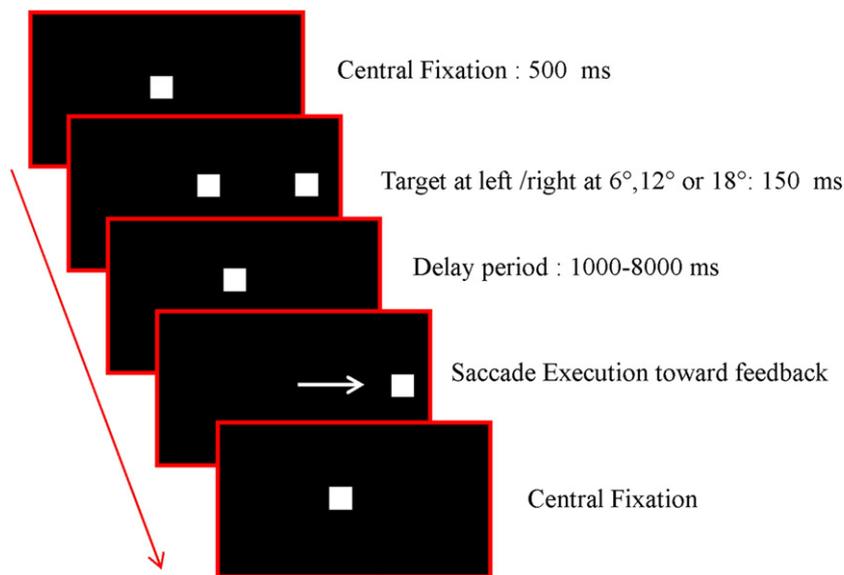
A) Antisaccade paradigm:**B) Memory-guided saccade paradigm:**

Fig. 1. Eye movement tasks A) Antisaccades paradigm (AS); B) memory-guided paradigm (MGS).

2.4. Oculomotor procedures

Each subject was seated in a chair in a dark room, her/his head stabilized by a headrest supporting both the forehead and chin. Viewing was binocular; the viewing distance was 60 cm. Calibration was done at the beginning of the experiment.

During the calibration procedure, the subjects were asked to fixate a grid of 13 points (diameter 0.5°) mapping the screen. Each calibration point required a fixation of 250 ms to be validated. A polynomial function with five parameters was used to fit the calibration data and to determine the visual angles. After the calibration procedure, an oculomotor task was presented to the subject. The type of task was randomly assigned. Each task was kept short (lasting a couple of minutes), in order to allow an accurate evaluation of eye movement recordings (Bucci and Seassau, 2013).

2.5. Data analysis

Calibration factors for each eye were determined from the eye positions during the calibration procedure (Bucci and Seassau, 2012). MeyeAnalysis® software (provided with the eye tracker) was used to extract the defining parameters of saccadic eye movements from the data, with automatic detection of both the onset and the offset of each

saccade using a built-in saccade-detection algorithm. All detected saccades were manually checked by the investigator and corrected/discarded if necessary. The reaction time to initiate an eye movement is defined as the 'latency' of saccade. The ratio eye amplitude to target amplitude is defined as 'gain.' The gain of primary saccade is defined as 'primary gain.' For each saccade, we considered only saccades with latency between 80 and 700 ms and primary gain between 0.7 and 1.2 (Troost et al., 1974). We calculated the error rate (expressed in percentage) as is, for AS, the number of saccades directed toward the stimulus (direction error) divided by the total number of saccades elicited. For MGS, we calculated the memory guided saccade error rate that is the number of erroneous saccades made before the extinction of the fixation point (during the memory delay period), divided by the number of correct saccades made after the memory delay period. Subjects who made 100% of errors were eliminated. The number of subjects eliminated were: for AS: P $n = 6$, UHR $n = 1$, FS $n = 1$, C $n = 2$ and UHR = 1; for MGS: P $n = 11$, UHR $n = 2$, FS $n = 9$ and C $n = 11$.

2.6. Statistical analyses

We used SPSS version 12.01. (Hilbe, 2004). To compare group differences in the two different tasks we used the repeated measures ANOVA. If significant effects were found post-hoc LSD test was performed. The effect of a factor was considered significant when the p -value was

below 0.05. Correlations between AS and MGS tasks have been examined in the four groups of participants with Pearson correlation coefficients (significant p -value below 0.05).

3. Results

3.1. Population

Demographic and clinical characteristics of participants are presented in Table 1. A significant difference in age was found ($F_{(3151)} = 6.93$, $p < 10^{-4}$). UHR were younger than the other three groups, with no differences between the other three groups. No difference was found for educational level. The level of symptoms (PANSS scores) was similar between SZ and UHR. There were significant differences in NSS scores ($F_{(3152)} = 16.65$, $p < 10^{-4}$). Post hoc LSD test showed that SZ and UHR obtained higher scores compared to C and to FS.

3.2. Eye movement tasks

We analyzed the error rate of the two tasks in the different groups (Fig. 2): Repeated measures ANOVA showed a significant group effect ($F_{(3111)} = 7.58$, $p < 0.0001$). For the AS the post hoc LSD test showed that only SZ significantly differed from C ($p < 0.004$). For MGS the post hoc LSD test showed that error rate for C group was smaller with respect to SZ ($p < 0.0001$), UHR ($p < 0.01$) and FS ($p < 0.05$). Repeated measures ANOVA also showed a significant task effect ($F_{(1111)} = 145.19$, $p < 0.0001$): in the AS task, subjects made more errors than MGS.

We examined the peak-distributions of the error latencies in AS and MGS for the different groups. The latency followed a normal distribution for the whole sample and each sub-group (verified by the Shapiro test). The median latency of MGS was 600.5 ms. A one-way ANOVA showed no significant difference between the four groups (controls, SZ, FS, UHR). Regarding the AS, median of latency was 235 ms. Once again, no difference was shown for latency of AS between the four groups. However, there was a significant difference between latency of AS and latency of MGS for the whole population (p -value $< 10^{-5}$).

In the C, FS and UHR groups, we found no correlation between the error rates in MGS and AS. By contrast, in SZ, a positive correlation was found between error rate in AS and in MGS ($r = 0.31$, $p < 0.001$).

3.3. Pattern of oculomotor alterations regarding the intensity of NSS

Following Ouali et al. (2006), we split the SZ and UHR groups into two subgroups with NSS value < 11 (NSS⁻) or \geq or equal 11 (NSS⁺). We obtained two subgroups of subjects in SZ and UHR: SZ with high

NSS scores (SZ-NSS⁺ $n = 25$), SZ with low NSS scores (SZ-NSS⁻ $n = 15$); UHR with high NSS scores (UHR-NSS⁺; $n = 12$); UHR with low NSS scores (UHR-NSS⁻; $n = 10$).

Concerning FS the insufficient number of subjects with NSS⁺ did not allow studying this relationship.

In AS, neither SZ-NSS⁺ and SZ-NSS⁻, nor UHR-NSS⁺ and UHR-NSS⁻ were different. The same result was found in SZ for MGS. Nevertheless, the ANOVA showed a significant group effect for the error rate in the MGS when comparing UHR-NSS⁺, UHR-NSS⁻ and.

C ($F_{(2,54)} = 6.81$, $p < 0.002$). LSD post hoc test showed that only the UHR-NSS⁺ subgroup displayed more errors than C ($p < 0.002$ see Fig. 3).

In order to compare the intrinsic properties of AS and MGS tasks, we calculated their respective discriminative power for UHR, FS and controls. For comparison between UHR and controls, the MGS was a good predictor of clinical status: ROC curve is given in Fig. 4 – Area Under the Curve (AUC) was 0.77 with a significant p -value of 0.001 – the maximum value of Youden's Index identified 0.145 as the optimum cut-off with a specificity of 0.67 and a sensitivity of 0.83. Comparing FS and controls, the MGS was also a good predictor: ROC curve is given in Fig. 5 – Area Under the Curve (AUC) was 0.80 with a significant p -value inferior to 10^{-3} – the maximum value of Youden's Index identified 0.02 as the optimum cut-off with a sensitivity of 0.93 and a specificity of 0.58. On the contrary, the discriminative power of AS was not significant (UHR vs controls ($p = 0.19$); FS vs controls ($p = 0.12$)).

4. Discussion

Eye movement alterations have been widely explored in schizophrenia and schizophrenia spectrum and acknowledged as useful markers. There was until now no previous report in individuals with UHR and our study presents original results in this population. Here, we investigated the sensitivity of AS and MGS to detect eye movement alterations in SZ, FS, UHR compared to controls. In the MGS, patients, UHR and siblings made more errors than controls, with a higher significant difference between patients and controls. By contrast, in the AS task, the error rate was significantly higher only in patients versus controls, with no differences between either UHR and controls, or relatives and controls. Subgrouping the patients depending on the NSS scores increased the sensitivity of MGS task in UHR subjects, but not in SZ, since only the UHR-NSS⁺ subgroup made more errors than C. In the AS task, the NSS assessment did not increase the sensitivity of the task. The positive correlation found only in the group of patients between the error rate for AS and MGS was in favor of a link between

Table 1

Sociodemographic and clinical data of participants. Note: SZ, patients with schizophrenia; UHR, ultra-high-risk subjects; FS, full siblings; C, controls; F, female; M, male; mn, mean; sd, standard deviation; NSS, Neurological Soft Signs; Fnart, French version of National Adult Reading Test; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale.

	C (n = 47)	FS (n = 39)	UHR (n = 23)	SZ (n = 46)	
Sex	22F/25M	20F/19M	8F/15M	12F/34M	
	mn ± sd	mn ± sd	mn ± sd	mn ± sd	
Age	25 ± 5	28 ± 8	21 ± 3	27 ± 6	
Educational level	14 ± 2	15 ± 3	13 ± 2	13 ± 2	
NSS total score	5 ± 4	7 ± 4	11 ± 5	12 ± 8	
Fnart	106 ± 3	105 ± 3	105 ± 4	105 ± 4	
PANSS	PANSS positive	PANSS negative	PANSS general	Disorganization	PANSS total score
	mn ± sd	mn ± sd	mn ± sd	mn ± sd	mn ± sd
SZ	13 ± 5	18 ± 6	31 ± 9	9 ± 4	61 ± 20
UHR	11 ± 7	12 ± 9	28 ± 19	7 ± 6	46 ± 33
BPRS total					mn ± sd
SZ					42 ± 11
UHR					51 ± 12

Table 2
Medications in patients with schizophrenia and Ultra High Risk subjects.

SZ		UHR	
Antipsychotics	38/46 SZ patients	Antidepressants	12/23 UHR patients
+ Antidepressant	7/38 antipsychotics	+ Antipsychotic	5/12 antidepressants
+ Hydroxyzine	1/38 antipsychotics	+ Hydroxyzine	2/12 antidepressants
		+ Methylphenidate	1/12 antidepressants
Untreated	7/46 SZ patients	Untreated	10/23 UHR patients
Antidepressant	1/46 SZ patients	Hydroxyzine	1/23 UHR patients

Note: SZ, patients with schizophrenia; UHR, ultra-high-risk subjects.

the directional errors in the AS and the implementing of uncorrected saccades made during the memory delay period in MGS.

4.1. Performance in MGS and AS reflected a defect in inhibition control

The elevated error rate in MGS in SZ and FS was in line with several studies (McDowell and Clementz, 1996; Radant et al., 1997; Camchong et al., 2008; Calkins et al., 2008; Landgraf et al., 2008). Altogether, these convergent findings confirmed the hypothesis of disinhibition abnormalities as possible endophenotypes for schizophrenia (Calkins et al., 2008). The inability to inhibit the tendency to make a saccade during the delay of memorization could result from a defect of inhibition control. This task requires, indeed, a voluntary cognitively driven response (Luna et al., 2004).

The elevated error rate reported in SZ in the AS task, compared to controls, is in concordance with the literature (Calkins et al., 2008). However, in agreement with some (Calkins et al., 2008; Reilly et al., 2014) but not all previous findings (Brownstein et al., 2003; Boudet et al., 2005; De Wilde et al., 2008), we did not find abnormalities in non-psychotic siblings of patients. Indeed, controversial results have been found in this domain. Mazhari et al. (2011) as well as Curtis et al. (2001) showed that relatives of poor performers produced significantly higher error rates compared to relatives of high performers and

controls, questioning the homogeneity of relative groups and suggesting a modest level of heritability. Recently, Morgan et al. (2015) brought a striking demonstration of the heterogeneity of AS performance in relatives and healthy controls, with difference not only related to age but also to the presence of a personal history of psychopathology, encompassing personality disorders. Regarding age, our sample of FS only included brothers and sisters. In the literature, several studies mixed in a whole sample brothers/sisters and parents (Radant et al., 2010; Camchong et al., 2008).

Concerning UHR subjects, only Nieman et al. (2007) reported abnormal performances. This discrepancy of results compared to our study might be due to the number of subjects assessed, or to differences in the task used. Antisaccade task allowed exploring the ability to inhibit a reflexive response, in line with the hypothesis that inhibitory control deficit is a core feature of schizophrenia (Reilly et al., 2014; Turetsky et al., 2007).

Concerning control subjects, Luna et al. (2004) showed that the mean error rate was about 5% and 20% for MGS and AS respectively. In our study we found that our subjects made twice as many errors in both tasks. We suggest that the use of different experimental set ups

Antisaccades and memory-guided saccade error rate (%)

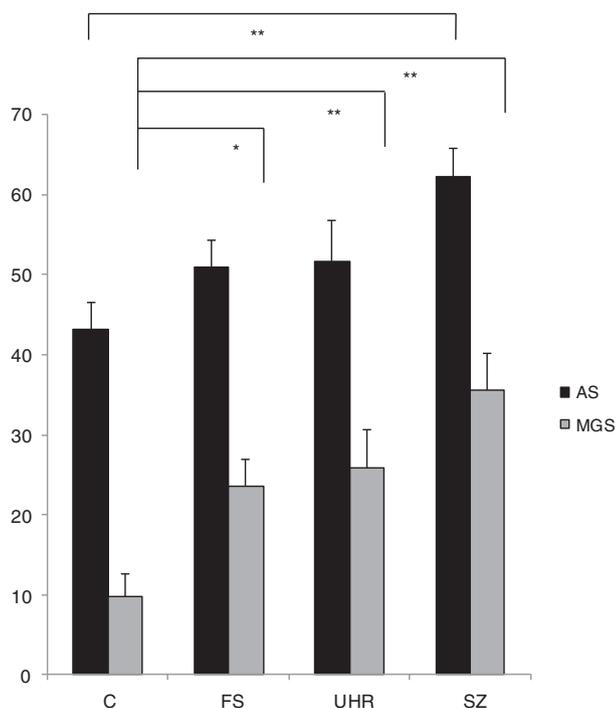


Fig. 2. Error rate in antisaccades (AS) and memory-guided saccade (MGS) task: Means and standard deviations (%) in healthy controls (C), full sibling (FS), ultra-high-risk subjects (UHR) and patients with schizophrenia (SZ).

Memory-guided saccades : error rates (%) depending on the level of Neurological soft signs

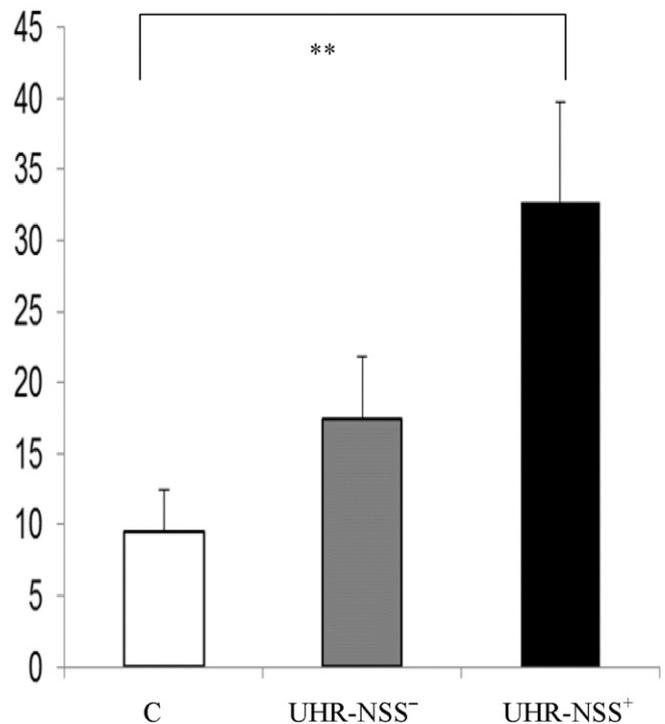


Fig. 3. Error rate in memory-guided saccade considering the importance of Neurological Soft Signs: means standard deviation (%) in healthy controls (C), in ultra-high-risk subjects with low NSS scores (UHR-NSS⁻) with high NSS scores (UHR-NSS⁺) and. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

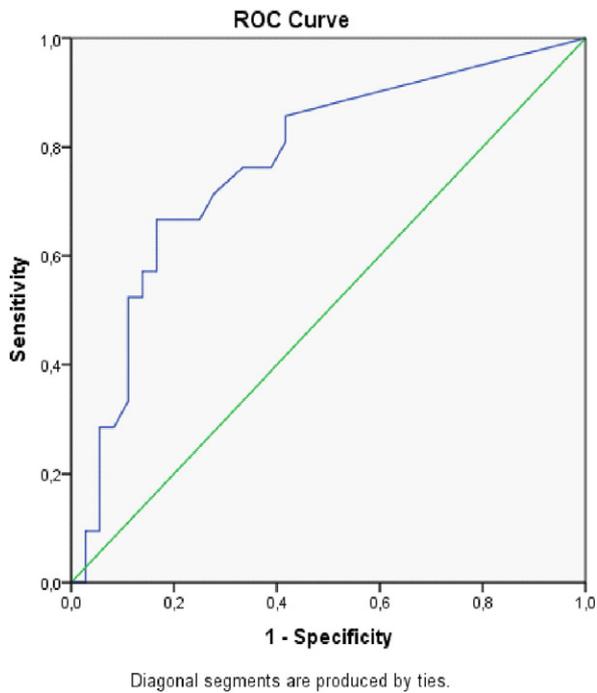


Fig. 4. ROC curve for discriminative power between UHR and controls using MGS.

might explain these findings. Our results suggested that MGS and AS could display different sensitivities to detect the expression of vulnerability to schizophrenia, with more sensitivity for MGS in identifying the different degrees of vulnerability. This difference might be explained by the cognitive processes involved in these tasks. Indeed, AS involves two different physiological processes: (1) inhibition of unwanted reflexive saccade toward the target. (2) triggering correct antisaccades in the opposite direction to the target. In contrast, in MGS, three processes take place and the inhibition and initiation processes are temporarily decoupled (Landgraf et al., 2008): (1) perception of stimulus, (2) memorization phase corresponding to visuospatial integration, and (3) the

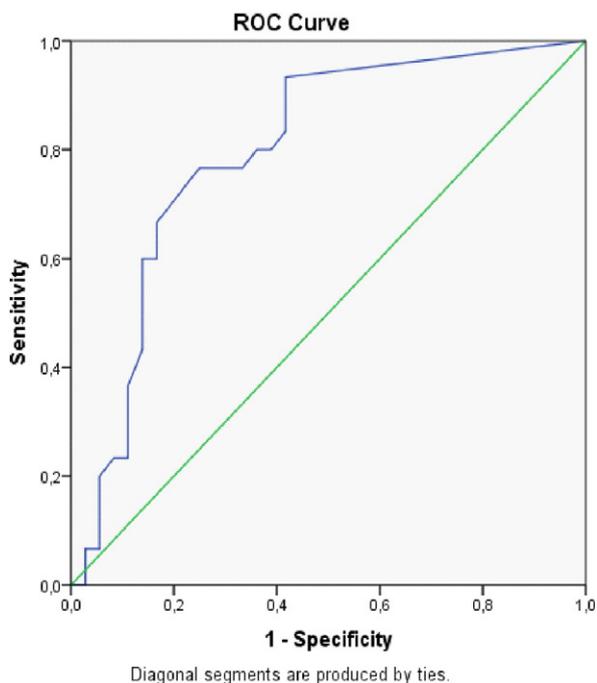


Fig. 5. ROC curve for discriminative power between FS and controls using MGS.

phase of movement, during which the MGS is done (Pierrot-Deseilligny et al., 2003). During the memorization phase, the subject has in parallel to refrain from making a saccade before the extinction of the fixation point, and to plan his/her saccade to the remembered location, only after this delay. Hence the nature of the inhibitory demand of these two tasks is different. Following Abel and Douglas (2007), in AS the subject has to simultaneously inhibit a reflexive saccade and perform a volitional one. In MGS, there is a similar suppression of a reflexive response to the target but it also requires suppressing volitional saccade to the remembered location for a period of seconds until the cue for performing the saccade is given. Indeed, when the peak-distribution of latencies was calculated in the two tasks, the peak occurred around 235 ms for AS, while it was around 600.5 ms for MGS. In the latter task, this peak was too long for a reflexive response. Nevertheless, the correlation found in patients between errors in AS and errors in MGS seems to indicate that both mechanisms involve an inhibitory process component. According to Snitz et al. (2006), working memory demands as well as asset shifting or inhibition of reflexive responses, could be considered as endophenotypes in schizophrenia. We expected abnormalities in accuracy in our groups of patients and relatives with schizophrenia (McDowell et al., 2001; Landgraf et al., 2008). In our study we selected a different paradigm with extended delay for maintenance of stored information (Luna et al., 2004). Also in Landgraf et al. (2008), the sample of subjects was rather small (fewer than 20 subjects in each group). The number of participants could account for this discrepancy. However, further studies are needed to confirm the sensitivity of MGS as a discriminative marker of the disease.

4.2. NSS and eye movements

To refine the oculomotor abnormalities in schizophrenia spectrum, we explored the influence of the NSS, reflecting more developmental loading and integrative sensorimotor processes, and eye movement performances.

In patients, taking into account NSS score did not provide any difference between the groups in MGS. By contrast, in the UHR subgroup, only UHR-NSS+ had an elevated error rate in MGS. NSS evaluation added to MGS paradigm might select a higher degree of vulnerability to the disease among UHR. However, only the longitudinal follow-up of this group will provide data showing the percentage of transition to psychosis.

Concerning AS task, the NSS characterization did not reveal any difference between UHR or FS and controls.

4.3. Inhibition control defect and neurological substrate

When considering the cerebral structures and the neuronal circuitry underlying the AS and MGS tasks, both dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and frontal eye field (FEF) play a pivotal role (Leigh and Zee, 2006). During AS, DLPFC is concerned in the control of errors, while FEF is more involved in increased latency (Pierrot-Deseilligny et al., 2003). These authors suggested that DLPFC could have an important role for saccade inhibition mechanism, while the FEF could be responsible for triggering correct AS. In MGS it has been suggested that increased FEF activity permits maintenance of the response requirement during the delay and that this activity persists across the delay period (Curtis and D'Esposito, 2006). DLPFC performed multiple functions during this task, including inhibition and maintenance of spatial information over time. Moreover, the tendency to make erroneous saccades to the remembered target location was also linked to basal ganglia dysfunction (Hikosaka, 1997; McDowell et al., 2008), particularly sub-thalamic nucleus acts to suppress unnecessary saccades when visual fixation is required (Kate et al., 1995).

Comparing patients with schizophrenia, relatives and controls in the AS and MGS paradigms, Camchong et al. (2008) reported a reduced activity in lateral FEF in patients with respect to relatives and control

subjects. Moreover they found a decreased activation of dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, cuneus, insula, and middle occipital gyrus in both subjects with schizophrenia and relatives, reinforcing the notion of vulnerability marker of the disease. In this study no different activation of cortical regions during AS and MGS was found, suggesting that similar processes are involved in these two tasks. Interestingly, our findings of a positive correlation in patients between error rates in AS and MGS is in line with this result. We can suggest that in our study the variation of the angles with the presence of different degrees of target eccentricity increase the efforts to keep in mind visual information. Following Camchong et al. (2008), we suggest that FEF is found more dysfunctional not only in patients but also in FS and UHR compared to controls.

5. Limitations

In terms of limitations, the small number of trials for each condition did not allow analyses of the possible effect of different eccentricity for AS, and/or memory delay on MSG performance. It could be interesting to test these effects with more trials for each variation of angle and for each memory delay. Moreover, the UHR group is quite small, mainly due to the exclusion of cannabis consumption or treatments in UHR subjects. We cannot exclude that some negative results could be due to lack of power. In addition, we did not analyze the outcome (conversion to psychosis or not), we thus cannot infer the predictive value of the anomalies revealed in UHR. Also we cannot exclude a confounding effect of the treatment, although the medication (and the disease) was stable, with limited doses of antipsychotics.

6. Conclusion

Findings reported in this study confirmed a global deficit in inhibitory processes in patients with schizophrenia according to our hypothesis and the literature, and showed the added value of exploring several tasks together. Indeed, the use of the different paradigms (antisaccade, memory-guided saccade) revealed distinct profiles depending on the stages of the disease, indicating that some alterations could be pure endophenotypic markers of vulnerability for schizophrenia, while other could be markers of the disease progression. It would be interesting to confirm the specificity of these tasks by exploring other psychiatric populations such as bipolar disorder patients or non-psychotic cannabis users. Lastly, it would also be crucial to explore the predictive value of these saccadic alterations in order to increase the detection of individuals who will convert to psychosis, in order to optimize prevention strategies in psychosis.

Conflict of interest

Magali Seassau declares work for the e(ye)BRAIN company and author as co-inventor a patent (B110332FRA, 2011) for the detection of oculomotor abnormalities (parameter for binocular coordination) in patients with schizophrenia. Other authors declared no competing interests.

Role of the funding source

The authors received financial help from Fondation pour la Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale (FRPSM).

Acknowledgements

This study was promoted by INSERM. Thanks to Audrey Vialatte who gave help for the tracks analyses, as well as Boris Chaumette and Nouzha Aba who gave help for the statistical analyses. Thanks to Paris Descartes Language Centre and especially Karine Debbash for revising the English version of the manuscript.

References

Abel, L.A., Douglas, J., 2007. Effects of age on latency and error generation in internally mediated saccades. *Neurobiol. Aging* 28, 627–637.

- American Psychiatric Association, 2003. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. DC American Psychiatric Association, Washington Text Revision (DSM-IV-TR).
- Boudet, C., Bocca, M.L., Chabot, B., Delamillieure, P., Brazo, P., Denise, P., Dollfus, S., 2005. Are eye movement abnormalities indicators of genetic vulnerability to schizophrenia? *Eur. Psychiatry* 20, 339–345.
- Brownstein, J., Krastoshevska, O., McColluma, C., Kundamala, S., Matthyse, S., Holzmana, P.S., Mendellb, N.R., Levy, D.L., 2003. Antisaccade performance is abnormal in schizophrenia patients but not in their biological relatives. *Schizophr. Res.* 63, 13–25.
- Bucci, M.P., Seassau, M., 2012. Saccadic eye movements in children: a developmental study. *Exp. Brain Res.* 222, 21–30.
- Bucci, M.P., Seassau, M., 2013. Reading and visual search: a developmental study in normal children. *PLoS One* 8 (7), e70261. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070261>.
- Calkins, M.E., Iacono, W.G., Ones, D.S., 2008. Eye movement dysfunction in first-degree relatives of patients with schizophrenia: a meta-analytic evaluation of candidate endophenotypes. *Brain Cogn.* 68, 436–461.
- Camchong, J., Dyckman, K.A., Austin, B.P., Clementz, B.A., McDowell, J.E., 2008. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives. *Biol. Psychiatry* 64 (12), 1042–1050.
- Comité de Protection des Personnes CPP, 2012. Ile de France III. Hôpital Tarnier-Cochin.
- Crawford, T.J., Parker, E., Solis-Trapala, I., Mayes, J., 2011. Is the relationship of prosaccade reaction times and antisaccade errors mediated by working memory? *Exp. Brain Res.* 208, 385–397.
- Curtis, C.E., D'Esposito, M., 2006. Selection and maintenance of saccade goals in the human frontal eye fields. *J. Neurophysiol.* 95 (6), 3923–3927.
- Curtis, C.E., Calkins, M.E., Grove, W.M., Kathleen, J.F., Iacono, W.G., 2001. Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. *Am. J. Psychiatry* 158, 100–106.
- De Wilde, O.M., Bour, L., Dingemans, P., Boerée, T., Linszen, D., 2008. Antisaccade deficit is present in young first-episode patients with schizophrenia but not in their healthy young siblings. *Psychol. Med.* 38 (6), 871–875.
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A.R., Howes, O., Stieglitz, R.D., Vita, A., McGuire, P., Borgwardt, S., 2012. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 69 (6), 562–571.
- Gay, O., Plaze, M., Oppenheim, C., Gaillard, R., Olié, J.P., Krebs, M.O., Cachia, A., 2013. Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft signs. *Schizophr. Bull.* 39 (4), 820–829.
- Geier, C.F., Garver, K., Terwilliger, R., Luna, B., 2009. Development of working memory maintenance. *J. Neurophysiol.* 101, 84–99.
- Gourion, D., Goldberger, C., Bourdel, M.C., Bayle, F.J., Millet, B., Olie, J.P., Krebs, M.O., 2003. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr. Res.* 63, 181–187.
- Gourion, D., Goldberger, C., Olié, J.P., Loo, H., Krebs, M.O., 2004. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr. Res.* 67, 23–31.
- Guy, W., 1976. *Abnormal Involuntary Movement Scale*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Government Printing Office, Washington, DC, pp. 534–537 DHEW publication number: ADM 76-338.
- Hallett, P., 1978. Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vis. Res.* 18, 1279–1296.
- Hikosaka, O., 1997. Changes and disorders in voluntary saccades during development and aging. *No To Hattatsu* 29, 213–219.
- Hikosaka, O., Wurtz, R.H., 1983. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. II. Visual responses related to fixation of gaze. *J. Neurophysiol.* 49, 1254–1267.
- Hilbe, J.M., 2004. A Review of SPSS 12.01, Part 2. *The American Statistician* 58 (2), 168–171.
- Insel, T.R., 2010. Rethinking schizophrenia. *Nature* 468, 187–193.
- Kate, M., Miyashita, N., Hikosaka, O., Matsumura, M., Usui, S., Kori, A., 1995. Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. I. Deficits in spontaneous saccades. *J. Neurosci.* 75 (1), 912–927.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276 See comment in PubMed.
- Keefe, R.S.E., Perkins, D.O., Gu, H., Zipursky, R.B., Christensen, B.K., Lieberman, J.A., 2006. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 88, 26–35.
- Krebs, M.O., Mouchet, S., 2007. Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge. *Rev. Neurol.* 163 (12), 1157–1168.
- Krebs, M.O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M., Dischamps, J., Olie, J.P., 2000. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 27, 245–260.
- Krebs, M.O., Magaud, E., Willard, D., et al., 2014. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique: validation de la version française de la CAARMS. Assessment of mental states at risk of psychotic transition: validation of the French version of the CAARMS. *L'Encéphale* 40 (6), 447–456.
- Landgraf, S., Amado, I., Bourdel, M.C., Leonardi, S., Krebs, M.O., 2008. Memory-guided saccade abnormalities in schizophrenic patients and their healthy, full biological siblings. *Psychol. Med.* 38 (6), 861–870.
- Le Seac'h, A., Picard, H., Gorsane, M.A., Vidal, P.P., Amado, I., Krebs, M.O., 2012. A step toward an objective quantification of subtle neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 198 (2), 230–234.
- Leigh, R.G., Zee, D.S., 2006. *The Neurology of Eye Movements*. University Press, Oxford.
- Luna, B., Garver, K.E., Urban, T.A., Lazar, N.A., Sweeney, J.A., 2004. Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Dev.* 75 (5), 1357–1372.
- Luna, B., Velanova, K., Geier, C.F., 2008. Development of eye-movement control. *Brain Cogn.* 68 (3), 293–308.

