

Apport des dispositifs de restauration de la vision et de la résolution temporelle

Mylène Poujade

▶ To cite this version:

Mylène Poujade. Apport des dispositifs de restauration de la vision et de la résolution temporelle. Neurosciences. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT: 2019SORUS319. tel-03001256

HAL Id: tel-03001256 https://theses.hal.science/tel-03001256

Submitted on 12 Nov 2020

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.









THÈSE DE DOCTORAT DE SORBONNE UNIVERSITÉ

Spécialité : Neurosciences

École doctorale : Sciences mécaniques, acoustique, électronique et robotique

réalisée

à l'Institut de la Vision sous la direction de Ryad BENOSMAN

présentée par

Mylène POUJADE

pour obtenir le grade de DOCTEUR DE SORBONNE UNIVERSITÉ

Sujet de la thèse :

Apport des dispositifs de restauration de la vision et de la résolution temporelle

soutenue le 25 septembre 2019

devant le jury composé de

M.	Benoit COTTEREAU	Rapporteur
M.	Laurent PERRINET	Rapporteur

M. Mohamed CHETOUANI Examinateur

M. Ryad BENOSMAN Directeur de thèse

RÉSUMÉ

Aider les personnes atteintes de déficience visuelle représente un défi socio-économique conséquent. Cette thèse s'intéresse aux personnes atteintes de rétinite pigmentaire qui est la cause de cécité la plus fréquente pour la population d'âge intermédiaire des pays développés. C'est une maladie neurodégénérative héréditaire de la rétine lors de laquelle les photorécepteurs perdent progressivement leur fonctionnalité, entraînant la cécité. Pour pallier au manque de traitement, des technologies restaurant la vision par l'intermédiaire des cellules de la rétine restées fonctionnelles ont vu le jour. Parmi elles, les neuroprothèses visuelles et la thérapie optogénétique qui sont les seules solutions restaurant la vision quelle que soit la cause de la maladie. La première consiste en l'activation du système visuel via des décharges électriques produites par des électrodes implantées. La seconde repose sur la transfection d'une protéine photo-activable dans les cellules restantes de la rétine pour réactiver la voie de phototransduction naturelle. Dans les deux cas, l'information de l'environnement est capturée par une caméra puis traitée pour être transformée en signaux électriques ou lumineux qui activent, respectivement, les électrodes et la protéine photo-activable.

La limitation majeure de ces dispositifs est la résolution spatiale qu'ils proposent. Les systèmes de restauration de la vision que nous étudions - la neuroprothèse visuelle IRIS I développée par Pixium Vision et la thérapie optogénétique de Gensigth Biologics - se distinguent des autres stratégies de restauration de la vision par l'utilisation d'une caméra et d'un projecteur permettant une acquisition et une stimulation visuelle à haute fréquence temporelle. Or, l'augmentation de la résolution temporelle mène à une stimulation plus naturelle pouvant alors compenser la résolution spatiale limitée de ces dispositifs. Notre étude a pour but d'évaluer l'apport de la vision restaurée de ces deux dispositifs et de caractériser l'intérêt d'une stimulation à forte résolution temporelle. Pour cela, nous avons demandé à des sujets sains, portant des lunettes de stimulation simulant la vision restaurée des systèmes, de réaliser des tâches quotidiennes pour lesquelles les personnes atteintes de cécité rencontrent des difficultés (identification et discrimination de formes, lettres, visages, saisie d'objet, locomotion). Nous avons étudié leurs performances lors de ces tâches dans deux conditions de résolution temporelle (60 Hz et 1440 Hz) et différentes conditions de qualité de restauration de la vision (importance de la déformation des phosphènes / taux de transfection). Nous constatons que les deux dispositifs étudiés permettent la réalisation des tâches proposées,

avec une plus grande facilité pour les patients traités par thérapie optogénétique. Les patients atteints de cécité pourraient alors recouvrir une autonomie dans la réalisation de tâches quotidiennes. Nous montrons également que la qualité de la stimulation influence seulement les performances des tâches nécessitant une précision et une acuité relativement bonne, comme la discrimination de visage ou d'optotype, contrairement à la saisie d'objet et la locomotion qui sont des tâches nécessitant des informations sur l'environnement plus grossières. La réalisation de ces tâches n'a pas été facilitée avec l'augmentation de la résolution temporelle.

La littérature témoigne d'une amélioration de la qualité de la perception visuelle avec l'augmentation de la résolution temporelle. Nous avons alors mis en place une étude paramétrique de la fréquence temporelle dans le but d'approfondir les résultats précédemment obtenus. Pour cela, nous avons élaboré une tâche de discrimination de direction d'un mouvement de points cohérents se déplaçant à trois vitesses différentes. En comparaison avec la condition 60 Hz, et pour toutes les autres fréquences étudiées (jusqu'à 1440 Hz), nous identifions une augmentation du taux de réussite à vitesse élevée (109°/s) ainsi qu'une réduction des temps de réaction à vitesse élevée (381 ms en moyenne) et du pic de la distribution des temps de réaction à vitesse moyenne (36°/s). La résolution temporelle, à partir de 120 Hz, facilite alors la détection de la direction de mouvement à vitesse moyenne et élevée.

Au vu de ces résultats, les vitesses de déplacement des scènes visuelles de notre précédente expérience étaient trop faibles pour que la résolution temporelle améliore la perception de la vision restaurée.

La neuroprothèse IRIS I et l'optothérapie de Gensight Biologics permettraient donc aux patients atteints de cécité suite à l'évolution de la rétinite pigmentaire de recouvrer une vision utile au quotidien qui promet encore de s'améliorer avec l'émergence de nouvelles technologies.

Mots-clés : neuroprothèses visuelles, implant rétinien, thérapie optogénétique, vision prothétique simulée, résolution temporelle, résolution spatiale, rétinite pigmentaire

ABSTRACT

Helping people with visual impairments is a significant socio-economic challenge. Retinitis Pigmentosa, one of the main causes of blindness among middle-age persons of developped contries, is an inherited retinal degenerative disease characterised by a gradual loss of photoreceptor function, ultimately leading to blindness. To compensate for the lack of a treatment, vision restoration techniques focusing on the remaining retinal cells have been developed. Among them, visual neuroprostheses and optogenetic therapy which are the only technologies restoring vision regardless of the cause of the disease. The first involves the activation of the visual system via electrical stimulation produced by implanted electrodes. The second relies on the transfection of a vector containing a photoactivable protein into the cells of the retina to reactivate the natural phototransduction pathway allowing vision. In both cases, the environmental information is captured by a camera and processed into electrical or luminous signals interpreted by the electrodes or the photoactivable protein respectively.

The major limitation of these devices is their spatial resolution. The ones we study - the visual neuroprosthesis IRIS I developed by Pixium vision and Gensight Biologics' optogenetic therapy - are distinguishable by the camera and the projector they use. It allows the visual information to be captured and then stimuled with a high temporal resolution. Increasing the temporal resolution leads to a more natural vision, and should overcome the low spatial resolution inherent to these techniques. Our study aims to evaluate the contribution to both these two restoration techniques and the temporal resolution, towards usefull vision. To do so, healthy subjects wearing goggles simulating vision arising from the vision restoration techniques were asked to perform everyday tasks that are particularly difficult for people with blindness (identification and discrimination of forms, letters, faces, object grasping, locomotion). In order to understand the impact of temporal resolution on vision restoration, each task was carried out under two conditions: a 60Hz and a 1440Hz display refresh rate. Task performance was measured through the efficacy of vision restoration (phosphene deformation / transfection rate). We found that the two devices studied allow the proposed tasks to be carried out, with greater ease for patients who would be treated with optogenetic therapy. Patients with blindness could then regain autonomy in performing daily tasks. We also show that the quality of stimulation only influences tasks requiring relatively good precision and sharpness, such as face or optotype discrimination, unlike object grasping and locomotion. We have not identified any facilitation in the accomplishment of these tasks through increased temporal resolution because of experimental conditions.

According to the literature, an improvement in visual perception should accompany the increase in temporal resolution. As such, we set up a parametric study of the temporal frequency to understand the absence of its influence in our previous study through a task of directional discrimination of a movement of coherent moving dots at three different speeds. Compared to the 60 Hz condition, for all other frequencies studied (up to 1440 Hz), we identify an increase in the success rate at high speed (109 °/s) as well as an decrease reaction times at high speed (average : 381 ms) and peak distribution freaction times at medium speed (36 °/s). From 120 Hz, the temporal resolution facilitates the detection of the direction of motion at medium and high speed. Based on these results, displacement's speeds of the visual scenes from our previous experiment were too low for temporal resolution to improve the perception of restored vision.

The IRIS I neuroprosthesis and the optotherapy of Gensight Biologics would therefore allow patients with blindness following the evolution of retinitis pigmentaire to regain a useful vision for daily life that promises to improve with the emergence of new technologies.

Key words: visual neuroprosthesis, retinal implant, optogenetic therapy, simulated prosthetic vision, temporal resolution, spatial resolution, retinitis pigmentosa

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Ryad Benosman, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse avec une grande autonomie. J'ai pu confirmer mon goût pour la recherche et participer à un projet passionnant.

Un grand merci à mes rapporteurs, Benoit Cottereau et Laurent Perrinet, pour avoir pris le temps de s'intéresser à mon travail. Merci à Mohamed Chetouani d'avoir accepté de présider mon jury.

Je remercie Pixium Vision et Gensight Biologics pour l'accès à leur technologie m'ayant permis de réaliser ce travail. Je remercie également BPI France pour leur financement. Merci à Streetlab pour la mise à disposition de leur locaux et le travail que nous avons réalisé ensemble.

Je remercie également tous les membres de mon équipe qui ont su créer une ambiance des plus sympathique. Je remercie personnellement Siohoi Ieng pour sa relecture du manuscrit et Alexandre pour ton aide technique précieuse. J'adresse un remerciement tout particulier à Suzon pour avoir écouté l'océan de remarques et de questions auxquelles j'avais déjà les réponses, pour le partage de nos péripéties, sans oublier les points tricot (très) fréquents.

Je remercie grandement mes parents pour leur soutien psychologique et matériel sans qui toutes ces années d'étude n'auraient pas été possibles. Merci à ma mère pour la relecture de ce manuscrit. Je remercie mes grands-parents et ma soeur pour m'avoir encouragée sans faille.

Je remercie mes amies, vous avez toujours été présentes pour m'écouter comme pour me faire momentanément oublier ce projet de longue haleine.

Enfin, je te remercie, Jérémie, pour avoir cru en moi et m'avoir soutenue chaque jour, d'autant plus durant ces derniers mois.

Acronymes

CBR cellules bipolaires rétiniennes.

CGR cellules ganglionnaires rétiniennes.

CV champ visuel.

ERG électrorétinogramme.

NGL noyaux géniculés latéraux.

PR photorécepteurs.

PV prothèses visuelles.

RDK random dot kinetogramme.

RP rétinite pigmentaire.

SV système visuel.

TCO Tomographie en Cohérence Optique.

Table des matières

R]	ÉSUN	1É		1
A]	BSTR	ACT		3
R]	EME	RCIEM	ENTS	5
IN	ITRO	DUCTI	ON	13
			e visuelle	13
			l'aide au personnes mal-voyantes	14
	-		ue et plan du manuscrit	15
1	LES	ТЕСН	NIQUES DE RESTAURATION VISUELLE	17
	1.1		STEME VISUEL HUMAIN	17
		1.1.1	L'oeil	17
		1.1.2	La voie rétino-géniculo-corticale	19
		1.1.3	Le cortex visuel	20
	1.2	LA RÉ	ÉTINITE PIGMENTAIRE	22
		1.2.1	Classification	22
		1.2.2	Physiopathologie	22
		1.2.3	Description clinique et handicaps	22
		1.2.4	Aides pour vivre avec la maladie	24
			1.2.4.1 Solutions d'accompagnement	24
			1.2.4.2 Temporisation de la maladie et restauration visuelle	25
	1.3		ROTHÈSES VISUELLES	28
		1.3.1	La naissance des prothèses visuelles	28
		1.3.2	Architecture commune et site d'implantation des prothèses visuelles	28
			1.3.2.1 Architecture commune	28
			1.3.2.2 Les différents sites d'implantation	29
		1.3.3	Caractéristiques individuelles et résultats en essai clinique des prothèses	
			visuelles rétiniennes	33
			1.3.3.1 Prothèses épirétiniennes	33
			1.3.3.2 Prothèses sous-rétiniennes	37
			1.3.3.3 Prothèses suprachoroïdales	38
		1.3.4	Les défis de la PV : entre contraintes techniques et biologiques	39
			1.3.4.1 Capture, traitement et transmission de l'information visuelle	39

			1.3.4.2 Électrodes de stimulation, acuité et CV 40
			1.3.4.3 Technique chirurgicale, acceptabilité et évaluation des facultés
			visuelles
	1.4	LA TH	IÉRAPIE OPTOGENETIQUE
		1.4.1	L'optogénétique : compréhension générale
		1.4.2	Les opsines en optogénétique
			1.4.2.1 Les opsines animales
			1.4.2.2 Les opsines microbiennes
		1.4.3	Limites de l'optogénétique et pistes de réflexion
			1.4.3.1 Entre sensibilité lumineuse et phototoxicité cellulaire 48
			1.4.3.2 Optimisation de la lumière stimulée
			1.4.3.3 Vers les essais cliniques
	1.5	LA RÉ	SOLUTION TEMPORELLE DE STIMULATION
2			L'APPORT EN VISION UTILE DES SYSTÈMES DE RESTAURATION
	DE	LA VIS	
	2.1	-	itif de stimulation
	2.2	Modèle	es de simulation de la vision restaurée
		2.2.1	Modélisation des phosphènes
		2.2.2	Modélisation de la thérapie optogénétique
	2.3		pants et déroulement de l'étude
	2.4	Étude	de l'apport en vision utile des stratégies de restauration de la vision et de
			aramètres optimaux
		2.4.1	Tâches de reconnaissance d'éléments
			2.4.1.1 Discrimination de formes
			2.4.1.1.1 Protocole
			2.4.1.1.2 Résultats
			2.4.1.2 Reconnaissance de lettres
			2.4.1.2.1 Protocole
			2.4.1.2.2 Résultats
			2.4.1.3 Discrimination de genre de visages
			2.4.1.3.1 Protocole
			2.4.1.3.2 Résultats
		2.4.2	Tâche de saisie d'objets
			2.4.2.1 Protocole
			2.4.2.2 Traitement des données
			2.4.2.3 Résultats
		2.4.3	Tâches de locomotion
			2.4.3.1 Protocole général aux tâches de locomotion
			2.4.3.1.1 Déroulement des séances
			2.4.3.1.2 Traitement des données
			2.4.3.2 Tâche de suivi de lignes
			2.4.3.2.1 Protocole de suivi de lignes
			2.4.3.2.2 Résultats - Suivi de lignes droites
			2.4.3.2.3 Résultats - Suivi de lignes avec angle à 90° 79

		2.4.3.3 Tâche de franchissement de porte	81
		2.4.3.3.1 Protocole	81
		2.4.3.3.2 Résultats	83
	2.5	Discussion	88
	2.6	Conclusion	92
3	ÉTU	DE PARAMÉTRIQUE DE LA RÉSOLUTION TEMPORELLE	94
	3.1	Dispositif de stimulation	95
	3.2	Génération des stimuli	95
	3.3	Déroulement de l'expérience	96
		3.3.1 Variables enregistrées et analyses	97
	3.4	Résultats	99
		3.4.1 Taux de bonnes réponses	99
		3.4.2 Temps de réaction	100
		3.4.2.1 Médiane des temps de réaction	100
		3.4.2.2 Paramètres du modèle de distribution des temps de réaction	101
	3.5	Discussion	104
	3.6	Conclusion	106
4	DIS	CUSSION	108
A	Étuc	le de l'apport en vision utile des systèmes de restauration de la vision	130
	A.1	Ratios moyens des paramètres de marche par condition	130
		A.1.1 Suivie de lignes droites	130
		A.1.2 Suivie de ligne avec angle à 90°	131
		A.1.3 Franchissement de portes	133
	A.2	Médianes des sujets pour chaque paramètre du mouvement de préhension étudié	134
В	Ana	lyse paramétrique de la résolution temporelle	138
	B.1	Dispositif de stimulation	139
	B.2	Tables d'ANOVA	140
	B.3	Temps de réaction par sujet	141
	B.4	Distributions des temps de réaction tous sujets confondus et leur modélisation	144

INTRODUCTION

Les personnes atteintes de déficience visuelle représentent une importante partie des soins dans les pays développés. A travers le monde, 1.3 milliard de personnes en souffriraient, dont 82% âgées de plus de 50 ans. Ce chiffre augmente d'autant plus avec la croissance démographique et le vieillissement de la population.

La déficience visuelle

Une déficience visuelle est diagnostiquée en fonction de l'acuité visuelle et du champ visuel (CV) résiduel. L'acuité visuelle est mesurée grâce à de petites figures ou de petits caractères nommés "optotypes". On mesure alors la capacité à discerner, à la plus grande distance possible, ces optotypes à différentes tailles. La valeur de l'acuité visuelle peut être une fraction dont le numérateur définit la distance à laquelle la personne testant sa vue voit l'optotype et le dénominateur la distance à laquelle une personne non déficiente verrait le même optotype. Cette fraction est difficile à manipuler en termes de statistiques, l'acuité peut alors être mesurée en logMAR. Le MAR correspond à l'angle minimum où l'on perçoit deux sources lumineuses de façon distincte. Le log de cet angle est utilisé de manière à ce que le même gain d'acuité soit observé entre deux tailles d'optotypes comme c'est le cas lorsque l'acuité est présentée sous forme de fraction. Une personne est déclarée atteinte de cécité lorsque son acuité est inférieure à 3/60 soit 1.3 logMar avec sa vue corrigée et un CV inférieur à 10°.

Les causes principales de déficience visuelle fluctuent selon les pays et les niveaux de revenu. En effet, 90% de la population des pays à faible revenu est déficiente visuellement car les pathologies représentant les principales causes de déficience dans les pays moins développés, comme la cataracte, sont très bien soignées dans des pays aux revenus plus élevés. Pour ces pays, les principales causes de déficience visuelle sont plutôt la rétinopathie diabétique, le glaucome, la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou la rétinite pigmentaire. Cette dernière représente la plus fréquente cause de cécité pour la population d'âge intermédiaire des pays développés.

L'organisation mondiale de la santé estime que 80% des déficiences mondiales sont évitables car elles peuvent être corrigées dans le cas des erreurs de réfraction, ou soignées par une opération

quand il s'agit de troubles comme la cataracte. Une rééducation de la vue est également possible lors de pathologies non réversibles. Cependant, l'inégalité de l'accès aux soins et le manque de prévention rend difficile la réduction de ces cas évitables dans les parties du monde les moins développées. Il est pourtant important que les personnes atteintes de cécité soient soignées et accompagnées. En effet, rencontrant des difficultés à trouver un emploi et à participer à la vie en communauté d'une façon générale, elles peuvent se replier sur elles-mêmes alors que l'isolement accentue la dépendance déjà élevée de ces personnes qui ont des difficultés dans des tâches quotidiennes (lire, écrire, se déplacer, localiser, identifier et saisir des objets). Les implications physiques, émotionnelles et sociales sont importantes lors d'une perte de vision.