- Mazhari, S., Price, G., Dragovic, M., Waters, F.A., Clissa, P., Jablensky, A., 2011. Revisiting the suitability of antisaccade performance as an endophenotype in schizophrenia. *Brain Cogn.* 77, 223–230.
- McDowell, J.E., Clementz, B.A., 1996. Ocular-motor delayed response task performance among schizophrenia patients. *Neuropsychobiology* 34, 67–71.
- Magaud, E., Morvan, Y., Rampazzo, A., Alexandre, C., Willard, D., Gaillard, R., Kazes, M., Krebs, M.O., 2014 Feb. Subjects at Ultra High Risk for psychosis have 'heterogeneous' intellectual functioning profile: a multiple-case study. *Schizophr. Res.* 152 (2–3), 415–420.
- McDowell, J.E., Brenner, C.A., Myles-Worsley, M., Coon, H., Byerley, W., Clementz, B., 2001. Ocular motor delayed-response task performance among patients with schizophrenia and their biological relatives. *Psychophysiology* 38, 153–156.
- McDowell, J.E., Dyckman, K.A., Austin, B., Clementz, B.A., 2008. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn.* 68 (3), 255–270.
- McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips, L.J., 2003. The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr. Bull.* 29, 771–790.
- Morgan, C.J., Lenzenweger, M.F., Levy, D.L., 2015. Is Poor Antisaccade Performance in Healthy First-Degree Relatives of Schizophrenics an Artifact of Study Design? Poster Presented at McLean Research Day Belmont, Massachusetts. January 21
- Nieman, D.H., Bour, L.J., Linszen, D.H., Goede, J., Koelman, J.H., Gersons, B.P., Ongerboer de Visser, B.W., 2000. Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology* 54 (4), 866–871.
- Nieman, D., Becker, H., Van de Fliert, R., Plat, N., Bour, L., Koelman, H., Klaassen, M., Dingemans, P., Niessen, M., Linszen, D., 2007. Antisaccade task performance in patients at ultra high risk for developing psychosis. *Schizophr. Res.* 95, 54–60.
- Nurnberger, J.I., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T., 1994. Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS). Rationale, unique features, and training. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 849–859.
- Ouali, A., Ramdane-Cherif, R., Krebs, M.O., 2006. Data mining based Bayesian networks for best classification. *Comput. Stat. Data Anal.* 51, 1278–1292.
- Picard, H.J., Amado, I., Bourdel, M.C., Landgraf, S., Olié, J.P., Krebs, M.O., 2009. Correlation between neurological soft signs and saccadic parameters in schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1533 (4), 676–681.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R.M., Ploner, C.J., Gaymard, B., Demeret, S., Rivaud-Pechoux, S., 2003. Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126, 1460–1473.
- Radant, A.D., Claypoole, K., Wingerson, D.K., Cowley, D.S., Roy-Byrne, P.P., 1997. Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biol. Psychiatry* 42, 797–805.
- Radant, A.D., Dobie, D.J., Calkins, M.E., Olincy, A., Braff, D.L., Cadenhead, K.S., Freedman, R., Green, M.F., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Light, G.A., Meichle, S.P., Mintz, J., Nuechterlein, J.H., Schork, N.J., Seidman, L.J., Siever, L.J., Silverman, J.M., Stone, W.S., Swerdlow, N.R., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., Tsuang, D.W., 2007. Successful multi-site measurement of antisaccade performance deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 89, 320–329.
- Radant, A.D., Dobie, D.J., Dorcas, J., Calkins, M.E., Olincy, A., Braff, D.L., Cadenhead, K.S., Freedman, R., Green, M.F., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Gur, R.C., Light, G.A., Meichle, S.P., Millard, S.P., Mintz, J., Nuechterlein, J.H., Keith, H., Schork, N.J., Seidman, L.J., Siever, L.J., Silverman, J.M., Jeremy, M., Stone, W.S., Swerdlow, N.R., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., Tsuang, D.W., 2010. Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from COGS study. *Psychophysiology* 74 (5), 846–856.
- Rappoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry* 10 (5), 434–449.
- Reilly, J.L., Frankovich, K., Hill, S., Gershon, E.S., Keefe, R.S., Keshavan, M.S., Pearson, G.D., Tamminga, C.A., Sweeney, J.A., 2014. Elevated antisaccade error rate as an intermediate phenotype for psychosis across diagnostic categories. *Schizophr. Bull.* 40 (5), 1011–1021.
- Ross, R.G., Harris, J.G., Olincy, A., Radant, A., 2000. Eye movement task measures inhibition and spatial working memory in adults with schizophrenia, ADHD, and a normal comparison group. *Psychiatry Res.* 95, 35–42.
- Seidman, L.J., Giuliano, A.J., Meyer, E.C., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Tsuang, M.T., Walker, E.F., Woods, S.W., Bearden, C.E., Christensen, B.K., Hawkins, K., Heaton, R., Keefe, R.S., Heinssen, R., Cornblatt, B.A., North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group, 2010. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 578–588.
- Simpson, G.M., Angus, J.W.S., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 212, 11–19.
- Snitz, B.E., MacDonald, A.W., Carter, C.S., 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr. Bull.* 32 (1), 179–194.
- Troost, B.T., Weber, R.B., Daroff, R.B., 1974. Hypometric saccades. *Am J. Ophthalmol.* 78, 1002–1005.
- Turetsky, B., Calkins, M.E., Gregory, A.L., 2007. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 33 (1), 69–94.

ÉTUDE 2 : OCULOMOTRICITY AND NEUROLOGICAL SOFT SIGNS: CAN WE RE-FINE THE ENDOPHENOTYPE? A STUDY IN SUBJECTS BELONGING TO THE SPECTRUM OF SCHIZOPHRENIA

INTRODUCTION

Pour la première fois, nous avons analysé une tâche de poursuite oculaire ainsi que l'instabilité de la fixation visuelle chez un groupe de sujets à haut risque de développer une schizophrénie, des apparentés de patients avec schizophrénie, des patients avec schizophrénie, ces derniers appariés pour l'âge à des sujets contrôles.

Dans cette étude, nous avons donc proposé à ces quatre populations la passation d'une tâche de fixation avec distracteurs en condition gap et une tâche de poursuite horizontale à vitesse constante, en affinant notre analyse à travers l'introduction de l'analyse des Signes Neurologiques Mineurs (SNM). L'objectif de cette étude a été d'affiner la caractérisation endophénotypique de sujets présentant un degré de vulnérabilité différente à la psychose grâce à l'utilisation des paradigmes de fixation et poursuite et l'examen de SNM.

Notre hypothèse était que des altérations aux paradigmes oculomoteurs pourraient être retrouvées chez les patients atteints de schizophrénie, ainsi que chez les sujets appartenant au spectre de la schizophrénie. En outre, nous suggérons aussi que l'importance des SNM pourrait déterminer un degré différent d'altérations, avec plus des anomalies oculomotrices plus prononcées chez les sujets ayant un taux plus élevé de SNM.

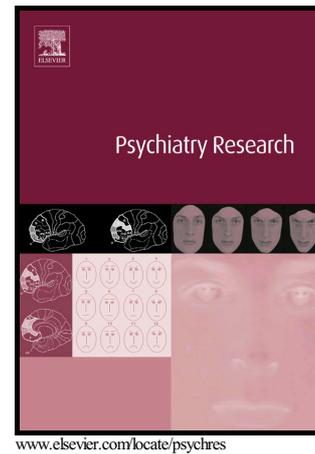
Les résultats se sont traduits par un nombre plus élevé de saccades intrusives dans la tâche de fixation, aussi bien que dans la tâche de poursuite chez les patients avec schizophrénie, par rapport aux sujets contrôles et les apparentés. Concernant les UHR, seulement les sujets avec un nombre élevé de SNM ont rapporté un nombre supérieur de saccades intrusives par rapport aux sujets contrôles. Les patients avec schizophrénie avec un taux de SNM élevé ont également montré plus d'anomalies à la poursuite et à la fixation avec distracteurs en condition gap, par rapport aux patients avec un taux plus faible de SNM et les sujets contrôles.

Ces résultats ont mis en évidence la présence d'un défaut global de contrôle inhibiteur et ont suggéré que les sujets à haut risque de développer une psychose et les patients avec schizophrénie pourraient partager des anomalies oculomotrices, surtout lorsqu'elles expriment une charge neurodéveloppementale plus accentuée, représentée par la présence importante de SNM. Ces altérations oculomotrices suggèrent donc que des structures cérébrales telles que le cortex préfrontal et le cervelet pourraient être impliquées dans l'expression de cette vulnérabilité.

Author's Accepted Manuscript

Oculomotricity and Neurological Soft Signs: Can we refine the endophenotype? A study in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia

Simona Caldani, Isabelle Amado, Narjes Bendjemaa, François Vialatte, Célia Mam-Lam-Fook, Raphael Gaillard, Marie-Odile Krebs, Maria Pia Bucci



PII: S0165-1781(17)30020-3
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.013>
Reference: PSY10560

To appear in: *Psychiatry Research*

Received date: 5 January 2017
Revised date: 2 June 2017
Accepted date: 4 June 2017

Cite this article as: Simona Caldani, Isabelle Amado, Narjes Bendjemaa, François Vialatte, Célia Mam-Lam-Fook, Raphael Gaillard, Marie-Odile Krebs and Maria Pia Bucci, Oculomotricity and Neurological Soft Signs: Can we refine the endophenotype? A study in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia, *Psychiatry Research*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.013>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and a review of the resulting galley proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Oculomotricity and Neurological Soft Signs: Can we refine the endophenotype? A study in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia

Simona Caldani^{a,b}, Isabelle Amado^{a,c}, Narjes Bendjema^a, François Vialatte^d, Célia Mam-Lam-Fook^{a,c}, Raphael Gaillard^{a,c}, Marie-Odile Krebs^{a,c*}, Maria Pia Bucci^b

^aUniversité Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, INSERM, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, UMR S 894, Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, CNRS, GDR3557-Institut de Psychiatrie, Paris, France;

^bUMR 1141 Inserm – Université Paris Diderot, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France

^cFaculté de Médecine Paris Descartes, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Paris, France;

^dUMR 8249 CNRS Laboratoire Plasticité du Cerveau, Paris 75005, France

*Correspondence: Service Hospitalo-Universitaire de santé mentale et thérapeutique, Inserm U894, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France . Tel. : + 33 1 45 65 81 79, fax : 01 45 65 81 60 . mo.krebs@ch-sainte-anne.fr

Abstract

Alterations in eye tracking and motor impairments as well as neurological soft signs(NSS) are frequently reported in patients with schizophrenia as well as in their relatives, and are proposed as endophenotype of the disease. This study investigated smooth pursuit eye movement and fixation task with distractors with a gap condition, two markers of inhibitory control mechanism, in 49 patients with schizophrenia, 24 ultra-high risk subjects, 41 full biological clinical siblings of patients and 48 controls. NSS were assessed as a marker of abnormal neurodevelopment. The results revealed more intrusive saccades respectively in smooth pursuit eye movement and in fixation task with distractors with a gap condition in patients, respect to controls and full siblings. Ultra high-risk participants

with high NSS committed intrusive saccades compared to controls. Patients with schizophrenia with high NSS also displayed more of these abnormalities, compared to patients with schizophrenia with low NSS and controls. These findings highlight a global inhibitory control defect, and suggested that ultra-high risk subjects and patients with schizophrenia could share oculomotor abnormalities, especially when they express a high neurodevelopmental deviance. These oculomotor alterations might suggest that cerebral structures such as prefrontal and cerebellum could be involved in the expression of this vulnerability.

Keywords: Early detection, At risk mental state, Eye movement, Neurological Soft Signs, Inhibitory Control, Cerebellum

1. Introduction

Schizophrenia is a brain syndrome characterized by positive and negative symptoms with a neurodevelopmental component (Rapoport et al. 2005). Most often it begins in adolescence and encompasses cognitive and sensory-motor deficits (Insel, 2010). Bora and al. (2014) showed that cognitive deficits could predate the onset of the illness in subjects with familial risk or ultra-high risk to develop psychosis. The identification of vulnerability markers could help to detect subjects with psychosis proneness and identify homogeneous subgroups of patients with similar pathophysiological pathways. Moreover, Millan et al. (2016) pointed out the usefulness of coupling cognitive abnormalities and ultra-high risk criteria to improve early detection and detect more efficiently, transition to psychosis. Among the vulnerability markers, Neurological Soft Signs could be considered a valid endophenotype (Millan et al. 2016). NSS examine several types of sensorimotor impairments e.g. discrete motor dyscoordination, impairment in sequencing, balance, sensory integration (see Krebs and Mouchet, 2007). Eye movements are also considered as valuable vulnerability markers (Calkins et al. 2008). Volitional saccades such as antisaccade and memory guided saccades (Calkins et al.,

2008; Landgraf et al., 2008; Caldani et al., 2016), as well as smooth pursuit eye movements, have been extensively studied.

Smooth pursuit allow the eyes to track a moving object keeping its close to the fovea. During pursuit, as suggested by Smyrnis (2008), subjects can made different types of saccades: catch-up saccades that compensates pursuit deficiencies when the eye velocity is reduced or increased compared to target velocity, and intrusive saccades that disrupts tracking moving the eyes away from the target. When the increased frequency of saccades during pursuit is combined with normal pursuit gain it had been suggested that these saccades are intrusive and not catch-up saccades (Van Trich et al., 2010).

Abnormalities in smooth pursuit have been described in schizophrenia. Firstly, poor gain with a large effect size was found in many (see meta-analysis of O'Driscoll and Callahan, 2008; see also review by Franco et al., 2014), but not all studies (Ross et al., 1996, 1997; Hong et al., 2003). Secondly, it has been found an elevated rate of catch-up saccades as well as of intrusive saccades, also with a large effect size (see O'Driscoll and Callahan, 2008). More recently, Lencer et al. (2015) found that patients with schizophrenia were more impaired in smooth pursuit's maintenance when compared to patients with schizoaffective or obsessive disorder; they suggested that visual information processing deficits represent a core feature of psychotic disorders.

In healthy first-degree relatives of individuals with schizophrenia smooth pursuit's abnormalities, with poor gain and higher catch up saccade rate, have also been reported (Rybakowski and Borkowska 2002; Lencer et al. 2003; Sporn et al. 2005), however with controversial results (Keefe et al., 1997; Boudet et al. 2005). Calkins et al. (2008) suggested that the frequency of catch-up saccades and intrusive saccades did not accurately differentiate relatives from controls. Lencer et al. (2015) observed that relatives were impaired only on initial eye acceleration, but not on pursuit gain measures. Regarding the period preceding onset of psychosis, only one study explored smooth pursuit's performance (Van Tricht et al. 2010). These authors showed a higher rate of intrusive sac-

ades but the gain was similar in ultra-high risk when compared to controls. The authors suggested that the deficit in saccade inhibition could be a useful vulnerability marker for psychosis.

Smooth pursuit but also visual fixation involve a strong inhibitory control mechanism in order to keep the eyes on stationary or moving target and avoid saccades (Matsue et al. 1986). Visual fixation consists in maintaining an image on the fovea in order to perceive it. In patients with schizophrenia fixation capability was reported to be similar to control subjects (Clementz et al. 1994; Raedant et al. 1997; Kissler and Clementz 1998; Gooding et al. 2000; Hutton et al. 2002), while other studies found poor fixation capabilities (Mialet and Pichot 1981; Matsue et al. 1986; Amador et al. 1991; Paus 1991; Curtis et al. 2001; Raemaekers et al. 2002). Interesting, the worst fixation performances in patients occurred when distractors intermittently appeared in the peripheral field (Paus 1991; Curtis et al. 2001; Raemaekers et al. 2002), in favor of a more general problem of inhibition control. Similar results have been found in relatives of patients (Curtis, Calkins, and Iacono, 2001) suggesting that the liability to schizophrenia is associated with vulnerability to distraction and disinhibition. Until now no study exists exploring visual fixation in ultra-high risk subjects.

Finally, in subjects with schizophrenia, NSS was reported associated with abnormalities in the cortex morphology (Gay et al. 2013) and represent a genetically transmitted vulnerability factor (Gourion et al. 2003, 2004, Krebs and Mouchet, 2007). However, in a recent meta-analysis, Bachmann et al., (2014) showed that NSS could partly be linked with the state of the disease, with variation of NSS in conditions of clinical remission. This effect can be more important in patients with a favorable remitting course. These findings suggested that NSS could be both a trait and state related measure in schizophrenia.

In the oculomotor domain, Ross et al. (1998) reported that smooth pursuit's dysfunctions were associated with higher NSS score in schizophrenia. Picard et al. (2009) further found correlations between saccadic performance and high NSS scores in patients. They suggested that NSS and saccadic triggering shared distributed and partially overlapping neural substrates, particularly in the

frontal, parietal and cerebellar motor areas. In a saccadic adaptation paradigm, patients with high NSS scores displayed poor adaptation capabilities, suggesting cerebellar dysfunction (Picard et al. 2012). Recently, we showed that NSS assessment might select a higher degree of memory-saccades impairment in subjects with ultra-high risk to develop psychosis (Caldani et al. 2016).

The aim of this study was to refine the endophenotypic characterization of subjects with different vulnerability to psychosis, using NSS examination together with smooth pursuit and fixation tasks. Following our hypothesis, alterations in smooth pursuit and fixation tasks could be found in patients with schizophrenia, and in subjects belonging to the schizophrenia spectrum. Hence, four groups were tested: patients with schizophrenia, ultra high risk subjects, clinical siblings, and controls. Moreover, our hypothesis stated that the importance of NSS could determine a different degree of alterations, with more oculo-motor deviance in subjects having high NSS scores.

2. Method

2.1 Participants

Forty nine patients with schizophrenia fulfilling DSM IVR criteria (APA, 1994), 24 ultra-high risk subjects, 41 clinical non psychotic siblings of patients and 48 healthy volunteers were recruited in the Department of Psychiatry at the University Unit of Sainte-Anne Hospital (SHU), Paris, France. Diagnostic interview for Genetic Studies was used to attest diagnosis for patients and to exclude any axis 1 diagnoses for clinical siblings and controls (Nurnberger et al.1994). Demographic and clinical characteristics of participants are presented in Table 1.

No treatment was permitted for controls and clinical siblings.

For patients with schizophrenia and ultra-high risk subjects, no benzodiazepine was authorized, and in case of anxiety or insomnia hydroxyzine was permitted if dosage was inferior to 50 mg. Antidepressant treatment was allowed, if the initiation began more than three weeks before the assessment.

Among patients with schizophrenia, 41 were treated with antipsychotics (3 with neuroleptics, and 32 anticholinergic), and as additive treatments, 8 had an antidepressant, 1 had hydroxyzine. Seven patients were totally untreated, while one had an antidepressant. When patients were assessed, they all were in a clinically stable state for at least three months, also for treatment. Duration of disease as well as the interval between assessment and the last episode (LPE) is mentioned in Table 1. Patients with schizophrenia have been assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al. 1987).

Among the ultra-high risk subjects, 11 were untreated, 12 patients had an antidepressant with also additive treatments: for 3 subjects an antipsychotic to reduce anxiety, for 2 subjects hydroxyzine, for 1 subject methylphenidate. Finally, one ultra-high risk subject was only treated with hydroxyzine. When ultra-high risk subjects were assessed, no one of them had transited. Because no real psychotic symptom was existing at this stage, ultra-high risk subjects have been clinically assessed by BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, Overall et Gorham, 1962) instead of PANSS (see table 1).

Ultra-high risk subjects came from a previous research, the ICAAR cohort, a program studying the impact of cannabis on psychiatric symptoms of adolescents and young adults presenting an at-risk mental state.

The subjects selected were outpatients aged between 15 and 30 years, experiencing psychological or cognitive distress, having impaired functioning (Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) ≤ 70), and categorized as Ultra High Risk subjects with the CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State) (McGorry et al. 2003, French version Krebs et al. 2014).

Each subject was examined using Neurological Soft Signs Examination (Krebs et al. 2000) that encompasses NSS, together with the assessment of extra-pyramidal symptoms (SAS-Simpson, Angus 1970); abnormal involuntary movements scale, (AIMS-Guy 1976) and lateralization (Edinburgh Inventory).

For all participants in the present study exclusion criteria were: history of neurological/cerebral/ophtalmological pathology, history of substance dependence during the last year and/or for a period of more than five years and recent cannabis abuse, intellectual deficiency, or difficulties to understand French language, Simpson-Angus score < 3 , abnormal involuntary movement scale score > 3 (Le Seac'h et al. 2012). The principles of the Declaration of Helsinki were followed and the protocol was approved by our Institutional Human Experimentation Committee (Comité de Protection des Personnes CPP, Ile de France III, Hôpital Tarnier-Cochin 2012, N°2010-A00149-30). All subjects gave their written informed consent before their participation and received 50 euros.

2.2 Ocular-motor paradigms

Stimuli were presented on a 22 inch PC screen, the resolution was 1920×1080 and the refresh rate was 60 Hz. The stimulus was a white filled square subtending a visual angle of 0.5 deg.

2.3 Smooth pursuit paradigm

Subjects had to track a target moving in a horizontal sinusoidal waveform. The pseudorandom pursuit task was studied using a combination of sinusoids at velocity of $12^\circ/\text{sec}$, with a $\pm 12,36^\circ$ amplitude.

2.4 Fixation paradigm

Fixation paradigm with distractors and a gap period (gap fixation task) was tested: the central fixation point remained illuminated for 1000 ms, then extinguished for 200 ms (gap period) before the onset of a peripheral distractor for 1000 ms, at 8.3° . Subjects had to maintain fixation on the central

point and to inhibit saccades toward the distractors. 36 trials were performed with 18 trials including a distractor at 8.3° left and 18 trials with distractor at 8.3° on the right. Eye movements were recorded using the Mobile Eye Tracker (Mobile EBT®, SuriCog), a CE-marked medical eye-tracking device. The Mobile EBT® benefits from cameras that capture the movements of each eye independently. Recording frequency was set up to 300 Hz. The precision of this system was 0.25° .

2.5 Procedure

Each subject was seated in a chair in a dark room, with his/her head stabilized by a headrest supporting both forehead and chin. Viewing was binocular; the viewing distance was 60 cm. Calibration was done at the beginning of the eye movement recording. During this procedure, subjects fixated a grid of 13 points (diameter 0.5°) mapping the screen. A polynomial function with five parameters was used to fit the calibration data and to determine the visual angles. After the calibration, an ocular motor task was randomly presented. Each task was kept short, in order to allow an accurate evaluation of eye movement recordings (Bucci and Seassau 2013).

2.6 Data analysis

Calibration factors for each eye were determined from the eye positions during the calibration procedure (Bucci and Seassau 2012). Eye movements were analyzed using the better signal of both eyes. For pursuit movements, the number of saccades was measured with amplitude $\geq 2^\circ$. The gain (that corresponds to the ratio eye velocity to the target velocity) was also measured. The eye velocity for each half-cycle of stimulation was obtained with a trigonometrical curve. The curve fitting equation was $\dot{J}(t) = A^0 * \sin(2\pi f t) + A^1 * \cos(2\pi f t)$ with f being the target frequency and A^0 and A^1 parameters evaluated with best-fit trigonometrical methods. For the gap fixation task, the number of intrusive saccades toward the distractors with amplitude $\geq 2^\circ$ was counted. The MeyeAnalysis© software was used to determine saccades automatically, using a ‘built-in saccade detection algorithm’ (Lions et al. 2013). All saccades were verified by the investigator and corrected or discarded as necessary (Bucci and Seassau 2012).

2.7 Statistical Analyses

SPSS version 12.01. (SPSS Inc., 2003) was used. To compare group-differences, we used the multivariate analysis of variance MANOVA. Confounding factors will be introduced as covariate in the MANOVA. In the case of significant effects Bonferroni test was performed. The effect was considered significant when the p-value was below 0.05. Correlations between saccades and NSS, as well as intrusive saccades and NSS had been examined in the two groups of patients (patients with schizophrenia and ultra-high risk subjects) with Pearson correlation coefficients (significant p-value below 0.05).

3. Results

Demographic and clinical characteristics of participants are presented in Table 1. A significant difference in age was found ($F_{(3,159)} = 7.814, p < 10^{-4}$), with ultra-high risk subjects younger than the other three groups. No difference was found concerning educational level. There were significant differences in NSS scores ($F_{(3,157)} = 13.23, p < 10^{-4}$), patients with schizophrenia and ultra-high risk subjects obtaining higher scores than clinical siblings and controls.

In smooth pursuit, MANOVA showed a significant group effect for the number of intrusive saccades ($F_{(3,158)}=5.06, p<0.002$); patients with schizophrenia made more intrusive saccades than controls ($p<0.019$) and clinical siblings ($p<0.027$) (see Figure 1). Taking into account the fact that ultra-high risk subjects were younger than the three other groups, we introduced the age as a covariate. However, we failed to show a significant effect of age ($F_{(3,158)}=0.39, p=0.53$). No differences were found between groups for the gain. In gap fixation task, MANOVA showed a significant group effect ($F_{(3,158)}=4.63, p<0.003$); patients with schizophrenia made more intrusive saccades compared to controls ($p<0.006$) and clinical siblings ($p<0.032$) (see Figure 2). Once again, MANOVA failed to show a significant effect of age ($F_{(3,158)}=1.29, p=0.25$).

3.1 Different degrees of oculomotor alterations regarding the intensity of NSS:

Although we did not find any significant differences between the whole group of ultra-high risk subjects, compared to controls we split ultra-high risk subjects as well as patients with schizophrenia in reference to NSS value and the cut off for a differentiation of profiles regarding NSS scores established by Ouali et al. (2006) with total scores <11 (NSS^-) or ≥ 11 (NSS^+), in order to see if this score could determine different patterns of ocular motor impairments. Hence, the different groups were: group of patients with schizophrenia: $NSS^+=26$, $NSS^-=22$; group of ultra-high risk: $NSS^+=12$; $NSS^-=12$. Clinical siblings (and controls) did not encompass a sufficient number of subjects with NSS^+ . In smooth pursuit, MANOVA showed a significant group effect for the number of intrusive saccades ($F_{(2,92)}= 10.62$ $p<0,0001$); the Bonferroni test showed that patients with NSS^+ made intrusive saccades than patients with NSS^- ($p<0.002$) and controls ($p<0.0001$) (see Figure 3). Concerning ultra-high risk subjects, a significant group effect was also observed ($F_{(2,68)}= 5,46$ $p<0.006$); the Bonferroni test showed that ultra-high risk subjects with NSS^+ made more intrusive saccades compared to controls ($p<0.005$) (see Figure 4), without difference concerning ultra-high risk subjects with NSS^- . In the gap fixation task, MANOVA showed a significant group effect for the number of intrusive saccades ($F_{(2,95)}= 16.78$ $p<0.0001$): patients with NSS^+ made significantly more intrusive saccades compared to controls and to patients with NSS^- (both $p < 0.0001$, see Figure 5). For ultra-high risk subjects, a significant group effect was also observed ($F_{(2,71)}= 4,15$ $p<0.019$); the Bonferroni test showed that only ultra-high risk subjects with NSS^+ made more intrusive saccades compared to controls ($p<0.016$, see Figure 6), but ultra-high risk subjects with NSS^- did not differ from controls. In the ultra-high risk group, we found no correlations between intrusive saccades and NSS. By contrast, in patients with schizophrenia, positive correlations were found between intrusive saccades and NSS in smooth pursuit ($r = 0,41$ $p < 0.002$), and intrusive saccades and NSS in gap fixation task ($r = 0,48$ $p < 0.003$).

4. Discussion

The main findings of this study were as follows: i) In the smooth pursuit paradigm, patients committed more intrusive saccades than siblings and controls. Moreover, when the group of patients

was split into NSS^+ and NSS^- subgroups, patients with NSS^+ made more intrusive saccades in smooth pursuit compared respectively to patients with schizophrenia having low NSS scores and controls, with no difference between patients with NSS^- and controls. Concerning the group of ultra-high risk subjects, smooth pursuits performance was similar to controls; however, ultra-high risk subjects with high NSS, committed more intrusive saccades than controls without difference between the ultra-high risk subjects with NSS^+ and ultra-high risk subjects with NSS^- ; ii) When considering patients, taken as a whole group they made more intrusive saccades in the gap fixation task than siblings and controls. Patients with NSS^+ made more intrusive saccades with respect to NSS^- subgroups of patients and controls. The positive correlations found in the group of patients between the error rate for smooth pursuit and NSS, and gap fixation task and NSS, were in favor of a link between a defect of inhibitory control and the presence of NSS. Ultra-high risk subjects with NSS^+ made more intrusive saccades than controls, with no difference between ultra-high risk subjects with NSS^- and controls.