Les aides aux personnes mal-voyantes

Des actions ont été entreprises pour aider les personnes atteintes de déficience visuelle dans leurs gestes quotidiens afin qu'elles puissent conserver une certaine autonomie. Ces démarches consistent à rendre accessible les lieux publics et les bâtiments par des aménagements de l'espace et une mise en place de signalétique via des pictogrammes ou des indications auditives. Des structures médico-sociales et des établissements spécialisés existent également pour apporter aux enfants aveugles un environnement aménagé pour qu'ils puissent avoir accès à la même éducation. Ce type d'établissement existe aussi pour une personne adulte voulant avoir accès à une formation. En effet, l'inclusion sociale d'une personne aveugle passe bien souvent par une activité professionnelle. Pour que cela soit possible, des efforts sont réalisés pour adapter l'ergonomie des postes de travail.

Au quotidien, les personnes aveugles sont également aidées par l'utilisation de la canne ou le braille mais également grâce aux nouvelles technologies. Avec l'avancée de l'informatique et de dispositifs portables, l'affichage des écrans de portables, tablettes et ordinateurs peuvent maintenant s'adapter aux capacités visuelles de l'utilisateur. Des applications pour faciliter les gestes quotidiens sont également développées. Tous ces dispositifs permettent alors de communiquer des informations sur l'environnement en exploitant la vision résiduelle pour la plupart de ces solutions, ou par le biais d'une autre modalité sensorielle.

C'est aussi le cas de certains systèmes qui exploitent une autre modalité sensorielle pour donner une nouvelle forme de vision aux patients : ce sont les systèmes de substitution à la vision. L'information visuelle de l'environnement est enregistrée puis restituée par l'intermédiaire d'une stimulation d'une autre modalité, principalement tactile ou auditive. Le premier de ces systèmes à voir le jour est celui de Bach-y-Rita qui transforme les informations visuelles en stimulations tactiles appliquées dans le dos des personnes aveugles [14]. Ce genre de système a ensuite été étudié sur plusieurs zones du corps mais ils nécessitent une très grande période d'apprentissage pour des

tâches simples [15, 230]. Il en est de même pour les systèmes utilisant l'audition comme biais de substitution sensorielle [45, 13]

Des équipes de recherche travaillent également pour développer des systèmes restaurant la vision plutôt que de la substituer. Ce sont les neuroprothèses visuelles, et plus récemment, la thérapie optogénétique. Dans le premier cas, l'information de la scène visuelle est restituée via la stimulation électrique du système visuel, dans le second cas, les cellules de la rétine du patient sont transfectées pour permettre l'insertion d'un gène qui produit une protéine permettant la cascade de phototransduction et donc la restauration de la vision.

Problématique et plan du manuscrit

Dans le but de restaurer la vision des patients atteints de rétinite pigmentaire (RP), quelle que soit la cause de la maladie, nous nous sommes intéressés aux seules technologies le permettant que sont les neuroprothèses visuelles et la thérapie optogénétique. Pixium Vision pour les neuroprothèses visuelles et Gensight Biologics pour la thérapie optogénétique ont développé des dispositifs qui diffèrent de ceux proposés jusqu'ici par la technologie captant et restituant les informations visuelles de l'environnement. Le propos de ma thèse est d'évaluer l'apport en vision qu'offre ces deux technologies grâce à une simulation de la vision restaurée chez le sujet sain dans le cadre de tâches rencontrées quotidiennement. Dans un second temps, pour pallier à la résolution spatiale limitée de ces technologies, nous proposons d'augmenter la résolution temporelle afin de procurer une vision restaurée plus réaliste, et d'en évaluer l'effet par l'évaluation de la capacité à réaliser les tâches proposées.

Le chapitre 1 de ce manuscrit présente la structure et les fonctions du système visuel puis le domaine des prothèses visuelles et de la thérapie par optogénétique. Ces deux techniques sont décrites depuis la naissance de leur conception jusqu'à leur évolution au jour présent d'un point de vue technique et de fonctions visuelles restituées. Les limites rencontrées et les pistes de réflexion pour les surmonter seront abordées. Ce chapitre se clôture par un état de l'art de la résolution temporelle de la stimulation visuelle et son influence sur notre perception, ainsi que sur la façon qu'a notre cerveau de traiter l'information visuelle. Le chapitre 2 consiste en l'évaluation des performances que peuvent espérer les patients atteints de RP suite à une implantation de prothèse visuelle ou une thérapie optogénétique lors de tâches quotidiennes. Ces performances sont évaluées selon la fréquence temporelle et la qualité de la restauration de la vision. Le chapitre 3 se concentre sur une étude paramétrique de l'influence de la fréquence d'échantillonage de la source d'informations visuelles de façon à approfondir les résultats présentés au chapitre 2. Le chapitre 4 reprend et discute les résultats obtenus lors de ces 2 études complémentaires. Il commentera les limites et les promesses des technologies étudiées.

Chapitre 1

LES TECHNIQUES DE RESTAURATION VISUELLE

1.1 LE SYSTEME VISUEL HUMAIN

Le système visuel (SV) humain capture les informations visuelles grâce à la lumière de l'environnement qui entre dans l'oeil. Celles-ci vont être transformées en signaux électriques qui seront traités tout au long des voies visuelles.

1.1.1 L'oeil

Le globe oculaire Le globe oculaire (Fig 1.1) est la partie du SV par laquelle entre la lumière. La partie antérieure de l'oeil est la cornée, une couche de cellules perméables à la lumière car transparente. La lumière traverse l'oeil par la pupille dont le diamètre est contrôlé par l'iris, un diaphragme pouvant ainsi réguler la quantité de lumière qui atteint les couches plus profondes de l'oeil. La lumière rencontre ensuite le cristallin, une lentille permettant de renvoyer une image nette sur la rétine puis traverse le corps vitré. Le corps vitré est une substance gélatineuse, elle aussi transparente remplissant le globe oculaire laissant passer la lumière jusqu'à la rétine qui tapisse le fond de l'oeil.

Les cellules de la rétine La rétine est composée de trois couches de cellules communicantes (Fig 1.2). La première est composée de cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) dont les axones se rassemblent au niveau de la papille optique pour former le nerf optique communiquant avec le reste du SV. La deuxième couche de cellules est composée des cellules bipolaires rétiniennes (CBR). Ces deux couches de cellules sont transparentes, laissant la lumière s'infiltrer jusqu'à la couche de cellules la plus profonde constituée de photorécepteurs (PR), les cellules sensibles à la lumière de

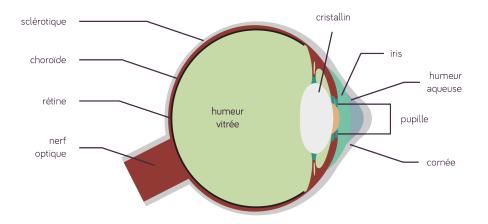


FIGURE 1.1 – Schéma de l'anatomie de l'oeil humain (Source : https ://www.schoolmouv.fr/cours/la-perception-visuelle/fiche-de-cours)

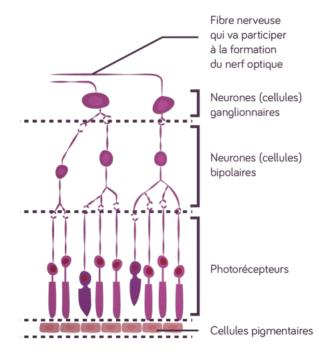


FIGURE 1.2 – Schéma simplifié de l'organisation des couches de la rétine (Source : https://www.schoolmouv.fr/cours/laperception-visuelle/fiche-de-cours)

notre SV.

Les PR sont de deux types, possédant des fonctionnalités différentes. Les cônes, concentrés dans la région centrale de la rétine, permettent la vision de jour et des couleurs. Leur densité contribue à une forte acuité. Les bâtonnets, eux, sont prédominants en périphérie de la rétine et permettent la vision de nuit, ne rendant possible qu'une faible acuité. En effet, nous retrouvons une plus grande

convergence des bâtonnets que des cônes dans la signalisation de la rétine. Les PR sont des cellules photosensibles grâce à une protéine membranaire de la famille des opsines liée à une apo-protéine : le chromophore. L'opsine s'active en absorbant les photons de la lumière entrée dans le globe oculaire et est alors capable d'initier une réponse cellulaire en changeant la conformation du chromophore qui se dissocie alors d'elle pour poursuivre la signalisation de phototransduction. Les PR transmettent un premier signal neuro-chimique aux CBR par la libération de neurotransmetteurs. Ces dernières communiquent à leur tour par le même biais avec les CGR qui transforment le signal analogique reçu en signal électrique (ou potentiel d'action) qui se propagera le long du SV par le nerf optique.

Les 1.5 millions de CGR que compte notre rétine permettent de faire converger les informations provenant de 100 millions de PR [61]. Il existe environs 20 types de CGR aux caractéristiques anatomiques et fonctionnelles différentes permettant de traiter une catégorie d'informations visuelles spécifiques (contraste, fréquence spatiale ou temporelle...). La CGR possède un champ récepteur. Celui-ci correspond à une partie du CV dont les variations d'informations lumineuses initient une réponse de la CGR. Sa taille dépend de celle de l'arbre dendritique (prolongements du corps cellulaire qui reçoivent l'information des CBR), et, par extension, au nombre de RP impliqués. La taille du champ récepteur augmente aussi avec l'excentricité de la CGR [169]. Le champ récepteur est fonctionnellement scindé en deux : une zone ON et OFF car les dendrites des CGR reçoivent à la fois des informations excitatrices et inhibitrices de la part des CBR. Les CGR sont également influencées par les cellules horizontales et amacrines qui introduisent une inhibition latérale du signal des CBR. L'intégration de ces influences détermine si la CGR émet un potentiel d'action.

1.1.2 La voie rétino-géniculo-corticale

La voie visuelle principale ou voie rétino-géniculo-corticale est schématisée sur la figure 1.3 et décrite ci-dessous.

Le nerf optique est donc composé des axones des CGR. Celui de chaque oeil se rejoint au chiasma optique et est ensuite appelé tractus optique. Ici, les axones provenant des hémirétines nasales de chaque oeil se prolongent du côté controlatéral (les axones de la rétine nasale droite (gauche) formeront une partie du tractus optique gauche (droit)) alors que ceux provenant des rétines temporales se prolongent du côté ipsilatéral. Les tractus optiques se projettent ensuite sur les noyaux géniculés latéraux (NGL) de chaque hémisphère qui possèdent une organisation lamellaire. En effet, les CGR se projettent sur trois types de cellules du NGL pour former le premier relais synaptique formant 6 couches : les CGR dites parasoles constituent les deux couches ventrales (ou magnocellulaires), les CGR naines constituent les 4 couches dorsales (ou parvocellulaires) tandis que les CGR bistratifiées se terminent sur deux inter-couches dites konicellulaires (1.4).

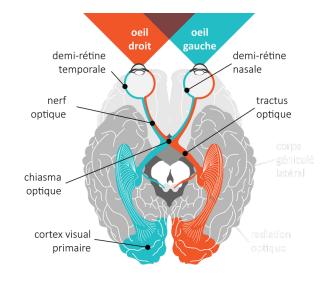


FIGURE 1.3 – Schéma anatomique des voies visuelles de la rétine au cortex (Source : https://illusions2016.wordpress.com)

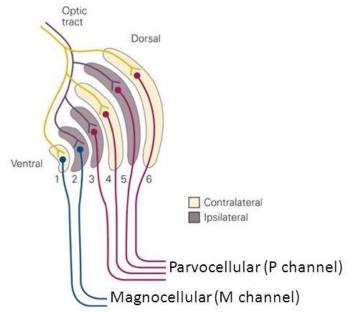


FIGURE 1.4 – Schéma des différentes couches du NGL et de ses afférences, adapté d'après [135]

Grâce à l'organisation des projections des CGR, le NGL possède une organisation rétinotopique permettant une représentation topographique du CV [209] : nous observons la même organisation des points de l'espace depuis le CV jusqu'au NGL, en passant par la rétine : les neurones répondant à des informations visuelles adjacentes dans le CV vont l'être eux aussi. Les neurones relais issus des NGL atteignent ensuite le cortex visuel.

1.1.3 Le cortex visuel

Le cortex visuel primaire (V1 ou encore cortex strié) constitue la partie postérieure du lobe occipital recevant les afférences des NGL, lui procurant son organisation rétinotopique. Le lobe occipital est traversé par le sillon calcarin. Au niveau du cortex, l'excentricité du CV (de central

en périphérie) est représentée de façon postéro-antérieur, le CV postérieur en partie inférieure et le CV inférieur en partie supérieure du cortex.

Selon Livingstone et al. [156], plus de 30 aires corticales permettent de traiter l'information visuelle. Elles sont organisées selon deux voies : la voie ventrale et la voie dorsale. La voie ventrale part vers le cortex visuel secondaire (V2) puis vers l'aire V4 jusqu'au cortex temporal inférieur. Cette voie permet la reconnaissance des formes, des textures, la représentation des objets, des couleurs et des visages. La voie dorsale, elle, commence en passant par V2 puis par l'aire dorsomédiane, V6 et MT (V5). Elle se termine au cortex pariétal supérieur. Cette voie permet de traiter le mouvement, la localisation d'objets dans l'espace. L'information précise aussi bien spatialement que temporellement de la rétine est donc intégrée pour reconnaître des objets, des mots, des visages, d'apprécier les distances, les orientations, les mouvements...

1.2 LA RÉTINITE PIGMENTAIRE

La "rétinite pigmentaire" tient son nom du fait qu'il a été remarqué que les patients souffrent d'inflammation de la rétine [168]. Il a été prouvé depuis que ce n'est pas une caractéristique principale de la maladie. La rétinite pigmentaire (RP) est une maladie neurodégénérative héréditaire hétérogène de la rétine caractérisée par une perte de fonctionnalité progressive des PR, entraînant celle de l'épithélium pigmentaire rétinien. La maladie se déclare majoritairement de l'adolescence à l'âge adulte, plus rarement dès l'enfance. La prévalence de cette maladie est de l'ordre de 1.5 millions de personnes à travers le monde [26].

1.2.1 Classification

La RP peut être caractérisée de nombreuses façons : par la zone de la rétine atteinte [168], l'âge auquel se déclare les premiers symptômes ainsi que, et principalement, par le fait que les PR sont touchés et le caractère héréditaire de la maladie. Aujourd'hui, les RP sont distinguées selon deux groupes : les RP primaires lorsque seule la rétine est atteinte, et les RP syndromiques, quand la maladie visuelle va de pair avec une ou plusieurs autres déficiences [279]. La plus connue est le syndrome de Usher, caractérisé par une perte auditive associée à la perte visuelle.

1.2.2 Physiopathologie

La rétinite pigmentaire est une maladie hétérogène car elle peut être engendrée par l'altération de plus de 60 gènes [66]. Le désordre métabolique engendré cause la dégénérescence des bâtonnets ainsi que la dépigmentation de l'épithélium pigmentaire, allant jusqu'à l'apoptose des cellules : la dégénérescence des bâtonnets mène ensuite à celle des cônes [26, 283]. Néanmoins, la fonctionnalité du reste du SV ne semble pas impactée par cette dégénérescence [20, 133], bien que les CBR et CGR montrent des modifications morphologiques suite à la perte des PR [249]. D'autres évènements non génétiques peuvent également déclencher la RP comme la formation de radicaux libres, des changements neurochimiques [177, 200]. La présence de radicaux libres entraîne une détérioration de l'oxygénation de la rétine, causant l'altération des PR et de l'architecture de la rétine et donc de la fonction de l'épithélium pigmentaire rétinien [29].

1.2.3 Description clinique et handicaps

Les premiers symptômes de la maladie consistent en des difficultés pour s'adapter aux changements de luminosité de la pénombre à un environnement diurne [111, 93] puis à une perte progressive de la vision périphérique [279]. La maladie peut s'aggraver jusqu'à une vision dite tunnellaire :

le champ de vision est réduit aux quelques degrés centraux [167]. La perte de vision est généralement symétrique et associée à des altérations du fond de l'oeil [279] : on identifie des spécules osseux (sécrétion minérale extra-cellulaire), une atrophie des vaisseaux ainsi qu'une décoloration du nerf optique (Fig. 1.5).

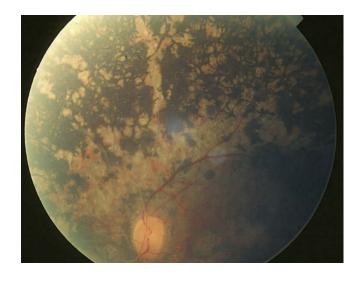


FIGURE 1.5 – Exemple de fond de l'oeil d'un patient atteint de rétinite pigmentaire présentant des spicules osseux, une atrophie des vaisseaux sanguins ainsi qu'une décoloration du nerf optique, d'après [239]

La maladie se caractérise dans un premier temps par une multitude de scotomes s'élargissant pour former un cercle de 20° à 50° de la fovéa. La vision périphérique au delà des 50° est ensuite perdue avant que le CV central ne soit touché [167]. Bien que la progression de la perte visuelle soit lente, elle reste constante. Le patient s'y habitue progressivement [29] sans se rendre compte de la perte de fonction visuelle. En effet, la lumière n'étant pas un facteur limitant dans notre société moderne, les patients ressentent une gêne et consulte un spécialiste lorsque les cônes commencent à être touchés et que la perte des bâtonnets est avancée. Le rythme de cette progression peut varier d'un patient à l'autre [101]. La suite de la maladie entraîne une vision tunnellaire, jusqu'à cécité, selon le type de RP dans les derniers stades de la maladie, accompagnée de photophobie [27]. Des patients rapportent également des cas de photopsie (impression lumineuse non provoquée par une source lumineuse de l'environnement) qui proviendrait de signaux non cohérents envoyés par les PR en cours de dégénérescence [279]. La vision des couleurs peut également être atteinte lorsque la vision centrale est touchée [286]. Selon le type de RP, la prévalence de certaines autres pathologies visuelles comme la cataracte, la myopie, l'hypermétropie augmente [109, 242, 270].

Plusieurs tests cliniques permettent de diagnostiquer la maladie comme le test du champ visuel permettant d'évaluer la portion de la scène visuelle vue à l'aide présentations successives de stimulations lumineuses dispersées dans le champ de vision. C'est le test le plus utilisé pour détecter et suivre l'évolution de la maladie [253, 31, 227] car il permet de constater les scotomes, la réduction du CV. Les résultats de ce test restent cependant variables car il est subjectif et dépend de l'attention et de la fatigue du patient [225, 110, 236].

La Tomographie en Cohérence Optique (TCO) est également utilisée pour le diagnostic et le suivi de la maladie car il évalue l'épaisseur de chaque couche de la rétine, dont celle des PR. L'épaisseur mesurée est ensuite à mettre en lien avec la quantité de PR pour évaluer leur perte [114, 9]. La TCO est aussi très utile pour le diagnostic des maladies de la macula associées à la RP quand elle est associée à l'angiographie à la fluorescéine. Cette technique mesure la circulation sanguine de la rétine et de la choroïde. Dans le cas des maladies de la macula, des accumulations de fluorescence sont détectées [114], mettant en évidence un défaut dans l'afflux sanguin.

L'électrophysiologie, via un électrorétinogramme (ERG), peut compléter un diagnostic mais également suivre l'évolution de la maladie [31, 223, 52] par la mesure de l'activité électrique de la rétine en réponse à un stimulus lumineux. L'amplitude de la réponse électrique donne des indications sur la fonctionnalité des PR. Dans le cas de la RP, l'ERG détecte une réponse retardée de plus faible amplitude. Cette technique peut détecter le début de la maladie avant qu'une quelconque anomalie ne soit détectée lors d'un fond de l'oeil [11].

La vision périphérique est cruciale pour détecter les objets dans l'environnement [136], alors que la vision centrale, de haute résolution spatiale, est pour sa part essentielle pour identifier la nature des objets [24]. L'atteinte périphérique entraîne donc des difficultés importantes, voire des incapacités, à réaliser certaines activités exigeant notamment une bonne coordination visuomotrice, comme la recherche d'objets, la locomotion, l'orientation spatial et l'évitement d'obstacles [112, 262]. Elle provoque également un sentiment de maladresse accru. Quant à la perte de vision centrale qui survient plus tardivement, elle handicape les patients dans les tâches de lecture, de reconnaissance d'objets, de visages... Les sujets atteints de RP doivent dès lors restructurer leur stratégie d'exploration visuelle et échantillonner l'espace visuel d'une façon différente. Nous n'avons pour l'instant qu'une connaissance très partielle des stratégies développées chez ces sujets.

1.2.4 Aides pour vivre avec la maladie

Actuellement, il n'y a pas de traitement pour la RP mais plusieurs stratégies sont étudiées.

1.2.4.1 Solutions d'accompagnement

Les patients RP peuvent être accompagnés d'un point de vue psychologique pour les aider à comprendre ce qu'une maladie génétique peut impliquer pour leur choix de vie ainsi que pour faire face aux difficultés quotidiennes rencontrées. Pour cela, une réhabilitation de façon à compenser la perte de la fonction visuelle est conseillée. Elle peut se faire avec l'aide de systèmes guidant le patient vocalement, de lampes de haute intensité pour ne pas se retrouver en situation de vision scotopique, ou des lunettes aux verres teintées pour une meilleure adaptation au changement de luminosité. De plus, les filtres utilisés diminuent les lumières de faible longueur d'onde reconnues

comme un facteur d'apotose des PR. Des lentilles peuvent aussi être utilisées pour augmenter le champ de vision par mignification, cependant, ceci réduit la résolution du CV restant [112].

1.2.4.2 Temporisation de la maladie et restauration visuelle

Vitamines En termes de traitement curatif, des recherches se sont portées sur l'effet de la nutrition [28] et de certaines vitamines pour préserver la fonctionnalité des PR comme la lutéine [4], les bloqueurs de canaux calciques [87], l'acide ascorbique [75], l'acide docosohexanoique [234] et principalement le palmitate de vitamine A [78, 241, 198]. Ces compléments alimentaires visent à protéger les cellules rétiniennes du stress oxydatif et à optimiser les éléments nécessaires à la structures des PR ainsi qu'à assurer une oxygénation du tissu par le maintient de l'intégrité des capillaires sanguins de la rétine. Toutefois, l'efficacité de ces compléments reste controversée [4, 87, 75].

Soin des autres pathologie visuelles L'apport de confort durant la maladie consiste à traiter les pathologies visuelles engendrées par la RP comme la cataracte [131] ou l'oedème maculaire cystoïde, une des maladies maculaires à prévalence augmentée lors de RP. En effet, non traitées, elles peuvent causer une perte des fonctions visuelles supplémentaires [185, 85, 53].

Transplantation cellulaire La transplantation cellulaire est le remplacement des PR non fonctionnels par des cellules rétiniennes ou des cellules souches foetales capables de créer de nouvelles connexions avec les cellules fonctionnelles pour améliorer les fonctions visuelles. Dans ce cas, les cellules rétiniennes sont plus à même de s'intégrer dans la rétine hôte car elles expriment déjà les marqueurs rétiniens, réduisant le risque de rejet [44, 165]. Une étude chez le rongeur montre une normalisation des réponses de l'ERG associé à la fonction des PR suite à une transplantation de cellules rétiniennes [10]. Cependant, aucune amélioration de la vision n'est à relever, suggérant l'échec des cellules transplantées à former des connexions avec le reste du SV car elles seraient déjà trop différenciées pour les créer [44]. Ceci n'est pas le cas des cellules souches qui peuvent se différencier en tous types de cellules selon leur milieu. Des études ont montré que les cellules souches s'intègrent correctement à la rétine hôte [212] avec une amélioration significative des capacités visuelles grâce aux connexions formées par la libération de facteurs de croissance [213, 96, 98]. Néanmoins, la greffe de cellules comporte des difficultés techniques, sans parler de la question éthique que soulève la greffe de cellules foetales [96].

Traitements médicamenteux Une aide pharmacologique peut être apportée aux patients atteints de RP. Cela peut consister en l'injection des mêmes facteurs de croissance que ceux libérés par les

cellules souches lors d'une transplantation. En effet, ils maintiennent et permettent la différenciation correcte des cellules souches en cellules rétiniennes fonctionnelles. Ces injections retardent la dégénérescence pendant 2 mois après l'injection chez le rat et la souris [80, 150]. Sans traiter la cause de la maladie, ce traitement atténue sa progression comme le montre l'amélioration des réponses à l'ERG. Une autre option médicamenteuse consiste en la prise de médicaments dédiés à la maladie de Parkinson de par leur propriété à retarder l'apoptose des cellules [254, 20].

Thérapie génique La thérapie génique peut consister en la supplétion du gène muté par ce même gène non muté via une transfection par vecteur viral dans le cas de mutation récessive, ou en la suppression du gène défectueux en cas de mutation dominante. En cela, elle est une solution pour les RP dont la cause est reconnue être génétique.

En condition dominante, le gène sain et muté s'expriment tous les deux : c'est le produit du gène muté qui cause la perte des PR. Pour y remédier, des ribosomes sont utilisés pour cliver l'ARN messager du gène mutant pour que la protéine ne soit plus produite. Les ribosomes ne sont pas capables de détruire toutes leurs cibles mais il a été prouvé chez le chien que la vision pouvait être préservée grâce à cette intervention [74]. La technique d'interférence par l'ARN, elle, détruit l'ARN messager mutant par les processus de défense de la cellule.

Quand la thérapie génique de remplacement est possible, c'est certainement la thérapie la plus efficace pour restaurer la vue des patients RP dont la cause est génétique. En effet, cette technique permet de retarder voir inverser l'avancée de la maladie chez plusieurs modèles animaux [181, 2, 233, 178]. On constate alors des réponses ERG proches d'une rétine saine et une amélioration de la structure rétinienne prouvant une amélioration fonctionnelle des PR. Néanmoins, le remplacement de gène au cas par cas est difficile : tous les gènes ne nécessitent le même vecteur pour être exprimés de manière optimale. De plus, certaines mutations ont lieu sur des gènes qui ne peuvent pas être transfectés car leur matériel génétique est trop lourd pour être supporté par le vecteur. Il est alors difficile de devoir traiter chaque patient selon le gène impliqué. De plus l'expression de celui-ci ne peut se faire que dans le type de cellule qui exprimait le gène auparavant : les cônes. Dans ce cas, et ceci est valable pour les 3 stratégies de thérapie génique, il est important que le diagnostic soit fait très tôt pour avoir suffisamment de PR non dégénérés à transfecter pour qu'ils puissent ensuite être conservés.

Thérapie optogénétique et implants rétiniens Dans le cas de la RP, bien que les patients subissent une perte cellulaire et une modification morphologique, la rétine possède toujours sa capacité à transmettre le signal visuel [125, 232, 277]. Les cellules restantes peuvent alors être stimulées et leur activité se propager le long du SV, créant une forme de vision. Cette stimulation est possible à l'aide d'une thérapie génique ou de l'implantation d'une prothèse visuelle. Nous nous sommes

intéressés à ces deux techniques qui font l'objet des deux sections suivantes.

1.3 LES PROTHÈSES VISUELLES

Les prothèses visuelles (PV) sont des systèmes qui utilisent des signaux électriques afin de stimuler la partie du SV restée fonctionnelle afin de créer des perceptions de lumière apportant des informations sur l'environnement.

1.3.1 La naissance des prothèses visuelles

L'histoire des neuroprothèses visuelles a commencé par la découverte par Charles LeRoy en 1775 qu'une stimulation électrique de l'oeil chez une personne aveugle provoquait une sensation de lumière. A la fin du siècle, Volta stimula ses oreilles ce qui produisit des sons. Dans les années 30, Förster découvre à son tour qu'une stimulation électrique du cortex visuel mène à une perception de lumière (ou phosphène) chez un patient aveugle, sans stimulation lumineuse provenant de l'environnement extérieur [86]. Sans SV viable, une perception visuelle resterait alors tout de même possible.

En 1968, ces expériences de stimulations électriques ont mené à la première implantation chronique d'électrodes corticales aboutissant à la formation de phosphènes [36]. Potts et Inoue [207] ont rapporté le même phénomène après stimulation électrique de la cornée chez des patients atteints de RP et des volontaires sains, confirmant ainsi qu'une stimulation électrique du SV était perçue comme lumière. Dans les années 80, les avancées technologiques telles que la chirurgie, la capacité à maîtriser de nouveaux matériaux et la miniaturisation ont permis le développement de PV. En 2000, le même groupe présenta la première PV permettant une vision artificielle utile : le patient pouvait interpréter la stimulation visuelle engendrée [72].

La stimulation électrique est alors considérée comme candidat pour restaurer la vue [278]. Ceci mena à une caractérisation des phosphènes en fonction des paramètres de la stimulation électrique en termes de couleur, de forme, de taille et de luminance. Par exemple, augmenter la charge de la stimulation engendre des phosphènes plus grands et lumineux [240]. Depuis lors, le champ de recherche des neuroprothèses a grandi et évolué jusqu'à la mise sur le marché de certains de ces systèmes.

1.3.2 Architecture commune et site d'implantation des prothèses visuelles

1.3.2.1 Architecture commune

Le principe de chaque PV est identique : il s'agit de transformer l'information visuelle de l'environnement en stimulations électriques interprétables pour la suite du SV. Ceci peut être réalisé par le biais de deux stratégies.

Un premier type de système comprend une caméra montée sur des lunettes en tant que module d'acquisition de la scène visuelle. Les images enregistrées sont traitées par une unité externe pour être converties en signaux électriques qui activent alors un ensemble d'électrodes implantées sur une partie du SV. Le courant délivré par les électrodes change la polarité membranaire des cellules à proximité qui émettent un potentiel d'action se propageant le long du SV. La communication entre les différents éléments de la PV peut se faire avec ou sans fil (par onde radio principalement). Dans cette configuration, la caméra bouge avec les mouvements de la tête et non des yeux, le patient doit alors apprendre à scanner l'environnement avec des mouvements de tête.

Le procédé du deuxième type de PV se rapproche plus de la biologie de l'oeil que le précédent. Le système implanté sur le SV est composé d'un ensemble de photodiodes qui captent individuellement la quantité locale de lumière entrant naturellement dans l'oeil. Cette information est convertie en signaux électriques. Une caméra extérieure n'est plus nécessaire [199] ce qui permet de s'affranchir du balayage de la tête non écologique qu'induit l'utilisation de celle-ci. Ce type de dispositif est également plus compacte, néanmoins, de hauts niveaux de lumière sont nécessaires à son bon fonctionnement ce qui nécessite une amplification du signal [140].

Les PV ont aussi des spécificités selon le site d'implantation des électrodes le long du SV.

1.3.2.2 Les différents sites d'implantation

Aujourd'hui, six sites le long du SV ont été étudiés pour accueillir la partie implantée des PV. Chacun d'entre eux comporte ses avantages et ses inconvénients.

Prothèses rétiniennes Les PV rétiniennes sont les PV les plus étudiées car la rétine est le site d'implantation le plus accessible possédant de faibles risques chirurgicaux. Elle présente également l'avantage d'être organisée de manière rétinotopique ce qui permet d'associer le site de stimulation électrique de la rétine à la portion du CV dans lequel le phosphène se matérialisera [126]. L'approche rétinienne permet également de conserver le traitement de l'information visuelle par les voies naturelles au delà, optimisant le rendu de la perception visuelle engendrée. Pour ces raisons, les PV sont les plus étudiées en essais cliniques. Elles sont néanmoins uniquement réservées pour restaurer la vision de patients ayant subi une perte de la fonctionnalité des PR tout en conservant celle des autres couches de la rétine et du SV comme c'est le cas lors de la RP et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [247, 126]. L'ensemble d'électrodes peut être implanté à trois emplacements sur, ou proche, de la rétine : sur la surface interne de la rétine, en contact avec les CGR (PV épirétinienne), entre la rétine et la choroïde (PV sous-rétinienne), entre la choroïde et la sclère (PV suprachoroïdale) comme le schématise la figure 1.6.

Les cibles neuronales des PV rétiniennes sont principalement les CGR. Plus la PV est proche

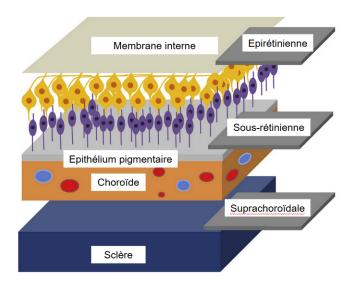


FIGURE 1.6 – Illustration des trois sites d'implantation des PV rétiniennes : PV épirétiniennes, PV sous-rétiniennes et PV suprachoroïdales, modifié d'après [287]. Les CGR sont matérialisées en orange et les CBR en violet

des cellules cibles, moins l'intensité du courant nécessaire pour les activer est importante [3].

Le cas de la PV épirétinienne est l'exemple parfait de la PV située au plus proche de sa cible que sont les CGR. Cette proximité permet une stimulation même lorsque les couches profondes de la rétine commencent à être atteintes par la maladie. Ce site d'implantation reste facile d'accès lors de la chirurgie : l'entrée se faisant depuis l'intérieur du globe oculaire, elle laisse la place à des manoeuvres limitant les dommages de la rétine. Un autre avantage, en particulier pour une implantation chronique, est la dissipation de la chaleur que produisent les composants électriques par les fluides circulant dans le vitré [189]. Cependant, la fixation des électrodes sur la rétine s'avère difficile car nécessite une attache mécanique. De plus, une stimulation des électrodes peut engendrer l'activation d'axones de CGR éloignées rejoignant la papille optique en plus des CGR cibles.

Les PV sous-rétiniennes ciblent les CBR, permettant d'inclure un intermédiaire du SV naturel supplémentaire pour une forme de vision potentiellement plus écologique. Elles possèdent également l'avantage de ne pas stimuler les axones de CGR de passage. La proximité avec les cellules de la rétine permet également de stimuler avec une moindre intensité, l'amplification du signal se faisant via le SV naturel. L'espace du site d'implantation étant réduit, l'implant est maintenu en position grâce à la pression exercée par les 2 couches qui l'entourent sans devoir être fixé mécaniquement mais sa taille est alors contrainte [238]. L'ajout d'un implant entre la rétine et la choroïde rend la circulation des fluides de l'oeil moins importante, réduisant l'apport en nutriment et compliquant la dissipation de chaleur produite par l'implant. Les deux stratégies (utilisation d'électrodes ou de micro-photodiodes) sont développées pour ce type de PV.

En comparaison avec les PV épirétiniennes et sous-rétiniennes, les PV supra-choroïdales sont plus éloignées de leurs cibles ce qui réduit le risque d'endommager la rétine lors de l'acte chirurgical mais a le désavantage de nécessiter une stimulation d'intensité plus importante pour une même

perception lumineuse. Toutefois, des études sur des modèles animaux et chez l'homme ont montré qu'un implant supra-choroïdale pouvait stimuler le SV de façon suffisante [238, 183, 268]. De plus, la proximité avec les vaisseaux de la choroïde permet la dissipation de chaleur provenant de l'implant [105, 151], bien que cette importante vascularisation peut être source d'un risque d'hémorragie accru lors de la chirurgie.

Prothèses du nerf optique Les PV du nerf optique permettent une stimulation d'une grande partie du CV et sont destinées aux patients ayant leur nerf optique fonctionnel. A cause de difficultés chirurgicales, le progrès de ces PV a été limité mais un effort de recherche est réalisé pour optimiser les procédures opératoires [57]. Jusque là, deux approches de stimulation ont été étudiées : une stimulation de surface en utilisant une électrode unique en spirale entourant le nerf optique et une stimulation pénétrante via plusieurs électrodes. Cependant, la topographie du nerf optique est peu connue.

Venaart [267] à tout d'abord développé l'implant en forme de spirale présentant 4 points de contact avec le nerf optique. Une patiente RP a été implantée : l'implantation s'est avérée être sûre et l'implant capable de générer des phosphènes permettant la détection de motifs simples. Ultérieurement, il a été confirmé chez deux patients qu'une stimulation de la PV permet d'enregistrer des potentiels évoqués [35]. Ce dispositif comporte un désavantage conséquent : il n'est possible de générer qu'un seul phosphène à la fois. La stratégie consiste alors à stimuler successivement les quatre points de contact avec le nerf optique pour générer une suite de plusieurs phosphènes que le patient doit alors intégrer sur une certaine période de temps pour interpréter son environnement. En plus de cette stimulation particulière, les électrodes activent plusieurs fibres à la fois ce qui génère des phosphènes amorphes et de grandes tailles.

Une autre PV du nerf optique a été proposée : il s'agit de l'Artificial Vision par Direct Optic Nerve electrode (AV-DONE). Elle compte 7 électrodes pénétrantes et a été implantée chez un patient RP au niveau de la papille optique. Cinq des sept électrodes produisaient des phosphènes jusqu'à 25 mois post-opération [231] mais aucune information quant aux capacités visuelles restaurées n'a été communiquée.

Prothèses du NGL Les PV du NGL ont été pensées pour prendre avantage de l'organisation rétinienne de cette structure cérébrale ainsi que de sa faible complexité de traitement de l'information visuelle (en comparaison à V1). Ces PV seraient alors indiquées dans le cas d'une perte de fonctionnalité de la rétine comme du nerf optique. Une preuve de concept a été apportée, montrant qu'une micro-stimulation du thalamus engendre une réponse du cortex visuel ainsi qu'un percept de phosphènes sur des modèles animaux [195, 202]. Ces travaux semblent tout de même ne pas avoir eu de suite.