4.1 Smooth Pursuit and fixation: a defect of inhibitory control

The elevated rate of intrusive saccades in patients with schizophrenia during smooth pursuit, as well as the elevated number of intrusive saccades during fixation with gap was in line with previous studies (Mialet and Pichot 1981; Matsue et al. 1986; Amador et al. 1991; Paus 1991; Curtis et al. 2001; Raemaekers et al. 2002; O'Driscoll and Callahan, 2008), suggesting a defect of inhibitory control in the saccadic system. Inhibition defect was consistently been found to be impaired in patients with schizophrenia when compared to controls (Fuller et al., 2000; Peters et al., 2000). In the present study, we selected two paradigms that permitted to analyse inhibition control mechanisms (Matsue et al. 1986). Indeed, the ability to maintain a visual stimulus corresponds to an active process and visual fixation mechanisms play a pivotal role in retaining focused attention and inhibiting inappropriate eye movements (Luna et al., 2008). Fixation neurons in the frontal eye field contrib-

ute to the suppression of smooth pursuit. These neurons are part of a more generalized visual fixation system through which suppressive control is exerted on smooth pursuit, as well as saccades (Izawa and Suzuki, 2014). Primate single-cell recordings demonstrated that active visual fixation involves a distributed circuitry including frontal eye field (Goldberg, Bushnell and Bruce, 1986), posterior parietal cortex (Mountcastle, Andersen and Motter, 1981; Shibutani, Sakata and Hyvarinen, 1984), and brain stem structures (Munoz and Wurtz, 1992). In the gap fixation task, the introduction of a temporal gap between the offset of the fixation and the appearance of the distractor reduces the activity of the visual fixation system, releasing both visual attention and saccadic system, resulting in exacerbated difficulties to maintain engagement to the previous location of the fixation cross (Reilly et al., 2008). Krebs et al. (2010), using reflexive and predictive saccades, showed that in gap condition non-medicated patients with schizophrenia made more anticipatory saccades, fewer regular saccades and shorter latency of express saccades, suggesting a dysfunction in prefrontal inhibitory regulation of subcortical and brainstem. Concerning smooth pursuit, the engagement of attention represented an important cognitive factor that is active during pursuit, since diverting attention impaired pursuit performance (Souto and Kerzel, 2008). In smooth pursuit with distraction condition in schizophrenia, poor performance compared to controls was observed suggesting that attention may contribute to eye-tracking impairment (Schlenker et al., 1994). What are the neural pathways involved in smooth pursuit? These pathways include the motion-sensitive area V5, the frontal eye field, parietal eye fields, supplementary eye fields, cerebellar vermis, dorso-lateral prefrontal cortex, angular gyrus and parieto-insular vestibular cortex (Leigh and Zee, 2015). Functional MRI studies showed that inhibition difficulties were related to an over-reliance of the cerebellum in comparison to a reduced activity of prefrontal cortices (Hester et al., 2004; Behan et al., 2014). In a whole-brain age-regression analysis, the development of inhibitory control system has been related to the maturation of the fronto-cerebellar pathways (Rubia et al., 2007). Anatomical and functional data suggested cerebello-cortical connectivity in motor inhibition (Picazio and Koch, 2015), encompassing cerebello-thalamo-cerebro-cortical circuits. Among these loops parietal

as well as frontal loops are involved in oculomotor control (D'angelo and Casali, 2013). In patients with schizophrenia, fMRI study during smooth pursuit showed reduced activation of the cerebellar area and an increased neuronal activation of the anterior cingulum, the superior temporal gyrus and the frontal eye field bilaterally (Nagel et al. 2007).

Concerning gain, we did not find alterations in smooth pursuit in patients or in ultra-high risk subjects. Van Tricht et al. (2010) did not report gain alterations in ultra-high risk subjects either, but only more intrusive saccades. Concerning patients, unlike several studies showing poor gain (O'Driscoll and Callahan, 2008; Franco et al., 2014), our patients had comparable gain than controls. Following Ross et al. (1996), Ross et al. (1997), Hong et al. (2003), poor gain in smooth pursuit was observed only in patients with more prominent negative symptoms. In the present study, as we explored remitted patients only, the narrow range for positive and negative symptoms did not provide sufficient contrast to explore the influence of symptomatology within the group. Moreover, we can suggest that the slow velocity used in our study could explain the lack of difference we found on gain. This is in line with Damilou et al (2016) suggesting that high speed pursuit leads to deficits of gain in patients with schizophrenia.

Performance of relatives in smooth pursuit and gap fixation task showed no significant difference with respect to controls in both paradigms. However, our negative results could be due to an insufficient number of subjects. Fixation performance in relatives is controversial in the literature (Calkins et al., 2008). As suggested by Curtis et al. (2001) only relatives of more deficient patients could produce higher saccade error rates during fixation task. Using an antisaccade task, Morgan et al. (2015) suggested that studies using “asymmetric criteria” (i.e. in which the relatives could potentially have personality disorders) were more likely to find significant effect sizes in relatives. In our study, we selected only relatives with no axis 1 diagnosis in their anamnesis. However, our group of siblings was not always related to our patients (only 14 clinical siblings were siblings of patients). We were unable to refine the characterization of the group of clinical siblings using NSS because not enough siblings had high NSS scores. In our findings, NSS assessment in patients could refine

clinical subgroups associated with oculomotor alterations. Indeed, patients with NSS made more intrusive saccades than patients with low NSS scores and controls.

According to Picard et al. (2009, 2012) NSS and saccadic behavior share distributed and partially overlapping neural substrates including frontal, parietal and cerebellar motor areas. In the literature, the structural brain correlates of NSS in schizophrenia were associated with cortical and subcortical brain volume reductions with reduced grey matter volumes in frontal and temporal areas, putamen, midbrain as well as cerebellar structures (Venkatesubramanian et al., 2008). Several studies actually converge to underline difference in the cerebellum in schizophrenia could depending on the severity of NSS (Ho et al., 2004; Bottmer et al., 2005; Mouchet-Mages et al., 2007; Thomann et al., 2009a, 2009b; Mouchet-Mages et al., 2011). Using f-MRI, Keshavan et al. (2003) found different parietal activation depending on the severity of NSS in patients with schizophrenia. In patients with first-episode psychosis, significant sulcation reduction was found in NSS⁺ patients compared to NSS⁻ patients bilaterally in the dorsolateral prefrontal cortex and in left medial frontal cortex (Gay et al., 2013). Cerebellar sulcation could not be analyzed using this technic. Since sulcation reflects early developmental process, this observation supports the hypothesis that NSS could reflect the consequences of altered brain development, as suggested by Krebs and Mouchet (2007). In patients with recent-onset schizophrenia, Hirjak et al. (2015) reported smaller cerebellum volume, compared to controls, and a negative correlation between NSS score and grey matter in cerebellar area involved in sensorimotor and cognitive functions. Abnormal functioning in cerebellar loops could contribute to the pathogenesis of schizophrenia (Picard et al., 2009; D'angelo and Casali, 2013). In an MRI study, Li Kong et al. (2012) showed longitudinal grey matter changes in patients with first-episode psychosis comparing subjects with increasing NSS to subjects with decreasing NSS scores. The former showed a pronounced grey matter decline in the left frontal lobe, the left middle frontal gyrus, right cingulate gyrus, sublobar claustrum and right cerebellum. The latter showed a mild decrease localized in the cerebellum, cingulate gyrus and left frontal lobe. These authors suggested

that NSS could be associated to progressive cerebral changes in patients with first-episode psychosis and may be a surrogate marker for the disease process.

Taken together, these findings suggest that there could be cerebral dysfunctions in distributed areas such as prefrontal and cerebellum, which could play a pivotal role in the neurodevelopmental deviance existing at the different stages in schizophrenia.

Moreover, oculomotor tasks together with NSS evaluation might help to sub-categorize populations characterized by more neurodevelopmental abnormalities not only in patients with schizophrenia but also in high risk subjects prone to develop a psychosis.

Note that the present study did not report significant correlations between intrusive saccades of both tasks run and ultra-high risk subjects with NSS⁺. Also we did not find significant difference on oculomotor performance between the two ultra-high risk subgroups (NSS⁺ and NSS⁻). The lack of results here could be due to the small number of ultra-high risk subjects examined in the two subgroups.

Multimodal strategies, such as clinical, neurological and cognitive categorization such as the methodology investigated in our study could bring useful findings to accurately predict the risk of transition to schizophrenia in individuals with proneness to psychosis (Millan et al. 2016).

5. Limitations

Our group of ultra-high risk subjects is relatively small, mainly due to our rigorous selection: exclusion of cannabis consumption; restrictive treatments (no mood stabilizers, benzodiazepine..). With regard to 3 ultra-high risk subjects under antipsychotics, this treatment was delivered to reduce anxiety. We cannot exclude that some negative results could be due to a lack of power with small samples in the different groups. Also we only had 14 clinical siblings of patients enrolled in the study. It would have been interesting to increase this group in order to refine the vulnerability phenotype. In addition, our follow up period is currently ongoing, so we did not have enough subjects to observe the outcome (conversion to psychosis or not). Hence, we cannot infer the predictive value of the

anomalies revealed in ultra-high risk subjects. Finally, although the medication was stable and rather limited, we cannot exclude an effect of the treatment, because all our patients with schizophrenia were treated with antipsychotics. In the Meta-analysis of O'Driscoll et al. (2008), an effect on velocity in the 100ms after an initial saccade, preceding pursuit was found (Sweeney et al., 1998, Thaker et al., 1999), while Hutton et al. (2001) found no effect of medication, but an effect of chronicity of the disease on maintenance gain. Our methodology did not include an initial saccade before the pursuit, and we did not report any difference in gain in the different groups.

6. Conclusion

Following our initial hypothesis, subjects belonging to the schizophrenia spectrum, such as Ultra High risk subjects, as well as patients with schizophrenia exhibited a certain pattern of alterations in smooth pursuit and fixation tasks. These abnormalities were in favor of a global inhibitory control defect. Underlying these oculomotor alterations, we pointed out the role of cerebral structures that could be involved in the expression of this vulnerability, with putative involvement of prefrontal or cerebellar structures. This study also highlighted the importance of neurological dysfunction as objective signs of neurodevelopmental load and the study of vulnerability to schizophrenia. Longitudinal studies are needed to explore the predictive value of eye movement alterations in individuals prone to psychosis. Moreover, it is necessary to increase the number of siblings of patients and of ultra-high risk subjects in order to precise the relationship between NSS and eye movement and to establish definite conclusions about the endophenotypic value of Neurological soft signs.

Fundings

The authors are grateful to the 'Fondation pour la recherche en psychiatrie et santé mentale' (FRPSM 2011-2013) for their financial support. The study also received support from French Health Ministry grant (PHRC AOM 07_118) ICAAR: Influences of cannabis on the emergence of psychopathological symptoms in adolescents and young adults presenting a mental state at risk of psychosis and from Centre Hospitalier Sainte-Anne, who promoted the study. All other practition-

ers from the C'JAAD team (Centre d'Evaluation pour Jeunes Adultes et Adolescents), at Service Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, especially F Chauchot, A Gut for their role in participants' enrollment. We also thank the URC Paris Centre Descartes (AP-HP), INSERM and DRCI for reglementary and technical assistances.

Acknowledgements

The authors are grateful to patients, siblings and controls for their kind participation.

We also thank the practitioners from the C'JAAD team (Centre d'Evaluation pour Jeunes Adultes et Adolescents) and especially Drs M Kazes and J Bourgin, and from Service Hospitalo-Universitaire, S14 Centre Hospitalier Sainte-Anne, for their role in participants' enrollment.

We also thank the URC Paris Centre Descartes (AP-HP), and DRCI for reglementary and technical assistances and all the team of the Clinical Research Center for their daily assistance and logistic support.

They also thank the Paris Descartes Language Centre and especially Karine Debbash for revising the English version of the manuscript.

References

Amador, X.F., Sackeim, H.A., Mukherjee, S., Halperin, R., Neeley, P., Maclin, E., Schnur, D. 1991. Specificity of smooth pursuit eye movement and visual fixation abnormalities in schizophrenia Comparison to mania and normal controls *Schizophr. Res.* 5:135-144.

American Psychiatric Association 2003. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC American Psychiatric Association.

Bachman, S., Degen, C., Geider, F.J., Schröder, J. 2014. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry* 23:5:185

- Behan, B., Connolly, C.G., Datwani, S., Doucet, M., Ivanovic, J., Morioka, R., Stone, A., Watts, R., Smyth, B., Garavan H. 2014. Response inhibition and elevated parietal-cerebellar correlations in chronic adolescent cannabis users. *Neuropharmacology* 84: 131-137.
- Bora, E., Lin, A., Wood, S. J., Yung, A.R., McGorry, P.D., Pantelis, C. 2014. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 130: 1–15.
- Bottmer, C., Bachmann, S., Pantel, J., Essig, M., Amann, M., Schad, L.,R., Magnotta, V., Schröder, J. 2005. Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psych. Res.* 140 (3): 239–250.
- Boudet, C., Bocca, M.L., Chabot, B. 2005. Are eye movement abnormalities indicators of genetic vulnerability to schizophrenia? *Eur. Psychiatry* 20:339–345.
- Bucci, M.P., and Seassau, M. 2012. Saccadic eye movements in children: a developmental study. *Exp. Brain Res.* 222:21–30.
- Bucci, M.P., and Seassau, M. 2013. Reading and Visual Search: A developmental Study in Normal Children. *PLoS ONE* 8:7.
- Caldani, S., Bucci, M.P., Lamy, J.C., Seassau, M., Bendjemaa, N., Gadel, R., Gaillard, R., Krebs, M.O., Amado, I. 2016. Eye movements as markers of schizophrenia spectrum: exploration in at-risk mental states. *Schizophr. Res.* submitted.
- Calkins, M.E., Iacono, W.G., Ones, D.S. 2008. Eye movement dysfunction in first-degree relatives of patients with schizophrenia: A meta-analytic evaluation of candidate endophenotypes. *Brain Cogn.* 68: 436-461.
- Chan, R.C.K., Xu, T., Heinrichs, W.R., Yu, Y., Wang, Y. 2010 Neurological Soft Signs in Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 36 (6): 1089–1104, 2010

- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B.P., Plaze, M., Gaillard, R., Jay, T.M., Krebs, M.O. 2016. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63:262-270.
- Clementz, B., McDowell, J., Zisook, S. 1994. Saccadic system functioning among schizophrenia subjects and their Worst-degree biological relatives. *Journal Abnorm. Psychol.* 103:277
- Comité de Protection des Personnes CPP 2012. Ile de France III, Hopital Tarnier-Cochin.
- Curtis, C.E., Calkins, M., Iacono, W. 2001. Saccadic disinhibition in schizophrenia subjects and their first-degree biological relatives. A parametric study of the effects of increasing inhibitory load. *Exp. Brain Res.* 137:228–236.
- Curtis, C.E., Calkins, M.E., Grove, W.M., Feil, J.K., Iacono, W.J. 2001. Saccadic Disinhibition in Patients With Acute and Remitted Schizophrenia and Their First Degree Biological Relatives. *Am. J. Psychiatry* 158:100–106.
- Damilou, A., Apostolakis, S., Thrapsanioti, E., Theleritis, C., Smyrnis, N. 2016. Psychophysiology Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Psychophysiology* 53:796-805.
- D'Angelo, E., and Casali, S. 2013. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front. Neural Circuits* 6: 116.
- Franco, J.G., De Pablo, J., Gaviria, A.M., Sepulveda, E., Vilella, E. 2014. Smooth pursuit eye movements and schizophrenia: Literature review. *Arch. Spanish Society of Ophthalmol.* 89: 361–367.
- Fuller, R., Frith, C.D., Jahanshahi, M. 2000. Reduced negative priming does indicate reduced cognitive inhibition in schizophrenia. *Cogn. Neuropsychiatry* 5: 21– 35.

- Gay, O., Plaze, M., Oppenheim, C., Mouchet-Mages, S., Gaillard, R., Olié, J.P., Krebs, M.O., Cachia, A. 2013. Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft signs. *Schizophr. Bull.* 39 (4): 820-829.
- Goldberg, M.E., Bushnell, M.C., Bruce, C.J. 1986. The effect of attentive fixation on eye movements evoked by electrical stimulation of the frontal eye fields. *Exp. brain res.* 61 (3): 579-584.
- Gooding, D., Grabowski, J., Hendershot, C. 2000. Fixation stability in schizophrenia, bipolar, and control subjects. *Psychiatry Res.* 97:119–128.
- Gourion, D., Goldberger, C., Bourdel, M.C., Bayle, F.J., Millet, B., Olie, J.P., Krebs, M.O. 2003. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: Differential transmission within families. *Schizophr. Res.* 63:181–187.
- Gourion, D., Goldberger, C., Olié, J.P., Loo, H., Krebs, M.O. 2004. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr. Res.* 67: 23-31.
- Guy, W. Abnormal Involuntary Movement Scale 1976. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology DC: 534-537. US Government Printing Office, Washington.
- Hester, R., Garavan, H. 2004. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J. Neurosci.* 24(49):11017-22.
- Hirjak, D., Wolf, R.C., Kubera, K.M., Stieltjes, B., Maier-Hein, K.H., Thomann, P.A. 2015. Neurological soft signs in recent-onset schizophrenia: Focus on the cerebellum. *Progr in Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psych.* 60: 18–25.
- Ho, B.C., Mola, C., Andreasen, N.C. 2004. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol. Psychiatry* 55 (12): 1146–1153.

- Hong, L.E., Avila, M.T., Adami, H., Elliot, A., Thaker, G.K. 2003. Components of the smooth pursuit function in deficit and non deficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 63: 39– 48.
- Hutton, L.E., Crawford T. J., Gibbins, H., Cuthbert, I., Barnes, T. R. E., Kennard, C., Joyce E. M. 2001. Short and long term effects of antipsychotic medication on smooth pursuit eye tracking in schizophrenia. *Psychopharmacology* 157:284–291
- Hutton, S., Joyce, E., Barnes, T., Kennard, C. 2002. Saccadic distractibility in first-episode schizophrenia. *Neuropsychologia* 40:1729–1736.
- Insel, T.R. 2010. Rethinking schizophrenia. *Nature* 468:187-93.
- Izawa, Y., Suzuki, H. 2014. Activity of fixation neurons in the monkey frontal eye field during smooth pursuit eye movements. *J. Neurophysiol.* 112: 249–262.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Lewis, A.O. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2):261-76.
- Keefe, R.S., Silverman, J.M., Mohs, R.C., Siever, L.J., Harvey, P.D., Friedman, L., Roitman, S.E., DuPre, R.L., Smith, C.J., Schmeidler, J., Davis, K.L. 1997. Eye-tracking, attention, and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 54:169–76.
- Kerzel, D., Souto, D., Ziegler, N.E. 2008. Effects of attention shifts to stationary objects during steady-state smooth pursuit eye movements. *Vision. Res.* 48: 958–969.
- Keshavan, M.S., Sanders, R.D., Sweeney, J.A., Diwadkar, V.A., Pettegrew, J.W., Schooler, N.R. 2003. Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *Am. J. Psychiatry* 160 (7): 1298–1304.
- Kissler, J. and Clementz, B. 1998. Fixation stability among schizophrenia subjects. *Neuropsychobiology* 38:57–62.

- Krebs, M.O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M., Dischamp, J., Olie, J.P. 2000. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 27: 245–260.
- Krebs, M.O., Mouchet, S. 2007. Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge. *Rev. Neurol. (Paris)* 163: (12) 1157-1168.
- Krebs, M.O., Bourdel, M.C., Cherif, Z.R., Bouhours, P., Lôo, H., Poirier, M.F., Amado, I. 2010. Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: Further support from visually guided saccade paradigms. *Psych. Res.* 179:279–284.
- Krebs, M.O., Magaud, E., Willard, D., Elkhazen, C., Chauchot, F., Gut, A., Morvan, Y., Bourdel, M.C., Kazes, M. 2014. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. *Assessment of mental states at risk of psychotic transition: Validation of the French version of the CAARMS* *Encéphale* 40(6): 447–456.
- Landgraf, S., Amado, I., Bourdel, M.C., Leonardi, S., Krebs, M.O., 2008. Memory-guided saccade abnormalities in schizophrenic patients and their healthy, full biological siblings. *Psychol. Med.* 38 (6) 861-870.
- Leask, S.J., Done, D.J., Crow, T.J. 2002. Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *Br. J. Psychiatry* 181:387–392.
- Leigh, R.G., Zee, D.S. 2015. *The Neurology of Eye Movements*, 5th Edition Oxford : University Press.
- Lencer, R., Trillenber-Krecker, K., Schwinger, E., Arolt, V. 2003. Schizophrenia spectrum disorders and eye tracking dysfunction in singleton and multiplex schizophrenia families. *Schizophr. Res.* 60 (1): 33–45.
- Lencer, R., Sprenger, A., Reilly, J.L., McDowell, J.E., Rubin, L.H., Badner, J.A., Keshavan, M.S., Pearlson, G.D., Tamminga, C.A., Gershon, E.S., Clementz, B.A., Sweeney, J.A. 2015. Pursuit eye

movements as an intermediate phenotype across psychotic disorders: Evidence from the B-SNIP study. *Schizophr. Res.* 169: 326–333.

Kong, L., Bachmann, S, Thomann, P.A., Essig, M., Schröder, J. 2012. Neurological soft signs and gray matter changes: A longitudinal analysis in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 134 : 27–32.

Le Seac'h, A., Picard, H., Gorsane, M.A., Vidal, P.P., Amado, I., Krebs, M.O. 2012. A step toward an objective quantification of subtle neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 198 (2):230-234.

Lions, C., Bui-Quoc, E., Seassau, M., Bucci, M.P. 2013. Binocular coordination of saccades during reading in strabismic children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21 54 (1): 620-8.

Luna, B., Velanova, K., Geier, C.F. 2008. Development of eye-movement control. *Brain Cogn.* 68: (3) 293–308.

Matsue, Y., Okuma, T., Saito, H., Aneha, S., Ueno, T., Chiba, H., Matsuoka, H. 1986. Saccadic eye movements in tracking, fixation and rest in schizophrenic and normal subjects. *Biol. Psychiatry* 21:382-389.

Magaud, E., Morvan, Y., Rampazzo, A., Alexandre, C., Willard, D., Gaillard, R., Kazes, M., Krebs, M.O. 2014. Subjects at Ultra High Risk for psychosis have ‘heterogeneous’ intellectual functioning profile: A multiple-case study. *Schizophr. Res.* 152 : 415–420

McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips, L.J. 2003. The “close-in” or ultra high-risk model: A safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr. Bull.* 29: 771–790.

Mialet, J.P. and Pichot, P. 1981. Eye tracking patterns in schizophrenia. An analysis based on incidence of saccades. *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 183-186.

- Millan, M.J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D.R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M.O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., Owen, M.J., Patterson, P., Sawa, A., Spedding, M., Uhlhaas, P., Vaccarino, F., Wahlestedt, C., Weinberger, D. 2016. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15(7):485-515
- Morgan, C.J., Lenzenweger, M.F., Levy, D.L. 2015. Is Poor Antisaccade Performance in Healthy First-Degree Relatives of Schizophrenics an Artifact of Study Design? Poster presented at McLean Research Day. Belmont, Massachusetts. January 21.
- Mouchet-Mages, S., Cachia, A., Canceil, O., Rodrigo, S., Willard, D., Oppenheim, C., Meder, J.F., Martinot, J.L., Krebs, M.O. 2007. Sensory dysfunction is correlated to cerebellar volume reduction in early schizophrenia. *Schizophr. Res.* 91 (1-3) : 266–269.
- Mouchet-Mages, S., Rodrigo, S., Cachia, A., Mouaffak, F., Olie, J.P., Meder J.F., Oppenheim C., Krebs, M.O. 2011. Correlations of cerebello–thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta. Psychiatr. Scand.* 123: 451–458.
- Mountcastle, V.B., Andersen, R.A., Motter, B.C. 1981. The influence of attentive fixation upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex. *J. neurosci.* Nov;1(11):1218-25.
- Munoz, D.P. and Wurtz, R.H. 1992. Role of the rostral superior colliculus in active visual fixation and execution of express saccades. *J. Neurophysiol.* 67, 1000–2.
- Nagel, M., Sprenger, A., Nitschke, M. 2007. Different extraretinal neuronal mechanisms of smooth pursuit eye movements in schizophrenia: An fMRI study. *NeuroImage* 34: 300–309.
- Nurnberger, J.I., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T. 1994. Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS). Rationale, unique features, and training. *Arch. Gen. Psychiatry* 51: 849-59.

- O'Driscoll, G.A., Callahan, B.L. 2008. Smooth pursuit in schizophrenia: A meta-analytic review of research since 1993. *Brain Cogn.* 68: 359–370.
- Ouali, A., Ramdane-Cherif, R., Krebs, M.O. 2006. Data mining based Bayesian networks for best classification. *Computat. Stat. Data An.* 51:1278-1292.
- Overall, J.E. et Gorham D.R. 1962. The Brief Psychiatry Rating Scale. *Psychological Reports.* 10:799-812.
- Paus, T. 1991. Two modes of central gaze fixation maintenance and oculomotor distractibility in schizophrenics. *Schizophr. Res.* 5:145–152.
- Picard, H.J., Amado, I., Bourdel, M.C., Landgraf, S., Olié, J.P., Krebs, M.O. 2009. Correlation between neurological soft signs and saccadic parameters in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psych.* 1533 (4):676-681.
- Picard, H., LeSeac'h, A., Amado, I., Gaillard, R., Krebs, M.O., Beauvillain, C. 2012. Impaired saccadic adaptation in schizophrenic patients with high neurological soft sign scores. *Psych. Res.* 199: 12–18.
- Picazio, S. and Koch, G. 2015. Is Motor Inhibition Mediated by Cerebello-cortical Interactions? *The Cerebellum* 14 (1): 47-49.
- Radant, A.D., Claypoole, K., Wingerson, D.K., Cowley, D.S., Roy-Byrne, P.P. 1997. Relationships between Neuropsychological and Oculomotor Measures in Schizophrenia Patients and Normal Controls. *Biol. Psych.* 42:797–805.
- Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S. 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol. Psychiatry* 10 (5):434-449.
- Raemaekers, M., Jansma, J., Cahn, W., Van der Geest, J.N., Van der Linden, J.A., Kahn, R.S., Ramsey, N.F. 2002. Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investi-

gated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* 59:313–320.

Reilly, J.L., Harris, M.S.H., Khine, T.T., Keshavan, M.S., Sweeney, J.A. 2008. Reduced Attentional Engagement Contributes to Deficits in Prefrontal Inhibitory Control in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 63(8): 776–783.

Ross, D.E., Thaker, G.K., Buchanan, R.W., Lahti, A.C., Medoff, D., Bartko, J.J., Moran, M., Hartley, J. 1996. Association of abnormal smooth pursuit eye movements with the deficit syndrome in schizophrenic patients. *A. J. Psychiatry* 153: 1158–1165.

Ross, D.E., Thaker, G.K., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Lahti, A.C., Medoff, D., Bartko, J.J., Goodman, J., Tien, A. 1997. Eye tracking disorder in schizophrenia is characterized by specific ocular motor defects and is associated with the deficit syndrome. *Biol. Psychiatry* 42:781–796.

Ross, D.E., Buchanan, R.W., Medoff, D., Lahti, A.C., Thaker, G.K. 1998. Association Between Eye Tracking Disorder in Schizophrenia and Poor Sensory Integration. *Am. J. Psychiatry* 155:10.

Rybakowski, J.K., Borkowska, A. 2002. Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 54: 105–110.

Rubia, K., Smith, A.B., Taylor, E., Brammer, M. 2007. Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Human Brain Mapping* 28 (11): 1163-77.

Schlenker, R., Cohen, R., Berg, P., Hubman, W., Mohr, F., Watzl, H., Werther, P. 1994. Smooth-pursuit eye movement dysfunction in schizophrenia: the role of attention and general psychomotor dysfunctions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 244: 153-160.

Shibutani, H., Sakata, H., Hyvärinen, J. 1984. Saccade and blinking evoked by microstimulation of the posterior parietal association cortex of the monkey. *Exp. Brain. Res.* 55(1):1-8.

- Simpson, G.M., Angus, J.W.S. 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 212: 11-19.
- Smyrnis, N. 2008 Metric issues in the study of eye movements in psychiatry. *Brain and Cognition* 68 :341–358.
- Sporn, A., Greenstein, D., Gogtay, N., Sailer, F., Hommer, D.W., Rawlings, R., Nicolson, R., Egan, M.F., Lenane, M., Gochman, P., Weinberger, D.R., Rapoport, J.L. 2005. Childhood-onset schizophrenia: Smooth pursuit eye-tracking dysfunction in family members. *Schizophr. Res.* 73(2–3): 243–252.
- Thaker, G. K., Ross, D. E., Buchanan, R. W., Adami, H. M. and Medoff, D. R. 1999. Smooth pursuit eye movements to extra-retinal motion signals: Deficits in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 88: 209–219.
- Thomann, P.A., Roebel, M., Santos, V.D., Bachmann, S., Essig, M., Schroder, J. 2009a. Cerebellar substructures and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30 (173(2)): 83–87.
- Thomann, P.A., Wustenberg, T., Santos, V.D., Bachmann, S., Essig, M., Schroder, J. 2009b. Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychol. Med.* 39 (3): 371–379.
- Van Tricht, M.J., Nieman, D.H., Bour, L.J., Boerée, T., Koelman, J.H., de Haan, L., Linszen, D.H. 2010. Increased saccadic rate during smooth pursuit eye movements in patients at Ultra High Risk for developing a psychosis. *Brain and Cogn.* 73:215–221.
- Varambally, S., Venkatasubramanian, G., Thirthalli, J., Janakiramaiah, N., Gangadhar, B.N. 2006. Cerebellar and other neurological soft signs in antipsychotic naive schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 114 (5): 352–356.

Venkatasubramanian, G., Jayakumar, P.N., Gangadhar, B.N., Keshavan, B.S. 2008. Neuroanatomical correlates of neurological soft signs in antipsychotic naïve schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 164: 215–222.

Intrusive saccades in Smooth Pursuit Eye Movements task

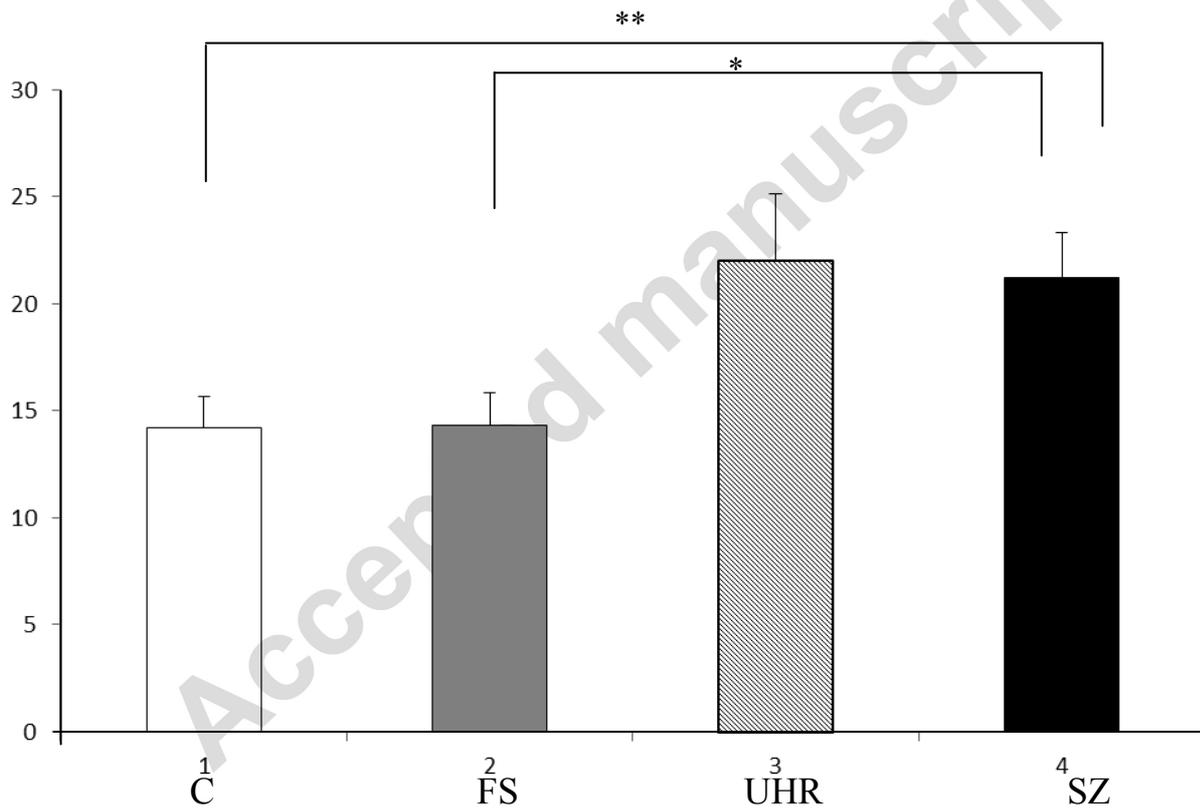


Figure 1

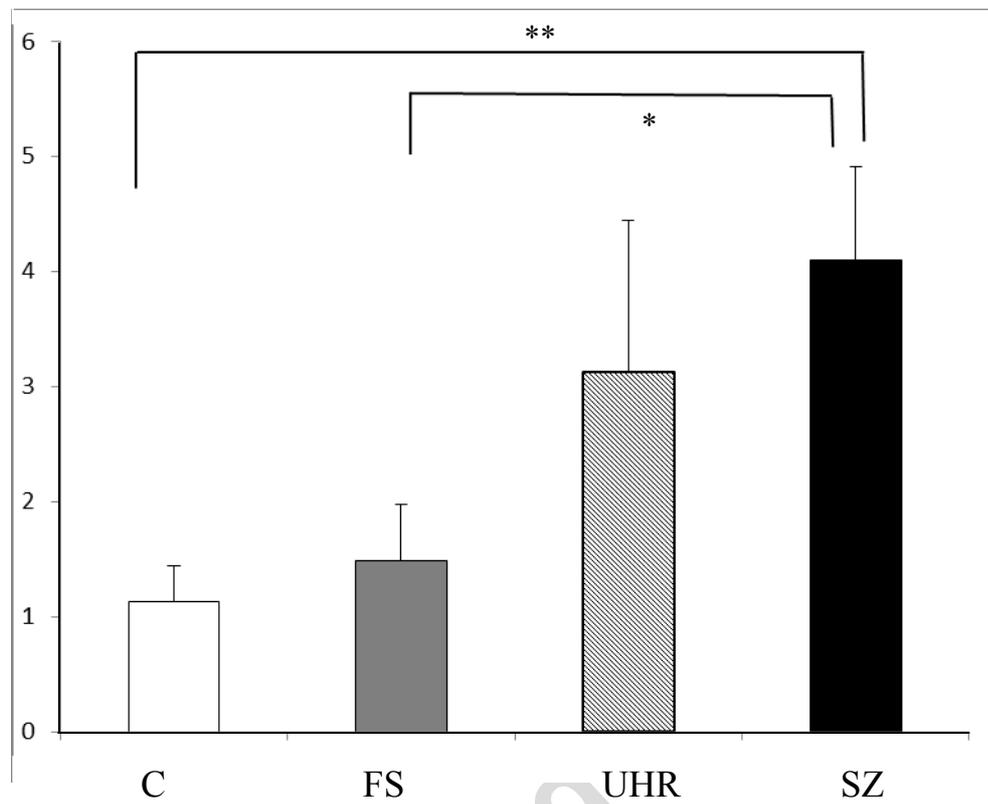
Intrusive saccades in gap fixation task

Figure 2

Intrusive saccades during Smooth Pursuit Eye Movements in patients with schizophrenia depends on the level of Neurological soft signs

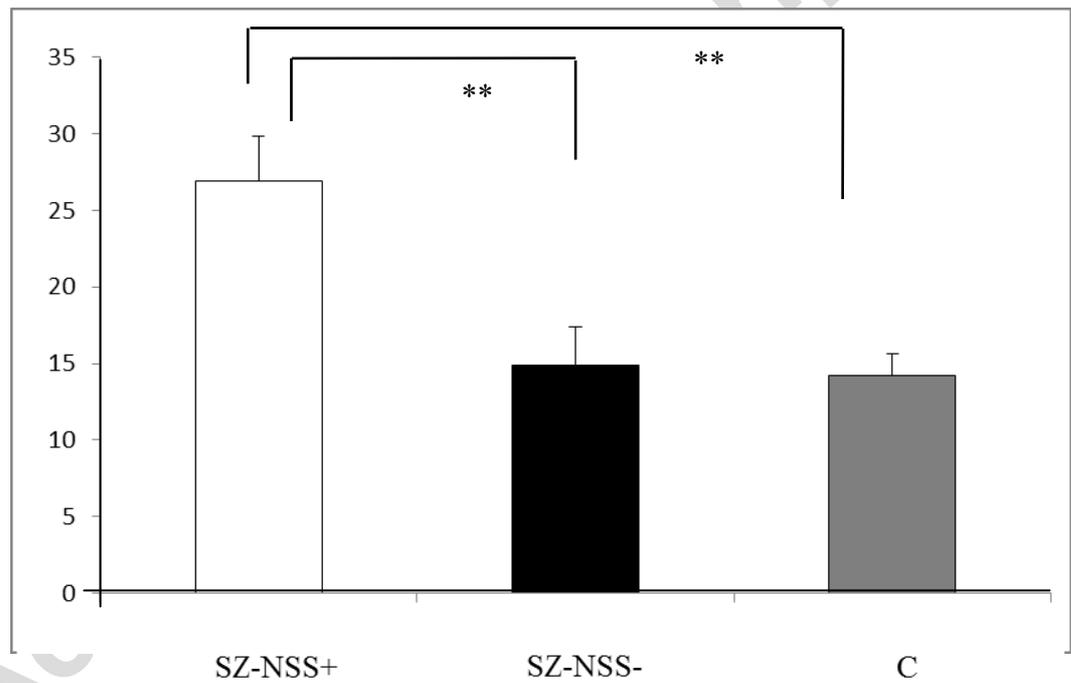


Figure 3

Intrusive saccades during Smooth Pursuit Eye Movements in UHR patients depends on the level of Neurological soft signs

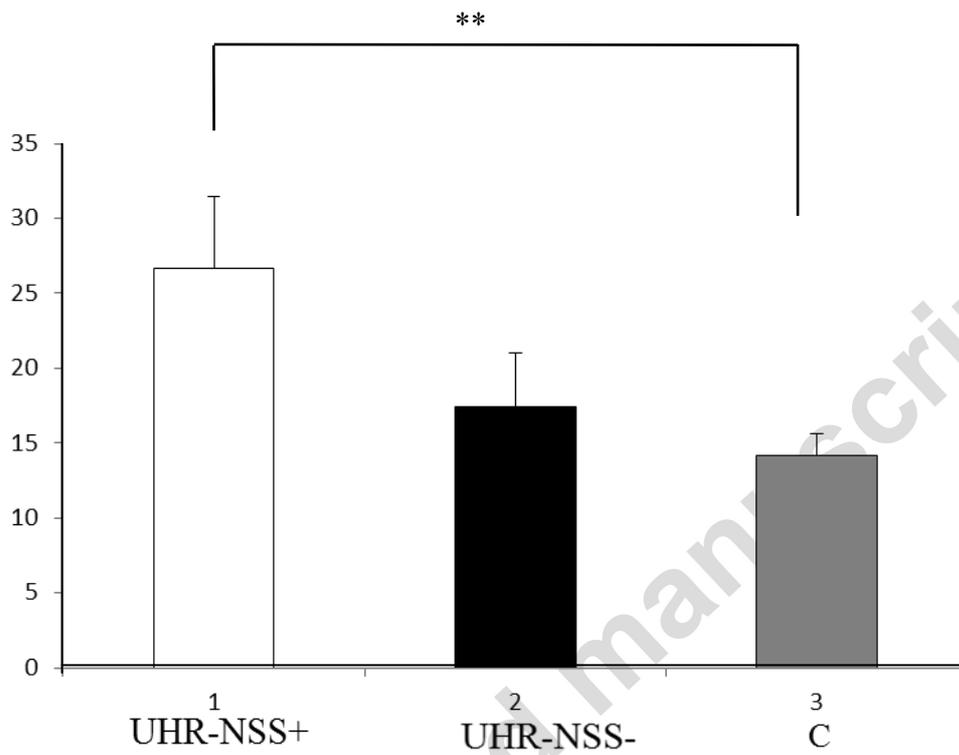


Figure 4

Intrusive saccades during gap fixation task in patients with schizophrenia depends on the level of Neurological soft signs

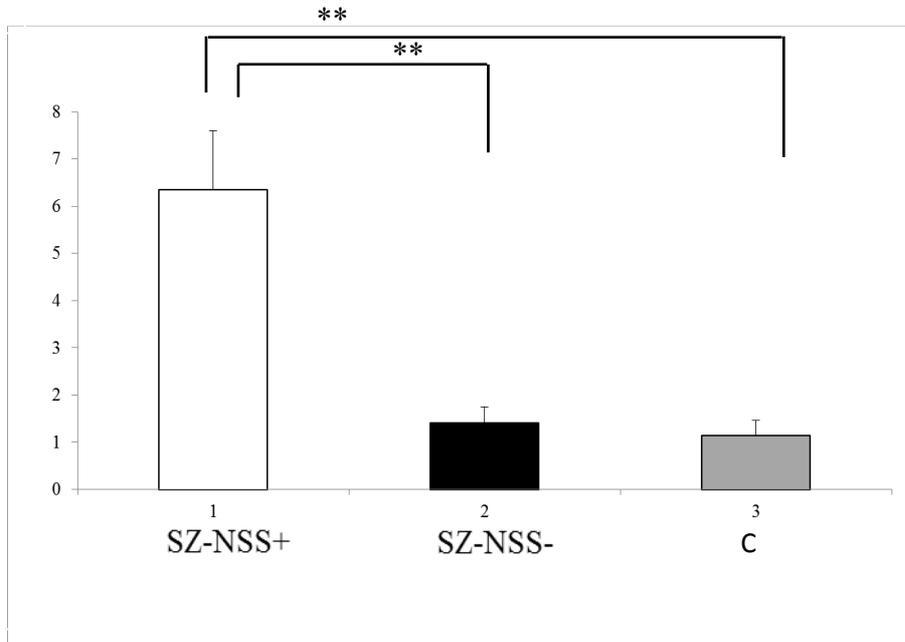


Figure 5

Intrusive saccades during gap fixation task in UHR depends on the level of Neurological soft signs

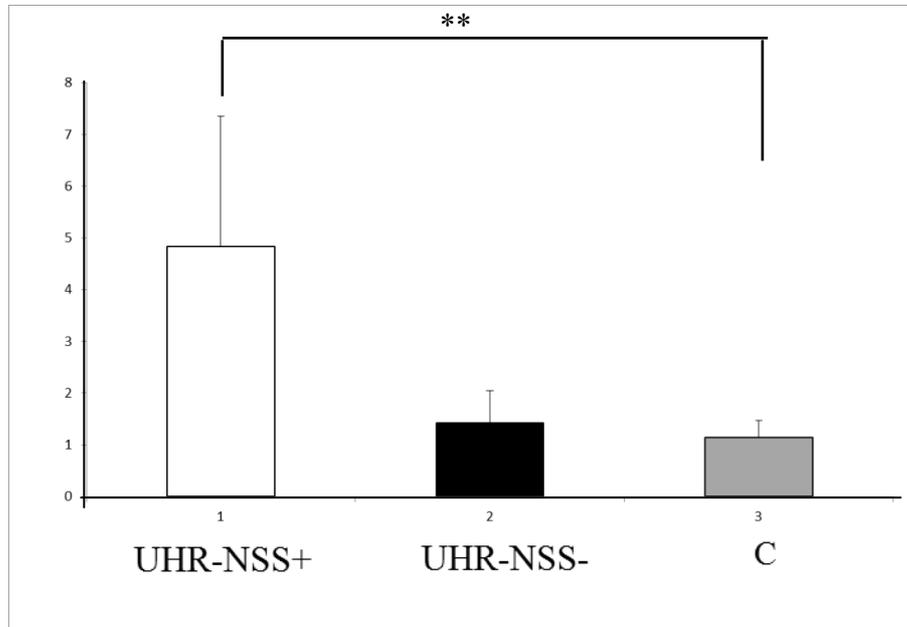


Figure 6

Figure 1: Number of intrusive saccades in Smooth Pursuit Eye Movements: Means and standard deviations in healthy controls (C), full sibling (FS), ultra-high-risk subjects (UHR) and patients with schizophrenia (SZ). * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

Figure 2: Number of intrusive saccades in gap fixation: Means and standard deviations in healthy controls (C), full sibling (FS), ultra-high-risk subjects (UHR) and patients with schizophrenia (SZ). * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

Figure 3: Number of intrusive saccades in smooth pursuit eye movements depending the Neurological soft signs: Means and standard deviations in patients with schizophrenia with high NSS scores (SZ-NSS⁺), with low NSS scores (SZ-NSS⁻) and in healthy controls (C) * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

Figure 4: Number of intrusive saccades during Smooth Pursuit Eye movements considering the importance of Neurological soft signs: Means and standard deviations in ultra-high-risk subjects with high NSS scores (UHR-NSS⁺), with low NSS scores (UHR-NSS⁻) and in healthy controls (C) * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

Figure 5: Number of intrusive saccades in gap fixation considering the importance of Neurological soft signs: Means and standard deviations in patients with schizophrenia with high NSS scores (SZ-NSS⁺), with low NSS scores (SZ-NSS⁻) and in healthy controls (C) * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

Figure 6: Number of intrusive saccades in gap fixation considering the importance of Neurological soft signs: Means and standard deviations in ultra-high-risk subjects with high NSS scores (UHR-NSS⁺), with low NSS scores (UHR-NSS⁻) and in healthy controls (C) * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$.

Table 1: Sociodemographic and clinical data of participants. Note: SZ, patients with schizophrenia; UHR, ultra-high-risk subjects; FS, full siblings; C, controls; F, female; M, male; mn, mean; sd, standard deviation; Educational Level, number of years of education; NSS, Neurological Soft Signs; Fnart, French version of National Adult Reading Test; PANSS, Positive and Negative Syn-

drome Scale; DoD, Duration of disease; LPE, Last Psychotic Episode; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale

	C (n=48)	FS (n=41)	UHR (n=24)	SZ (n=49)	
Sex (N)	22F/26M	22F/19M	8F/16M	12F/37M	
	mean±sd	mean±sd	mean±sd	mean±sd	
Age	25±5	28±9	21±3	28±6	
Educational Level	14±2	15±3	13±2	13±2	
NSS total score	5±4	6±4	11±5	12±8	
Fnat	106±3	105±4	105±4	105±4	
PANSS	PANSS Positive mean±sd	PANSS Negative mean±sd	PANSS General mean±sd	Disorganization mean±sd	PANSS Total Score mean±sd
SZ	13±5	18±6	31±9	9±4	61±19
	DoD mean±sd	LPE mean±sd			
	7±1	3±0,5			
SZ					
BPRS totale	mean±sd				
UHR	51±2				

Highlights

- Patients with schizophrenia (SZ) made more catch-up and intrusive saccades respectively in smooth pursuit eye movement (SPEM) and fixation task with distractors with a gap condition (GFT) in respect to controls and full siblings.
- Ultra High Risk patients (UHR), when considered as a whole group did not differ from controls. However, when we considered the importance of Neurological Soft Signs (NSS) and this group was split into NSS⁺ and NSS⁻ subgroups, UHR with high NSS committed more catch-up saccades and intrusive saccades with respect to controls, in SPEM and GTF respectively.

- Concerning patients, when the group of patients was split into NSS⁺ and NSS⁻ subgroups, patients with NSS⁺ made more catch-up saccades in SPEM and intrusive saccades in GFT compared respectively to SZ patients with NSS⁻ and controls, with no difference between SZ NSS⁻ patients and controls.

Accepted manuscript

ÉTUDE 3: OCULOMOTOR BIOMARKERS OF SPECTRUM OF SCHIZOPHRENIA: MACHINE LEARNING APPROACH

Soumis à Schizophrenia Bulletin

INTRODUCTION

Dans cette troisième étude, notre objectif a été de développer un modèle de support vecteur machine en utilisant la méthode d'apprentissage automatique afin de pouvoir évaluer les valeurs prédictives différentielles pour mieux discriminer nos quatre groupes de sujets. Ce modèle s'est développé à partir d'une approche connexionniste et il présente plusieurs avantages. Avec cette méthodologie, il est en effet possible de comparer des données multimodales et, de plus, de ne pas se baser sur des hypothèses ou des abstractions faites a priori sur les données. Elle permet aussi d'étudier les systèmes à partir de données, ainsi que de construire des modèles basés sur un ensemble de données. Ce modèle est construit en utilisant des vecteurs d'entrée (dans notre cas il s'agit des variables oculomotrices et des signes neurologiques mineurs) en associant à ces vecteurs des vecteurs de sortie attendus (dans notre cas, il s'agirait de détecter l'appartenance du sujet aux différents groupes).

Nous avons décidé de conduire cette analyse afin de pouvoir discriminer au mieux, en utilisant différents paramètres oculomoteurs et le SNM, le caractère prédictif dans la schizophrénie.

Classification of vulnerability level using multivariate biomarkers in schizophrenia : a machine learning approach

Simona Caldani^{a,b*}, François-Benoît Vialatte^{c,d*}, Aurélien Baelde^d, Maria Pia Bucci^b, Narjes Bendjemaa^a, Célia Mam-Lam-Fook^{a,e}, Raphaël Gaillard^{a,e}, Marie-Odile Krebs^{a,e*}, Isabelle Amado^{a,e*}

^aUniversité Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, INSERM, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, UMR S 894, Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, CNRS, GDR3557-Institut de Psychiatrie, Paris, France;

^bUMR 1141 Inserm – Université Paris Diderot, Hôpital Robert Debré, 75019 Paris, France

^cUMR 8249 CNRS Laboratoire Plasticité du Cerveau, Paris 75005, France

^dESPCI Paris, PSL Research University, Paris 75005, France

^eFaculté de Médecine Paris Descartes, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Paris, France;

*These authors have contributed equally to this work

Correspondence:

Marie-Odile Krebs

Service Hospitalo-Universitaire de santé mentale et thérapeutique, Inserm U894, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France ; e-mail : mo.krebs@ch-sainte-anne.fr

Abstract

Background: Schizophrenia is a heterogeneous neurodevelopmental disease with cognitive and motor impairments. Motor dysfunctions, such as eye movements or neurological soft signs

(NSS) are proposed as endophenotypic markers. *Methods:* Machine learning method applied on oculomotor performances using comprehensive testing with prosaccades, antisaccades, memory guided saccade tasks and smooth pursuit, as well as NSS assessment, was used to discriminate patients with schizophrenia (SZ), persons at ultra-high-risk to develop psychosis who display attenuated symptoms (UHR), full siblings of patients (FS) and healthy volunteers (C). *Results:* The most reliable classification was between C and SZ, with only 15% and 12% error rates for validation and test, whereas the SZ vs. FS classification provided the highest error rates (32% error rate in both validation and test). Interestingly, NSS were selected as the best predictor, together with a combination of measures, for the four classifications: C vs. SZ, SZ vs. FS, FS vs. UHR, and C vs. UHR. In addition, memory guided saccades were consistently selected within the two best multimodal features for the classifications involving the control group (C vs. SZ, FS or UHR). *Conclusions:* Taken together these results emphasize the importance of neurological soft signs and sensitive oculomotor parameters, especially memory-guided saccades. This classification provides promising avenues for improving early detection /early intervention in early psychosis.

Keywords: oculomotor biomarkers, early psychosis, coordination, sensory-motor integration, schizophrenia spectrum disorders, vulnerability.

Introduction

Schizophrenia is a heterogeneous neurodevelopmental disorder. Until now its aetiology remains unclear, although there is no doubt that genetic vulnerability, interacting with environmental factors contribute to its development¹. Three out of four patients with SZ had experienced prodromes before the onset of full-blown psychosis. On the other hand, only 20-30% of individuals experiencing prodromal symptoms (also said as at Ultra High Risk for psychosis, UHR) will

finally evolve toward full psychosis and SZ. Early intervention leads to better outcome and could potentially prevent psychosis from becoming chronic. Hence, a better detection of individuals with prodromes and a better prediction of their outcome are instrumental for providing early interventions to the right persons². While most studies that identified endophenotypic markers described average differences statistically significant at the group level, in clinical practice, predictions about the risk of psychosis need to be made at the level of an individual. This has led to research on the application of statistical approaches with multivariate patterns more suitable to make individual level inferences. These approaches include machine-learning techniques³ and support vector machines (SVM)⁴. Used to analyse complex measurements and massive data, machine learning techniques may help advance the field of better diagnosis among schizophrenia spectrum disorders⁵.

In a large cohort of people at UHR, with a follow-up of 7.5 years, Mechelli et al.⁶ showed that SVM analysis of psychopathological symptoms predicted functioning with a specificity of 62.5%, a sensitivity of 62.5% and an accuracy of 62.5% ($p = 0.008$). Thought disorder, attenuated positive symptoms and functioning were the best discriminators for prediction of transition. Several studies applied machine learning methods to neuroimaging and neurocognitive data to predict clinical outcomes⁷⁻⁸⁻⁹. Recently, Petterson-Yeo et al.¹⁰ used a multimodal approach to examine the ability of structural as well as functional magnetic resonance imaging, diffusion tensor neuroimaging, genetic and cognitive data to differentiate between UHR, subjects with first episode psychosis and controls using SVM. They found that first episode and UHR subjects were differentiable using cognitive, structural and functional neuroimaging data, while only structural imaging and diffusion tensor neuroimaging allowed discrimination of UHR from controls.

For a long time, impaired eye movements have been identified as associated with schizophrenia. Abnormalities of saccades¹¹ and of Smooth Pursuit Eye Movements (SPEM)¹² were suggested as biomarkers for the schizophrenia spectrum. Among vulnerability markers, neurologi-

cal soft signs (NSS) have been widely reported in schizophrenia (SZ)^{13,14} as well as in full-siblings (FS)¹⁵ and in UHR¹⁶⁻¹⁷. Recently, our group¹⁷ explored Memory Guided Saccades (MGS) and antisaccades (AS) in SZ, FS, UHR and controls (C) and we found a higher error rate in MGS in SZ, UHR and FS compared to C, while the error rate in AS was significantly higher only in SZ compared to C. Based on these findings, we suggested that MGS could be more accurate than AS to detect deficient inhibitory processes. Concerning prosaccade tasks (PS), normal performance were reported in SZ¹⁸, while deficit in accuracy were found in unmedicated SZ¹⁹ as well as a reduced latency in naïve patients²⁰.

Regarding SPEM, poor gain as well as elevated rate of catch-up saccades and intrusive saccades were reported in SZ with a large effect size²¹⁻²². In UHR, a higher rate of catch-up saccades was found when compared to controls but no alteration of the gain²³. These authors suggested that saccade disinhibition could be a useful vulnerability marker for psychosis. Finally, studies using fixation tasks found controversial results, with preserved performance in SZ in some studies²⁴⁻²⁵, and alteration in others²⁶⁻²⁷. Recently, our group found more intrusive saccades in SPEM and fixation tasks with distractors in SZ, compared to C and FS, with more abnormalities in SZ with high NSS compared to SZ with low NSS²⁸. Using multivariate modelling techniques with eye-movement tests, Benson et al.²⁹ found that patients with SZ differed from C in SPEM, fixation stability and free viewing tasks, with free viewing being the best single discriminator.

To our knowledge, no study explored oculomotor markers using machine learning approach with the aim to discriminate different profiles within the schizophrenia spectrum. The SVM modeling strategy has several advantages over computational methods: it can be easily applied to multimodal data analysis, and it is not constrained by a priori assumptions or abstractions on the data. Instead, machine learning is about the construction and study of systems that can learn from data³⁰. Machine learning models such as neural networks or SVM can be used to design data driven models. The model is built using the input vectors (in the present case, multimodal features

extracted from eye pursuit or saccades), and matching these vectors to expected output vectors (in our case detection of the group the subject belongs to). Once the model has been built, it is then confronted to a new independent data set to estimate its validity.

By the assessment of different eye movement paradigms such as MGS, AS, SPEM, Prosaccade and Fixation tasks and with NSS characterization, the purpose of the present study was to integrate the data in a modelling strategy by means of these classifying algorithms, in four groups of subjects belonging to the schizophrenia spectrum, SZ, UHR, FS and in healthy controls. Our Hypothesis is that this kind of multivariate analysis would elicit certain biomarkers of eye movements with a good discrimination power, and that NSS will be a major discriminator, in line with our previous studies¹⁷⁻²⁸.

Methods

Subjects

53 patients with schizophrenia (SZ) fulfilling DSM IV-TR criteria³¹, 28 persons at ultra-high risk of psychosis (UHR) experiencing sub-threshold psychotic symptoms, 45 non-psychotic full-siblings of patients with SZ (FS) and 48 healthy volunteers (controls, C) were recruited in the University Department of Psychiatry at Sainte-Anne Hospital, Paris, France. Diagnostic interview for Genetic Studies³² was used to ascertain diagnosis in SZ, and exclude any DSM4 axis 1 diagnoses for UHR, siblings and controls. Patients with SZ were mainly under atypical antipsychotics, stable for more than 3 months. For details see Table 1 in supplementary material.

Persons at UHR of psychosis had psychological difficulties or distress, as well as an impaired functioning (Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) ≤ 70) and attenuated or transient psychotic symptoms reaching the criteria from the CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State)³³⁻³⁴. By definition, none of the UHR had reached the threshold of conversion to psychosis when they were explored for oculomotor tasks. UHR and SZ subjects have also been assessed by BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale³⁵).

All participants were examined using Neurological Soft Signs Examination¹⁴ that encompasses five dimensions of NSS, together with the assessment of extra-pyramidal symptoms³⁶; abnormal involuntary movements scale³⁷ and lateralization (Edinburgh Inventory).

For all participants in the present study exclusion criteria were: history of neurological/cerebral/ophthalmological disorder, history of substance dependence during the last year and/or for a period of more than five years and recent cannabis abuse, intellectual deficiency, Simpson-Angus score > 3, abnormal involuntary movement scale score > 3³⁸.

The principles of the Declaration of Helsinki were followed and the protocol was approved by our Institutional Human Experimentation Committee (N°2010-A00149-30). All subjects gave their written informed consent before their participation and received 50 euros.

Oculomotor paradigms

Stimuli were presented on a 22-inch PC screen. The stimulus was a white filled square subtending a visual angle of 0.5 deg. Eye movements were recorded using the Mobile EBT Tracker (SuriCog), a CE-marked medical eye-tracking device. Recording frequency was set up to 300 Hz. The precision of this system was 0.25°. Four paradigms were used: prosaccades, antisaccades (AS), memory-guided saccades (MGS) and SPEM for details see Caldani et al.¹⁷⁻²⁸.

Procedures

Calibration factors for each eye were determined from the eye positions during the calibration procedure³⁹. For prosaccades we calculated the gain (ratio eye amplitude to target amplitude), the number of anticipation (latency <80) and of express saccades (latency 80<x<130ms). For AS we calculated also the error rate that is the number of saccades directed toward the stimulus. For MGS, we calculated the error rate (the number of erroneous saccades made before the extinction of the fixation point). The latency of erroneous saccades was classified with different four time

windows corresponding to the precise time the subject initiated the saccade (1st: 80–320 ms; 2d: 350–500 ms; 3rd: 500–750 ms; 4th: > 750 ms). Each window was established in reference to the histograms of these erroneous MGS latencies, and for each window classification these classes were compared to a two-sample Kolmogorov-Smirnov test. A low p-value indicates that two histograms effectively correspond to different distributions.

For SPEM, we measured the number of saccades with amplitude $\geq 2^\circ$ and the gain (that corresponds to the ratio eye velocity to the target velocity).

Data analysis

We performed three analyses: non-supervised clustering, supervised feature selection, and supervised regression. Processing was performed using Matlab R2015b (Mathworks®). The data were subdivided into two subsets: a training/validation set, and an independent test set (containing 20% of the data); these data set were constituted by partitioning subjects randomly with 10 thousand partitions. The homogeneity of the validation and test sets were optimized by minimizing the two-sample Kolmogorov-Smirnov statistic between the features of each class in all partitions. The optimal partition was thereby selected.