Prothèses corticales Ce type de prothèse s'adresse aux patients dont la rétine et le nerf optique ne sont plus fonctionnels comme dans le cas d'un glaucome, d'atrophie du nerf optique ou de trauma oculaire [175]. La stimulation électrique du cortex peut se faire via des électrodes de surface (macrostimulation épicorticale) ou plus en profondeur (microstimulation intracorticale). La stimulation de surface nécessite de larges électrodes et de fortes intensités de courant induisant des phosphènes de faible résolution spatiale pouvant provoquer des épilepsies. La recherche s'est alors tournée vers la microstimulation permettant une meilleure résolution et l'utilisation d'intensités électriques moins importantes [190]. Cependant, contrairement aux électrodes rétiniennes qui sont apposées aux cellules cibles, celles-ci pénètrent à l'intérieur, engendrant une réponse de protection importante de la part du tissu. En comparaison avec la rétine, V1 offre une plus grande surface de stimulation, avec l'avantage d'une magnification de la fovéa en conservant celui d'une organisation rétinotopique [33, 235]. Il est alors possible d'avoir recours à des implants d'une plus grande taille ou en plus grand nombre pour une plus grande résolution spatiale et un plus grand CV couvert. Néanmoins, le site d'implantation requière une chirurgie plus invasive et risquée, d'autant plus que la partie du cortex correspondant à la fovéa se situe en profondeur de la fissure calcarine [152]. Or, le risque de l'acte chirurgical doit être minime dans le cadre d'une intervention chirurgicale non vitale. De ce fait, les PV corticales sont plus indiquées quand le système afférent au cortex n'est pas viable pour accueillir un autre type de PV, d'autant plus qu'un implant cortical ne jouit plus des traitements des voies visuelles naturelles antérieures au cortex permettant un percept plus proche de la vision réelle.

Les premières PV corticales ont été développées par Brindley et Dobelle qui pratiquaient alors la macrostimulation. Brindley a développé 3 versions de PV avec des électrodes de platine moulées dans du silicone pour épouser la morphologie du cortex occipital qui ont pu susciter des phosphènes [36]. Dobelle [72] a par la suite développé une PV en Téflon permettant également la production de phosphènes. Il souligna l'apparition d'infections et d'épilepsies suite à l'implantation, suggérant des améliorations pour rendre la PV corticale viable pour le patient. Cette PV restera tout de même une grande avancée technologique, étant la première PV avec des électrodes activées par des informations de la scène visuelle issues d'une caméra puis traitées par un micro-ordinateur et un micro-contrôleur portable. Bak et son équipe ont quant à eux développé une PV corticale en utilisant la microstimulation et montre alors qu'un phosphène peut être produit grâce à une intensité de courant électrique 10 à 100 fois moins importante, selon la profondeur de la couche du cortex stimulée en comparaison à une macrostimulation [17].

Depuis, peu de groupes de recherche ont développé des PV corticales. Deux PV corticales sont tout de même en cours de développement : Gennaris par Monash Vision et Orion I par Second Sight Medical Product. Gennaris est une prothèse composée d'une caméra montée sur des lunettes dont les informations sont traitées puis envoyées sous forme de signal électrique à 11 modules comptant

chacun 43 électrodes pénétrantes de 125 µm [288]. Les tests de sécurité et la méthode chirurgicale sont opérationnels pour une première étude clinique. Orion I, elle, vient d'entrer en étude clinique. Les seules données disponibles concernent un patient pilote ayant testé une version à 8 électrodes, consolidant la direction que Second Sight Medical Products emprunte.

Pour la suite du document, nous nous concentrerons uniquement sur les PV rétiniennes car elles sont indiquées pour la restauration visuelle chez le patient atteint de RP.

1.3.3 Caractéristiques individuelles et résultats en essai clinique des prothèses visuelles rétiniennes

Nous décrivons dans cette section l'évolution des PV de chaque groupe de recherche et les résultats en études cliniques disponibles de leur version la plus récente.

1.3.3.1 Prothèses épirétiniennes

Second Sight Medical Products Second Sight Medical Product a développé deux versions de leur implant rétinien : Argus I et Argus II. L'Argus I a été la première PV approuvée pour des tests cliniques. Cette première étude montra la sûreté d'une utilisation sur le long terme d'un implant rétinien. Ces PV fonctionnent avec 3 composants internes et 3 composants externes. La partie externe de la PV est constituée d'une caméra montée sur des lunettes, d'un boîtier comprenant une batterie et d'une unité de traitement vidéo ainsi qu'un émetteur externe pour une transmission sans fil des données traitées et l'alimentation des composants internes par fréquence radio. La partie interne de la PV est constituée d'un récepteur interne qui reçoit les ondes radio : il transmet les données reçues et fournit de l'énergie. On trouve aussi un circuit qui génère les signaux électriques correspondant aux données reçues par le récepteur interne qui sont ensuite transmises à l'ensemble d'électrodes pour stimulation du SV résiduel (figure 1.7. L'implant de l'Argus I est composé de 4×4 électrodes espacées de 800 µm les unes des autres, chaque électrode mesurant 250 µm ou 500 µm. Argus II, elle, compte 6×10 électrodes de 200 µm espacées de 525 µm stimulant un CV de $11^{\circ}\times19^{\circ}$ [222]. Cette deuxième version couvrant un plus grand CV est étudiée lors d'essais cliniques depuis 2007.

L'étude clinique réalisée sur 30 patients atteints de RP ou de choroïdérémie a fait l'objet d'un suivi depuis l'implantation [124] jusqu'à aujourd'hui par le biais de la mesure des performances à réaliser diverses tâches. Des 30 sujets impliqués, tous ont pu voir des phosphènes. Leur acuité visuelle a été évaluée, grâce à une tâche de discrimination d'orientation d'un réseau sinusoïdale, à environ 2.5 logMAR. Sur un écran noir, les patients détectaient mieux l'emplacement d'un carré blanc ainsi que le mouvement d'une barre blanche que lorsque la PV était éteinte [124]. Cette

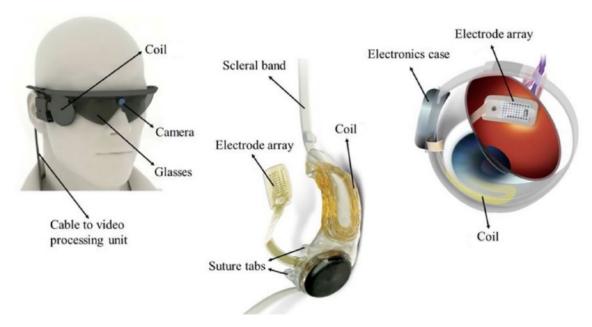


FIGURE 1.7 – Illustration des différents éléments constituant la PV épirétinienne Argus II

dernière tâche montre alors que le sujet comprend l'activation successive de phosphènes. Six des sujets ont également pu identifier des lettres jusqu'à une taille de 1.7°, et quatre d'entre eux des mots de deux à quatre lettres [62]. Ces résultats sont prometteurs car ils se rapprochent des limites imposées par le système. Avec l'Argus II fonctionnel, ces patients ont pu attraper des objets 3D [159], reconnaître des formes, des objets, [158] ainsi que réaliser un tri par couleur de chaussettes blanches, grises, ou noires : des tâches de la vie de tous les jours qu'ils réalisent mieux avec le système actif [65]. La locomotion des sujets a également été testée par un suivi de ligne au sol et un franchissement de porte : 6 mois après l'implantation, respectivement 73% et 86% des patients ont montré des progrès [123].

Les performances mesurées lors de cette étude longitudinale sont restées stables et un seul des patients a été explanté [115, 63]. C'est à ce jour la plus longue étude de PV rétinienne, démontrant que l'implant est accepté, sûr d'utilisation et bio-compatible, apportant une vision fonctionnelle sur le long terme [32].

Inteligent Medical Implant (IMI) puis Pixium Vision La première version de la PV de IMI, rachetée par Pixium Vision, est IRIS I, l'objet de notre étude. Elle fonctionne grâce à trois composants principaux : un implant, une interface visuelle (lunettes de stimulation) et une unité de traitement. L'implant est composé d'une partie intra-oculaire et extra-oculaire comme illustré figure 1.8. L'interface visuelle et l'unité de traitement communiquent avec l'implant sans fil. L'interface visuelle comprend une caméra pour l'acquisition de la scène visuelle montée sur des lunettes. Cette caméra est particulière car elle enregistre seulement les changements de la scène visuelle pour s'affranchir

de la redondance d'informations entre deux images consécutives commune aux caméras classiques. Ceci allège le traitement des données. Les informations visuelles de la caméra sont transmises par câble à l'unité de traitement qui les transforme en informations de stimulation communiquées à un écran infrarouge situé dans les lunettes, en face de l'oeil implanté du patient.

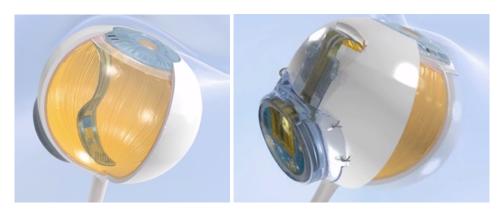


FIGURE 1.8 – Illustration de l'implant de la PV épirétinienne de Pixium Vision, à gauche : partie intra-oculaire, à droite : partie extra-oculaire

La partie extra oculaire, rigide, est à la forme de l'oeil. Elle est suturée sur la sclère et alimentée par onde radio. La partie intra-oculaire, attachée mécaniquement à la rétine, est composée d'un polymère très flexible la rattachant à la partie intra-oculaire. Le signal infrarouge de l'écran entre dans l'oeil pour activer l'ensemble de photodiodes présent sur la partie intra-oculaire de l'implant. Le signal est ensuite envoyé à la partie extra-oculaire de l'implant qui comporte l'électronique nécessaire à la transformation de ce signal en stimulations électriques. Celles-ci activeront les électrodes de la partie intra-oculaire pour stimuler les CGR résiduelles. Elle comporte 49 électrodes, de diamètre égale à 250 µm, espacées de 120 µm [119]. Cette configuration permet qu'aucun fil ne soit relié à l'implant depuis l'extérieur et au sujet d'arrêter la stimulation visuelle en fermant les yeux, comme une personne bien voyante [216].

Des tests cliniques ont été réalisés et révèlent que 19 des 20 patients implantés percevaient des phosphènes. Les performances du système ont été testées, mettant en évidence que l'implant était toléré par les patients, permettant la discrimination entre deux stimulations distinctes et la reconnaissance de formes simples [84]. Les patients ont également rapporté l'identification d'escaliers, de voitures, de serrures de porte dans un couloir, d'une grande roue, de la Tour Eiffel... [119].

Une deuxième version de l'implant : IRIS II, a été développée et a reçu la certification CE en 2016. Cette version comporte 150 électrodes et a été construite de façon à ce que les dangers liés à son retrait soient minimisés et que les patients puissent bénéficier d'une nouvelle version de l'implant plus facilement. 10 patients ont été évalués lors d'une étude clinique. Aujourd'hui, seuls les résultats à 6 mois sont disponibles. Dès la pose de l'implant, tous les patients ont pu percevoir des phosphènes. Aucun évènement grave n'était à signaler, démontrant la capacité des patients à

tolérer le dispositif. De meilleures performances ont été relevées pour localiser un carré blanc sur un écran noir avec le système allumé. C'est également le cas pour des tâches de discrimination de la direction d'un mouvement, de reconnaissance d'images et pour le test du champ visuel de Golmann [203]. La qualité de vie et les performances visuelles des patients ont donc été améliorées. Cependant, la durée de vie de l'implant étant plus courte que prévue, les essais cliniques ont été suspendus, en attendant une amélioration du dispositif [203].

Epi-Ret La société Epi-Ret a développé 3 versions de PV, seule la troisième vise à être testée en étude clinique pour valider l'approche technique développée. Cette PV fonctionne avec une caméra et une unité de traitement portable mais présente la particularité de fonctionner avec uniquement un implant intra-oculaire (fig 1.9) de 25 électrodes de 100 μm éloignées de 500 μm [142, 224]. Tous les modules communiquent alors sans fils, s'affranchissant de sutures. La caméra envoie l'information

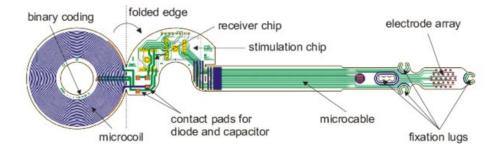


FIGURE 1.9 – Illustration l'implant de la PV épirétinienne EPI-RET3, destinée à être entièrement à l'intérieur du globe oculaire, d'après [144]

visuelle à l'unité de traitement vidéo qui génère le profil de décharge que devront adopter les électrodes. Ce profil transmis à un couple d'antenne émetteur/receveur externe qui communique avec l'implant, lui même constituant un autre couple émetteur/récepteur. Le profil de décharge des électrodes y est décodé puis transmis par stimulations électriques aux électrodes de stimulation [271].

La prothèse a été implantée chez 6 patients RP en 2006 puis retirée 4 semaines plus tard comme l'étude le prévoyait. Tous les sujets ont pu percevoir des phosphènes (bien que très différents entre les patients) et l'intensité des stimulations nécessaires pour les induire ne dépassait pas les normes de sécurité. Les sujets ont pu discerner de simples formes (cercles, lignes) [142]. Une étude de suivi post-explantation n'a révélé aucune altération de l'oeil, permettant ainsi de valider la spécificité technique de l'implant [174].

Une nouvelle version de l'implant (VLARS) a pour but de stimuler un plus grand CV de 37°[275]. L'implant a été construit de manière à limiter les dangers de l'implantation d'un dispositif de plus grande taille. Les tests de faisabilité et fonctionnalité ont été réalisés avec succès mais doivent encore apporter la preuve de l'utilité de cette spécificité en termes de fonctions visuelles [271].

1.3.3.2 Prothèses sous-rétiniennes

Optobionics Optobionics a développé la première PV sous-rétinienne (ASR, pour Artificial silicon retina) à entrer en essais cliniques [56]. Elle mesure 2 mm de diamètre et contient 5000 microphotodiodes de 25 μm espacées les unes des autres de 5 μm et entourées par des électrodes de 9 μm. Ceci permet de s'affranchir d'une source d'énergie, le système fonctionnant uniquement avec la lumière naturelle.

L'ASR a été implantée chez 10 patients atteints de RP et 6 d'entre eux ont fait l'objet d'un suivi [55]. Le système a été toléré et fait preuve d'une bonne espérance de vie. Les phosphènes produits ont permis l'amélioration des fonctions visuelles. Cependant, cette amélioration n'a eu lieu qu'à des régions éloignées de l'implant. Ceci laisse alors suggérer que cette amélioration est due à l'effet trophique généré par l'implantation [56], phénomène également montré chez le rat [196]. Après investigation, le courant sortant des photodiodes s'est révélé être insuffisant pour activer le SV hôte. En effet, il était de l'ordre du nA, alors qu'il est nécessaire d'avoir un courant de l'ordre du µA [192], mettant alors en évidence que l'intensité de la lumière naturelle est insuffisante et qu'une amplification du signal est donc nécessaire.

Boston Retinal Implant Project (BRIP) La PV de BRIP est la première PV sous-rétinienne a avoir permis des percepts de phosphènes en étude clinique en démontrant une reproductibilité de la perception induite par une même électrode [221]. En s'appuyant sur les travaux réalisés par les autres groupes de recherche sur les PV épirétiniennes, ils ont utilisé un ensemble de 16 électrodes passives dans le but de minimiser les risques pour le patient aussi bien en termes d'approche chirurgicale que de biocompatibilité de l'implant. La majeure partie de leur implant se situe donc en dehors de l'oeil. Un couple de coil émetteur/récepteur transmet les données visuelles provenant d'une caméra montée sur lunettes et traitées au préalable par une unité de calcul. Il fournit également l'énergie nécessaire au fonctionnement de l'implant [220]. Le récepteur se situe à l'avant de l'oeil plutôt qu'en temporal pour qu'il soit plus grand et procure une meilleure communication. Seules les électrodes de stimulation sont à l'intérieur de l'oeil, contrôlées individuellement par un câble différent, ce qui demande un effort important d'intégration. Le groupe BRIP procède maintenant à des tests pré-cliniques avec leur nouvelle génération comportant 256 électrodes [218]

Pixium Vision Pixium Vision a également développé une génération d'implant sous-rétinien nommé PRIMA qui propose une matrice de micro-photodiodes de 378 électrodes [210]. Les photodiodes sont à terme activées par la lumière infra-rouge via la même interface visuelle que pour l'implant IRIS II puis génèrent à leur tour un courant électrique qui active le SV résiduel. Cette organisation permet d'améliorer la résolution spatiale sans nécessiter de fil passant à travers la sclère ou un module apportant de l'énergie comme c'est le cas pour l'implant Alpha IMS [273]. Cette

prothèse est étudiée en étude clinique sur des patients atteints de DMLA sèche dont une partie des résultats après 6 mois d'implantation sont rendus disponibles. Ils montrent que l'implant peut être installé sans danger au niveau de la macula tout en conservant l'acuité visuelle naturelle en périphérie et générant des phosphènes en vision centrale. L'acuité (Landolt C) pour la vision centrale est estimée à 1.37 LogMAR [204].

Retina Implant AG La première PV du groupe était l'Alpha IMS qui a été la première PV subcorticale à porter le sigle CE. Elle comprend un ensemble de 1500 photodiodes indépendantes. L'implant, à la différence de l'ASR, est alimenté par un câble en silicone qui longe en dessous du muscle temporal, connecté au coil fixé derrière l'oreille qui génère l'énergie nécessaire par électromagnétisme. Chaque photodiode active l'électrode avec laquelle elle est en contact. A son tour, les différentes électrodes stimulent les CBR [291]. Une nouvelle version de cette prothèse, l'Alpha AMS de 3.2×4.0 mm comporte $1600 (40 \times 40)$ photodiodes de $30 \,\mu m$ stimulant les CBR. l'Alpha IMS a été améliorée pour avoir une meilleure durée de vie [67] mais l'apport en terme de restauration visuelle reste semblable.

Cet implant a fait l'objet d'une étude clinique chez 15 patients dont les résultats testés régulièrement jusqu'à 12 mois post opératoire sont disponibles [245]. La perception de phosphène a été possible pour 13 patients. Les tests psychophysiques et les rapports subjectifs des patients montrent que le dispositif est correctement toléré et permet de restaurer des fonctions visuelles. En effet, trois tâches de la vie courante ont été testées : localisation et reconnaissance d'objets, coordination main-oeil où le patient devait placer un objet de 5° d'angle visuel sur un emplacement mesurant 20° d'angle visuel. Lors de l'ensemble de ces tâches, les patients avaient de meilleures performances avec le système allumé plutôt qu'éteint. Un test de reconnaissance d'échelle de gris a également été réussi, les contrastes les plus importants obtenant le meilleur taux de réussite. Un test de localisation de source lumineuse montre que 50% des patients réussissent à localiser la source de lumière bien que tous la percevaient. La détection de direction du mouvement produit par un random dot kinetogramme (RDK), lui, a été réussi pour seulement 2 des patients. L'acuité a aussi été mesurée via le test de Landol C à 60 cm de l'écran pour 2 patients (20/1111 et 20/546).

1.3.3.3 Prothèses suprachoroïdales

Bionic Vision Australia La première version de cette PV suprachoroïdale (The Bionic Eye) comporte 33 électrodes de stimulation en platine (et 2 électrodes de retour) ciblant les CGR. Ces électrodes sont activées via un câble depuis un connecteur percutané placé derrière l'oreille du patient, originellement utilisé pour les implants cochléaires [238].