Groups of subjects were compared in 2-class comparisons: each subgroup belonging to classes x and y (where x and y represents SZ, UHR, FS and C) is represented as $\mathbf{C} \in \{1..F\}$ an output vector \mathbf{O}_{xy} of numbers (zeros and ones) indicating their group. Each of the features (extracted from saccadic parameters, eye pursuit measurements or NSS total score) and their extended second order combinations are represented as input vectors \mathbf{V}_i^{xy} of dimension S_{xy} , where S_{xy} is the number of subjects belonging to classes x and y , and each elements v_{is}^{xy} is the measure of the feature (or cross-term) for subject s . Supervised feature selection was used to identify the best sets of input vectors for each output vectors. We analyzed iteratively the best set of input vectors \mathbf{V}_i to model one expected output vector \mathbf{O}_{xy} . It was performed using the orthogonal forward regression

(OFR) algorithm⁴⁰. The OFR feature selection approach follows three steps:

1. All input vectors are ranked according to their distance to the output. The distance is computed as the cosine of the angle θ between the vector and the output:

$$\theta = \cos(\mathbf{v}_i^{xy}, \mathbf{O}_{xy})$$
2. The descriptor with the lowest absolute angle (maximum cosine) is ranked first. All remaining descriptors and the output are projected into the null-space of the best descriptor.
3. The selected descriptor is stored and removed from the set, and the algorithm iterates on the remaining orthogonalized features.

In order to control for the relevance of the selected features, we used a probe variables approach⁴¹. We inserted in the feature set N randomly drawn vectors. The rank distribution of these probes indicated the risk for a descriptor to contain information that could be explained by chance. We fixed a threshold of 10% of probes in our investigation, and selected only descriptors above that threshold. We systematically obtained more than 3 relevant input vectors \mathbf{R}_i^{xy} using this method, for all 2-class output vectors $\mathbf{O}_{xy} \in \mathcal{V}_{xy}$.

Supervised classification was performed using a support vector machine (SVM⁴). SVM are universal approximators: when good care is taken to control their complexity, they can provide better fitting than classical polynomial regressions⁴². SVM constructs a hyperplane in a high-dimensional space, which can be used for classification. The original finite-dimensional space is mapped into a higher-dimensional space, with non-linearities by redefining dot products in terms of a nonlinear kernel function. Subsets of $T \in [1..3]$ of the best features selected using OFR were used to compute and estimate \mathbf{O}_{xy}^* the output vector \mathbf{O}_{xy} . The SVM was optimized using sequential minimal optimization. Performances were estimated using a leave-one-out approach:

1. One sample was taken out of the database.

2. The network was then trained on the remaining samples, and afterwards tested on the excluded sample.

The same estimation was performed iteratively for all samples of the database. The overall classification of the excluded samples is the leave-one-out error, which is a good estimate of the generalization error. We tuned the SVM hyperparameters (Kernel choice, Kernel parameters and soft margins) according to the leave-one-out error (minimizing the classification error between \mathbf{O}_{xy}^* and \mathbf{O}_{xy}).

Once optimal hyperparameters were estimated, the model was retrained on the whole training/validation set. It was then afterwards applied to the test set without any retraining, to estimate the generalization capability of the model and estimate the test error on independent new data.

Results

Results obtained with 1, 2 and 3-feature classifications led systematically to better model using 3 features, with lower validation errors in this condition. We afterwards estimated the generalization error of this model on the independent test subset. Low test error rates in the [12-32] % range were obtained (Table 2). The C vs. SZ classification was the most reliable, with 15% validation and 12% test error rates. The SZ vs. FS classification provided the highest error rates, with 32% error in both validation and test (note that a random classification in these 2-class classifications would yield a 50% error). *Neurological soft signs* were selected as the best predictor, together with a combination of measures, for four classifications: C vs. SZ, SZ vs. FS, FS vs. UHR, and C vs. UHR. In addition, *Memory guided saccades (4th window)* was consistently selected within the two best multimodal feature for all classifications involving the control group (C vs. SZ, FS and UHR), and another feature related to memory guided saccades, the maximum speed, was selected for FS vs. UHR.

We computed the 4-class classification resulting from the combination of these 2-class classifiers. 76

(see Table 3). The detection rate is the probability for a given sample belonging to class c to be effectively detected as a member of class c . In 2-class classifications, detection rates of each class would correspond to sensitivity and specificity.

The predictive value is the probability, when a sample is detected as a member of class c , that this sample indeed belongs to class c . In 2-class classifications, predictive power of each class would correspond to negative predictive value and positive predictive value.

The C group has the highest detection rate (74%), whereas the UHR and SZ groups had the highest predictive values (P.V. = 77% and 62% respectively). The FS group had the lowest predictive value (46%): samples coming from all other classes tend to be confused with this class. 31% of the FS class samples were misclassified as C group samples. Overall, the classification was more reliable for C, SZ and UHR samples, with both detection rates and predictive values above 50%.

Discussion

In this study, our aim was to develop a model of machine learning approaches by using automatic learning method in order to discriminate four groups of subjects. Neurological soft signs were selected as the best predictor, together with a combination of measures, for four classifications: C vs. SZ, SZ vs. FS, FS vs. UHR, and C vs. UHR. Finally, memory guided saccades were consistently selected within the two best multimodal features for all classifications involving the control group (C vs. SZ, FS and UHR).

The success of machine learning approaches relies on two key factors. Firstly, weak variables cannot be used to design an efficient model, as machine learning approaches only extract the information present in the data. The model performances are therefore bounded by the statistical power of the input variables to predict the expected outcome. Secondly, uncontrolled increase of model complexity can lead to severely biased performances, when the model is overfitting the

data (thereby learning non-reproducible features). As numerous indicators have to be compared, there is indeed a high risk to develop a biased model – this is the well-known “curse of dimensionality”: the more complex the data are, the fewer rules can be extracted using either data mining or classifiers. Solving this issue was done through a reduction of the input feature space, using supervised feature selection. Low test error rates were obtained for all group comparisons, confirming the interest of neurological soft signs and saccadic measurements for the diagnostic of schizophrenia. NSS emerged as the best predictor for four classifications. MGS was consistently selected, with error latency occurring in the 4th window (> 750 ms), selected for almost all classifications involving the control group and maximum speed selected for FS versus UHR. NSS appeared as very sensitive markers of vulnerability for schizophrenia, reflecting a deviance in the maturation of neurodevelopmental brain structures throughout the fetal life, infancy and adolescence. This was shown at different stages of the disease (⁴³⁻¹⁷⁻⁴⁴), in siblings of patients⁴⁵, or in first episode subjects⁴⁴. In addition, NSS was also shown to be linked to ocular movements anomalies ⁴⁶⁻⁴⁷. MGS have been proposed as a useful endophenotype¹¹ with error rates showing a good sensitivity in patients, relatives⁴⁸⁻¹⁷, and UHR groups¹⁷. In our findings, errors occurring early with anticipatory saccades in AS combined to NSS were good classifiers for SZ versus FS or SZ versus UHR, but less powerful than MGS, in line with our previous analysis¹⁷. Anticipatory or express saccades in prosaccades in combination with other features were also good classifiers for C vs. SZ, with less power for FS vs. UHR. These oculomotor features suggest a defect in inhibition control, underlying the implication of crucial cerebral structures such as dorsolateral prefrontal cortex and frontal eye field⁴⁹. Finally, SPEM performances, combined to other oculomotor biomarkers classified well SZ vs. UHR, and less well FS vs. UHR.

The reader should bear in mind that the features used for these classifications contain measurement noises, which cannot be reduced to zero, therefore higher classification rates would not be possible without flaws in the model design. In 4-class classifications, all classes are detected with high accuracies (random classification accuracy in a 4-class classifier would be 25%). In 2-class

classifications, the highest error rates are obtained for SZ vs. FS (32% error) and C vs. FS (27% error), which is satisfying (random classification error in a 4-class classifier would be 50%). The C vs. FS classification task is a comparison of control subjects with asymptomatic subjects with genetic risk factors. In this condition, a low error rate would be surprising, and indeed the confusion matrix illustrates that this classification error is mainly due to FS samples detected as controls. As can be observed on the predicted FS column in Table 3, 24% of SZ and 19% of UHR are detected as FS by the model. The FS class identified by our model shares some traits in common with the SZ and UHR groups. On the other hand, 31% of FS are detected as control subjects (C column of the table). FS is a heterogeneous group, with oculomotor performances that could be both tightly linked to the performances of their related probands⁵⁰⁻²⁶ via shared genetic background, also depending from their personal history, psychopathology or personality profiles⁵¹.

Multi-modal biomarkers consistently outperformed monivariate classifications. This is a well-known phenomenon in machine learning: two apparently weak predictors can become very effective when combined³⁰.

For the first time in the literature, we used a 4 class-classifier model to integrate NSS and oculomotor biomarkers to classify control groups from three groups of subjects with different degree of vulnerability belonging to the schizophrenia spectrum. This could be a useful strategy in early detection of UHR subjects who could convert to psychosis in a near future. Golembo-Smith et al.⁵² examined whether multiple childhood indicators of neurodevelopmental deviance, many of them belonging to NSS, as well as oculomotor alignment and IQ, known to relate to schizophrenia-spectrum disorders, could predict later schizophrenia-spectrum outcomes. Their multivariate model using logistic regression and ROC analysis, correctly classified 73% of the participants who eventually developed a schizophrenia-spectrum outcome in adulthood. Until now, longitudinal studies predicting schizophrenia-spectrum disorders have relied more on clinical criteria such as Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS), and basic symptoms mod-

el⁵³ or brain imaging features¹⁶⁻⁵⁴. Conversion rate of full-blown psychosis in persons experiencing ‘prodromal’ symptoms’ is estimated to 36% after 3 years². Integrating new approaches using powerful biomarkers might putatively increase the prediction for psychosis conversion and determine useful therapeutic strategies to select UHR subjects more prone to psychosis than others⁵⁵.

Limitations

Our sample is rather small. The study design did not include a longitudinal follow-up to determine who among UHR subjects effectively will convert to psychosis. Our patients with schizophrenia were all treated and antipsychotic medications could influence the results. Further studies are warranted to confirm and replicate our results.

Conclusion

The use of different oculomotor paradigms and the massive data combined in a 4-class classification model has revealed the existence of different profiles, with good predictive values according to the different stages of the schizophrenia spectrum. Many of these oculomotor features support a global inhibitory control defect in the schizophrenia spectrum. The machine learning methodology allowed us to emphasize the importance of taking in account the Neurological Soft Signs together with oculomotor parameters especially MGS in the study for early detection strategy. This study brought converging evidence that biomarkers sensitive to neurodevelopmental abnormalities could constitute useful endophenotypes in schizophrenia.

Supplementary Material

Supplementary data are available at *Schizophrenia Bulletin* online.

Funding

The study was promoted by INSERM (VISA-AR, 2010-A00149-30). The authors are grateful to the ‘Fondation pour la recherche en psychiatrie et santé mentale’ (FRPSM 2011-2013) for their

financial support. The study also received support from French Health Ministry grant (PHRC AOM 07_118 ICAAR). We are also grateful to the Suricog company who lend us the oculomotor device and brought their technical assistance.

Acknowledgements

We thank the practitioners from the C'JAAD team (Drs M Kazes and J Bourgin, G Martinez, O Gay), and from Service Hospitalo-Universitaire, S14 Centre Hospitalier Sainte-Anne, for their role in participants' enrolment. We also thank the Clinical Research Center team (M Cuenca, C Bergot), the URC Paris Centre Descartes, and DRCI. We thank the Paris Descartes University's Centre de Langues for revising the English version of the manuscript.

References

1. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M, McGrath J, Maes M, Amminger P, McGorry PD, Pantelis C, Berk M. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:185-94.

2. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A. The Psychosis High-Risk State A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry* 2013;70(1):107–120.

3. Orru G, Pettersson-Yeo W, Marquand AF, Sartori G, Mechelli A. Using support vector machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36 (4):1140–1152.

4. Cortes C, Vapnik V. Support-Vector Networks. *Machine Learning* 1995;20(3):273–297.
5. Passos IC, Mwangi B, Cao B, Hamilton JE, Wu M-J, Zhang XY, Zunta-Soares GB, Quevedo J, Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Soares JC. Identifying a clinical signature of suicidality among patients with mood disorders: a pilot study using a machine learning approach. *J Affect Disord* 2016;193:109–116.
6. Mechelli A, Lin A, Wood S, McGorry P, Amminger P, Tognin S, McGuire P, Young S, Nelson B, Yung A. Using clinical information to make individualized prognostic predictions in people at ultra high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 2017;184:32–38.
7. Kim HS, Shin NY, Jang JH, Kim E, Shim G, Park HY, Hong KS, Kwon JS. Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophr. Res* 2011;130(1–3):170–175.
8. Koutsouleris N, Borgwardt S, Meisenzahl EM, Bottlender R, Moller HJ, Riecher-Rossler A. Disease prediction in the at-risk mental state for psychosis using neuroanatomical biomarkers: results from the FePsy study. *Schizophr Bull* 2012a;38 (6): 1234–1246.
9. Tognin S, Pettersson-Yeo W, Valli I, Hutton C, Woolley J, Allen P, McGuire P, Mechelli A. Using structural neuroimaging to make quantitative predictions of symptom progression in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Front Psychiatry* 2013;4, 187.
10. Pettersson-Yeo W, Benetti S, Marquand AF, Dell'Acqua F, Williams SCR, Allen P, Prata D, McGuire P, Mechelli A. Using genetic, cognitive and multi-modal neuroimaging data to identify ultra-high-risk and first-episode psychosis at the individual level. *Psychological Medicine* 2013; 43: 2547–2562.
11. Calkins ME, Iacono WG, Ones DS. Eye movement dysfunction in first-degree rela-

tives of patients with schizophrenia: a meta-analytic evaluation of candidate endophenotypes. *Brain Cogn* 2008;68: 436–461.

12. Levy DL, Sereno AB, Gooding CD, and O’Driscoll AG. Eye Tracking Dysfunction in Schizophrenia: Characterization and Pathophysiology. *Curr Top Behav Neurosci* 2010;4: 311–347.

13. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005;31(4):962-77.

14. Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamp J, Olié J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia". *Schizophr Res* 2000;45(3): 245-260.

15. Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Bayle FJ, Millet B, Olie JP, Krebs MO. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: Differential transmission within families. *Schizophr Res* 2003;63:181–187.

16. Mittal VA, Dean DJ, Bernard JA, Orr JM, Pelletier-Baldelli A, Carol EE, Gupta T, Turner J, Leopold DR, Robustelli BL, Millman ZB. Neurological Soft Signs Predict Abnormal Cerebellar-Thalamic Tract Development and Negative Symptoms in Adolescents at High Risk for Psychosis: A Longitudinal Perspective. *Schizophr Bulletin* 2014; (40)6:1204–1215

17. Caldani S, Bucci MP, Lamy JC, Seassau M, Bendjemaa N, Gadel R, Gaillard R, Krebs MO, Amado I. Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum:Exploration in at-risk mental states. *Schizophrenia Research* 2017a;181:30–37.

18. Gooding DC and Basso MA. The Tell-Tale Tasks: A Review of Saccadic Research in Psychiatric Patient Populations. *Brain Cogn* 2008;68(3):371–390.

19. Crawford TJ, Haegar B, Kennard C, Reveley MA, Henderson L: Saccadic abnormalities in psychotic patients, I: neurolepticfree psychotic patients. *Psychol Med* 1995;25:461–471
20. Krebs MO, Bourdel MC, Cherif ZR, Bouhours P, Lôo H, Poirier MF, Amado I. Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: Further support from visually guided saccade paradigms. *Psych Res* 2010;179:279–284.
21. O’Driscoll GA, Callahan BL. Smooth pursuit in schizophrenia: A meta-analytic review of research since 1993. *Brain Cogn* 2008; 68:359–370.
22. Franco JG, De Pablo J, Gaviria AM, Sepulveda E, Vilella E. Smooth pursuit eye movements and schizophrenia: *Literature review Arch Spanish Society of Ophthalmol* 2014; 89:361– 367.
23. Van Tricht MJ, Nieman DH, Bour LJ, Boerée T, Koelman JH, de Haan L, Linszen DH. Increased saccadic rate during smooth pursuit eye movements in patients at Ultra High Risk for developing a psychosis. *Brain and Cogn* 2010;73:215–221.
24. Gooding DC, Grabowski JA, Hendershot CS. Fixation stability in schizophrenia, bipolar, and control subjects. *Psychiatry Research* 2000;97:119–112.
25. Hutton SB, Joyce EM, Barnes TR, Kennard C. Saccadic distractibility in first episode schizophrenia. *Neuropsychologia* 2002;40:1729–1736.
26. Curtis CE, Calkins ME, Grove WM, Feil JK, Iacono WJ. Saccadic Disinhibition in Patients With Acute and Remitted Schizophrenia and Their First Degree Biological Relatives. *Am J Psychiatry* 2001;158:100–106.
27. Raemaekers M, Jansma JM, Cahn W, Van der Geest JN, Van der Linden JA, Kahn RS, Ramsey NF. Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging.

Archives of General Psychiatry 2002;59:313–320.

28. Caldani S, Amado I, Bendjemaa N, Vialatte F, Mam-Lam-Fook C, Gaillard R, Krebs MO, Bucci MP. Oculomotricity and Neurological Soft Signs: Can we refine the endophenotype? A study in subjects belonging to the spectrum of schizophrenia *Psychiatry Research* 2017b;256:490-497.

29. Benson PJ, Beedie SA, Shephard E, Giegling I, Rujescu D, St Clair D. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biol Psychiatry* 2012;72(9):716-24.

30. Dreyfus G. *Neural Networks, Methodology and Applications*. Berlin: Springer; 2005.

31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition*. Washington: DC American Psychiatric Association, Text Revision (DSM-IV-TR); 2003.

32. Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T. Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS). Rationale, unique features, and training. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:849–859.

33. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The “close-in” or ultra-high-risk model: A safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull* 2003;29: 771–790.

34. Krebs MO, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, Morvan Y, Bourdel MC, Kazes M.. Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. Assessment of mental states at risk of psychotic transition: Validation of the French version of the CAARMS. *Encéphale*

2014;40(6):447–456.

35. Overall JE and Gorham DR. The Brief Psychiatry Rating Scale. *Psychological Reports* 1962; 10:799-812.
36. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 212:11–19.
37. Guy W. *Abnormal Involuntary Movement Scale*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Washington, DC: US Government Printing Office; 1976.
38. Le Seac'h A, Picard H, Gorsane MA, Vidal PP, Amado I, Krebs MO. A step toward an objective quantification of subtle neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;198 (2):230–234.
39. Bucci MP, Seassau M. Reading and visual search: a developmental study in normal children. *PLoS One* 2013;8 (7).
40. Chen S, Billings SA and Luo W. Orthogonal least squares methods and their application to non-linear system identification, *International Journal of Control* 1989;50,(5): 1873-1896.
41. Stoppiglia G, Dreyfus R, Dubois and Y Oussar. Ranking a random feature for variable and feature selection. *JMLR* 2003;3:1399–1414
42. Hammer B, Gersmann K. A Note on the Universal Approximation Capability of Support Vector Machines. *Neural Processing Letters* 2003; 17(1):43-53.
43. Krebs MO, Mouchet S. Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge. *Rev Neurol* 2007;163,(12):1157-1168.
44. Chan RCK, Cui HR, Chu MY, Zhang TH, Wang Y, Wang Y, Li Z, Lui SSY, Wang JJ, Cheung EFC. Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of in-

dividuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017. DOI 10.1007/s00406-017-0828-4.

45. Gourion D, Gourevitch R, Le provost JB, Olié JP, Loo H, Krebs MO. L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *L'Encéphale* 2004;109-18.

46. Picard HJ, Amado I, Bourdel MC, Landgraf S, Olié JP, Krebs MO. Correlation between neurological soft signs and saccadic parameters in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2009; 1533 (4):676-681.

47. Picard H, LeSeac'h A, Amado I, Gaillard R, Krebs MO, Beauvillain C. Impaired saccadic adaptation in schizophrenic patients with high neurological soft sign scores. *Psych Res* 2012; 199: 12–18.

48. Landgraf S, Amado I, Bourdel MC, Leonardi S, Krebs MO. Memory-guided saccade abnormalities in schizophrenic patients and their healthy, full biological siblings. *Psychol Med* 2008; 38 (6): 861-870.

49. Leigh RG, Zee DS. *The Neurology of Eye Movements*. 5th Edition Oxford : University Press; 2015

50. Mazhari S, Price G, Dragovic M, Waters FA, Clissa P, Jablensky A. Revisiting the suitability of antisaccade performance as an endophenotype in schizophrenia. *Brain Cogn* 2011;77:223–230.

51. Morgan CJ, Lenzenweger MF, Levy DL. *Is Poor Antisaccade Performance in Healthy First-Degree Relatives of Schizophrenics an Artifact of Study Design?* Poster presented at McLean Research Day. Belmont, Massachusetts; 2015

52. Golembo-Smith S, Schiffman J, Kline E, Sorensen HJ, Mortensen EL, Stapleton L, Mednick S. Premorbid multivariate markers of neurodevelopmental instability in the prediction of adult schizophrenia-spectrum disorder: a high-risk prospective investiga-

tion. *Schizophrenia Research* 2012;139(1–3):129–135.

53. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer E, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:158–164.

54. Hirjak D, Wolf RC, Kubera KM, Stieltjes B, Maier-Hein KH, Thomann PA. Neurological soft signs in recent-onset schizophrenia: Focus on the cerebellum. *Progr in Neuro Psychopharmacol Biol Psych* 2015; 60: 18–25.

55. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, Gallinat J, Giedd J, Grayson DR, Heinrichs M, Kahn R, Krebs MO, Leboyer M, Lewis D, Marin O, Marin P, Meyer-Lindenberg A, McGorry P, McGuire P, Owen MJ, Patterson P, Sawa A, Spedding M, Uhlhaas P, Vaccarino F, Wahlestedt C, Weinberger D. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(7): 485-515010;73:215–221.

Table 1: Clinical characteristics of subjects

a) **Demographic and social data:** SZ, patients with schizophrenia; UHR, ultra-high-risk subjects; FS, full siblings; C, controls; F, female; M, male. Mean and standard deviation of age and Educational Level of subjects; NSS, Neurological Soft Signs, BPRS Brief Psychiatric Rating Scale.

	SZ = 53	UHR = 28	FS = 45	C = 48
Sex	11F/42M	9F/19M	25F/20M	22F/26M
Age (Years)	26±7	21±3	28±9	25±5
Educational Level (Years)	13±2	13±2	15±2	14±2

NSS total Score	12±8	11±5	6±4	5±4
BPRS total score	43±6	52 ±11	-	-

b) Medical treatments for subjects: No treatment was permitted to C and FS. In SZ and UHR no benzodiazepine was authorized, but in case of anxiety or insomnia, low dosage of hydroxyzine was permitted (dosage inferior to 50 mg). Antidepressant treatments were allowed, if the initiation began more than three weeks before the assessment. Number of patients with schizophrenia and UHR under treatment.

SZ n=53		UHR n=28	
Antipsychotics	45/53	Antidepressants	13/28
Antidepressant	8/45	Antipsychotic	3/13
Hydroxyzine	1/45	Hydroxyzine	2/13
		Methylphenidate	1/13
Untreated	7/53	Untreated	14/28
Antidepressant	1/53	Hydroxyzine	1/28

c)

Table 2: 2-class classification results.

Classes	Best features	Validation error	Test error
C vs. SZ	Neurological soft signs, Memory guided saccades (4 th window), Prosaccade anticipations (PS_Anticipation)	15%	12%
C vs. FS	Memory guided saccades (4 th window), Memory guided saccades (1 st window), Intrusive saccades in pursuit 36°/sec	26%	27%
C vs. UHR	Neurological soft signs, Memory guided saccades (4 th window), Memory guided saccades (1 st window)	16%	21%

SZ vs. FS	Neurological soft signs,		
	Anticipation in AS	32%	32%
	Saccades express in prosaccades		
SZ vs. UHR	Prosaccade gain (PS_GAIN),		
	Gain in pursuit 10°/sec,	20%	19%
	Anticipation in AS		
FS vs. UHR	Neurological soft signs,		
	Memory guided saccades maximum speed,	23%	15%
	Intrusive saccades in pursuit 10°/sec		

Table 3. Overall confusion matrix: true class is indicated in lines and predicted class in columns. The central diagonal corresponds to the detection rates for each class, and the bottom line indicates predictive values for each class. A 4-class random classifier would yield detection rates and predictive value of 25%.

	C	SZ	FS	UHR
C	74%	9%	14%	3%
SZ	19%	54%	<u>24%</u>	3%
FS	<u>31%</u>	10%	48%	10%
UHR	14%	14%	<u>19%</u>	52%
P.V.	54%	62%	46%	77%

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE

CHAPITRE I. LES PERFORMANCES DES SACCADES, DE LA FIXATION ET DE LA POURSUITE SONT FAIBLES CHEZ LES SUJETS APPARTENANT AU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Les résultats principaux de cette thèse sont les suivants :

Tâches oculomotrices

Concernant la tâche d'antisaccade, l'analyse de l'ANOVA nous a montré que seulement les patients avec schizophrénie avaient un taux d'erreurs statistiquement plus important par rapport aux sujets contrôles. Nous n'avons pas observé de différences significatives entre les sujets à haut risque de développer une psychose et les sujets contrôles ou les apparentés et les sujets contrôles. En revanche, en ce qui concerne la tâche de saccade mémorisée, nous avons rapporté que les patients avec schizophrénie, les sujets à haut risque de développer une psychose et les apparentés du premier degré des patients (frères et sœurs) faisaient plus d'erreurs par rapport aux sujets contrôles, avec une différence statistiquement plus importante entre les patients et les sujets contrôles.

En outre, nous avons aussi rapporté, seulement chez le groupe de patients avec schizophrénie, une corrélation positive entre les erreurs aux antisaccades et aux saccades mémorisées. Enfin quand nous avons comparé les valeurs des latences incorrectes aux antisaccades et aux saccades mémorisées, chez nos quatre groupes de participants, nous n'avons pas trouvé de différences entre les groupes, une différence significative entre les deux paradigmes, selon laquelle la latence aux antisaccades était plus courte par rapport à la latence aux saccades mémorisées.

En ce qui concerne les résultats obtenus à travers l'analyse de la courbe ROC, nous avons observé que seulement la tâche de saccades mémorisée est un bon prédicteur du statut clinique pour le couple sujets à haut risque et contrôles, ainsi que pour le couple apparentés et contrôles. En revanche, le pouvoir discriminatoire n'était pas statistiquement significatif pour ces mêmes couples aux antisaccades.

Concernant la tâche de poursuite, à travers l'analyse statistique de l'ANOVA, nous avons observé un taux plus important de saccades intrusives seulement chez les patients avec schizophrénie, par rapport aux apparentés de patients et aux sujets contrôles.

Enfin, dans la tâche de fixation, en condition gap, avec distracteurs, nous avons observé que les patients avec schizophrénie rapportaient plus des saccades intrusives par rapport aux apparentés et aux sujets contrôles, sans autre différence significative.

Tâches oculomotrices en corrélation avec les SNM

Lorsque nous avons voulu affiner l'analyse de nos résultats en prenant en considération la présence plus ou moins importante de Signes Neurologiques Mineurs (SNM) chez nos groupes de patients en nous basant sur le cut-off de la valeur de 11 trouvé par Ouali et al. (2006), nous avons pu observer d'autres différences significatives parmi nos populations de sujets. Nous avons en fait pu distinguer deux différents sous-groupes de patients avec schizophrénie et de sujets à haut risque de développer une psychose : les patients avec schizophrénie avec des valeurs de SNM supérieures à 11 (SZ-SNM⁺) et inférieures à 11 (SZ-SNM⁻) et les sujets à haut risque de développer une psychose avec des valeurs de SNM supérieures à 11 (UHR-SNM⁺) et inférieures à 11 (UHR-SNM⁻).

Au niveau de la tâche d'antisaccade, nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les deux sous-groupes de patients ou de UHR et/ou les sujets contrôles.

En ce qui concerne la tâche des saccades mémorisées, nous avons trouvé que seulement les UHR-SNM⁺ rapportaient plus d'erreurs par rapport aux sujets contrôles, sans d'autres différences significatives.

En revanche, dans la tâche de poursuite nous avons trouvé que les SZ-SNM⁺ commettaient plus de saccades intrusives par rapport aux SZ-SNM⁻ et aux contrôles, sans différences entre les SZ-SNM⁻ et les sujets contrôles. Concernant les sujets UHR, nous avons observé que seulement les UHR-

SNM⁺ produisaient plus d'erreurs par rapport aux contrôles, sans différences entre les UHR-SNM⁺ et les UHR-SNM⁻.

Enfin, en ce qui concerne la tâche de fixation nous avons rapporté que les SZ-SNM⁺ avaient plus de saccades intrusives dans leurs tracés par rapport aux SZ-SNM⁻ et aux contrôles, sans différences entre les SZ-SNM⁻ et les sujets contrôles. Par contre, concernant les sujets UHR, seulement les UHR-SNM⁺ produisaient plus d'erreurs par rapport aux sujets contrôles, sans différences entre les UHR-SNM⁺ et les UHR-SNM⁻.

Nous avons aussi retrouvé une corrélation positive dans le groupe de patients avec schizophrénie entre le taux d'erreurs dans le paradigme de la poursuite aussi bien que dans le paradigme de la fixation et le nombre élevé de SNM rapporté.

Apprentissage automatique

En ce qui concerne les résultats obtenus grâce à la méthodologie de l'apprentissage statistique nous avons observé qu'en utilisant 3 descripteurs en entrée, les mesures de LOOCV s'amélioraient nettement; en effet, les taux d'erreur étaient plus faibles surtout lorsqu'on comparait les sujets contrôles avec les sujets avec schizophrènes.

Nous allons maintenant discuter nos résultats en prenant en considération un par un les différents paradigmes utilisés : tout d'abord les résultats obtenus avec l'ANOVA et après ceux obtenus avec la méthodologie de l'Apprentissage Automatique.

Tableau récapitulatif des différences significatives avec ANOVA aux tests oculomoteurs chez les trois groupes de patients testés :

	Erreurs aux sac mémorisées	Erreurs aux anti-saccades	Sac intrusives pendant la poursuite	Sac intrusives pendant la fixation
Apparentés	*			
Patients avec Schizophrénie	**	**	**	**
UHR	*			

Tableau récapitulatif des différences significatives avec ANOVA aux tests oculomoteurs en relation aux Signes Neurologiques Mineures chez les quatre sous-groupes de patients testés :

	Erreurs aux sac mémorisées	Erreurs aux anti-saccades	Sac intrusives pendant la poursuite	Sac intrusives pendant la fixation
SZ_NSS+			**	**
SZ_NSS-			**	**
UHR_NSS+	**		**	**
UHR_NSS-				

1.1 Antisaccades

Nos résultats aux antisaccades, montrant un taux d'erreurs élevé chez les patients avec schizophrénie par rapport aux sujets contrôles, sont en accord avec la littérature (Hutton et Ettinger, 2006 ; Goodin et Basso, 2008, Reilly et al., 2014 ; Radant et al., 2015) et ils soulignent bien la présence d'un important défaut du contrôle inhibiteur, caractéristique de la schizophrénie.

En ce qui concerne les apparentés, nos résultats montrent qu'il n'y a pas de différence entre les apparentés et les sujets contrôles, alors que dans la littérature il a été montré le contraire (voir la méta-analyse de Calkins et al., 2008). En réalité, dans la littérature, les résultats à ce sujet sont plutôt controversés. Il existe, en fait, des études qui ne montrent pas de différence significative entre les apparentés des patients et les sujets contrôles (Levy et al ; 2004 ; Boudet et al., 2005 ; De Wilde et al., 2008). Récemment, Morgan et al. (2015) ont apporté une démonstration assez frappante de l'hétérogénéité des performances chez cette population qui pouvait être expliquée par la présence ou moins d'une histoire personnelle de psychopathologie, englobant des troubles de la personnalité. Il avait déjà été montré par Curtis et al. (2001) qu'en se basant sur un cut-off de 59% d'erreurs, les apparentés de patients moins performants étaient eux-mêmes aussi moins performants quand comparés aux apparentés de patients plus performants. Depuis, d'autres études (par exemple, Mazhari et al., 2011) ont souligné l'importance de se questionner sur l'homogénéité de ce groupe de sujets et sur le caractère héréditaire des altérations aux antisaccades. Or en ce qui concerne notre groupe d'apparentés, nos critères d'exclusion étaient basés sur le fait que, si une dimension pathologique prédominante d'axe 1 ou d'axe 2, attestée par la DIGS, était présente, le sujet ne pouvait pas être inclus. En conséquence nos apparentés n'étaient pas porteurs d'une histoire personnelle de psychopathologie de type psychotique. En revanche nos critères d'exclusion ne concernaient pas les troubles de la personnalité ou la survenue ancienne d'un épisode dépressif ou anxieux. Cela pourrait donc, en accord avec les études précédemment citées, justifier dans nos résultats cette absence de différence significative entre les apparentés et les sujets contrôles en termes d'erreurs aux antisaccades.

En ce qui concerne les sujets à haut risque de développer une psychose, nous n'avons pas non plus rapporté une différence significative entre nos sujets UHR et les sujets contrôles, en contradiction avec les résultats de Nieman et al. (2007) pour les antisaccades. Cette différence de résultats pourrait être expliquée par plusieurs aspects : différence du nombre de sujets dans l'échantillon (23 sujets UHR dans notre étude, Nieman et al : 35 sujets). De plus, si dans notre étude les sujets UHR ont été sélectionnés sur la base de résultats obtenus à la CAARMS et donc correspondant à la phase prodromique plus tardive, les sujets UHR inclus par Nieman et al. (2007) ont été évalués par l'échelle BSABS-P qui donne une description phénoménologique de symptômes subjectifs, perçus en début d'évolution par le patient lui-même (Scale for the Assessment of Basic Symptoms- Prediction List, Klosterkötter et al., 2001). Il a été récemment démontré qu'il existe des différences cognitives entre ces deux groupes d'UHR. Les sujets qui étaient dans une phase prodromique plus tardive témoignaient d'une atteinte neurocognitive plus importante, en particulier en ce qui concerne la mémoire quand comparés aux sujets en début d'évolution (Frommann et al., 2011). En outre, il existait aussi des différences concernant certains aspects du paradigme d'antisaccade utilisé dans cette étude, par rapport au paradigme que nous avons employé. Si dans notre paradigme la cible pouvait être présentée en trois différents endroits de l'écran (à 6°-12°-18°), dans le paradigme utilisé par Nieman la cible était toujours présentée à 5°.

Dans la littérature, plusieurs études ont montré aussi que les patients avec schizophrénie rapportaient des valeurs de latences aux antisaccades correctes qui étaient allongées par rapport aux sujets contrôles, en laissant supposer que ces patients compensaient leur déficit de désinhibition en ralentissant leurs réponses (Curtis et al., 2001 ; Ettinger et al., 2004). Une fois encore, des différences existent entre notre paradigme et celui utilisé par Curtis et al. (2001) en ce qui concerne la position de la cible : si dans notre paradigme la cible pouvait être présentée en trois différents endroits de l'écran (à 6°-12°-18°), dans le paradigme de Curtis la cible était toujours présentée à 10°.

Dans l'étude de Ettinger et al. (2004), étudiant les performances des patients ayant fait leur premier épisode psychotique en comparaison de sujets contrôles, les cibles étaient aussi présentées toujours

au même endroit (15°) différemment de notre paradigme. De plus, dans cette étude, à travers l'utilisation de la technique de l' fMRI, il avait aussi été montré que la valeur allongée des latences dépendait du volume (plus important) du noyau caudé. En outre, dans la même étude, une relation significative avait été rapportée entre les traitements psychotropes et la valeur plus allongée des latences. Les patients qui étaient sous antipsychotiques typiques avaient des latences plus allongées par rapport aux patients sans traitement ou sous antipsychotiques atypiques. Or dans notre étude, la plupart de nos patients étaient sous antipsychotiques atypiques.

Lorsqu'on on considère les structures cérébrales en jeu durant la passation de la tâche d'antisaccade, il faut identifier d'abord les deux processus qui sont fondamentaux pour sa réalisation correcte: 1) l'inhibition d'une saccade réflexe non désirée et 2) le déclenchement presque parallèle d'une saccade volontaire, faite dans la direction opposée de la cible. Le contrôle inhibiteur, aboutissant à la non-réalisation d'une saccade erronée réflexe pendant le premier processus, est géré par le cortex dorsolatéral préfrontal (DLPC). En revanche le déclenchement d'une antisaccade correcte est rendu possible grâce à l'activité du champ visuel frontal (FEF) (Pierrot-Dessiligny et al., 2003).

1.2 Saccades mémorisées

Nos résultats aux saccades mémorisées, montrant que les patients avec schizophrénie ainsi que leurs apparentés produisent plus d'erreurs par rapport aux sujets contrôles, confirment la présence d'importantes difficultés au niveau du mécanisme de contrôle inhibiteur chez ces deux populations de sujets, et sont en accord avec la littérature (McDowell et al., 2001; Landgraf et al., 2008; Gooding et Basso, 2008; Calkins et al., 2008). En outre, pour la première fois dans la littérature un nombre important d'erreurs a été montré aussi chez les sujets à haut risque de développer une schizophrénie, soulignant aussi chez cette population de sujets la présence d'altérations au niveau du contrôle inhibiteur.

En ce qui concerne les autres paramètres, il a été observé que les patients avec schizophrénie ainsi que leurs apparentés pouvaient rapporter des valeurs de latence allongées et/ou des valeurs du gain plus faibles par rapport aux sujets contrôles (Mc Dowell et al., 2001; Landgraf et al., 2008). Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de différences ni au niveau de la latence ni au niveau du gain dans aucun de nos trois groupes de sujets (patients, apparentés et UHR) lorsqu'ils ont été comparés aux sujets contrôles.

Cependant, des différences concernant la méthodologie ainsi que les paradigmes existent entre notre étude et les études de McDowell et al. (2001) et de Landgraf et al., (2008).

Méthodologiquement, McDowell et al. (2001) ont rapporté une valeur élevée des latences chez les patients avec schizophrénie et leurs apparentés, par rapport aux sujets contrôles, seulement quand les essais aux saccades mémorisées ont été analysés dans leur ensemble, c'est-à-dire en prenant en compte les essais sans erreur et ceux avec erreur. En revanche, quand ces auteurs ont conduit leurs analyses, seulement sur les essais corrects, aucune différence n'a été rapportée. Les auteurs ont commenté ces résultats suggérant que leurs patients ayant fait des erreurs durant les délais de mémorisation augmentaient leur seuil pour relâcher la fixation, ceci étant à l'origine de l'allongement des latences. Cependant en ce qui concerne le gain, les auteurs avaient toujours rapporté des valeurs

du gain plus faibles chez les patients et les apparentés par rapport aux contrôles, une tendance avait été observée, chez tous les participants, à obtenir des valeurs du gain plus élevées quand les analyses étaient conduites seulement sur les essais corrects. Ces auteurs avaient expliqué ces résultats en soutenant que, le fait de commettre des erreurs, donnait aux sujets une sorte d'entraînement qui améliorait la précision dans cette tâche. Dans l'étude de Landgraf et al. (2008), les auteurs ont appliqué les mêmes critères méthodologiques que McDowell et al. (2001) et trouvent que dans les essais considérés dans leur ensemble, les valeurs du gain étaient plus faibles chez les patients et les apparentés comparés aux sujets contrôles. Ces auteurs ont suggéré que les sujets avec schizophrénie, aussi bien que leurs apparentés avaient des difficultés plus importantes à prendre en compte les erreurs accomplies afin d'améliorer leurs performances.

Or dans notre étude, nous avons analysé les paramètres tels que la latence ou le gain, seulement sur les essais corrects. Par conséquent nous n'avons pas pu analyser nos données en prenant en compte ces éléments d'analyse.

De plus, si dans l'étude de McDowell et al. (2001) les cibles étaient présentées seulement dans deux positions sur l'écran (8° - 16°), dans notre étude la cible pouvait être présentée à 6° , 12° et 18° et si dans cette étude il y avait un seul délai de mémorisation (4000 ms), dans notre étude il y en avait quatre de 1000 ms, 2000 ms, 4000 ms et 8000 ms. Par rapport à Landgraf et al. (2008), on retrouve encore des différences au niveau du paradigme si on compare son étude avec la nôtre. Dans son étude, en fait, il y avait seulement deux délais de mémorisation (1800 ms et 2200 ms) et cinq différentes positions de présentation de la cible (4° - 6° - 8° - 10° - 12°). Or dans notre étude, les conditions étaient trop nombreuses et nous n'avons pas pu comparer ces valeurs (latence et/ou gain) car leurs effectifs étaient trop réduits.

Quand on considère les aires cérébrales qui sont impliquées dans la réalisation de la tâche des saccades mémorisées, il faut considérer que, à la différence de la tâche d'antisaccade, trois processus sont mis en jeu pour la réussite d'une saccade mémorisée:

1) la phase de perception de la cible

2) la phase de mémorisation qui correspond au processus d'intégration visuo-spatiale

3) la phase de mouvement, pendant laquelle la saccade est réalisée.

En ce qui concerne la première de ces phases, il a été montré une participation du cortex postérieur pariétal droit durant les premières 300 ms. Ensuite la participation du DLPFC semble être nécessaire pour la phase de mémorisation, du maintien de l'information et d'inhibition, pour terminer avec la participation du FEF afin d'assurer le déclenchement des saccades mémorisées, aussi bien que sa planification ou la préparation (Pierrot-Desilligny et al., 2003 ; McDowell et al., 2008).

En considérant ces trois différents processus nécessaires pour la réalisation correcte d'une saccade mémorisée, nous pouvons voir comment les processus d'inhibition dans cette tâche se différencient de ceux qui sont mis en place pour la réussite d'une tâche d'antisaccade.

Si dans la tâche d'antisaccade le sujet doit simultanément inhiber une saccade réflexive et en même temps réaliser une saccade volontaire (l'antisaccade), dans la tâche de saccade mémorisée le sujet ne doit pas seulement inhiber une saccade réflexive, mais il doit aussi attendre pendant une période qui peut aller jusqu'à quelques secondes avant la réalisation de la saccade mémorisée (Abel et Douglas, 2007). De plus, cela a été confirmé par nos résultats aux latences erronées, lesquels ont en fait montré que les valeurs de la latence sont plus courtes aux antisaccades par rapport aux saccades mémorisées, dans tous les quatre groupes participant à cette étude. Abel et Douglas (2007), en comparant des tâches d'antisaccades avec des tâches des saccades mémorisées chez une population de sujets contrôles, avaient en effet trouvé que les erreurs aux antisaccades se caractérisaient par des saccades réflexives avec une latence comprise entre 200 et 250 ms et que, aux saccades mémorisées les latences pouvaient varier entre 150 ms jusqu'à arriver à quelques secondes. Ces auteurs avaient suggéré que les erreurs avec des latences allongées représentaient plutôt un déclenchement prématuré de ce qui aura été une réponse bien planifiée. En outre, les résultats obtenus en utilisant la technique de la courbe ROC, montrant le pouvoir discriminatoire plus important de la tâche de saccades

mémorisées par rapport aux antisaccades, soulignent le fait que ces deux tâches s'appuient sur une demande cognitive distincte à laquelle les sujets répondent différemment selon leur état de maladie.

Enfin, la présence seulement chez notre groupe de patients avec schizophrénie d'une corrélation positive entre les erreurs aux antisaccades et aux saccades mémorisées, souligne la présence d'un lien entre les erreurs directionnelles aux antisaccades et l'implémentation d'une saccade réflexe pendant le délai de mémorisation aux saccades mémorisées, ainsi que la présence d'un défaut global des circuits préfrontaux du contrôle inhibiteur (Reilly et al., 2014).

1.3 Fixation

Nos résultats dans la tâche de fixation en condition gap et avec distracteurs montrent que seulement les sujets avec schizophrénie ont produit un nombre plus important de saccades intrusives par rapport aux apparentés et aux sujets contrôles. Dans la littérature, les études sur la fixation ont amené à des résultats assez controversés. Plusieurs études ont en effet montré que les patients avec schizophrénie n'ont pas de difficultés dans le maintien de la fixation (Clementz et al., 1994; Landgraf et al., 2008; Damilou et al., 2016), à la différence d'autres qui ont rapporté des différences significatives entre les patients et les sujets contrôles (Matsue et al., 1986; Amador et al., 1991; Paus et al., 1991; Curtis et al., 2001; Barton et al., 2008; Krebs et al., 2010). La divergence de ces résultats a été expliquée par la nature de la tâche utilisée. La présence de distracteurs et d'une période gap augmentait effectivement la complexité du paradigme. L'extinction de la cible de fixation centrale, 200 ms avant l'apparition de la cible périphérique (dans ce cas du distracteur), réduit l'activité du système de fixation et par conséquent le système saccadique peut répondre plus facilement et rapidement aux nouveaux stimuli présents dans le champ visuel. Reilly et al. (2008) avaient en effet montré, dans une tâche d'antisaccade en condition gap, que les sujets avec schizophrénie étaient plus vulnérables à diriger leur regard vers la cible périphérique et faire plus d'erreurs. Ces auteurs ont suggéré la présence chez ces patients d'une activité réduite de la zone de fixation rostrale du Colliculus Supérieur (SC), qui aboutit à une excitation de la zone saccadique caudale du SC et qui devient, par conséquent, plus facilement vulnérable à la mise en place d'un engagement attentionnel en direction de nouvelles entrées visuelles. Ces résultats, pris dans leur ensemble, confirment donc la présence d'un dysfonctionnement du mécanisme du contrôle inhibiteur chez les patients avec schizophrénie.

En ce qui concerne les apparentés de patients, dans notre étude nous avons trouvé qu'ils se comportaient comme les sujets contrôles. Cependant, Curtis et al. (2001) ont trouvé que les apparentés de patients avec schizophrénie, pendant une tâche de fixation avec distracteurs, commettaient plus d'erreurs par rapport aux sujets contrôles. Dans cette étude les auteurs, à la différence de notre m^e

thodologie, ont observé que la durée d'affichage des distracteurs était aléatoire et pouvait varier entre 500-1750 ms, tandis que dans notre durée le distracteur ne s'affichait que pendant 100 ms. En outre, dans l'étude de Curtis et al. (2001), les distracteurs pouvaient être présentés dans des positions différentes sur l'écran qui étaient comprises entre 2,5° et 17,5°, alors que dans notre étude les distracteurs étaient toujours présentés à 8,3°. En outre, dans la méta-analyse de Calkins et al. (2008), il a bien été montré que les différences existant au niveau des paradigmes pourraient être à l'origine de cette hétérogénéité des résultats et que des études supplémentaires devraient être faites afin d'obtenir un effet statistiquement significatif plus important.

En ce qui concerne les sujets UHR, nous n'avons pas trouvé de différences par rapport aux sujets contrôles. L'absence de cette différence pourra être dû au fait que le nombre de sujets UHR inclus était nettement inférieur par rapport aux patients avec schizophrénie.

1.4 Poursuite

Les résultats que nous avons obtenus à la poursuite nous ont montré que seulement les sujets avec schizophrénie produisaient un nombre de saccades intrusives plus important par rapport aux sujets contrôles et aux apparentés des patients, sans la présence d'autre différence significative parmi nos groupes de sujets.

Le nombre important de saccades intrusives dans les poursuites de patients avec schizophrénie est en lien avec la littérature (voir méta-analyse de O'Driscoll et Callahan, 2008) et souligne la présence d'un déficit de désinhibition saccadique. Cela est confirmé et soutenu par la présence d'un gain qui semble être normal chez nos patients avec schizophrénie. En effet, la présence d'un nombre élevé de saccades intrusives et d'un gain normal suggèrent un trouble de désinhibition du système saccadique, plutôt qu'une altération du système de la poursuite. Cela est peut être dû à la présence d'un déficit des aires préfrontales et du circuit fronto-striatal qui semblent en lien avec la capacité d'inhiber les saccades pendant la tâche de poursuite.

Cependant très souvent dans la littérature, il a été montré que les patients avec schizophrénie montraient un gain plus faible par rapport aux sujets contrôles (O'Driscoll et al., 2008; Lancer et al., 2011; Ivleva et al., 2014; Lancer et al., 2015), mais d'autres études (Ross et al., 1996; Ross et al., 1997; Hong et al., 2003; Boudet et al., 2005; Damilou et al., 2016), ainsi que la nôtre, n'ont pas trouvé de différences au niveau du gain.

Les études qui n'ont pas trouvé de différence pour le gain suggèrent que la présence d'un gain faible est présente seulement chez les patients avec une symptomatologie négative (Ross et al., 1996; Ross et al., 1997), ou un trouble déficitaire caractérisé par une présence plus importante de symptômes négatifs (Hong et al., 2003).

Or dans notre étude, nous avons inclus seulement des patients qui étaient en phase de rémission, par conséquent, nous n'avons pas pu explorer cette dimension et étudier l'influence des symptômes positifs et/ou négatifs chez nos patients.

Pour ce qui concerne l'étude plus récente de Damilou et al. (2016), ces auteurs ont observé des différences au niveau du gain chez des patients avec schizophrénie comparés à des sujets contrôles seulement quand la vitesse de la cible à la poursuite était de 20°/s ou 30°/s. Dans ces deux situations les patients avec schizophrénie montraient, en fait, des valeurs du gain plus faibles. Par contre, quand la vitesse de la cible était de 10°/s et donc plus proche de celle de 12°/s utilisée dans notre étude, il n'y avait pas de différence au niveau du gain entre sujets contrôles et les patients avec schizophrénie. Il est donc possible que la vitesse que nous avons choisie était trop basse pour pouvoir permettre d'explorer la précision oculaire durant la poursuite en lien avec la capacité de maintenir correctement les yeux sur la cible en mouvement.

Néanmoins, comme nous l'avons déjà mentionné, dans la littérature, plusieurs études ont montré la présence d'un gain plus faible chez les patients avec schizophrénie, quand comparés aux sujets contrôles. Si on considère en fait la méta-analyse de O'Driscoll et al. (2008), il a bien été décrit que le maintien des yeux sur la cible correspond à l'une des mesures de la poursuite qui au mieux peut distinguer les patients des sujets contrôles. Cependant dans cette méta-analyse, les auteurs observent que la prise de médicament(s) pouvait améliorer les valeurs du gain, suggérant la nécessité de conduire des études complémentaires sur des patients non traités. Or dans notre étude sur 49 patients avec schizophrénie, seulement 7 étaient non traités. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la prise de médicament(s) chez nos patients aurait pu influencer le gain.

En ce qui concerne d'autres études, comme par exemple celle de Ivleva et al (2014), ces auteurs ont utilisé une tâche de poursuite très différente de la nôtre. Leur cible pouvait disparaître de manière imprévisible pendant 500 ms et le sujet devait, même non visible, essayer de continuer à produire le mouvement de celle-ci. Par conséquent ces auteurs ont analysé des mesures du gain qui n'étaient pas comparables aux nôtres.

Enfin, dans l'étude de Lancer et al. (2015), ces auteurs ont proposé aux patients un paradigme qui était très différent du nôtre. Dans leur paradigme, en fait, la cible pouvait disparaître pendant 100-500 ms, mais la tâche était construite en condition « step ramps », c'est-à-dire que le mouvement d

poursuite commençait après une saccade. Ces auteurs ont donc pu étudier des paradigmes, comme l'accélération initiale des yeux et le maintien initial et prédictif du mouvement des yeux sur la cible que nous n'avions pas pu explorer.

En ce qui concerne les apparentés de patients avec schizophrénie, dans la méta-analyse de Calkins et al. (2008), il a été montré que les apparentés de patients avec schizophrénie produisaient des tracés de poursuite qui se caractérisaient par la présence d'un gain réduit et d'un nombre élevé de saccades anticipatoires, en revanche les catch-up saccades ne différencient pas les contrôles des apparentés. Néanmoins, dans la méta-analyse de Calkins, des études ont été incluses sans prendre en compte, chez les apparentés de patients avec schizophrénie, la présence ou pas d'une histoire personnelle de psychopathologie, alors que dans la littérature il a été montré de plus de déficits dans la poursuite chez les apparentés ayant un trouble appartenant au spectre de la schizophrénie par rapport aux apparentés qui n'en ont pas (Lencer et al., 2003). Dans notre étude, nous avons inclus que des apparentés qui n'avaient pas d'histoire personnelle de psychopathologie. Cela pourrait donc expliquer la raison pour laquelle nous n'avons pas trouvé de différences entre nos apparentés et nos sujets contrôles. En outre, il faut aussi considérer que les différences liées aux paradigmes peuvent expliquer le fait que nous n'ayons pas trouvé de différences. Si on considère, par exemple, l'étude de Ivleva et al. (2014), nous voyons bien comment ces auteurs suggèrent que le gain prédictif (mesuré quand la cible n'était pas visible) pourrait constituer un bon endophénotype dans l'étude de la schizophrénie. Or dans notre étude, il n'était pas possible d'étudier cela, car notre paradigme de poursuite ne le permettait pas, du fait que la cible était toujours visible. Par ailleurs ces auteurs n'ont pas trouvé de différences entre apparentés et contrôles sur le maintien du gain.

En ce qui concerne les sujets à haut risque de développer une schizophrénie, nos résultats confirment ceux de Van Tricht et collègues (2010), montrant que les sujets UHR présentaient un taux plus important de saccades intrusives, par rapport aux contrôles avec un gain comparable. Ces résultats aussi bien que les nôtres suggèrent un défaut d'inhibition saccadique chez cette population de sujets. En outre, ces auteurs avaient trouvé une corrélation positive entre la présence de symptômes²⁰⁷

positifs mesurés avec l'échelle SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes; Miller et al., 2003) et le taux plus important de saccades intrusives, soulignant l'importance de prendre en considération la symptomatologie dans l'étude des mouvements oculaires chez les patients appartenant au spectre de la schizophrénie.

1.5 Tâches oculomotrices en corrélation avec les SNM

Quand nous avons associé les résultats obtenus aux tâches oculomotrices avec les mesures obtenues aux SNM, nous avons trouvé que, à la tâche des saccades mémorisées, seulement les UHR avec SNM⁺ rapportaient plus d'erreurs par rapport aux sujets contrôles.

De plus, en ce qui concerne les tâches de poursuite et de fixation en condition gap avec distracteurs, nous avons trouvé que les patients avec SNM⁺ produisaient plus de saccades intrusives dans ces deux tâches par rapport aux patients avec SNM⁻ et aux sujets contrôles. Par ailleurs les sujets UHR avec SNM⁺ produisaient plus de saccades intrusives à la poursuite et lors de la fixation, par rapport aux sujets contrôles.

Ces résultats semblent rejoindre en partie les résultats obtenus auparavant par Picard et collègues (2009) qui avaient montré la présence d'une corrélation positive seulement chez des sujets avec schizophrénie par rapport aux sujets contrôles, entre certains sous-scores aux SNM et certaines variables (taux d'erreur et latences aux saccades mémorisées, par exemple). Dans nos paradigmes, nous confirmons une corrélation positive chez nos patients entre taux d'erreurs dans le paradigme de la poursuite et de la fixation et présence de SNM, suggérant, comme Picard et al. (2009), que les SNM et les mouvements oculaires peuvent partager des substrats neuronaux, notamment les circuits frontaux, pariétaux et cérébelleux.

Cependant dans notre première étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le taux d'erreurs aux saccades mémorisées et la présence plus importante de SNM à la différence de Picard

et al. (2009). Dans notre étude, nous avons seulement observé que les sujets à un haut risque de développer une psychose avec SNM⁺ produisaient plus d'erreurs aux saccades mémorisées, soulignant que l'évaluation aux SNM et le paradigme de saccades mémorisées peuvent être très utiles dans l'étude de la vulnérabilité à la schizophrénie.

Concernant le fait que nous n'ayons pas trouvé de corrélation ou de différences quand on avait associé la présence de SNM chez les patients et les sujets contrôles, ces résultats pourraient être expliqués par des différences méthodologiques utilisées dans notre étude et dans celle de Picard. Si dans notre étude nous avons quatre différents délais de mémorisation, Picard et al. (2009) n'en avaient que deux (1800-2200 ms). De plus, si dans notre paradigme nos cibles étaient présentées dans trois positions différentes, dans l'étude de Picard celles-ci pouvaient être présentés dans cinq positions différentes (4°, 6°, 8°, 10° et 12°) ; en outre, le nombre de patients inclus par Picard et al. (2009) était supérieur à celui de notre étude.

Déjà en 1988, Ross et al. avaient trouvé, dans une tâche de poursuite, que les patients avec schizophrénie qui présentaient un taux d'erreurs plus élevé par rapport aux sujets contrôles (gain réduit et nombre élevé de saccades intrusives) montraient une présence plus importante de signes neurologiques. Ils avaient suggéré que les anomalies oculomotrices ainsi que les signes neurologiques pouvaient représenter la présence d'une pathophysiologie commune des mêmes circuits neuronaux, en particulier des structures pariétales.

Si on considère les substrats neuronaux de signes neurologiques mineurs Keshavan et al. (2003), en utilisant la technique d'imagerie fonctionnelle, ont montré une activation différente, chez les patients ayant une schizophrénie, des aires associatives hétéromodales gauches qui étaient dépendantes de la présence plus ou moins importante de SNM. D'autres études dans la littérature ont montré que chez les sujets avec schizophrénie la présence de SNM était associée à des réductions corticales et sous-corticales du cerveau, ainsi qu'à une réduction de la matière grise dans les aires frontale et temporale, le putamen, le mésencéphale et le cervelet (Venkatesubramanian et al., 2008).

Plus récemment, Gay et al. (2013) ont montré chez des patients ayant fait leur premier épisode psychotique une importante réduction de la sulcation chez ceux ayant un taux des SNM supérieur à 11 (qui est le cut-off de Ouali et al., 2006), en comparaison à ceux avec un taux inférieur à 11, au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal et du cortex frontal médial gauche. Le processus de sulcation reflète un processus de développement précoce, il est possible d'émettre l'hypothèse selon laquelle les SNM reflètent les conséquences d'un développement cérébral altéré, comme suggéré par Krebs et Mouchet (2007). De plus Mittal et al. (2014), en analysant les changements longitudinaux de la matière blanche, ont observé une réduction de l'intégrité cérébello-thalamique chez les sujets UHR seulement en comparaison aux sujets contrôles. Enfin, en 2015, Hirjak et al. rapportent que les patients ayant fait un premier épisode psychotique montraient un volume du cervelet réduit, par rapport aux témoins ainsi que la présence d'une corrélation négative entre le score aux SNM et la matière grise dans la région cérébelleuse, impliquée dans le fonctionnement cognitif et sensori-moteur. Un fonctionnement anormal des boucles cérébelleuses pourrait donc contribuer à la pathogénèse de la schizophrénie, en accord avec D'angelo et Casali (2013).

L'exploration du cervelet pourrait donc être importante pour une étude sur la détection précoce de la schizophrénie. De plus, les tâches oculomotrices associées à l'évaluation des SNM pourront aider à détecter un sous-groupe de patients caractérisés par une plus importante charge neurodéveloppementale.

1.6 Apprentissage automatique

Grace à la méthodologie de l'apprentissage statistique il a été possible de définir des taux d'erreur de test assez faibles dans chacune des comparaisons faites sur nos quatre catégories de sujets. Cette analyse nous a en outre permis de souligner l'importance de la prise en compte des Signes Neurologiques Mineurs ainsi que des paramètres oculomoteurs dans l'étude sur la détection précoce de la schizophrénie.

Concernant nos résultats, il est intéressant d'observer que quand les classifications ont été faites en comparant deux groupes de sujets à la fois, les taux de mauvaise classification les plus élevés ont été observés pour les couples SZ/apparentés et contrôles/apparentés. De même, quand les quatre groupes ont été comparés tous ensemble, un résultat similaire a été observé pour le couple apparentés/UHR. Ces résultats nous indiquent, donc, que le groupe des apparentés partage certains traits (du moins pour les variables mesurées) qui sont en commun avec les sujets avec schizophrénie, les UHR et les contrôles.