Trois patients implantés ont vu et décrit des phosphènes qui pouvaient être contrôlés et rétinotopiquement localisables bien que les paramètres optimums pour chacun d'entre eux soient différents [240]. Ils ont également pu localiser une source lumineuse (dans 66% à 97.5% des cas). L'acuité mesurée grâce aux C de Landolt est estimée à 2.62 logMAR. Une deuxième version de 44 électrodes a été développée et testée chez l'animal [1]. L'implant a correctement été accepté ce qui va permettre à cette version d'être testée chez l'homme. Une autre à 98 électrodes a également été développée et est maintenant en phase de prés-test [250].

Japan's Artificial Vision Project Japan's Artificial Vision Project a développé une prothèse nommée STS. Dans son cas, les données de la caméra sont traitées par un ordinateur placé dans une branche des lunettes. Le coil externe, via la coil interne envoie l'information au décodeur qui génère des pulses biphasiques pour stimuler individuellement les électrodes. L'ensemble d'électrodes comprend 49 électrodes de stimulation mesurant 0.5 mm de diamètre et une électrode de retour. L'énergie est apportée par une batterie externe. Trois patients ont été implantés en toute sécurité. Cependant, la restauration des fonctions visuelles reste faible. Un des sujets pouvait mieux distinguer un carré avec le système allumé qu'éteint. Deux sujets ont pu marcher le long d'une ligne blanche et reconnaître des objets de la vie courante, mais pas de manière reproductible [88].

L'ensemble des PV décrites montre que la technologie peut parvenir à restituer une vision exploitable aux patients atteints de cécité dû à la perte de fonctionnalité de leurs PR. Cependant, le développement de PV doit encore faire face à certaines limites que nous allons développer dans la section suivante.

1.3.4 Les défis de la PV : entre contraintes techniques et biologiques

1.3.4.1 Capture, traitement et transmission de l'information visuelle

Lorsque l'acquisition de l'information visuelle se fait via une caméra, le patient ne doit pas changer la position de l'oeil stimulé pour que les phosphènes produits puissent être interprétés et que le patient développe alors la bonne stratégie pour se déplacer, attraper un objet, etc. Cependant, il est très difficile de conserver une position de l'oeil parfaite. La solution proposée est alors d'installer un oculomètre dans les lunettes pour coordonner les mouvements de l'oeil avec la caméra et ainsi obtenir une stimulation appropriée. Une autre solution proposée est également de placer la caméra dans l'oeil ce qui permettrait de contrôler le champ de vision. Les PV photo-voltaïques, elles, se sont tout d'abord heurtées à un problème d'intensité électrique générée insuffisante pour activer le SV résiduel (ASR) ce qui peut être résolu en amplifiant le signal grâce à une source d'énergie externe aux photodiodes (Alpha IMS).

Lorsque l'information visuelle est acquise par caméra, les images enregistrées doivent être traitées pour en retirer l'information utile pour le patient. La nécessité de cette étape est cruciale et a été effectuée dès la première prothèse corticale de Dobelle qui détectait alors les contours. En effet, comme le nombre d'électrodes à stimuler est limité, des algorithmes sont développés pour extraire l'information pertinente [129, 197, 81]. Détecter les angles, augmenter les contrastes et l'intensité lumineuse permet de conserver un maximum d'informations utiles malgré une résolution spatiale restreinte.

Les informations traitées et transformées en commandes pertinentes pour les électrodes doivent leur être maintenant transmises. La plupart du temps, ceci est réalisé par un coil externe placé sur l'os temporal, derrière l'oreille communiquant avec l'ensemble d'électrode via un câble. Cependant, cette technique allonge le temps de chirurgie et peut potentiellement réduire la durée de vie de l'implant. C'est pourquoi les systèmes plus récents fonctionnent avec un coil externe placé dans les lunettes et un coil interne non relié par un fil, placé sous la conjonctive qui communique avec l'ensemble d'électrodes par un fil traversant la sclère. Le cas d'EPI-RET3 est particulier, en choisissant de placer le coil interne à la place du cristallin qui est retiré, ils affranchissent du fil à travers la sclère.

1.3.4.2 Électrodes de stimulation, acuité et CV

Dans le but d'obtenir une acuité et une couverture de CV maximum, l'ensemble d'électrodes doit être pensé en termes de taille, de forme, d'espacement, de position et de contact avec les cellules cibles. Pour ce qui est de son site d'implantation, l'implant peut donc être épirétinien, sous-rétinien ou sous-choroïdale. Chaque site d'implantation comporte ses avantages et ses inconvénients sans que l'on puisse déterminer clairement une stratégie préférable.

Des études se sont penchées sur la résolution spatiale et le champ de vision nécessaire à une activité autonome pour la vie quotidienne et les ont estimé à une résolution de 600 à 1000 pixels couvrant un CV de 15° de diamètre ce qui correspond à une résolution de 3 pixels tous les 2° de CV. [64, 244, 201, 108]. D'autres études ont démontré que la présentation des phosphènes générés par les électrodes de l'implant doit être soigneusement calibrée, aussi bien d'un point de vue spatial que temporel, pour que la carte formée par l'ensemble des phosphènes soit représentative de la scène visuelle [120, 122].

Un défi commun à tous les types d'implants consiste alors à maximiser la résolution des phosphènes engendrés, et donc l'acuité visuelle. Ceci passe par l'implantation de toujours plus petites électrodes, agencées de la façon la plus dense possible. Cette course à l'acuité doit également prendre en compte la biologie du SV naturel qui montre que les PR changent en termes de taille et de densité selon leur localisation dans la rétine.

Les plus petites électrodes implantées sont celles de l'Alpha IMS qui mesurent environ 50 µm et permettent une acuité théorique de 20/250. L'acuité estimée lors de tests cliniques est pourtant de 20/546. Réduire la taille des électrodes est une piste vers une meilleure acuité mais n'est de toute évidence pas le seul paramètre à prendre en compte. En effet, le courant libéré par les électrodes se

diffuse dans le tissu et peut mener à des fusions de phosphènes lorsque deux électrodes trop proches déchargent en même temps. La densité des électrodes doit donc être considérée. Pour réduire une diffusion trop importante, des électrodes de retour ont été inclues dans la conception de certains implants, et les électrodes de stimulation raccourcies [192, 41]. Malgré cela, cette diffusion reste encore un facteur limitant l'acuité.

La forme de l'électrode est aussi une barrière car elle peut jouer sur l'acceptabilité de l'implant. Après l'implantation, les tissus de la rétine migrent autour de l'implant et l'emprisonnent, l'empêchant de développer l'entièreté de son potentiel. Pour un meilleur contact avec les cellules cibles, des implants ont été conçus avec des chambres creuses ou des électrodes dites 3D pour être plus proches de la rétine et limiter son remodelage [41].

Pour conserver les tissus rétiniens intacts, il est important de ne pas utiliser de trop petites électrodes car plus une électrode est petite, plus le courant qu'elle diffuse est concentré, créant alors des dommages cellulaires [42]. Des recherches sont donc menées pour trouver le matériau optimal pour déclencher l'influx nerveux du SV de façon précise tout en limitant la conduction de chaleur responsable des dommages constatés. Le matériau doit également être biocompatible et résistant pour fonctionner de très longues années. C'est le cas de tissus électroniques prometteurs tels que les nano-revêtements, les nanotubes et les polymères conductibles, pouvant remplacer les traditionnels métaux utilisés (iridium, platine, titane...) non organiques [272, 107, 217]. Cette technologie permettrait de stimuler plus physiologiquement les tissus en modulant plus finement les potentiels membranaires, jusqu'à une activation cellulaire individuelle [22]. Des études in vivo chez le rat ont été menées avec ces matériaux et montrent une restauration des réponses corticales à la lumière et une amélioration de leur fonction visuelle [95, 170].

Les efforts technologiques se concentrent aussi à couvrir un CV plus important. La taille nécessaire à un implant pour rendre un CV comparable à une personne bien voyante (180°×150°) mesurerait environ 4 cm, hors l'incision maximale possible du globe oculaire lors de l'implantation est de 5 mm, contraignant alors la largeur de l'implant [23]. Dans le cas d'un implant sousrétinien, l'augmentation de la taille de l'implant pourrait amener la rétine à se détacher fragilisant la fonctionnalité de l'implant et les capacités de guérison suite à un tel dommage. Un groupe de recherche a tenté de relever le défit en créant la PV POLYRETINA. C'est un implant photovoltaïque et pliable, pouvant stimuler les CGR pour éliciter des phosphènes dans 46.3°du CV [82] grâce à ces 2215 pixels. Une fois plié, celui-ci peut être inséré dans une incision de 5 mm pour envelopper 10 mm de la rétine une fois à l'intérieur de l'oeil. Cet implant ne provoquerait aucun évènement grave et aurait une durée de vie de 2 ans. Pour augmenter la taille du CV restitué, il serait aussi possible de miniaturiser l'image enregistrée avec un grand CV pour stimuler une région de la rétine qui correspond à un CV de moindre taille. Ceci a le désavantage de réduire l'acuité visuelle [108, 49].

1.3.4.3 Technique chirurgicale, acceptabilité et évaluation des facultés visuelles

Le placement de l'implant intra-oculaire correspond à la partie la plus compliquée de l'acte chirurgical, d'autant plus que c'est une étape cruciale pour assurer sa future efficacité. En effet, les capacités mesurées lors de tests psychophysiques pour un même implant sont directement liées à sa proximité avec la rétine. Les techniques d'intervention chirurgicales varient d'un groupe de recherche à l'autre mais toutes peuvent entraîner des complications post-opératoires comme une érosion de la sclère, un détachement de la rétine, de l'hypotonie et une endophthalmie pour les implants épirétinaux [194], des micro anévrismes pour les PV sous-rétiniennes [246] ainsi que des hémorragies sous-rétinales dans le cas des PV supra-choroïdales [238]. D'autres complications communes à tous les types de prothèse peuvent être une fibrose, une inflammation des tissus.

Après la chirurgie, le dispositif doit être intégré au mieux par le patient, or la vision restaurée grâce aux PV reste tout de même éloignée que celle connue précédemment. C'est pour cela qu'une rééducation et un apprentissage est nécessaire, en premier lieu pour tester les intensités adéquates à la stimulation de phosphènes représentatifs mais aussi pour que le patient apprenne à interpréter l'image formée par l'ensemble de phosphènes. Ces différences d'appropriation de la stimulation peuvent expliquer en partie les différences de fonctions visuelles restaurées mesurées en études cliniques d'un patient à l'autre.

La comparaison des différents implants entre eux par l'intermédiaire des études cliniques est alors grandement compliquée, en plus du fait que chaque groupe de recherche utilise des tests différents. C'est pourquoi un comité (Harmonization of Outcomes and Vision Endpoints in Vision Restoration Trials Taskforce) a été mis en place pour homogénéiser les tests évaluant les fonctions visuelles des patients implantés [219]. Une étude visant à déterminer les tâches les plus pertinentes pour mesurer les fonctionnalités visuelles a également été mis en place [94] et montre par exemple qu'une amélioration de l'indépendance du sujet en tâche de navigation (locomotion, recherche d'objets) est un élément clé pour caractériser la restauration de la vision.

1.4 LA THÉRAPIE OPTOGENETIQUE

L'optogénétique est la photo-sensibilisation génétique des cellules de la rétine (les CGR et les CBR, plus rarement les PR) pour créer de nouveaux PR fonctionnels. Il est alors nécessaire qu'une partie des cellules de la rétine n'ait pas dégénéré pour qu'elles puissent être transfectées. L'optothérapie est donc une solution viable pour les patients atteints de RP. Les PV ne parvenant pas à restaurer une vision au-dessus du seuil légal de cécité et l'oeil étant composé de couches transparentes, reproduire la sensibilité à la lumière des couches de la rétine en utilisant la lumière de l'environnement est alors une technique moins invasive pouvant être au moins aussi efficace.

Les prochains paragraphes étudieront le principe de la technique et l'apport de celle-ci pour la restauration de la vision. Nous verrons également les limites auxquelles se confronte la recherche dans le domaine et les pistes avancées pour les surmonter.

1.4.1 L'optogénétique : compréhension générale

L'optogénétique consiste en l'expression ectopique d'une protéine photosensible dans les cellules rétiniennes du SV hôte qui ont perdu leur sensibilité à la lumière pour créer de nouveaux PR qui seront activés par la lumière. Cette expression est permise par l'association d'un vecteur au gène codant pour la protéine photosensible d'intérêt qu'est l'opsine. Cette protéine est responsable de la cascade cellulaire de la photo-transduction. A la différence de la thérapie génique ciblée, l'optothérapie peut être appliquée à tous patients atteints de RP, indifféremment du gène muté.

L'intérêt en l'expression d'opsine pour restaurer la vue est né des travaux de Boyden [34] qui démontra qu'une opsine - la rhodopsine 2 microbienne (ChR2) - pouvait dépolariser une cellule quand celle-ci est exposée à la lumière. Cette activation cellulaire été contrôlée très finement d'un point de vue temporel, pour permettre des transmissions synaptiques excitatrices et inhibitrices. Ces caractéristiques ouvrent alors un champ de possibilités pour utiliser cette protéine couplée à la lumière dans le but de modifier le processus neuronal encore plus finement qu'une PV car la stimulation est à l'échelle cellulaire, sans restriction sur la taille du champ de vision qui peut être restauré.

1.4.2 Les opsines en optogénétique

L'opsine utilisée lors d'optothérapie peut être animale comme microbienne. Chacune possède des spécificités fonctionnelles avec ses avantages et ses inconvénients dans le cadre de la restauration de la vision. Les opsines animales utilisées sont la rhodopsine des bâtonnets, la photopsine des cônes ou la mélanopsine d'un type de CGR que sont les CGR intrinsèquement photosensibles. Ceux sont des récepteurs membranaires liés à une protéines G qui permettent de déclencher la réponse cellulaire de photo-transduction via des canaux ioniques. Les opsines microbiennes, elles,

sont des canaux ioniques ou des pompes à ions (Fig. 1.10). Elles représentent les opsines les plus utilisées pour la thérapie optogénétique.

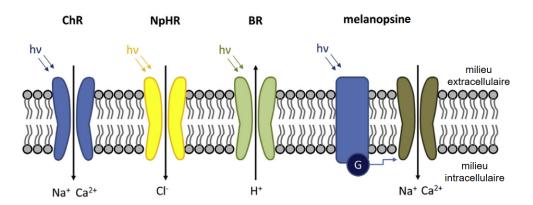


FIGURE 1.10 – Les opsines utilisées en optogénétique. De gauche à droite : channelrhodopsine (ChR), halorhodopsines (NpHR), bactériorhodopsines (BR) et l'opsine humaine couplée à une protéine G (ici la mélanopsine). D'après [287]

Les opsines sont des protéines qui hyperpolarisent ou dépolarisent les cellules, permettant une réponse ON ou OFF à la lumière. Elles peuvent être encodées par des vecteurs viraux car de petite taille. Ces vecteurs sont les plus utilisés en thérapie génique car ils permettent une expression génétique pérenne dans une cellule hôte sans engendrer d'autres pathologies. Chaque vecteur possède différentes capacités de transduction selon trois facteurs. Le premier est le choix du promoteur, une séquence génétique placée avant le gène d'intérêt qui va permettre son expression. Il doit être spécifique au type de cellule dans lequel on veut exprimer le gène sans que sa taille ne soit trop grande car la capacité de transport de matériel génétique des vecteurs viraux n'est pas illimitée. Un autre facteur à prendre en compte est la capside du virus, l'enveloppe qui entour son matériel génétique. Celle-ci peut plus ou moins faciliter l'entrée du virus dans la cellule hôte. Une attention particulière est donc portée pour déterminer quel vecteur est le plus adapté selon l'expression désirée [70]. Le troisième facteur déterminant est le site d'injection du vecteur qui peut se faire sous la rétine ou dans le corps vitré. Cette dernière procédure est la plus indiquée lorsque l'on cible une grande partie de la rétine et principalement les CGR. L'injection sous rétinienne, elle, est préférable pour exprimer l'opsine dans les PR et les CBR [188]. Toutefois, il existe des spécificités à ces deux techniques qu'il est important de considérer pour déterminer l'injection adaptée. Dans le cadre d'une injection sous rétinienne, celle-ci forme un espace sous-rétinien ce qui permet qu'elle soit contrôlée. En ce qui concerne le vitré, c'est un gel qui ralentit la diffusion de l'injection mais celle-ci devient plus liquide avec l'âge. La membrane recouvrant les CGR est très épaisse ce qui ralenti également la diffusion. Enfin, l'injection dans la vitrée est une intervention de routine alors que l'injection sous-rétinienne est plus compliquée. La cible de l'injection doit donc être considérée lors du choix du vecteur, du promoteur et de la quantité de vecteurs transfectés.

Grâce à ces outils, il est possible d'exprimer les opsines différemment dans le but de restaurer

une forme de vision : de manière non ciblée, en ciblant les cônes, les CBR ou les CGR. L'avantage de l'expression non ciblée est qu'elle constitue la technique la plus simple. Cependant, exprimer spécifiquement les opsines permet alors de s'assurer que l'expression de ces dernières n'a pas lieu dans des cellules en dehors de notre intérêt, bien qu'elle soit limitée par le choix d'un promoteur judicieux. Plus l'opsine est exprimée en amont du système visuel, plus on peut s'attendre à une vision naturelle dû au fait que l'on maximise le traitement de l'information visuelle par le SV naturel. Selon le stade de la RP, les cônes non fonctionnels peuvent ne pas avoir dégénérés et devenir hôtes pour l'expression de l'opsine. Ceci constitue une stratégie idéale car la chaîne visuelle naturelle est exploitée à son maximum. Néanmoins, en fonction du gène impliqué dans la maladie, certains patients perdent plus rapidement leur cônes. Cette stratégie n'est donc pas adaptée dans leur cas : le génotype doit être étudié en amont du choix du site d'injection. De plus, l'expression d'opsine par les cônes permet d'avantage une restauration fovéale plutôt que complète, les cônes y étant plus concentrés qu'en périphérie. Dans un effort visant à profiter entièrement du traitement visuel naturel, des thérapies neuro-protectives ont été développées pour minimiser la perte des cônes [228, 211].

1.4.2.1 Les opsines animales

Une fois la photo-transduction initiée par les opsines, le chromophore se dissocie de l'opsine et doit être transporté à l'extérieur du PR pour être recyclé ce qui implique la participation d'autres éléments cellulaires pour terminer la cascade de signalisation.