Notons enfin, qu'avec la méthodologie de l'apprentissage automatique nous avons obtenu des résultats qu'avec l'ANOVA nous n'avions pas observés, comme par exemple :

- Les anticipations aux prosaccades pour le couple C/SZ

Ces résultats ne sont pas en contradiction avec les nôtres et ceux de la littérature, car ils soulignent en effet un défaut du contrôle inhibiteur. Reilly et al. (2005) ont montré, en effet, la présence de latences réduites pour les prosaccades par rapport aux sujets contrôles, chez des patients ayant fait un premier épisode psychotique jamais traités. Ils suggèrent donc la présence d'une dysrégulation entre le réseau néocortical et les régions du tronc cérébral. Des résultats similaires avaient été retrouvés par Krebs et al. (2010), où les auteurs avaient rapporté un nombre plus important

d'anticipations et de saccades express (ayant une valeur de latence $80 < x < 130$ ms) chez un groupe de patients avec schizophrénie jamais traités, suggérant la présence d'un trouble de l'attention dans la « zone de fixation » de la partie rostrale du colliculus, ce dernier étant une des principales structures responsables du déclenchement des saccades express (Dorris et al., 1997).

- Le gain aux prosaccades, le gain à la poursuite à $10^\circ/s$ et les anticipations en condition d'antisaccades pour le couple SZ/UHR:

Concernant la valeur du gain dans l'étude de Reilly et al. (2005), les auteurs avaient montré que les sujets avec schizophrénie, en comparaison aux sujets contrôles, avaient une tendance à produire des saccades moins précises (hypométriques) soulignant un dysfonctionnement des aires du tronc cérébral et du cervelet. En revanche, aucune étude n'a été conduite sur ce paramètre chez les UHR. Concernant la mesure du gain de la poursuite, ces résultats sont en accord avec la littérature (O'Driscoll et al., 2008; Franco et al., 2014) montrant que les patients avec schizophrénie ont des difficultés importantes à maintenir les yeux sur les cibles en mouvement, surtout en présence d'une symptomatologie négative (Ross et al., 1996; Ross et al., 1997), ou d'un trouble déficitaires (Hong et al., 2003) et comment ces difficultés semblent être en lien avec l'activité du champ visuel frontal qui joue un rôle fondamental dans la transformation des signaux prédictifs en commandes motrices dans la poursuite (Gagnon et al., 2006). Enfin la présence de plus d'anticipation dans les tracés de sujets UHR à la tâche d'antisaccade semblerait plutôt être en lien avec le gyrus précentral.

En outre grâce à ces nouvelles méthode d'analyse, il a été possible de remarquer que la plupart des erreurs faites pendant la tâche de saccades mémorisées, séparant les couples C/SZ, C/FS et C/UHR se retrouvaient dans une fenêtre temporelle de 750 ms. Ces résultats semblent montrer que ces erreurs avec des latences si allongées représenteraient plutôt un déclenchement prématuré de ce qui aurait été une réponse bien planifiée (Abel et Douglas, 2007). De plus, comme il a été montré par

Geier et collègues (2009), il est possible d'observer une activation cérébrale différente si de longs et courts délais de mémorisations sont comparables. En particulier ces auteurs, en recrutant trois groupes des sujets (enfants 8-12 ans, adolescents 13-17 ans et adultes 18-30 ans), ont montré que, si les adolescents et les enfants durant de longs délais montraient une activation plus étendue comprenant le DLPFC, les adultes montraient une activation plus accrue dans l'IFG (gyrus frontal inférieur) et les régions pariétales, indiquant que ces derniers, à la différence des enfants et des adolescents, s'appuyaient davantage sur de régions qui apportent une meilleure précision.

Des améliorations concernant le contrôle inhibiteur ont aussi été montrées par Olesen et al. (2007) qui ont observé une activation plus importante du sulcus frontal supérieur chez les enfants (âge moyen 13 ans), par rapport aux adultes (âge moyen 23 ans), durant une tâche de mémoire de travail spatiale visuelle, suggérant que les plus jeunes sont moins efficaces dans l'inhibition des stimuli non pertinents.

Enfin, concernant les résultats obtenus aux SNM dans une méta-analyse plutôt récente (Zhao al., 2014) il a été montré que plusieurs aires cérébrales sont significativement associées à la présence de SNM.

Parmi celles-ci on retrouve le cervelet, l'IFG et le thalamus. Si le cervelet semble associé à la mise en place des mouvements volontaires et la coordination motrice, l'IFG joue plutôt un rôle fondamental dans les tâches go/no go et l'engagement attentionnel. Dans une tâche évaluant les compétences liées au contrôle inhibiteur, l'activation plus importante de l'IFG a été observée être corrélée à des meilleurs résultats (Hughes et al., 2012). De plus, dans d'autres études il a été montré que l'activation de l'IFG est réduite chez les patients atteints de psychose, quand ceux-ci exécutent des tâches go/no go (Kaladjian et al., 2007).

Le thalamus semble plutôt jouer le rôle d'une station relais pour la sélection et le traitement de l'information entre les régions périphériques, corticales et sous-corticales. Une taille plus petite du

thalamus a été retrouvée chez des patients qui venaient de faire leur premier épisode psychotique (Zhou et al., 2005).

Pris dans leur ensemble ces résultats appuieraient sur l'existence d'un mécanisme pathologique avec un partage commun des substrates corticales et sous-corticales entre les SNM, le contrôle inhibiteur et les mouvements oculaires.

Nous pourrions par contre expliquer cela par les différences de méthodologies entre ANOVA et l'apprentissage automatique. Si avec l'ANOVA il s'agit de comparer des moyennes de distributions entre elles, avec la méthode de l'apprentissage automatique il s'agit plutôt de comparer l'ensemble des propriétés des distributions de données. En outre, il faut aussi souligner le fait que selon l'étude considéré le nombre de sujets inclus n'était pas le même.

LES LIMITES ET LES PERSPECTIVES

En termes de limites nous reconnaissons que dans ce travail de recherche notre groupe de sujets UHR était assez réduit par rapport aux trois autres groupes de sujets. Cela a été dû principalement à la difficulté de recruter des UHR n'ayant pas de composés pouvant interférer sur les mouvements des yeux: consommation de cannabis et traitements restrictifs (benzodiazepines, stabilisateurs de l'humeur (Amado et al. 2005)). Nous ne pouvons donc pas exclure le fait que certains des résultats négatifs obtenus sont dus à un manque de puissance statistique. En outre, nous avons inclus seulement 14 frères et soeurs cliniques des patients avec schizophrénie car les autres sujets apparentés provenaient de familles dont les patients n'ont pas participé à ces études. De plus, en ce qui concerne notre groupe de sujets à ultra haut risque de développer une psychose, notre période d'observation étant trop courte longitudinalement, nous n'avons pas pu étudier si les différences observées étaient bien vérifiées entre les sujets ayant transité et ceux qui ne l'ont pas fait. Enfin, bien que les traitements aient été stables pour chaque sujet, et assez limités en nombre, nous ne

pouvons pas exclure un effet du traitement car la plupart de nos patients avec schizophrénie étaient traités avec des antipsychotiques. Pour terminer, en ce qui concerne les différents paradigmes utilisés, nous pouvons aussi évoquer le fait que, pour la tâche de saccades mémorisées, le nombre réduit d'essais dans les mêmes conditions (même amplitude de la cible et même délai de mémorisation) ne nous a pas permis d'analyser les effets des différentes amplitudes de la cible ainsi que des différents délais de mémorisation.

En ce qui concerne les perspectives que nous pourrions envisager dans le futur, il faut rappeler que les études que nous avons menées lors de cette thèse sont des études comportementales. Par conséquent il pourrait être intéressant dans l'avenir de combiner ces études avec des données de la neuro-imagerie, afin d'avoir la possibilité d'observer l'activité corticale et sous-corticale et les mouvements oculaires, pour une meilleure compréhension et pour renforcer les hypothèses neurophysiologiques du contrôle et du déclenchement de ces mouvements. Il pourrait aussi être intéressant de pouvoir ensuite conduire des études avant et après séances de remédiation cognitive centrées sur le contrôle inhibiteur (par ex méthode CRT-Amado et Todd, 2012) afin d'étudier les améliorations sur les mouvements oculaires. Enfin au vu des résultats obtenus, grâce en particulier à l'approche de l'apprentissage automatique, il semblerait intéressant de pouvoir élargir l'étude du déficit moteur chez les patients avec schizophrénie d'une manière plus globale en examinant leur stabilité corporelle en utilisant par exemple les plates-formes de force de l'hôpital Robert Debré dans le laboratoire «Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit (EFEE)», ENT Department, du Dr Sylvette Wiener Vacher et Mme Maria Pia Bucci où j'effectue actuellement un travail de recherche.

CONCLUSION

Les résultats de ce travail de recherche nous ont permis de confirmer la présence effective d'un trouble global du contrôle inhibiteur chez les sujets appartenant au spectre de la schizophrénie.

En premier lieu, l'utilisation des différents paradigmes oculomoteurs nous a révélé l'existence de profils du comportement différents selon les étapes de la maladie et par conséquent nous a permis de différencier des marqueurs endophénotypiques liés à la vulnérabilité à la maladie et des marqueurs plus sensibles à la progression de la maladie. En particulier, il semblerait que l'association d'une demande cognitive de mémoire de travail avec celle du contrôle inhibiteur (comme on observe dans le paradigme de saccade mémorisée) soit assez sensible pour pouvoir distinguer entre eux des sujets ayant des différents degrés de vulnérabilité à la schizophrénie. Déjà en 2006 Snitz et al., avaient souligné l'importance de la charge endophénotypique de ces deux aspects cognitifs dans l'étude sur la schizophrenia.

En second lieu, l'exploration de la relation entre ces tâches oculomotrices et les Signes Neurologiques Mineurs nous a permis de pouvoir affiner la recherche de marqueurs endophénotypiques de la maladie, en soulignant l'importance de prendre en compte dans l'étude de la vulnérabilité à la schizophrénie le dysfonctionnement de la motricité fine, ce dernier étant un aspect lié à la charge neurodéveloppementale.

BIBLIOGRAPHIE

Abel LA, Douglas J. (2007) Effects of age on latency and error generation in internally mediated saccades. *Neurobiology of Aging* 28 : 627–637.

Adida M, Azorin JM, Fakra E, Belzeaux R, Kaladjian A, Pomietto P, Corréard N. (2012) Schizophrenia and/or bipolar disorder: neurobiological endophenotypes. *Encephale*. Dec;38 Suppl 3:S98-102. doi: 10.1016/S0013-7006(12)70086-6. Review. French.

Amado I, Galinowski A, Daban C, Ramdane-Cherif Z, Poirier E, Bourdel MC, Poirier MF, Krebs MO. (2005). Effects of Lithium in Saccadic Eye Movements in Healthy Subjects in a Ten-Day Double-Blind Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study. *Pharmacopsychiatry*: 321-325.

Amado I, Todd A. (2012) « Cognitive Remediation Therapy (crt) : un programme de remédiation cognitive pour la schizophrénie et les troubles des fonctions exécutives en pathologie mentale », *Emc*, 37 : 820.

Amador, X.F., Sackeim, H.A., Mukherjee, S., Halperin, R., Neeley, P., Maclin, E., Schnur, D. (1991). Specificity of smooth pursuit eye movement and visual fixation abnormalities in schizophrenia Comparison to mania and normal controls *Schizophr. Res.* 5:135-144.

Andersen RA, Shenoy KV, Crowell JA, Bradley DC. (2000) Neural mechanisms for self-motion perception in area MST. *Int Rev Neurobiol* 44, 219–233.

Annese J, Gazzaniga MS, Toga AW. (2005) Localization of the human cortical visual area MT based on computer aided histological analysis. *Cereb Cortex* 15, 1044–1053.

Bahill AT, Clark MR, Stark L. (1975) Dynamic overshoot in saccadic eye movements is caused by neurological control signal reversals. *Exp Neurol*. 48:107–122.

Barash S, Bracewell RM, Fogassi L, Gnadt JW, Andersen RA.(1991) Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. I. Temporal properties; comparison with area 7a. *J Neurophysiol* 66, 1095–1108.

- Barnes GR. (2008) Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements. *Brain and Cognition* 68:309-326.
- Barton JJS, Pandita M, Thakkar K, Goff DC, Manoach DS. (2008) The relation between antisaccade errors, fixation stability and prosaccade errors in schizophreⁿi. *Exp Brain Res* 186:273–282.
- Basso M. A., Krauzlis R. J., Wurtz R. H. (2000). Activation and inactivation of rostral superior colliculus neurons during smooth-pursuit eye movements in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 84, 892–908.
- Basso MA, Pokorny JJ, Liu P. (2005) Activity of monkey sub- stantia nigra pars reticulata neurons during smooth pursuit eye movements. *Eur J Neurosci* 22, 448–464.
- Belknap DB, Noda H. (1987) Eye movements evoked by microstimulation in the flocculus of the alert macaque. *Exp Brain Res* 67, 352–362.
- Ben Hamed, S., and Duhamel, J.-R. (2002). Ocular fixation and visual activity in the monkey lateral intraparietal area. *Experimental Brain Research*, 142 (4): 512–528.
- Berman RA, Colby CL, Genovese CR, et al. (1999) Cortical networks subserving pursuit and saccadic eye movements in humans: an FMRI study. *Hum Brain Mapp* 8, 209–225.
- Blanke O, Seeck M. (2003). Direction of saccadic and smooth eye movements induced by electrical stimulation of the human frontal eye field: effect of orbital position. *Exp Brain Res*. 2003;150:174–183.
- Bleuler E. (1911) *Dementia Praecox: Or the Group of Schizophrenias*. New York: International Universities Press.
- Bombin I, Arango C et al. (2005). "Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later." *Schizophr Bull* 31(4): 962-977.

Bon, L., and Lucchetti, C. (1992). The dorsomedial frontal cortex of the macaca monkey: fixation and saccade-related activity. *Experiental Brain Reseach*, 89 (3): 571-580.

Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. (2014). Meta-analysis : Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*: 130: 1–15.

Boudet, C., Bocca, M.L., Chabot, B., Delamillieure, P., Brazo, P., Denise, P., Dollfus, S. (2005). Are eye movement abnormalities indicators of genetic vulnerability to schizophrenia? *Eur. Psychia- try*. 20 339–345.

Braff DL, Greenwood TA, Swerdlow NR, Light GA, and Schork NJ. (2008) Advances in endophe- notyping schizophrenia. *World Psychiatry*. Feb; 7(1): 11–18. PMID: PMC2359727.

Brewer WJ, Wood SJ, Phillips LJ, Francey SM, Pantelis C, Yung AR, Cornblatt B et McGorry PD. (2006) Generalized and Specific Cognitive Performance in Clinical High-Risk Cohorts: A Review Highlighting Potential Vulnerability Markers for Psychosis. *Schizophr Bull*. Jul; 32(3): 538–555.

Brown AS, Derkits EJ. (2010) Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. Mar;167(3):261-80. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361. Epub 2010 Feb 1.

Brownstein J, Krastoshevsky O, McCollum C, Kundamal S, Matthyse S, Holzman PS, et al. (2003) Antisaccade performance is abnormal in schizophrenia patients but not in their biological relatives. *Schizophrenia Research*;63:13–25.

Bruce CJ, Goldberg ME. (1985). Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *J Neurophysiol* 53, 603–635, 1985.

Buchanan, RW and Heinrichs DW (1989). "The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia." *Psychiatry Res* 27(3): 335-350.

- Burman DD, Bruce CJ. (1997) Suppression of task-related saccades by electrical stimulation in the primate's frontal eye field. *J Neurophysiol* 77, 2252–2267.
- Büttner-Ennever JA, Horn AK, Henn V, Cohen B. (1999). Projections from the superior colliculus motor map to omnipause neurons in monkey. *J Comp Neurol* 413, 55–67.
- Calkins ME, Iacono WG, Ones DS. (2008). Eye movement dysfunction in first-degree relatives of patients with schizophrenia: A meta-analytic evaluation of candidate endophenotypes. *Brain Cogn.* 68 436-461.
- Camchong J, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA, McDowell JE. (2008). Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives. *Biol. Psychiatry.* 64 (12) 1042–1050.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 159: 1080-92.
- Casteau, S. (2012). Etude des mécanismes de génération des mouvements saccadiques chez l'homme: Effets des propriétés de la configuration visuelle sur la latence et la métrique des saccades.. *Psychologie.* Université de Provence - Aix-Marseille I. Français.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* 287:422–445.
- Chan RC and Gottesman II (2008). "Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star?" *Neurosci Biobehav Rev* 32(5): 957-971.
- Chan RC, McAlonan GM, Yang B, Lin L, Shum D, Manschreck TC. Prevalence of neurological soft signs and their neuropsychological correlates in typically developing Chinese children and Chinese children with ADHD. *Dev Neuropsychol.* 2010;35(6):698-711.
- Chen S, Billings SA, and Luo W. (1989) Orthogonal least squares methods and their application to non-linear system identification, *International Journal of Control*, Vol. 50, No. 5, pp. 1873-1896.
- Chen EY, Shapleske J, Luque R, McKenna PJ, Hodges JR, Calloway SP, Hymas NF, Dening TR,

Berrios GE.(1995). *Psychiatry Res.* The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. Mar 27;56(2):183-204.

Chen EY, Grossman ED, Bidwell LC, Yurgelun-Todd D, Gruber SA, Levy DL, Nakayama K, Holzman PS. (2008). Altered posterior and prefrontal cortical activation during visual motion processing in schizophrenia. *Cogn Affect Behav Neurosci.*8:293–303.

Clementz BA, McDowell JE, Zisook S. (1994). Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Journal of Abnormal Psychology.*103:277–287.

Clouston TS, 1981. *The neuroses of development.* Olivier and Boyd. Edinburgh.

Coe B, Tomihara K, Matsuzawa M, Hikosaka O. (2002) Visual and anticipatory bias in three cortical eye fields of the monkey during an adaptive decision- making task. *J Neurosci* 22, 5081–5090.

Comité de Protection des Personnes. CPP (2012). Ile de France III, Hôpital Tarnier Cochin.

Cortes C., Vapnik V. (1995) Support-Vector Networks. *Machine Learning.* 20(3):273–297.

Crawford TJ, Sharma T, Puri BK, Murray RM, Berridge DM and Lewis SW. (1998). Saccadic Eye Movements in Families Multiply Affected With Schizophrenia: The Maudsley Family Study *Am J Psychiatry.*155:1703–1710.

Curtis, C.E., Calkins, M., Iacono, W. 2001. Saccadic disinhibition in schizophrenia subjects and their first-degree biological relatives. A parametric study of the effects of increasing inhibitory load. *Exp. Brain Res.* 137:228–236.

Curtis, C.E., Calkins, M.E., Grove, W.M., Feil, J.K., Iacono, W.J. (2001). Saccadic Disinhibition in Patients With Acute and Remitted Schizophrenia and Their First Degree Biological Relatives. *Am. J. Psychiatry* 158:100–106.

D’Angelo, E., and Casali, S. (2013). Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front. Neural Circuits* 6:116.

Damilou A, Apostolakis S, Thrapsanioti E, Theleritis C, Smyrnis N. (2016). Psychophysiology

Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Psychophysiology* 53:796-805.

Das VE, Economides JR, Ono S, Mustari MJ. (2001) Information processing by parafoveal cells in the primate nucleus of the optic tract. *Exp Brain Res* 140, 301–310.

Dazzan P, KD Morgan et al. (2004). "The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first- episode psychoses study." *Brain* 127(Pt 1): 143-153.

De Wilde OM, Bour L, Dingemans P, Boerée T, Linszen D. (2008) Antisaccade deficit is present in young first-episode patients with schizophrenia but not in their healthy young siblings. *Psychological Medicine* 38, 871–875.

DeLisi LE, Sakuma M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ. (1997). Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 23(2):255-71.

Diefendorf AR, Dodge R.(1908). An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain.* 31:451–489.

Dodge R, Cline TS. (1901). The angle velocity of eye movements. *Psychological Review*, Vol 8(2), Mar, 145-157. <http://dx.doi.org/10.1037/h0076100>.

Dorris, M. C., Paré, M., and Munoz, D. P. (1997). Neuronal activity in monkey Superior Colliculus related to the initiation of saccadic eye movements. *The Journal of Neuroscience*, 17 (21): 8566–8579.

Drukker M, Krabbendam L, Driessen G, van Os J. (2006) Social disadvantage and schizophrenia. A combined neighbourhood and individual-level analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* Aug; 41(8):595-604.Jun 2.

Ettinger U, Kumari V, Chitnis XA, Corr PJ, Crawford T J, Fannon DG, O’Ceallaigh S, Sumich AL, Doku VC and Sharma T. (2004a). Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 61, 1918-1921.

Ettinger U, Ffytche DH, Kumari V, Kathmann N, Reuter B, Zelaya F, et al. (2008). Decomposing the neural correlates of antisaccade eye movements using event-related fMRI. *Cereb Cortex.* 18(5):
243

1148–1159.

Fatemi SH, Folsom TD. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.* May;35(3):528-48. doi: 10.1093/schbul/sbn187. Epub 2009 Feb 17.

Ferrier D. The localization of function in the brain. *Proc R Soc Lond (B Vol)* 22, 229, 1874.

Fischer B, Weber H. (1993). Express saccades and visual attention. *Behavioral and Brain Sciences* 16, 553-610.

Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, et al. (2014). Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand.* 129:163–179.

Franco, J.G., De Pablo, J., Gaviria, A.M., Sepulveda, E., Vilella, E. (2014). Smooth pursuit eye movements and schizophrenia: Literature review. *Arch. Spanish Society of Ophthalmol.* 89: 361– 367.

Fransson P, Flodin P, Seimyr GÖ et Panel T. (2014). Slow Fluctuations in Eye Position and Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Brain Activity During Visual Fixation. *Eur J Neurosci* 40 (12), 3828-3835.

Friedman HR, Burman DD, Russo GS, et al. (1997). Neuronal activity in primate frontal eye field During memory guided saccades. *Soc Neurosci Abstr* 23, 844.

Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J, Bechdorf A, Ruhrmann S, Berning J, Decker P, Riedel M, Möller HJ, Wölwer W, Gaebel W, Klosterkötter J, Maier W, Wagner M. (2011). Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early--and additional memory dysfunction in the late--prodromal state. *Schizophr Bull.* Jul;37(4):861-73.

Fuchs AF, Robinson FR, Straube A. (1994). Participation of the caudal fastigial nucleus in smooth pursuit eye movements. 1. Neuronal activity. *J Neurophysiol* 72, 2714–2728.

Fukushima J, Fukushima K, Chiba T, Tanaka S, Yamashita, Kato M. (1988): Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 23:670-677.

Fukushima J, Fukushima K, Morita N, and Yamashita I. (1990) Further of the Control of Voluntary_Saccadic Eye Movements in Schizophrenic Patients. *Biol Psychiatry.* 28:943-958.

- Fukushima K, Fukushima J, Sato T. (1999). Vestibular- pursuit interactions: gaze-velocity and target-velocity signals in the monkey frontal eye fields. *Ann N Y Acad Sci* 871, 248–259.
- Fukushima J., Akao T., Shichinohe N., Kurkin S., Kaneko C. R. S., Fukushima K. (2011b). Neuronal activity in the caudal frontal eye fields of monkeys during memory-based smooth-pursuit eye movements: comparison with the supplementary eye fields. *Cereb. Cortex* 21, 1910–1924.
- Fusar-Poli P, Meneghelli A, Valmaggia L, Allen P, Galvan F, McGuire P, Cocchi A. (2009). Duration of untreated prodromal symptoms and 12-month functional outcome of individuals at risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry.* 194 (2), 181-182
- Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, et al. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 69:562–571
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A. JAMA Psychiatry. 2013 The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *Jan;70(1):107-20.* doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.269. Review.
- Gagnon D, O'Driscoll GA, Petrides M, Pike GB.(2002). The effect of spatial and temporal information on saccades and neural activity in oculomotor structures. *Brain.* Jan;125(Pt 1):123-39.
- Gagnon D, Paus T, Grosbras M-H, Pike GB, O'Driscoll GA. (2006) Transcranial magnetic stimulation of frontal oculomotor regions during smooth pursuit. *J Neurosci.*26:458–466.
- Gandhi NJ, Keller EL. (1999). Activity of the brain stem omnipause neurons during saccades perturbed by stimulation of the primate superior colliculus. *J Neurophysiol* 82, 3254–3267.
- Gay O. Gyrification corticale et signes neurologiques mineurs dans les troubles schizophréniques (2010).
- Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Mouchet-Mages S, Gaillard R, Olié JP, Krebs MO, Cachia A. (2013). Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft signs. *Schizophr. Bull.* 39 (4): 820-829.

- Gaymard B, Francois C, Ploner CJ, Condy C, Rivaud-Pechoux S. (2003). A direct prefrontotectal tract against distractibility in the human brain. *Ann. Neurol.* 53, 542–545
- Gaymard, B. (2012). Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Revue Neurologique*, 168 (10): 734-740.
- Geier CF, Garver K, Terwilliger R, and Luna B. (2009) Development of Working Memory Maintenance. *J Neurophysiol* 101: 84–99.
- Gooding DC et Basso MA (2008) The Tell-Tale Tasks: A Review of Saccadic Research in Psychiatric Patient Populations. *Brain Cogn.* December; 68(3): 371–390.
- Gottesman II and Shields J. (1976). A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophr Bull.*;2(3):360-401.
- Gottesman II, Gould TD. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* Apr;160(4):636-45. Review.
- Gottlieb JP, MacAvoy M, Bruce CJ. (1994). Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field. *J Neurophysiol* 72, 1634–1653.
- Gourion D, Gourevitch R Le provost JB, Olié JP, Loo H, Krebs MO. (2004). L’hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *L’Encéphale*.109-18
- Grosbras MH, Lobel E, Van de Moortele PF, LeBihan D, Berthoz A. (1999). An anatomical landmark for the supplementary eye fields in human revealed with functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 9, 705–711.
- Gross G, Huber G. (1985). Psychopathology of basic stages of schizophrenia in view of formal thought disturbances. *Psychopathology*.18(2-3):115-25.
- Guelfi JD, Rouillon F. *Manuel de psychiatrie* (2007). Elsevier Masson.
- Guitton D, Buchtel HA, Douglas RM. (1985). Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res* 58, 455–472.
- Guy W. (1976). Abnormal Involuntary Movement Scale. ECDEU Assessment Manual for Psycho-

pharmacology. US Government Printing Office, Washington, DC, pp. 534–537 DHEW publication number: ADM 76-338.

Hafed ZM, Krauzlis RJ. (2008). Goal representations dominate superior colliculus activity during extrafoveal tracking. *J Neurosci* 28:9426–9439.

Häfner H et al. (1993). The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry*; 162:80-86.

Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M, Riecher-Rössler A. (1998). The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Aug; 33(8):380-6.

Hammer B., Gersmann K., A (2003). Note on the Universal Approximation Capability of Support Vector Machines. *Neural Processing Letters*. 17(1):43-53.

Hasegawa RP, Peterson BW, and Goldberg ME (2004). Prefrontal neurons coding suppression of specific saccades. *Neuron*, 43 (3): 415–425.

Heinen SJ. (1995). Single neuron activity in the dorsomedial frontal cortex during smooth pursuit eye movements. *Exp Brain Res* 104, 357–361.

Heinrichs RW, Zakzanis KK. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. Jul; 12(3):426-45.

Heinrichs RW. (2004). Meta-analysis, and the science of schizophrenia: Variant evidence or evidence of variants? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 379–394.

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, Yurgelun-Todd D, Zarate C, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. Jul; 156(7):1091-3.

Hirjak D, Wolf RC, Kubera KM, Stieltjes B, Maier-Hein KH, Thomann PA. (2015). Neurological soft signs in recent-onset schizophrenia: Focus on the cerebellum. *Progr in Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psych*. 60: 18–25.

Holzman PS, Proctor LR et Hughes DW (1973). Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* 179: 246

181, 179-181.

Holzman PS, Proctor LR, Levy D, Yasillo NJ, Meltzer HY et Hurt SW (1974) Eye tracking dysfunction in schizophrenic patients and their relatives. *Archives og Genral Psychiatry*, 31, 143-151.

Hong LE, Avila MT, Adami H, Elliot A, Thaker GK. (2003). Components of the smooth pursuit function in deficit and non deficit schizophrenia. *Schizoph. Res.* 63: 39– 48.

Hubel DH, Wiesel TN. (2005) *Brain and Visual Perception*. Oxford University Press, New York.

Hughes ME, Fulham WR, Johnston PJ, Michie PT. (2012). Stop-signal response inhibition in schizophrenia: behavioural, event-related potential and functional neuroimaging data. *Biol Psychol.* 89:220–231.

Hutton S and Ettinger U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: A critical review. *Psychophysiology*, 43, 302–313.

Hutton SB. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and Cognition* 68;327–340

Ilg UJ, Schumann S, Their P.(2004). Posterior parietal cortex neurons encode target motion in world-centered coordinates. *Neuron* 43, 145–151.

Isoda M, Tanji J. (2002). Cellular activity in the supplementary eye field during sequential performance of multiple saccades. *J Neurophysiol* 88, 3541–3545.

Ivleva EI, Moates AF, Hamm JP, Bernstein IH, O'Neill HB, Cole D, Clementz BA, Thaker GK, Tamminga CA. (2014). Smooth pursuit eye movement, prepulse inhibition, and auditory paired stimuli processing endophenotypes across the schizophrenia-bipolar disorder psychosis dimension. *Schizophr Bull.*

Izawa Y and Suzuki H. (2014). Activity of fixation neurons in the monkey frontal eye field during smooth pursuit eye movements. *J Neurophysiol* 112: 249–262.

Javitt DC. (2010). Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 47(1):4-16. Review.

Johnston K, Everling S. (2006). Monkey dorsolateral prefrontal cortex sends task-selective signals

directly to the superior colliculus. *J. Neurosci.* 26, 12 471–12 478.

Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Grimault S, Anton JL, Mazzola-Pomietto P. (2007). Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 97:184–193.

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276 See comment in PubMed.

Keller EL, Heinen SJ. (1991). Generation of smooth-pursuit eye movements: neuronal mechanisms and pathways. *Neurosci Res* 11, 79–107.

Keshavan MS, Sanders RD, et al. (2003). "Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses." *Am J Psychiatry* 160(7): 1298-1304.