Expression non ciblée Lin et collaborateurs [153] ont exprimé la mélanopsine de manière non spécifique par une injection dans la vitrée d'un modèle de souris de dégénérescence rétinienne avancée (rd1). A 4 mois, les souris retrouvent leur réflexe de fuite à un stimulus lumineux lors du test de champ ouvert et leur capacité à distinguer deux intensités lumineuses différentes ainsi qu'un réflexe pupillaire proche de la normale. La réponse des CGR étudiée par patch-clamp montre que les cellules exprimant l'opsine répondent à la lumière avec les caractéristiques liées à l'opsine utilisée c'est à dire une latence de quelques centaines de millisecondes à quelques secondes à l'initiation de la réponse. Celle-ci persiste ensuite durant quelques secondes après la fin du stimulus. Deux autres équipes ont également injecté de manière non spécifique cette même mélanopsine par injection sous rétinienne. Liu et al. [121] obtiennent les mêmes résultats à 30 jours post-injection mais n'ont pas su retrouver ces résultats à 45 jours post injection, montrant la nécessité d'utiliser un promoteur permettant une expression pérenne. DeSilva et al. [71] ont également exprimé la mélanopsine en utilisant un promoteur déjà utilisé en thérapie génique. Ils montrent que des fonctions visuelles sont restaurées via un enregistrement de l'activité de la rétine et du flux sanguin cortical, ainsi que par pupillométrie et des tests de comportement de fuite à la lumière et de reconnaissance

d'objets chez l'animal jusqu'à 13 mois, et ce, même en conditions de faible luminance.

Expression dans les cellules bipolaires rétiniennes Une autre étude révèle également que l'expression ectopique de rhodopsine humaine dans les CBR permet de restaurer des fonctions visuelles chez un modèle de souris rd1 [47]. Des enregistrements électrophysiologiques au niveau de la rétine et du thalamus révèlent des changements dans la distribution des décharges des neurones face à des pulses lumineux et des changements de luminance rencontrés dans des scènes visuelles physiologiques. Lors des tests de comportements, les souris pouvaient répondre aux différents stimuli visuels employés. Ceci montre que la rhodopsine humaine est un candidat pour l'optogénétique. Cependant, les réponses enregistrées sont lentes ce qui rend difficile la vision des mouvements. De même Gaub et al. [91] démontrèrent une récupération fonctionnelle via une étude électrophysiologique de la rétine et du cortex visuel ainsi que par des tests comportementaux à la suite d'une expression de rhodopsine. Ces mêmes tests ont été réalisés avec une ChR2 modifiée pour ressembler à une opsine humaine. Leur étude permet alors de faire une comparaison : la rhodopsine est plus sensible que la ChR2 mutante. Il apparaît alors que c'est la faible cinétique des opsines humaines qui est pour l'instant une barrière à leur application pour restaurer la vision, malgré leur sensibilité supérieure.

1.4.2.2 Les opsines microbiennes

Les opsines microbiennes sont des molécules moins complexes que les opsines animales car elles n'ont pas besoin de la participation d'autres cellules pour retrouver leur état photo-activable. En effet, les opsines microbiennes fonctionnent avec un dérivé de la vitamine A comme forme active du chromophore. Après un cycle, le chromophore blanchi retrouve sa forme activable par relaxation thermique tout en restant lié à l'opsine. La cinétique de la réponse cellulaire à la lumière est donc beaucoup plus rapide que celle médiée par une opsine humaine transfectée ou bien même native [40] (35 ms pour les cônes et 190 ms pour des bâtonnets [117, 118]). Les opsines microbiennes les plus employées sont les halorhodopsines (NpHR), les bactériorhodopsines (BR) et les channelrhodopsines (ChR) [76]. Les halorhodopsines sont activées par la lumière : les pompes laissent entrer du chlore dans la cellule ce qui l'hyperpolarise. Elles possèdent un pic de sensibilité à des longueurs d'onde dans le jaune. Les bactériorhodopsines fonctionnent de la même façon en faisant sortir des protons quand les pompes à proton sont activées par une lumière de longueur d'onde jaune-vert. Les channelrhodopsines, elles, sont activées par la lumière bleue et laisse entrer des ions NA+Ca²+ (Fig 1.10).

Expression non ciblée La première restauration de vision par optogénétique date de 2006 par Bi et al. [30]. L'expression non ciblée des ChR2 dans les neurones d'une souris rd1 provoque

une activité des neurones de la rétine et du cortex à l'apparition de lumière. Comme une injection dans la vitrée a été réalisée, les cellules les plus transfectées ont été les CGR. Le même groupe a ensuite co-exprimé Chr2 avec une NpHR permettant l'hyperpolarisation des cellules et donc une suppression de l'activité neuronale [289]. Ils reconstruisent ainsi des réponses ON-OFF en jouant sur les longueurs d'onde des lumières appliquées ce qui montre que la fonction des cellules est préservée. Pour une stimulation plus écologique, il serait alors préférable d'exprimer la ChR2 dans les cellules ON et la NpHR dans les cellules OFF des CGR. Tomita et al. ont eux aussi exprimé ChR2 et montré une récupération partielle des réponses électrophysiologiques (ERG et VEP) et une amélioration des performances en tests comportementaux chez l'animal jusqu'à 10 mois après injection via différents promoteurs d'expression [261, 259]. Il en est de même avec l'expression de ChR1 jusqu'à 12 mois [260].

Expression dans les cônes Busskamp et son équipe [40] ont exprimé une NpHR dans les PR d'un modèle de souris RP via différents promoteurs. Bien que seulement 25% des PR étaient présents, une réponse à la lumière via la signalisation induite par les cônes a été retrouvée.

Expression dans les cellules bipolaires rétiniennes Lagalli et al. [148] sont les premiers à exprimer une ChR2 par électroporation dans les cellules bipolaires ON de façon spécifique sur un modèle de souris rd1. Le pourcentage de transfection est alors de seulement 7%. Qui plus est, l'électroporation ne peut pas être appliquée chez l'homme. Cependant, ils ont enregistré une activité des CGR à l'apparition de lumière ainsi qu'une activité corticale et une modification du comportement des animaux à la lumière. Ce sont les premiers à utiliser un vecteur AAV qui sera par la suite modifié par d'autres équipes pour améliorer le taux de transfection. Doroudchi et al. [73] montrent que l'expression de l'opsine ChR2 par un vecteur AAV muté est sûre, robuste et pérenne tout en conservant ses effets thérapeutiques. Ils obtiennent une réponse électrophysiologique des CGR à la lumière avec une amélioration du comportement visuel sur plusieurs types de souris aveugles jusqu'à 10 mois post injection sous rétinienne. La quantité de lumière pour déclencher la réponse est écologique et montre que l'expression de l'opsine n'est pas toxique, limitée à l'oeil, sans provoquer d'inflammation. La technique de transfection virale a ensuite été encore améliorée [161] jusqu'à atteindre un pourcentage de cellules transfectées de 60% en utilisant d'autres promoteurs [59].

Expression dans les cellules ganglionnaires rétiniennes Thyagarajan et son groupe [255] se sont intéressés au sujet en utilisant des souris croisées rd1 qui expriment ChR2 dans 30-40% des CGR. Ils ont pu mesurer une réponse cellulaire à la lumière ainsi qu'un réflexe pupillaire mais aucune amélioration des fonctions visuelles. Ils émettent alors l'hypothèse que c'est le manque de traitement de l'information en amont des CGR qui rend l'activation des CGR non cohérentes pour

le reste du système visuel. Pour surmonter cette limite, un autre groupe [187] a mimé la stratégie utilisée pour les PV et utilise un algorithme qui simule le traitement de l'information visuelle des couches antérieures aux CGR puis renvoie l'information traitée sous forme de stimuli lumineux qui activeront les CGR exprimant la ChR2. Cette stratégie de stimulation se trouve être efficace car ils démontrent que les décharges des CGR miment un comportement de rétine saine et mesurent de meilleures performances au test de réponses opto-motrices.

1.4.3 Limites de l'optogénétique et pistes de réflexion

La stimulation par la lumière correspond à une activation des neurones de la rétine plus naturelle et permettrait une résolution spatiale et temporelle supérieure à la PV [30, 40, 148, 257]. Certaines barrières sont néanmoins présentes mais des solutions existent grâce à l'étude des outils de transfection, de la conductance des canaux, de la cinétique de la photo-transduction, de la désensibilisation et sensibilisation cellulaire, de la sensibilité à la lumière ainsi que de la sélectivité du spectre lumineux des opsines.

1.4.3.1 Entre sensibilité lumineuse et phototoxicité cellulaire

Une des contraintes principales de la thérapie optogénétique est l'intensité de lumière nécessaire à activer l'opsine. Dans le cas de la ChR2, cette intensité a été estimée à 10^{15} photons cm⁻² s⁻¹ [30, 148], et a 10^{13} photons cm⁻² s⁻¹ dans le cas de la NpHr [40]. Le seuil d'activation des opsines endogènes des cônes et des bâtonnets sont respectivement de 10^{10} photons cm⁻² s⁻¹ et 10^6 photons cm⁻² s⁻¹ [148] car les opsines microbiennes ont un intervalle de sensibilité de longueur d'onde réduit, à de faibles longueurs d'onde [39]. Il faut alors une forte intensité lumineuse pour déclencher une réponse ce qui peut saturer la cascade de photo-transduction et ainsi imposer une importante période de latence avant que la cellule retrouve son état photo-activable. Ceci n'est pas viable dans le cadre de la restauration visuelle pour laquelle une stimulation à plus haute fréquence est nécessaire pour une vision utile [100], particulièrement en situation de mouvement.

Plusieurs approches ont alors été proposées pour optimiser la réponse des opsines. Pour réduire le seuil déclenchant une réponse cellulaire, il est possible d'augmenter l'expression des opsines par l'utilisation de promoteurs plus puissants ou optimiser les vecteurs viraux. Néanmoins, une trop forte expression d'une protéine étrangère à l'hôte déclenche une réponse immunitaire par ce dernier. Des variants ChR2 avec une perméabilité augmentée au Ca²⁺ peuvent aussi être utilisés de façon à activer l'opsine avec des intensités lumineuses moins importantes [143, 51]. L'opsine la plus utilisée car la plus prometteuse, la ChR2, demande une stimulation dans des longueurs d'ondes bleues. Or cette longueur d'onde demande une forte intensité pour que l'opsine soit activée ce qui augmente les risques de dommages [106, 127]. Sachant qu'une opsine sensible à une

longue longueur d'onde demandera moins d'intensité lumineuse pour être activée en comparaison à une opsine sensible à une faible longueur d'onde, une solution consiste a créer un variant de cette opsine qui est sensible au spectre lumineux rouge évitant la phototoxicité de la cellule [141, 155, 154, 237, 260]. Cette lumière rouge permet aussi de ne pas déclencher une réponse pupillaire médiée par les CGR intrinsèquement photosensibles qui sont activées par la lumière bleue [290]. Toutefois, ces opsines modifiées ne sont pas suffisamment sensibles en condition lumineuse naturelle. Il apparaît donc nécessaire d'optimiser les sources lumineuses environnementales pour l'utilisation de tels variants.

Une autre opsine modifiée a également été pensé par van Wyk et al. [265] : il combine le domaine sensible à la lumière de la mélanopsine et un domaine intracellulaire des CBR ON (récepteur au glutamate mGluR6) permettant une amplification de la cascade cellulaire via la protéine G associée. Le seuil d'intensité lumineuse nécessaire à l'initiation de la cascade s'en retrouve considérablement diminué. Bien que la cinétique de cette opsine modifiée soit plus rapide que celle décrite dans les expériences d'optothérapie avec l'opsine humaine, elle reste insuffisante en condition de mouvement.

1.4.3.2 Optimisation de la lumière stimulée

Pour limiter la phototoxicité de la cellule, il est donc préférable de se diriger vers une opsine sensible à de longues longueurs d'ondes mais ces dernières ne se suffisent pas à elles-mêmes pour restaurer une vision utile. C'est pourquoi des équipes ont pensé à l'intégration d'un système permettant de stimuler l'opsine par une lumière spécifique à sa longueur d'onde d'activation. Pour cela, ils enregistrent la scène visuelle par une caméra placée sur des lunettes qu'ils traitent pour qu'un système de projection également dans ces lunettes envoie uniquement dans l'oeil du sujet la gamme de longueur d'onde spécifique à l'opsine exprimée. Quand un patient porte ce dispositif, il doit garder son oeil en face du système de projection. Pour plus de liberté de mouvement, certains dispositifs ont intégré un oculomètre permettant de déplacer la caméra en même temps que l'oeil ce qui permet une stimulation des cellules en respectant la projection rétinotopique.

Les projecteurs utilisés pour ce système doivent avoir une grande résolution spatiale et temporelle pour stimuler les cellules de la rétine de façon individuelle et réaliste. Ces projecteurs contrôlent la position de micro-miroirs qui reflètent ou non une source lumineuse (DLP pour Digital Light Processing). Des écrans LCD [18] ou des microLED contrôlables de façon indépendante [100] peuvent également être utilisée. Les projecteurs type DLP ont été les plus utilisés dans le cadre de cette stimulation car leur résolution temporelle est plus importante. Ils sont cependant plus consommateurs d'énergie car la lumière doit être refléchie.

1.4.3.3 Vers les essais cliniques

Jusqu'à maintenant, l'optothérapie pour restaurer la vision de patients atteints de RP n'a été testée que sur des modèles animaux, principalement non primate. Ces études montrent la sûreté de la technique chez ces espèces car elles n'ont relevé aucun effet neurotoxique. Ceci n'a pas encore été montré chez l'homme mais les vecteurs AAV utilisés ont été prouvés comme étant sûrs dans la transfection de gène dans l'oeil lors de thérapies géniques [252, 166]. D'autres résultats encourageants proviennent des transfection réalisées sur des modèles primates avec l'opsine ChR2 [130] ainsi que HaloR dans des PR en culture [40] pour lesquelles aucun effet indésirable n'est apparu. Cependant, comme nous venons de le voir, pour que la thérapie optogénétique soit viable chez l'homme, un système externe optimisant la source lumineuse est nécessaire. A ce jour, seulement 2 essais cliniques sont enregistrés (NCT02556736 et NCT03326336), menés par Allergan et Gensight Biologics. Aucun résultat n'est communiqué mais tous deux visent à établir la sûreté du traitement ainsi que la dose maximum tolérée et les premières mesures d'efficacité.

L'optothérapie de Gensight Biologics est celle qui sera étudiée dans la suite de ce manuscrit. Bien, qu'aucun résultat n'est disponible en ce qui concerne l'étude clinique, la technique a déjà été testée chez plusieurs espèces animales ou types de cellules [237]. Chez l'homme, GenSight Biologics combine la transfection d'une opsine et un système de stimulation pour optimiser l'activation de cette protéine. L'opsine, la channelrhodopsine (ReaCh) a été modifiée pour que la longueur d'onde qui l'active soit proche du rouge. Elle est transfectée dans les CGR grâce au vecteur AAV2 7m8. Le groupe a montré une forte expression de l'opsine localisée dans les CGR chez la souris rd1 dont la stimulation entraîne une réponse corticale. La transfection a également été réalisée dans des CGR de macaques en culture et une rétine humaine post-mortem : une réponse induite par la lumière à des intensités lumineuses sans danger pour l'oeil humain a pu être enregistrée avec les mêmes caractéristiques que chez la souris in vivo grâce à l'utilisation de promoteurs adaptés. La caméra qu'utilise Gensight Biologics pour capturer la scène visuelle est la même caméra neuro-

L'optothérapie semble être un candidat sérieux à la résolution limitée des PV. Cependant, la preuve de son efficacité chez l'homme doit encore être prouvée. De plus, chacune des cellules cibles ne pouvant pas être transfectée, la résolution spatiale atteinte par cette stratégie s'en retrouve dégradée. Quelque soit la stratégie adoptée pour restaurer la vision, nous pensons que cette faible résolution spatiale peut être en partie compensée par une stimulation visuelle d'une haute résolution temporelle. La section suivante expose les résultats d'études nous conduisant à proposer cette solution.

morphique utilisée par Pixium Vision. Elle permet un traitement économique et non redondant des

données visuelles, ce qui autorise une communication des données très rapide.

1.5 LA RÉSOLUTION TEMPORELLE DE STIMULATION

Nous avons pu discuter que, quelle que soit la stratégie adoptée pour restaurer la vision des patients RP (PV ou thérapie optogénétique), une partie du dispositif comprend des lunettes incluant une caméra qui filme l'environnement. Ces données doivent être traitées en informations de stimulation pertinentes pour le SV. Cependant, ces systèmes possèdent des limitations fondamentales en termes de résolution spatiale et temporelle. Dans le cas des PV, nous avons pu voir que la résolution spatiale peut difficilement être améliorée à cause de la partie implantable de la PV. Dans le cas de la thérapie optogénétique, c'est le nombre de cellules transfectées qui est limitant. Dans les deux cas, pour compenser une résolution spatiale contrainte, la recherche s'est tournée vers l'optimisation de la résolution temporelle des dispositifs de stimulation. En effet, des évidences biologiques (développées par la suite) montrent que le SV traite les informations de l'environnement avec une précision temporelle importante, ce qui laisse penser qu'une stimulation d'une fréquence temporelle (ou résolution temporelle) inférieure ne serait pas suffisante pour une stimulation écologique. Ceci sera développé dans la suite de cette section avant de mettre en lumière des évidences perceptuelles et psychophysiques laissant penser qu'augmenter la résolution temporelle pourrait compenser la résolution spatiale limitée des dispositifs de restauration de la vision afin d'améliorer la perception des informations stimulées.

Des études révèlent que le fonctionnement du SV possède une dynamique temporelle élevée depuis la rétine jusqu'au cortex. Reich et al [214] ont enregistré les réponses des CGR et des neurones du NGL in vivo chez le chat et détecté que les motifs de décharges sont reproductibles à quelques millisecondes près pour un même stimulus. De même, Bair et al. [16] obtiennent le même résultat en étudiant les décharges des neurones de MT chez le macaque. Berry et al. [25] ont eux aussi mesuré la reproductibilité de la réponse des CGR chez la salamandre et le lapin en leur présentant des flickers. Les réponses des CGR sont discrètes, sur de brèves périodes, et reproductibles à la milliseconde près avec une suite de potentiels d'action dont le nombre varie de moins de 0.5 potentiel d'action pour un même stimulus. D'autres études confirment par la suite cette précision temporelle dans le motif des décharges neuronales, sa reproductibilité pour un même stimulus quel qu'en soit le type ou les conditions de contraste employées, depuis la rétine au cortex [215, 43, 97, 263]. Ceci permet d'émettre l'hypothèse que le SV peut détecter des différences temporelles dans son environnement du même ordre ce qui voudrait dire qu'une résolution temporelle d'écran jusqu'à 1000 Hz serait adaptée à une stimulation écologique.

La fréquence temporelle semble par ailleurs modifier la façon dont notre cerveau traite l'information visuelle. Wollman et Palmer [282] se soucient de l'influence d'une stimulation de plus mauvaise qualité dans le cadre de l'acquisition de données d'expérience de psychophysique et étudient alors son effet. Ils montrent chez le rat que les décharges des neurones du NGL et de V1

sont en phase avec la résolution temporelle de l'écran de stimulation. Par la suite, Williams et al. [281] ont enregistré les potentiels d'action du cortex primaire chez le macaque et les potentiels visuels évoqués chez l'homme. Ils montrent que ce phénomène est présent dans les couches d'entrée et de sortie de V1, dans les cellules simples et complexes à 60 Hz. A 100 Hz, ils constatent que seulement une partie des cellules est entraînée : notre SV ne répond pas de la même façon selon la résolution temporelle. A 135 Hz, les cellules ne possèdent plus de motif de décharge et adopte des décharges asynchrones. Veit et al. [266] constatent les mêmes dynamiques de décharges dans le cortex primaire de la musaraigne, confirmant que la résolution temporelle a une forte influence sur la dynamique temporelle des réponses neuronales. Ils montrent également que la latence de décharge diminue avec l'augmentation de la résolution temporelle. Kuroki et al. montrent également qu'une réponse EGG à un stimulus présenté à 240 Hz est plus proche de celle enregistrée en vision naturelle que la réponse EGG au même stimulus à 60 Hz [147].

Depuis l'invention des premiers écrans, la fréquence temporelle est un paramètre d'affichage étudié quand il a été constaté qu'un faible nombre d'images par seconde entraînait la perception de flicker lors du changement d'image. La fréquence critique à laquelle une succession de flashs ou d'images est perçue d'une façon stable par l'observateur été évaluée à 24 Hz [90]. Cependant, une telle fréquence temporelle ne permet pas une perception stable et confortable d'une scène comportant des stimuli en mouvement. La résolution temporelle de nos écrans a été définie de façon à éviter cette perception de flicker et pour facilement s'accommoder à la résolution temporelle utilisée dans le cinéma (24 Hz), tout en prenant en considération les capacités de la bande passante disponible. C'est pourquoi les écrans classiques oscillent entre une résolution temporelle de 60 Hz à 120 Hz.

Avec la volonté d'augmenter la définition des écrans, la réévaluation de la résolution temporelle a également été d'actualité pour compenser le fait qu'augmenter la taille et la luminosité des écrans entraînait une augmentation de la perception de flicker. Un rapport de la BBC montre alors que l'augmentation de la résolution temporelle réduit la perception de flicker mais améliore également le rendu des objets en mouvement [248]. Plus tard, la BBC constate qu'augmenter la résolution spatiale offre des bénéfices limités si la résolution temporelle reste elle inchangée [229]. Elle met alors en évidence l'importance que la résolution temporelle augmente en même temps que la résolution spatiale pour un confort de l'utilisateur. Néanmoins, McCarthy et al. [171], trouvent que des sujets regardant des vidéos de petite taille d'un match de football jugent l'image de meilleure qualité lorsque l'on privilégie la conservation de la résolution spatiale à celle de la résolution temporelle. Ils pensent alors que ceci vient des petits écrans utilisés car dans ce cas, réduire la résolution spatiale réduit de façon importante la quantité d'informations disponibles. La préférence pour la résolution temporelle serait alors dépendante du contexte de visionnement.

L'avancée constante de la technologie des écrans a donc poussé le domaine de la recherche

à s'intéresser au sujet. Hoffman et al. [116] ont étudié, grâce à des écrans rafraîchissant l'image à 200 Hz, la distorsion des mouvements, la perception de profondeur ainsi que la perception de flicker et d'artéfact lié à la vitesse. Ils montrent que ces artefacts de vision apparaissent d'autant plus que la vitesse du stimulus est importante et que la résolution temporelle diminue. De même, Emoto et al. [79] évaluent la qualité de la perception avec l'augmentation de la résolution temporelle par l'intermédiaire d'une note de 1 à 4. Augmenter la fréquence de 60 Hz à 240 Hz permet alors d'améliorer la qualité de la perception de 1 point. Un autre rapport de la BBC [186] vient également confirmer ce résultat via une évaluation subjective de la qualité de vidéos montrant une amélioration de la qualité perçue entre 60 Hz et 120 Hz, de même entre 120 Hz et 240 Hz. Cet effet est plus ou moins important en fonction du contenu de la vidéo. Des études avec des dispositifs fonctionnant à une résolution temporelle plus importante ont également été menées comme Kuroki et al. [146] qui ont étudié la résolution temporelle jusqu'à 480 Hz. Par une notation subjective de la qualité de vidéo, ils estiment qu'une fréquence de 120 Hz est nécessaire pour une représentation proche d'une perception naturelle et qu'il n'y a pas d'améliorations perceptibles à des résolution temporelle supérieures à 240 Hz. Le même groupe [145] trouve par la suite la même résolution temporelle charnière lors d'une tâche de perception de profondeur grâce à un kinétogramme à points aléatoires (ou random dots kinetogram, RDK) avec différentes valeurs de disparité. Toutefois, Davis et al. [68] ont constaté que l'homme peut percevoir un flicker jusqu'à 500 Hz, la perception de ce dernier devenant stable au delà.

Les systèmes de réalité augmentée et de réalité virtuelle cherchent également à procurer une perception plus écologique comme, par exemple, la société Oculus Rift évalue à 75 Hz la résolution temporelle nécessaire pour une perception confortable.

La fréquence temporelle de stimulation est également un domaine étudié dans le but d'optimiser les ressources nécessaires à la diffusion à distance de vidéos - une haute résolution temporelle implique de plus gros coûts en termes de bande passante peut être un facteur limitant. Certaines évaluations de l'influence de la résolution temporelle ont donc été réalisées jusqu'à 60 Hz et endessous. Ces études ont alors été réalisées pour déterminer si cette réduction de la résolution temporelle dégradait la qualité de la vidéo de façon non acceptable selon le cadre de son utilisation. Dans un cadre de divertissement, la qualité acceptable sera celle a laquelle la personne derrière l'écran regardera la vidéo de façon confortable. Dans le cas où la vidéo est la source d'informations pour une prise de décision importante (décisions militaires, médicales...), la résolution temporelle optimale correspondra à celle qui ne dégrade pas les performances à réaliser cette tâche. Ces études montrent alors que la résolution temporelle est un paramètre plus important que la résolution spatiale pour des tâches de détection et de suivi de cible [176] ou de conduite de véhicule [264].

De multiples autres études [280, 251, 162, 163, 164, 191, 182], travaillant avec différentes gammes de résolutions temporelles, mettent en évidence de la même façon qu'augmenter la résolu-

tion temporelle permet une meilleure représentation des scènes dynamiques via une réduction des artéfacts. Néanmoins, les études présentées jusqu'ici portent uniquement sur la perception subjective des sujets. C'est pourquoi, plus récemment, des études psychophysiques ont vu le jour de façon à caractériser objectivement l'influence de la résolution temporelle sur la perception visuelle. Elles montrent par exemple l'amélioration des performances lors de tâches simples en fonction de la résolution temporelle comme la lecture [180], mesurée 8 mots/minute plus rapide à 500 Hz qu'à 60 Hz au début d'une lecture. Vitkivitch et Barber [269] montrent que la compréhension d'un orateur est fonction de la résolution temporelle. D'autres expériences révèlent également une dégradation des performances à plus faible résolution temporelle dans le cadre de suivi de main en réalité virtuelle [274], de conduite de véhicule simulée [69] à cause de la latence entre les gestes effectués et le retour donné par la vidéo. Lors d'une expérience de compréhension d'un orateur, Vitkivitch et Barber [269] démontrent aussi que celle-ci est fonction de la résolution temporelle. Claypool et al [58] caractérisent l'influence de la résolution temporelle sur les joueurs de jeux vidéo FPS (First Shooter Person) et montrent que les performances pour des tâches nécessitant précision et rapidité sont dégradées par la diminution de la résolution temporelle alors que les performances de tâches moins rapides et précises sont moins impactées. Notre équipe [138] a également montré que la discrimination spatiale et de vitesses ainsi que les performances en lecture sont améliorées jusqu'à des résolution temporelle entre 300 et 700 Hz. Cependant, certaines études montrent que, bien que le sujet juge d'une amélioration de la qualité de sa perception avec l'augmentation de la résolution temporelle, aucune différence dans l'activité oculomotrice (fixation, déplacement des yeux) ou l'assimilation d'informations n'est trouvée [104, 102, 103].

Les évidences perceptuelles psychophysiques et physiologiques mènent à penser que les écrans conventionnels doivent être mis à jour pour proposer une résolution temporelle plus importante que celle permise jusqu'à maintenant. Dans cette dynamique, certains écrans avec des résolutions temporelles plus importantes ont ainsi vu le jour [285, 258], ainsi que des projecteurs. Ces derniers sont utilisés sur de nouvelles plateformes expérimentales pour tester l'effet de la résolution temporelle sur notre perception et nos performances comme Poth et al [206] avec leur technologie G-Sync ou des projecteurs comme ProPix, VPixx.

Les évidences décrites lors de cette section sont alors à considérer pour la réflexion des paramètres optimaux de stimulation dans le cadre de la restauration visuelle si l'on veut s'approcher au plus près d'une vision restaurée réaliste.

Chapitre 2

ÉTUDE DE L'APPORT EN VISION UTILE DES SYSTÈMES DE RESTAURATION DE LA VISION

Cette étude a fait l'objet d'une présentation de poster à l'ECVP (European Conference on Visual Perception) en 2018.

Nous avons voulu évaluer l'apport de la vision restaurée de la PV développée par Pixium Vision et la thérapie optogénétique de Gensight Biologics, seules technologies permettant de restituer la vision chez les patients atteints de RP, quels que soit le gène muté ou la cause de la maladie. Pour pallier à leur faible résolution spatiale, leurs caméras possèdent une vitesse de traitement supérieure à celle des caméras classiques, offrant une stimulation visuelle avec une résolution temporelle plus importante pour offrir une stimulation plus réaliste et utile. Nous voulons évaluer l'efficacité de cette stratégie ainsi qu'estimer l'effet de la qualité de restauration de la vision, c'est à dire de la précision des phosphènes générés par les PV et le taux de transfection atteint par l'optothérapie. Pour cela, grâce à des lunettes de stimulation composées de la même caméra, nous avons évalué les performances de sujets sains stimulés par une simulation de la vision restaurée par un des deux dispositifs lors de tâches quotidiennes (locomotion, repérage et saisie d'objets, détection et discrimination d'éléments). Nous avons simulé deux qualités de phosphènes, trois pourcentages de cellules transfectées et deux résolutions temporelles. Nous estimons ainsi l'apport en vision utile de la PV et de la thérapie optogénétique, l'impact de la qualité de la restauration, et l'intérêt d'une stimulation visuelle à haute résolution temporelle. Nous avons choisi une étude en vision simulée sur sujets sains pour impliquer un plus grand nombre de participants et faciliter la manipulation des paramètres étudiés. Une étude avec des patients RP était également impossible au moment de la réalisation de ces tests car l'étude clinique d'optothérapie n'avait pas débutée.

2.1 Dispositif de stimulation

La plateforme de stimulation simulant la vision restaurée comprend des lunettes de stimulation (Fig 2.1) et une unité de traitement des données. Les lunettes sont composées d'une caméra neuromorphique (l'ATIS : Asynchronous time-based Images Sensor) [205] qui filme la scène visuelle depuis le centre des lunettes et d'un projecteur envoyant les images traitées dans l'oeil du sujet.



FIGURE 2.1 – A gauche : Lunettes de stimulation accompagnées de l'unité de traitement. A droite : Intérieur des lunettes de stimulation où nous pouvons voir la lumière émise par le projecteur à niveau de l'oeil droit

La caméra Plutôt que d'envoyer des images à intervalle régulier comme une caméra classique, chaque pixel de l'ATIS envoie un évènement indépendant, de manière asynchrone. L'évènement contient des informations sur les coordonnées du pixel ainsi que le signe de changement local de luminosité. La série d'évènements envoyés est inspirée de la réponse transitoire, avec une faible latence des CGR au contraste [205]. Le choix d'un capteur neuromorphique permet de réduire les calculs en utilisant uniquement les informations utiles de changement de la scène visuelle - la redondance d'informations est faible car le pixel reste silencieux lorsque l'information à transmettre est la même que précédemment. Cette approche offre une résolution temporelle de traitement à la hauteur de celle de la dynamique de la scène visuelle naturelle. De part son fonctionnement, un mouvement de la caméra ou de la scène visuelle est nécessaire pour que des évènements soient produits. L'objectif de la caméra, pour notre étude, possède un champ visuel de 10° .

Le projecteur Encastré dans les lunettes en face de l'oeil droit du sujet se trouve le projecteur LightCrafter de Texas Instrument. Il est composé d'une source de lumière rouge et d'une matrice de micro-miroirs (DLP3000 Digital Micromirror Device (DMD)) qui peuvent changer de position (ON et OFF) toutes les 0.7 ms (soit 1440 Hz) reflétant, ou non, la source de lumière (DEL). Les micro-miroirs sont pilotés par l'unité de traitement selon les informations fournies par l'ATIS. La vitesse de changement de position des miroirs nous permet de garder la haute dynamique temporelle fournie par cette dernière.

L'unité de traitement L'unité de traitement comprend un système embarqué Linux permettant la chaîne de calcul. Il communique avec un FPGA qui contrôle l'ATIS et le DMD. L'information visuelle traitée par des algorithmes dédiés est envoyée au DMD pour la projection. Grâce à la caméra, la quantité d'information qui circule est réduite, rendant possible les calculs sur des processeurs dont la consommation est réduite. De cette façon, le patient peut porter le système de restauration sur de longues durées.

La vision simulée projetée par les lunettes est issue de la modélisation des données scientifiques fournies par Pixium Vision et Gensight Biologics.

2.2 Modèles de simulation de la vision restaurée

2.2.1 Modélisation des phosphènes

Pixium Vision a modélisé les phosphènes engendrés par la PV épirétinienne IRIS I décrits en forme, taille, orientation, luminosité et couleur par les patients déjà implantés [54] (Figure 2.2). Pour simplifier le modèle, seulement la taille, la forme et l'orientation ont été pris en compte car

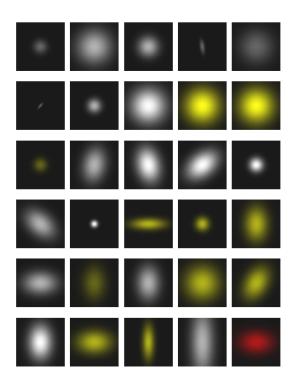


FIGURE 2.2 – Phosphènes observés par les patients implantés avec la prothèse visuelle de Pixium Vision IRIS I. Échelle : la largeur d'un carré comprenant un schéma de phosphènes correspond à 7cm à longueur de bras.

le projecteur projette seulement des données binaires (micro-miroirs en position ON ou OFF). Une majorité des phosphènes ont été décrits mesurant 2 cm ou 5 cm à longueur de bras, ils ont alors modélisé des phosphènes de 7 et 11 pixels sur une matrice de 20×25 pixels. Pixum Vision a également

supposé un arrangement rétinotopique compte tenu des retours des patients [46]. Les trois formes décrites (ronde, oblongue et étirée) ont été modélisées en respectant leur probabilité d'apparition avec une équiprobabilité des orientations pour les phosphènes non ronds car les patients n'avaient pas de préférence. 10 phosphènes utilisés de 7 pixels de large ainsi que leur probabilité sont schématisés Figure 2.3, haut. Des exemples de matrice de phosphènes respectant les statistiques des caractéristiques sont montrés Figure 2.3, bas. Les emplacements sans phosphènes représentent les électrodes ayant déchargé sans qu'un phosphène n'ait été perçu. Ces phosphènes "morts", représentant 20% des phosphènes, restent les mêmes durant un même essai mais changent d'un essai à l'autre. Les caractéristiques de forme, d'orientation et de taille présentées décrivent les phosphènes

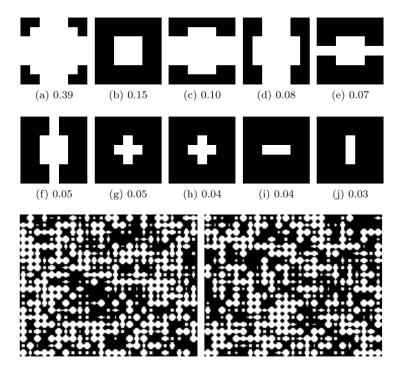


FIGURE 2.3 – Haut : Phosphènes du modèle larges de 7 pixels et leur probabilité d'apparition. Bas : Rendu de la matrice de phosphènes pour une simulation plein champ. Les phosphènes sont schématisés sans chevauchement pour être différenciés mais la stimulation réelle comporte des phosphènes pouvant se chevaucher jusqu'à 4 pixels

de la condition de stimulation "phosphènes non parfaits" ou NP. La condition de phosphènes "parfaits" ou P représente les phosphènes théoriquement produits par les électrodes de l'implant : ronds, larges de 7 pixels. Afin de respecter les caractéristiques des électrodes de l'implant, un miroir de DMD activé le reste pendant 16 ms et possède une période réfractaire de 25 ms

2.2.2 Modélisation de la thérapie optogénétique

Différents taux de transfection ont été modélisés selon les résultats de transfection de l'optoprotéine dans la rétine de souris rd1 in vivo de Gensight Biologics (seule donnée disponible au moment de la préparation du protocole expérimental) [50]. Selon le promoteur utilisé, ils transfectent 21% et 57% des CGR. De plus, selon des études histologiques post-mortem de patients atteints de RP, 78 à 88% des CGR n'ont pas dégénéré [232]. Grâce à ces données, nous avons choisi deux taux de transfection à simuler : 15% et 45%, ainsi que 100% de transfection modélisant une transfection parfaite dans le cas où aucune CGR n'a dégénéré. Un pixel "mort" l'est tout au long d'un essai mais change d'un essai à l'autre. La résolution de ce modèle correspond ici à celle du DMD : 304×240 .

2.3 Participants et déroulement de l'étude

20 sujets volontaires sains ont été inclus dans l'étude (dont 10 hommes), âgés de 33.95 ± 5.11 ans. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique d'Île de France et les sujets ont signé un formulaire de consentement. Ils ont ensuite été amenés à réaliser six séances : une visite d'inclusion, quatre séances d'expérimentation en conditions statiques et dynamiques dans deux plateformes de test ainsi qu'une visite de sortie d'étude.

Lors de la visite d'inclusion, les fonctions cognitives ont été testées par un MMSE (Mini Mental State Examination), de même que les capacités visuelles par un bilan visuel comprenant un test d'acuité ETDRS, un champ visuel automatisé, un test de sensibilité au contraste Pelli Robson, un test de la vision des couleurs, une rétinographie et un OCT. Ce même bilan visuel a été répété lors de la séance de sortie d'étude. Lors des quatre séances de tests, les sujets ont réalisé les tâches proposées en portant les lunettes de stimulation simulant le modèle de Pixium Vision ou de Gensight Biologics, pour respectivement 8 et 12 d'entre eux. Nous les appellerons sujets "Pixium" et "Gensight".

Nous estimons ainsi les performances que les patients atteints de RP peuvent espérer retrouver à l'aide d'une PV ou d'une thérapie optogénétique. Pour déterminer la résolution temporelle optimale de stimulation, nous avons testé une stimulation à 60 Hz et à 1440 Hz correspondant respectivement au taux de rafraîchissement des écrans conventionnels et à la dynamique temporelle du traitement de l'information de la rétine. Nous avons également simulé une vision restaurée grâce à 15%, 45% et 100% de transfection pour les sujets Gensight et les phosphènes P et NP pour les sujets Pixium afin d'étudier l'impact de la qualité de la restauration visuelle.