Kettner RE, Suh M, Davis D, Leung HC.(2002). Complex predictive eye pursuit in monkey: a model system for cerebellar studies of skilled movement. *Arch Ital Biol* 140, 331–340.

Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphas ID, Carpenter WT (1989). In: *The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia.* *Psychiatry Res I*; 30: 119-123.

Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer E, Schultze-Lutter F.(2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry.* 58:158–164. [PubMed]

Knapp M, Andrew A, McDaid D, Iemmi V, McCrone P, Park A-L, Parsonage M, Boardman J, Shepherd G (2014). Making the business case for effective interventions for people with schizophrenia and psychosis. *Rethink Mental Illness. Investing in recovery.*

Komatsu H, Wurtz RH. (1988). Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements.

I. Localization and visual properties of neurons. *J Neurophysiol* 60, 580–603.

Kraepelin, E. (1919). *Dementia Praecox and the Paraphrenia.* Edinburg: E. & S.

Livingston

Krauzlis R. J., Basso M. A., Wurtz R. H. (2000). Discharge properties of neurons in the rostral superior colliculus of the monkey during smooth-pursuit eye movements. *Journal of Neurophysiology,*

84, 876–891 [PubMed]

Krauzlis, R.J. (2003). Neuronal activity in the rostral Superior Colliculus related to the initiation of pursuit and saccadic eye movements. *The Journal of Neurosciences*, 23 (10): 4333-4344.

Krauzlis RJ. Recasting the smooth pursuit eye movement system. (2004). *J Neurophysiol* 91, 591–603.

Krauzlis, R.J. (2005). The control of voluntary eye movements: New perspectives. *The Neuroscientist*, 11 (2): 124-137.

Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamp J, Olie JP. (2000). "Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia." *Schizophr Res* 45(3): 245-260.

Krebs, M.O., Mouchet, S. (2007). Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge. *Rev. Neurol. (Paris)* 163: (12) 1157-1168.

Krebs, M.O., Bourdel, M.C., Cherif, Z.R., Bouhours, P., Lôo, H., Poirier, M.F., Amado, I.(2010). Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: Further support from visually guided saccade paradigms. *Psych. Res.* 179:279–284.

Krebs MO. (2014). Génétique de la schizophrénie : le grand retour vers la clinique ? The genetics of schizophrenia: back to the clinic? *L'Encéphale* (2010) 36, 91—93

Krebs MO, Magaud E, Willard D, Elkhazen C, Chauchot F, Gut A, Morvan Y, Bourdel MC, Kazes M. (2014). Évaluation des états mentaux à risque de transition psychotique : validation de la version française de la CAARMS. Assessment of mental states at risk of psychotic transition: Validation of the French version of the CAARMS *Encéphale* 40(6): 447–456.

Krebs MO, Morvan Y, Jay T, Gaillard R, Kebir O. (2014). Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. *Mol Psychiatry*.19(4):402-3.

Krebs M-O.(2015) Signes précoces de la schizophrénie. Des prodromes à la notion de prévention Paris: Dunod.

Kurylo DD, Skavenski AA.(1991). Eye movements elicited by electrical stimulation of area PG in the monkey. *J Neurophysiol* 65, 1243–1253.

Landgraf S, Amado I, Bourdel MC, Leonardi S, Krebs MO. (2008). Memory-guided saccade abnormalities in schizophrenic patients and their healthy, full biological siblings. *Psychol. Med.* 38 (6) 861-870.

Le Seac'h A, Picard H, Gorsane MA, Vidal PP, Amado I, Krebs MO. (2012). A step toward an objective quantification of subtle neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 198 (2), 230–234.

Lebranchu P, Bastin J, Pelegrini-Issac M, Lehericy S, Berthoz A, Orban GA (2010) Retinotopic coding of extraretinal pursuit signals in early visual cortex. *Cereb Cortex N Y N 1991* 20:2172–2187

Lee AC, Robbins TW, Owen AM. (2003). Episodic memory meets working memory in the frontal lobe: functional neuroimaging studies of encoding and retrieval. *Crit Rev Neurobiol* 14, 165–197.

Lee KM1, Ahn KH. (2013). The frontal eye fields limit the capacity of visual short-term memory in rhesus monkeys. *PLoS One.*8(3):e59606. doi: 10.1371/journal.pone.0059606. Epub 2013 Mar 15.

Leigh RJ. (1989) The cortical control of ocular pursuit movements. *Rev Neurol (Paris)* 145, 605–612.

Leigh RJ, Zee DS.(2015). *The Neurology of Eye Movements*. Oxford: Oxford University Press (5ème edition).

Lencer R, Trillenberg-Krecker K, Schwinger E, Arolt V. (2003). Schizophrenia spectrum disorders and eye tracking dysfunction in singleton and multiplex schizophrenia families. *Schizophr. Res.* 60 (1): 33–45.

Lencer R, Reilly JL, Harris MS, Sprenger A, Keshavan MS, Sweeney JA. (2010). Sensorimotor transformation deficits for smooth pursuit in first-episode affective psychoses and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 67 (3), 217–223.

Lencer R, Keedy SK, Reilly JL, McDonough BE, Harris MS, Sprenger A, Sweeney JA. (2011). Al-

tered transfer of visual motion information to parietal association cortex in untreated first episode psychosis: Implications for pursuit eye tracking. *Psychiatry Res Neuroimaging* 194 (1), 30–38.

Lencer R, Sprenger A, Reilly JL, McDowell JE, Rubin LH, Badner JA, Keshavan MS, Pearlson GD, Tamminga CA, Gershon ES, Clementz BA, Sweeney JA. (2015). Pursuit eye movements as an intermediate phenotype across psychotic disorders: Evidence from the B-SNIP study. *Schizophr Res*. 169: 326–333.

Leung HC, Gore JC, Goldman-Rakic PS. (2002) Sustained mnemonic response in the middle human frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *Cogn Neurosci* 14, 659–671.

Leung HC, Suh M, Kettner RE. (2000). Cerebellar flocculus and paraflocculus Purkinje cell activity during circular pursuit in monkey. *J Neurophysiol* 83, 13–30.

Levy DL, Holzman PS, Matthyse S, Mendell NR (1993). Eye Tracking Dysfunction and Schizophrenia: A Critical Perspective VOL 19, NO. 3.

Levy DL, Holzman PS, Matthyse S, et Mendel NR. (1994) Eye Tracking and Schizophrenia: A Selective Review. *Schizophrenia Bulletin* Vol 20, NO. 1.

Levy DL, Lajonchere CM, Dorogusker B, Min D, Lee S, Tartaglino A, Lieberman JA, Mendell NR. (2000). Quantitative characterization of eye tracking dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*. 42:171–185.

Levy DL, O'Driscoll G, Matthyse S, Cook ST, Holzmana PS, Mendell NR. (2004) Antisaccade performance in biological relatives of schizophrenia patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*: 71 113–125.

Lobel E, Kahane P, Leonards U, Grosbras M, Lehericy S, Le Bihan D, Berthoz A. (2001). Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation. *J Neurosurg* 95, 804–815.

Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, et al. (2001). Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *NeuroImage*, 13 (5): 786–793.

- Luna B, Velanova K, Geier CF (2008). Development of eye-movement control. *Brain Cogn.* 68: (3) 293–308.
- Lynch JC, Graybiel AM, Lobeck LJ. (1985). The differential projection of two cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. *J Comp Neurol.* 235:241–54.
- Macavoy MG, Gottlieb JP, Bruce CJ. (1991). Smooth-pursuit eye movement representation in the primate frontal eye field. *Cereb Cortex* 1, 95–102.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. (2005) Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients. A Systematic Review. *Arch Gen Psychiatry*/vol 62.
- Matsue Y, Okuma T, Saito H, Aneha S, Ueno T, Chiba H, Matsuoka H. (1986). Saccadic eye movements in tracking, fixation and rest in schizophrenic and normal subjects. *Biol. Psychiatry* 21:382-389.
- Mazhari S, Price G, Dragovic M, Waters FA, Clissa P, Jablensky A. (2011). Revisiting the suitability of antisaccade performance as an endophenotype in schizophrenia. *Brain Cogn.* 77 223-230.
- McDowell JE, Clementz BA (1996). Ocular-motor delayed-response task performance among schizophrenia patients. *Neuropsychobiology* 34, 67–71.
- McDowell JE, Brenner CA, Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Clementz B. (2001). Ocular motor delayed-response task performance among patients with schizophrenia and their biological relatives. *Psychophysiology.* 38 153–156.
- McDowell JE, Brown GG, Paulus M, Martinez A, Stewart SE, Dubowitz DJ, and Braff DL. (2002). Neural Correlates of Refixation Saccades and Antisaccades in Normal and Schizophrenia Subjects *Biol Psychiatry.* 51:216–223.
- McGlashan TH, Miller TJ, and Wood SW. (2001) Pre-onset Detection and Intervention Research in Schizophrenia Psychoses: Current Estimates of Benefit and Risk. *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 27, No. 4.

McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. (2003). The “close-in” or ultra high-risk model: A safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull.* 29: 771–790.

McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. (2007). Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Med J Aust.* 1;187(7 Suppl):S40-2.

McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allot K, Berk M, Lavoie S, Pantelis C, Young A, Wood S, Hickie I. (2014). Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*, 13:211–223

Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ, Koutsouleris N, Yung AR, Stone JM, Phillips LJ, McGorry PD, Valli I, Velakoulis D, Woolley J, Pantelis C, McGuire P. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(5):489–495.

Meehl, P. E. (1989). Schizotaxia revisited. *Archives of General Psychiatry*, 46, 935-943.

Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman R and Davidson L. (1999). Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly*, 70:273-287.

Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, Gallinat J, Giedd J, Grayson DR, Heinrichs M, Kahn R, Krebs MO, Leboyer M, Lewis D, Marin O, Marin P, Meyer-Lindenberg A, McGorry P, McGuire P, Owen MJ, Patterson P, Sawa A, Spedding M, Uhlhaas P, Vaccarino F, Wahlestedt C, Weinberger D. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jul;15(7):485-515. doi: 10.1038/nrd.2016.28. Epub 2016 Mar 4. Review.

Miller TJ, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman R, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Marquez E, Tohen M, Breier A and McGlashan TH. (2003). The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine vs placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis: n. Baseline characteristics of the

"prodromal" sample. *Schizophrenia Research*, 61:19-30.

Missal M, Heinen SJ. (2004). Supplementary eye fields stimulation facilitates anticipatory pursuit. *J. Neurophysiol* 92, 1257–1262.

Mittal VA, Dean DJ, Bernard JA, Orr JM, Pelletier-Baldelli A, Carol EE, Gupta T, Turner J, Leopold DR, Robustelli BL, Millman ZB (2014) Neurological Soft Signs Predict Abnormal Cerebellar-Thalamic Tract Development and Negative Symptoms in Adolescents at High Risk for Psychosis: A Longitudinal Perspective. *Schizophr Bulletin* (40) 6:1204–1215.

Morgan CJ, Lenzenweger MF, Levy DL. (2015). Is Poor Antisaccade Performance in Healthy First-Degree Relatives of Schizophrenics an Artifact of Study Design? Poster presented at McLean Research Day. Belmont, Massachusetts. January 21.

Morrow MJ, Sharpe JA. (1995). Deficits of smooth-pursuit eye movement after unilateral frontal lobe lesions. *Ann Neurol* 37, 443–451.

Munoz DP, and Wurtz RH. (1992). Role of the rostral superior colliculus in active visual fixation and execution of express saccades. *Journal of Neurophysiology*, 67 (4): 1000-1002.

Munoz DP, and Wurtz RH. (1995). Saccadic related-activity in monkey superior colliculus I. Characteristics of burst and build-up cells. *Journal of Neurophysiology*, 73 (6): 2313-2333.

Munoz DP, and Schall JD. (1997). Concurrent distribution of saccade initiation in the Frontal Eye Field and Superior Colliculus. In HALL, W.C. & MOSCHOVAKIS, A. (Eds). *The Superior Colliculus*. NEW YORK: CRC Press, pp. 55-82.

Müri RM, Iba-Zizen MT, Derosier C, Cabanis EA, Pierrot-Deseilligny C. (1996) Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 445–448.

Müri RM, Vermersch AI, Rivaud S, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. (1997). Effects of single pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *J Neurophysiol* 76, 2102–2106.

Myles JB, Rossell SL, Phillipou A, Thomas E, Gurvich C. (2016). A systematic review of saccadic

eye movements across the schizophrenia continuum: Characterisation, pathophysiology and genetic associations. *Neurosci Biobehav Rev* 72, 278-300.

Nagao S, Kitamura T, Nakamura N, Hiramatsu T, Yamada J.(1997). Differences of the primate flocculus and ventral paraflocculus in the mossy and climbing fiber input organization. *J Comp Neurol* 382, 480–498.

Nambu A, Tokuno H, Takada M. (2002). Functional significance of the cortico/subthalamo/pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neurosci Res* 43, 111–117.

Newsome WT, Wurtz RH, Dürsteler MR, Mikami A. (1985). Deficits in visual motion processing following ibotenic acid lesions of the middle temporal visual area of the macaque monkey. *J Neurosci* 5, 825–840.

Nieman DH, Bour LJ, Linszen DH, Goede J, Koelman JHTM, Gersons BPR, Ongerboer de Visser BW. (2000). Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology* 54 (4), 866–871.

Nieman D, Becker H, Van de Fliert R, Plat N, Bour L, Koelman H, Klaassen M, Dingemans P, Niessen M, Linszen D. (2007). Antisaccade task performance in patients at ultra high risk for developing psychosis. *Schizophr. Res.* 95 54–60.

Nuding U, Kalla R, Muggleton NG, Buttner U, Walsh V, Glasauer S. (2009). TMS evidence for smooth pursuit gain control by the frontal eye fields. *Cereb. Cortex* 19, 1144–1150 10.1093/cercor/bhn162

Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy- Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T. (1994). Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS). Rationale, unique features, and training. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 849–859.

O’Driscoll GA, Wolff AL, Benkelfat C, et al. (2000). Functional neuroanatomy of smooth pursuit and predictive saccades. *Neuroreport* 11, 1335–1340.

O’Driscoll GA, Callahan BL. (2008). Smooth pursuit in schizophrenia: A meta-analytic review of research since 1993. *Brain Cogn.* 68: 359–370.

- Ogren MP, Mateer CA, Wyler AR. (1984) Alterations in visually related eye movements following left pulvinar damage in man. *Neuropsychologia* 22, 187–196.
- Ohtsuka K, Noda H.(1995) Discharge properties of Purkinje cells in the oculomotor vermis during visually guided saccades in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 74, 1828–1840.
- Olesen PJ, Macoveanu J, Tegner J, & Klingberg T. (2007). Brain activity related to working memory and distraction in children and adults. *Cerebral Cortex*, 17, 1047–1054.
- Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 1999;33(6):523–533
- Ono S, Das VE, Economides JR, Mustari MJ. (2005). Modeling of smooth pursuit-related neuronal responses in the DLPN and NRTP of the rhesus macaque. *J Neurophysiol* 93, 108–116.
- Oppetit A, Bourgin J, Martinez G, Kazes M, Mam-Lam-Fook C, Gaillard R, Olié J-P, Krebs MO. (2016). Early Intervention in the Real World. The C'JAAD: a French team for early intervention in psychosis in Paris. *Early Intervention in Psychiatry*. doi:10.1111/eip.12376
- Ouali A, Ramdane-Cherif R, Krebs MO. (2006). Data mining based Bayesian networks for best classification. *Computational Statics. and Data Analysis*. 51 1278-1292.
- Oyachi H, Ohtsuka K (1995). Transcranial magnetic stimulation of the posterior parietal cortex degrades accuracy of memory-guided saccades in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36, 1441–1449.
- Panouillères M. (2011). Contrôle du regard : mécanismes et substrats neuronaux de l'adaptation des mouvements oculaires saccadiques chez l'homme. *Médecine humaine et pathologie*. Université Claude Bernard - Lyon I.
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003; 361(9354): 281–288.
- Paus T. (1991). Two modes of central gaze fixation maintenance and oculomotor distractibility 257

schizophrenics. *Schizophr. Res.* 5:145–152.

Pedersen CB, Mortensen PB. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry.* Nov;58(11):1039-46.

Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman, JA. (2005). Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 162:1785–1804

Petit L, Clarke VP, Ingeholm J, Haxby JV. (1997). Dissociation of saccade-related and pursuit-related activation in human frontal eye fields as revealed by fMRI. *J Neurophysiol* 77, 3386–3390.

Petit L, Haxby JV. (1999) Functional anatomy of pursuit eye movements in humans as revealed by fMRI. *J Neurophysiol* 82, 463–471.

Picard HJ, Amado I, Bourdel MC, Landgraf S, Olié JP, Krebs MO (2009). Correlation between neurological soft signs and saccadic parameters in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psych.* 1533 (4):676-681.

Picazio S, Ponzio V, Koch G. (2016). Cerebellar Control on Prefrontal-Motor Connectivity During Movement Inhibition. *Cerebellum.* Dec;15(6):680-687.

Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, et al. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126, 1460–1473.

Pierrot-Deseilligny C, Milea D et Muri RM. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex (2004). *Curr Opin Neurol* 17:17–25. *Curr Opin Neurol* 17:17–25.

Ploner CJ, Rivaud-Pechoux S, Gaymard BM, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. (1999). Errors of memory-guided saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 82, 1086–1090.

Ploner CJ, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, et al. (2000). Lesions affecting the parahippocampal cortex yield spatial memory deficits in humans. *Cereb Cortex* 10, 1211–1216.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS et McNamara JO. (2005). *Neurosciences* (De Boeck Université, 3e édition ed.). Bruxelles: De Boeck & Larcier.

- Quinet J, Goffart L. (2015). Does the Brain Extrapolate the Position of a Transient Moving Target? *J Neurosci.* Aug 26;35(34):11780-90.
- Radant AD, Claypoole K, Wingerson DK, Cowley DS, Roy-Byrne PP. (1997). Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biol Psychiatry.* 42:797–805. [PubMed]
- Radant AD, Dobie DJ, Dorcas J, Calkins ME, Olincy A, Braff D L, Cadenhead KS, Freedman R, Green MF, Greenwood, TA, Gur RE, Gur RC, Light GA, Meichle SP, Millard SP, Mintz J, Nuechterlein JH, Keith H, Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Jeremy M, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang MT, Turetsky BI, Tsuang DW. (2010). Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from COGS study. *Psychophysiology.* 74 (5) 846-856.
- Radant AD, Millard SP, Braff DL, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Greenwood TA, Gur RE, Lazzeroni LC, Light GA, Meichle SP, Nuechterlein KH Olincy A Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Sugar CA, Tsuang MT, Turetsky BI, Tsuang DW (2015). Robust differences in antisaccade performance exist between COGS schizophrenia cases and controls regardless of recruitment strategies. *Schizophrenia Research* 163:47–52.
- Rado S. (1962). *Psychoanalysis of Behavior: The Collected Papers of Sandor Rado.* Vol 2. New York: Grune and Stratton.
- Rambold H, Churchland A, Selig Y, Jasmin L, Lisberger SG. (2002). Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR. *J Neurophysiol* 87, 912–924.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 10: 434-449 article in *Molecular Psychiatry*
- Reilly JL, Harris MSH, Keshavan MS et Sweeney JA (2005). Abnormalities in Visually Guided Saccades Suggest Corticofugal Dysregulation in Never-Treated Schizophrenia. *Biol Psychiatry*
- Reilly JL, Harris MSH, Khine TT, Keshavan MS, Sweeney JA. (2008). Reduced Attentional E&S9

agement Contributes to Deficits in Prefrontal Inhibitory Control in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 63(8): 776–783.

Reilly JL, Frankovich K, Hill S, Gershon ES, Keefe RS, Keshavan MS, Pearlson GD, Tamminga CA, Sweeney JA. (2014). Elevated antisaccade error rate as an intermediate phenotype for psychosis across diagnostic categories. *Schizophr. Bull.* 40 (5) 1011-1021.

Riecher-Rössler A, Gschwandtner U, Borgwardt S, Aston J, Pflüger M, Rössler W. (2006). Early detection and treatment of schizophrenia: how early? *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 113(s429):73–80. [PubMed]

Rivaud S, Müri RM, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C. (1994). Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res* 102, 110–120.

Robinson DL, Petersen SE. (1992). The pulvinar and visual salience. *Trends Neurosci* 15, 127–132.

Robinson, D.A. (1965). The mechanics of human smooth pursuit eye movement. *J. Physiol.* 180, 569-591.

Robinson, D.L., Goldberg, M.E., and Stanton, G.B. (1978). Parietal association in the primate: sensory mechanisms and behavioral modulations. *Journal of Neurophysiology*, 41 (4): 910–932.

Rosenthal D. (1970). *Genetic Theory and Abnormal Behavior*. New York, McGraw-Hill.

Ross DE, Ochs AL, Hill MR, Goldberg SC, Pandurangi AK, Winfrey CJ. (1988). Erratic eye tracking in schizophrenic patients as revealed by high-resolution techniques. *Biol Psychiatry*. Oct;24(6):675-88.

Ross DE, Thaker GK, Holcomb HH, Cascella NG, Medoff DR, Tamminga CA. (1995). Abnormal smooth pursuit eye movements in schizophrenic patients are associated with cerebral glucose metabolism in oculomotor regions. *Psychiatry Res.* 58:53–67.

Ross DE, Thaker GK, Buchanan RW, Lahti AC, Medoff D, Bartko JJ, Moran M, Hartley J. (1996). Association of abnormal smooth pursuit eye movements with the deficit syndrome in schizophrenic patients. *A.J. Psychiatry* 153:1158-1165.

Ross DE, Thaker GK, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Lahti AC, Medoff D, Bartko JJ, Goodman J, Tien A. (1997). Eye tracking disorder in schizophrenia is characterized by specific ocular motor defects and is associated with the deficit syndrome. *Biol. Psychiatry* 42:781–796.

Russo GS, Bruce CJ. (2000). Supplementary eye field: representation of saccades and relationship between neural response fields and elicited eye movements. *J Neurophysiol* 84, 2605–2621.

Rybakowski, J.K., Borkowska, A. (2002). Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 54: 105–110.

Sakai K, Rowe JB, Passingham RE. (2002). Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci* 5, 479–483.

Sakata H, Shibutani H, and Kawano K. (1980). Spatial properties of visual fixation neurons in posterior parietal association cortex of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 43 (6): 1654-1672.

Salman MS, Sharpe JA, Lillakas L, Dennis M, Steinbach MJ. (2006). Smooth pursuit eye movements in children. *Experimental Brain Research*;169:139–143.

Sato H, Noda H. (1992). Saccadic dysmetria induced by transient functional decortication of the cerebellar vermis. *Exp Brain Res* 88, 455–458.

Schall JD, Morel A, Kaas JH (1993) Topography of supplementary eye field afferents to frontal eye field in macaque: implications for mapping between saccade coordinate systems. *Vis Neurosci* 10:385– 393.

Schlag-Rey M, Schlag J.(1984) Visuomotor functions of central thalamus in monkey. I. Unit activity related to spontaneous eye movements. *J Neurophysiol* 51, 1149–1174.

Schroder, J., R. Niethammer, et al. (1991). "Neurological soft signs in schizophrenia." *Schizophr Res* 6(1): 25-30.

Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, et al. (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen*

Psychiatry; 67:578–588.

Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, Hoyt WF. (1976). Disorders in cerebellar ocular motor control. I. Saccadic over- shoot dysmetria, an oculographic, control system and clinico- anatomic analysis. *Brain* 99, 497–508.

Selten JP, Veen N, Feller W, Blom JD, Schols D, Camoenië W, Oolders J, van der Velden M, Hoek HW, Rivero VM, van der Graaf Y, Kahn R. (2001). Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to The Netherlands. *Br J Psychiatry*. Apr;178:367-72.

Shimozaki SS, Hayhoe MM, Zelinsky GJ, et al. (2003). Effect of parietal lobe lesions on saccade targeting and spa- tial memory in a naturalistic visual search task. *Neuropsychologia* 41, 1365–1386.

Shinmei Y, Yamanobe T, Fukushima J, Fukushima K. (2002). Purkinje cells of the cerebellar dorsal vermis: simple spike activity during pursuit and passive whole-body rotation. *J Neurophysiol* 87, 1836–1849.

Shipp S, de Jong BM, Zihl J, Frackowiak RSJ, Zeki S. (1994). The brain activity related to residual motion vision in a patient with bilateral lesions of V5. *Brain* 117, 1023–1038.

Simpson GM, Angus JWS. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 212, 11–19.

Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, Radue EW, McGuire PK, Riecher-Rössler A, Borgwardt SJ. Neuroimaging predictors of transition to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34(8):1207–1222.

Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Mantas, A., Kattoulas, E., Stefanis, N. C., Constantinidis, T. S., et al. (2007). Smooth pursuit eye movements in 1,087 men: Effects of schizotypy, anxiety, and depression. *Experimental Brain Research*, 179, 397–408.

Stanton GB, Goldberg ME, Bruce CJ.(1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey: I. Subcortical pathways and topography of striatal and thalamic terminal fields. *J Comp Neurol* 271,

473–492.

Stanton GB, Goldberg ME, Bruce CJ (1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey: II. Topography of terminal fields in midbrain and pons. *J Comp Neurol* 271, 493–506.

Stoppiglia, G. Dreyfus, R. Dubois, and Y. Oussar. (2003). Ranking a random feature for variable and feature selection. *JMLR*, 3:1399–1414.

Suzuki DA, Keller EL.(1988). The role of the posterior ver- mis of monkey cerebellum in smooth-pursuit eye movement control. I. Eye and head movement related activity. *J Neurophysiol* 59, 1–18.

Suzuki DA, Yamada T, Hoedema R, Yee RD. (1999). Smooth-pursuit eye-movement deficits with chemical lesions in macaque nucleus reticularis tegmenti pontis. *J Neurophysiol* 82, 1178–1186.

Sweeney JA, Luna B, Haas GL, Keshavan MS, Mann JJ, Thase ME. Pursuit tracking impairments in schizophrenia and mood disorders: step-ramp studies with unmedicated patients. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 1;46(5):671-80.

Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. (1998). Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol* 80, 1911–1930.

Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. (2000). Effects of lesions of the oculomotor cerebellar vermis on eye movements in primate: smooth pursuit. *J Neurophysiol* 83, 2047–2062.

Tanaka K, Fukushima K. (1998). Neuronal responses related to smooth pursuit eye movements in the periarculate cortical area of monkeys. *J Neurophysiol*. 80:28–47.

Tanaka M, Lisberger SG. (2002). Role of arcuate frontal cortex of monkeys in smooth pursuit eye movements. I. Basic response properties to retinal image motion and position. *J Neurophysiol* 87, 2684–2699.

Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, et al. (1998). Visualization of the information flow through human oculomotor cortical regions by transcranial magnetic stimula- tion. *J Neurophysiol* 80, 936–946.

Thaker GK, Ross DE, Buchanan RW, Adami HM, Medoff DR. Smooth pursuit eye movements to extra-retinal motion signals: deficits in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999 Nov;87:263

29;88(3):209-19.

Thurston SE, Leigh RJ, Crawford T, Thompson A, Kennard C. (1988). Two distinct deficits of visual tracking caused by unilateral lesions of cerebral cortex in humans. *Ann Neurol* 23, 266–273.

Tusa RJ, Ungerleider L.(1988). Fiber pathways of cortical areas mediating smooth pursuit eye movements in monkeys. *Ann Neurol* 23, 174–183.

Umeno MM, Goldberg ME. (2001). Spatial processing in the monkey frontal eye field. II. Memory responses. *J. Neurophysiol* 86, 2344–2352.

Van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. (2004). Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry*. Dec;161(12):2312-4

Van Tricht MJ, Nieman DH, Bour LJ, Boerée T, Koelman JH, de Haan L, Linszen DH. (2010). Increased saccadic rate during smooth pursuit eye movements in patients at Ultra High Risk for developing a psychosis. *Brain and Cogn*. 73:215–221.

Venkatasubramanian G, Jayakumar PN, Gangadhar BN, Keshavan MS. (2008). Neuroanatomical correlates of neurological soft signs in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Psychiatry Res*. Dec 30;164(3):215-22

Ventura, Green, Shaner & Liberman (1993) Training and quality assurance with the brief psychiatric rating scale: “The drift buster” *International Journal of Methods in Psychiatric Research*.

Voogd J, Barmack NH. Oculomotor cerebellum. In Büttner-Ennever JA (ed) (2006). *Neuroanatomy of the Oculomotor System*. *Prog Brain Res* 151, 231–268.

Weiler MA, Thaker GK, Lahti AC, Tamminga CA. Ketamine effects on eye movements. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Dec;23(6):645-53.

Weinberger DR. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. Jul;44(7):660-9.

Westheimer G, Blair SM. (1973). Oculomotor defects in cerebellectomized monkeys. *Invest Ophthalmol* 12, 618–621, 1973.

- Westheimer G, Blair SM. (1974). Functional organization of primate oculomotor system revealed by cerebellectomy. *Exp Brain Res* 21, 463–472, 1974.
- Wyder MT, Massoglia DP, Stanford TR. (2003). Quantitative assessment of the timing and tuning of visual-related, saccade-related, and delay period activity in primate central thalamus. *J Neurophysiol* 90, 2029–2052.
- Yücel M, Wood SJ, Phillips LJ, Stuart GW, Smith DJ, Yung A, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C. Morphology of the anterior cingulate cortex in young men at ultra-high risk of developing a psychotic illness. *Br J Psychiatry*. 2003; 182:518–524.
- Zhao Q, Li Z, Huang J, Yan, Dazzan P, Pantelis C, Cheung EFC, Lui SSY, Chan RCK. (2014). Neurological Soft Signs Are Not “Soft” in Brain Structure and Functional Networks: Evidence From ALE Meta-Analysis. *Schizophr Bull*. May; 40(3): 626–641.
- Zhou SY, Suzuki M, Hagino H, et al. (2005). Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Res*;139:127–139.
- Zhou X, Qi XL. (2016). Constantinidis C Distinct Roles of the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices in Response Inhibition Volume 14, Issue 12, p2765–2773.
- Zubin, J. and Spring, B. (1977) Vulnerability: A New View on Schizophrenia *Journal of Abnormal Psychology* 86, 103-126.