2.4 Étude de l'apport en vision utile des stratégies de restauration de la vision et de leurs paramètres optimaux

Tâches de l'étude Nous avons demandé aux sujets de réaliser des tâches du quotidien dont la réalisation est impossible ou très compliquée pour des sujets atteints de cécité, dont les résultats soient

comparables avec la littérature existante. Aucun résultat d'études cliniques de thérapie optogénétique n'est disponible, nous nous sommes alors concentrés sur ceux de la première PV concurrente à IRIS I : l'Argus II de Second Sight Medical Products. Nous avons réalisé trois tâches de reconnaissance d'éléments (formes, lettres, visages), une tâche de saisie d'objets et des tâches de locomotion de différentes difficultés.

La tâche de reconnaissance de lettres mesure l'acuité du sujet déterminant les performances pour les autres tâches. La tâche de discrimination de formes vérifie si cette acuité permet la reconnaissance de formes de taille conséquente dans des conditions de contraste favorables. La tâche de discrimination du genre de visage évalue la capacité à détecter les détails que constituent les traits d'un visage. La discrimination du genre des visages est d'une nécessité écologique puisqu'une partie du cerveau y est dédiée. La tâche de saisie d'objet évalue la coordination main-oeil utilisée pour explorer et appréhender notre environnement. Les informations visuelles sont essentielles pour diriger et accommoder le mouvement afin d'assurer le succès de la préhension. La caméra du système est extérieure ce qui induit un décalage entre l'information visuelle communiquée et l'information proprioceptive. Or, le traitement de la disparité est important pour la planification et le contrôle en temps réel du mouvement de préhension [173, 99, 172, 184]. Les tâches de locomotion testent l'indépendance des sujets en terme de mobilité permettant de juger de l'utilité de la vision restaurée.

Protocole commun à toutes les tâches Les tâches se sont déroulées dans deux environnements : une reconstitution d'un appartement (le Homelab) et d'une rue (le Streetlab), tous deux aménagés pour y conduire des expériences. Nous avons réalisé deux séances de deux heures par environnement. Les tâches de reconnaissance d'éléments (formes, lettres et visages) et de saisie d'objets ont été réalisées dans le Homelab et les tâches de locomotion (suivi de lignes et franchissement de porte) dans le Streetlab. Les combinaisons de conditions expérimentales propres à une tâche ont été expérimentées avec toutes les combinaisons de paramètres de stimulation (résolution temporelle et qualité de la restauration) de façon aléatoire. Cet ordre était stocké dans une application pour faciliter le travail de l'expérimentateur. Cette dernière s'interface également avec le logiciel contrôlant les lunettes pour afficher les paramètres de stimulation voulus. Les périodes de stimulation du sujet ne duraient jamais plus de 10 minutes consécutives, suivies d'une pause de 3 minutes sans port des lunettes. Pour que les conditions expérimentales soient comparables, la luminosité a été gardée constante. Nous nous sommes également placés dans des conditions de fort contraste : la cible de la tâche était toujours blanche sur fond noir.

Analyses statistiques Les différences de performance pour les différents paramètres de stimulation et de conditions expérimentales sont estimées par un test de Wilcoxon réalisé avec Python

3. Si une différence significative est détectée, la taille d'effet est estimée par un d de Cohen et son intervalle de confiance calculé par la feuille excel "CIdeltaND" développé par Geoff Cumming ([60]). Un d de Cohen de 0.2 à 0.5 décrit une taille d'effet petite, un d de 0.5 à 0.8 une taille d'effet moyenne et un d supérieur à 0.8 une taille d'effet forte. Les données de chaque variable sont représentées par la moyenne des moyennes par sujet, avec leur intervalle de confiance à 95%. Nous avons également comparé les résultats obtenus pour les deux types de restauration de la vision grâce à un test de MannWhitney et le calcul d'un d de Cohen.

2.4.1 Tâches de reconnaissance d'éléments

Pour les trois tâches suivantes, le sujet est placé à 1 m d'un écran de 23 pouces, 1920×1080 pixels à 100% de luminance. Les stimuli et leur enchaînement ont été réalisés à l'aide de Python 3. Seulement six des huit sujets Pixium ont participé. Chaque condition de stimulation est testée deux fois pour les sujets Pixium et une fois pour les sujets Gensight.

2.4.1.1 Discrimination de formes

2.4.1.1.1 Protocole Le stimulus est composé de trois formes blanches pleines (un disque, un triangle, un carré) alignées horizontalement sur un fond noir dans un ordre aléatoire. Les formes mesurent 1.7°de hauteur et sont espacées de 7.4°les unes des autres. Avant l'apparition du stimulus à l'écran, l'expérimentateur indique quelle forme doit être repérée. Le sujet doit trouver l'emplacement de la forme cible et donner sa réponse via les flèches du clavier (cf Fig 2.4).

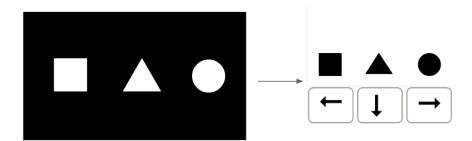


FIGURE 2.4 – Protocole de reconnaissance de formes

Le taux de bonnes réponses (Succès) et les temps de réactions (TR) sont enregistrés en fonction de la résolution temporelle de la stimulation, de la forme et la localisation la cible ainsi que du type de phosphènes pour Pixium et du taux de transfection pour Gensight. Les TR sont ensuite normalisés par sujets par la médiane du paramètre toutes conditions confondues.

2.4.1.1.2 Résultats Les taux de bonnes réponses ne sont pas influencés par les conditions expérimentales ou les conditions de stimulation (Fig. 2.5) car ils sont très élevés (Pixium : $87\% \pm 1,1$,

Gensight : $94\% \pm 0.5$). Nous n'avons pas non plus trouvé de différence de taux de réussite entre les deux groupes d'étude.

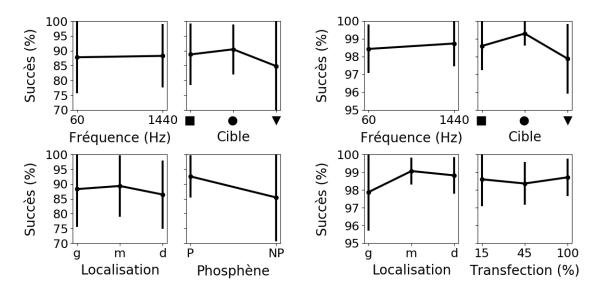


FIGURE 2.5 – Taux de bonnes réponses (Succès) avec intervalles de confiance à 95% en fonction des paramètres de stimulation ou des conditions expérimentales. A droite : Pixium, à gauche : Gensight.

Sur la figure 2.6 sont représentées les médianes des TR normalisés. Le TR moyen est de 4.92 ± 2.1 s pour les sujets Pixium et de 1.96 ± 0.21 s pour les sujets Gensight qui mettent moins de temps à identifier la cible (p < 0.01, d = -1.8 [-2.95; -0.63]). Nous ne constatons aucun effet de la résolution temporelle, ni de la cible pour les sujets Gensight comme pour les sujets Pixium. Pour les sujets Pixium, nous remarquons seulement un effet du type de phosphène : le TR pour identifier une forme est plus important de 20.53% soit 1.01s lorsque la stimulation est composée de phosphènes non parfaits (p < 0.05, d = -1.31 [--2.4; --0.16]). Pour les sujets Gensight, nous remarquons un effet du pourcentage de transfection : le TR diminue significativement de 11.55% soit 0.23 s avec une stimulation à 15% de transfection par rapport à 45% de transfection (p < 0.05, d = 0.80 [0.13; 1.44]) et de 15.73% soit 0.31 s par rapport à une stimulation à 100% de transfection (p < 0.01, d = 0.94 [0.21; 1.65]). Nous remarquons également un TR moins important lorsque la cible est située à gauche que lorsqu'elle est située à droite de 6.98% soit 0.13 s (p < 0.05, d = 0.67 [0.03; 1.29]) pour les sujets Gensight uniquement.

2.4.1.2 Reconnaissance de lettres

2.4.1.2.1 Protocole Nous avons utilisé les lettres des chartes ETDRS que nous présentons une à une au sujet en conservant leur taille ainsi que leur police (Fig 2.7). Ainsi, la taille des lettres blanches présentées sur un fond noir diminue toutes les 5 lettres. A chaque présentation, le sujet donne oralement la lettre qu'il estime avoir observée pour que l'expérimentateur la relève. Pour

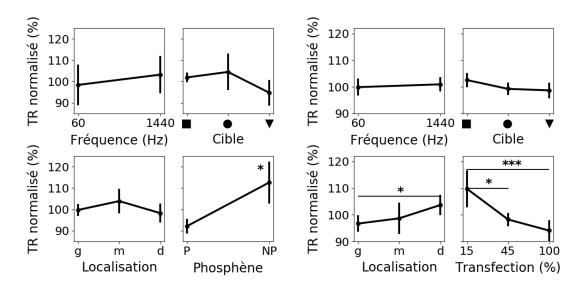


FIGURE 2.6 – Temps de réaction normalisés par sujet toutes conditions confondues, avec intervalles de confiance à 95% en fonction des paramètres de stimulation ou des conditions expérimentales. A droite : Pixium, à gauche : Gensight. * : p < 0.5; *** : p < 0.01

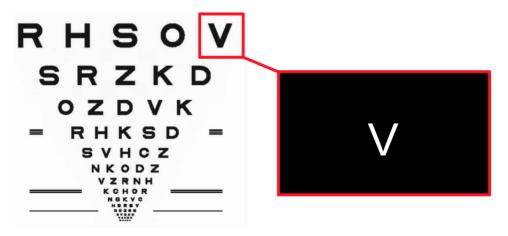


FIGURE 2.7 – Protocole de reconnaissance de lettres

cela, le TR n'est pas mesuré ici. Un essai correspond à la présentation totale d'une planche de charte ETDRS. Suite à chaque essai, nous calculons l'acuité du sujet. Une ligne est notée comme lue si le sujet a réalisé moins de deux erreurs. Cependant, si le sujet s'est trompé au moins une fois, la ligne suivante de la charte ETDRS n'est pas présentée.

2.4.1.2.2 Résultats Pour les groupes Pixium est Gensight, ni la résolution temporelle de stimulation, ni le type de phosphènes / taux de transfection n'a d'effet sur l'acuité mesurée (Figure 2.8). On remarque cependant que l'acuité moyenne des sujets Pixium est plus basse que celle des sujets Gensight : $1.64 \pm 0.02 \log Mar$ pour $1.29 \pm 0.06 \log Mar$ (p < 0.001, d = 3.54 [1.96; 5.08]). Le port de l'implant permettrait donc de commencer à lire la première ligne d'une charte ETDRS et la

thérapie optogénétique de lire jusqu'à la quatrième.

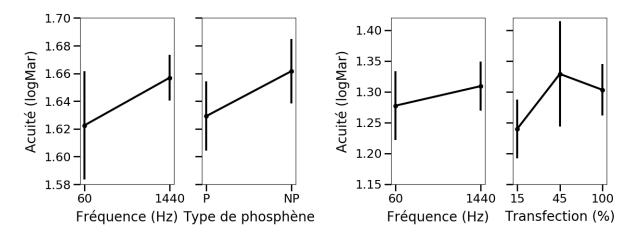


FIGURE 2.8 – Acuités visuelles moyennes avec intervalle de confiance à 95% en fonction de la fréquence temporelle et du type de phosphènes pour les sujets Pixium (à droite) et du taux de transfection pour les sujets Gensight (à gauche)

Sur la figure 2.9 sont représentées les erreurs d'identification des deux types de sujets par une matrice indiquant avec quelle autre lettre la lettre cible a été confondue. Pour les deux groupes, le "C" et le "O" sont les deux lettres les plus confondues. Pour les sujets Pixium, d'autres couples de lettres sont confondus fréquemment (C-O, D-O, H-N, S-N). Ceci est cohérent avec la différence d'acuité relevée entre les deux groupes.

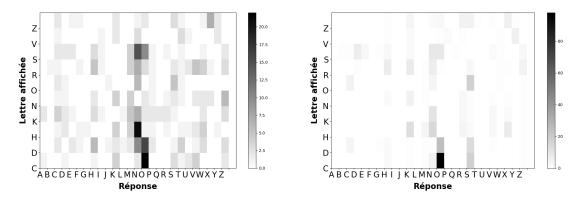


FIGURE 2.9 – Occurrences des erreurs d'identification par les sujets Pixium (à gauche) et les sujets Gensight (à droite).

2.4.1.3 Discrimination de genre de visages

2.4.1.3.1 Protocole Des visages d'hommes et de femmes mesurant $16^{\circ} \times 11^{\circ}$ sont successivement présentés (Fig 2.10). Pour chacun, le sujet doit déterminer le genre, homme ou femme, en appuyant sur les flèches du clavier. Il est indiqué au sujet que les cheveux ne sont pas un élément fiable pour déterminer le genre du visage. Le taux de bonnes réponses et les TR sont enregistrés.



FIGURE 2.10 – Protocole de reconnaissance de visage

2.4.1.3.2 Résultats Nous pouvons observer sur la Figure 2.11 qu'il est impossible pour les sujets Pixium de discriminer le genre d'un visage car leur taux de bonnes réponses moyen est au niveau de la chance (53.87 % \pm 4.72). Par conséquent, aucune autre analyse n'a été réalisée. Pour les sujets Gensight, le taux de discrimination global est de 72.13 % \pm 5.18. Les sujets peuvent donc discriminer un homme d'une femme. Pour certains visages, ce taux de réussite chute significativement (f1 : p < 0.01, d = -1.29 [-2.05; -0.5]; h5 : p < 0.01, d = -2.06 [-3.07; -1.03]). Il s'agit de visages "complexes" : une femme ayant un visage carré et un homme au visage allongé. Cette difficulté se ressent également dans les TR qui s'en trouvent allongés (f1 : p < 0.01, d = 1.03 [0.28; 1.76]; h5 : p < 0.01, d = 0.33 [-0.60; 1.21]). La valeur médiane du temps pour réaliser la tâche est de 2.21 ± 0.47 s.

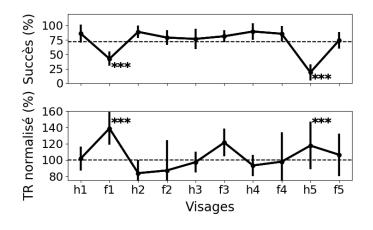


FIGURE 2.11 – Taux de bonnes réponses et temps de réaction normalisés avec intervalles de confiance à 95% pour le groupe Gensight pour chaque visage présenté. Les lignes en pointillés matérialisent les moyennes des variables. ***: p < 0.01. h : visage d'homme, f : visage de femme

Sur la Figure 2.12, nous constatons que la résolution temporelle n'a d'effet ni sur le taux de bonnes réponses ni sur les TR. En revanche, le taux de bonnes réponses chute (p < 0.05, d = 0.86 [0.18; 1.51]) et le TR augmente (p < 0.05, d = 0.81 [0.14; 1.45]) pour la condition 15 % de transfection en comparaison à 45 % de transfection. L'effet n'est pas présent entre les conditions 15 % et 100 % de transfection à cause de la grande variabilité des résultats à 100 % de transfection

mais nous observons cependant la même tendance.

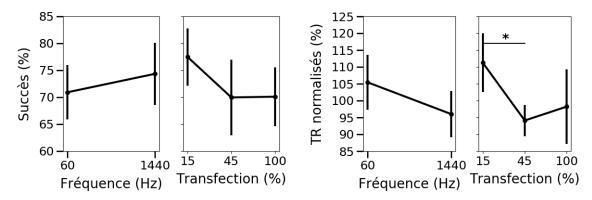


FIGURE 2.12 – Taux de bonnes réponses (à gauche) et temps de réaction normalisés (à droite) avec intervalles de confiance à 95% pour le groupe Gensight en fonction de la résolution temporelle et du taux de transfection. * : p < 0.05

2.4.2 Tâche de saisie d'objets

2.4.2.1 Protocole

Le sujet est ici installé en face d'une table noire divisée 4 cadrans cibles : proche-droite, prochegauche, loin-droite, loin-gauche. A chaque essai, l'expérimentateur place un objet dans un des cadrans lorsque la stimulation des lunettes n'est pas encore active. La condition "proche" représente un objet placé à 30 cm du sujet et la condition "loin" à 60 cm. Deux objets sont utilisés : une sphère blanche de 4 cm reposant sur un socle (d'un volume de 34 cm³) et un cylindre blanc de 10 cm de hauteur et 9 cm de diamètre (d'un volume de 636 cm³). Une fois l'objet installé, l'expérimentateur démarre la stimulation visuelle pour que le sujet cherche l'objet. Il doit ensuite le saisir puis le ramener devant lui. Nous avons mis en place un fond sonore constant visant à camoufler les bruits potentiels de manutention des objets entre et pendant les essais. Le nombre d'essai réalisé est de 256 (4 localisations \times 2 objets \times 2 résolutions temporelles \times 2 types de phosphènes \times 8 répétitions) pour les sujets Pixium et de 288 (4 localisations \times 2 objets \times 2 résolutions temporelles \times 3 taux de transfection \times 6 répétitions) pour les sujets Gensight.

Nous nous sommes servis d'un système de capture de mouvement Optitrack pour enregistrer les mouvements du sujet. Des caméras émettent une lumière infrarouge grâce à des diodes qui se reflètent sur les marqueurs installés sur le dessus de la main dominante du sujet comme le montre la Figure 2.13). Ce reflet est détecté et enregistré à 120 Hz par 6 de ces caméras. Elles sont installées autour du sujet pour une triangulation permettant l'acquisition de l'emplacement des marqueurs dans l'espace en trois dimensions via un logiciel dédié, Motiv. L'enregistrement des données consiste en l'ensemble des coordonnées x, y et z des marqueurs.



FIGURE 2.13 – Emplacement des marqueurs pour les tâches de saisie d'objets

2.4.2.2 Traitement des données

Grâce au profil de vitesse formé par les coordonnées du marqueur du poignet (en haut à droite sur la figure 2.13), nous pouvons détecter les différentes étapes du mouvement de préhension (Figure 2.14). La détection de ces étapes a été réalisée par un script Python puis vérifiée manuellement pour tous les essais. Le début du mouvement est déterminé par une augmentation de la vitesse de

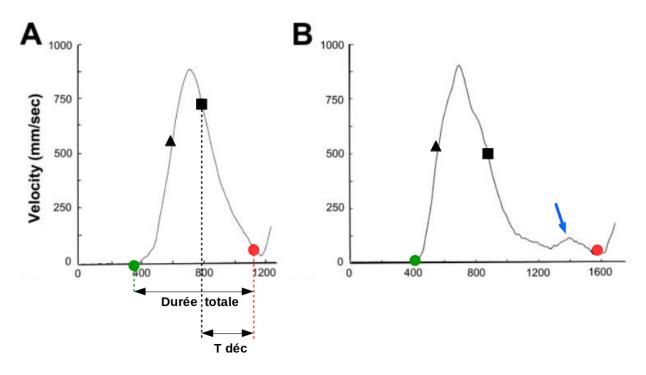


FIGURE 2.14 – Exemple de profil de vitesse du poignet lors d'un mouvement de préhension. Les ronds verts matérialisent le début du mouvement, les ronds rouges la fin du mouvement (contact avec l'objet). Le triangle noir représente le pic d'accélération et le carré noir le pic de décélération. Le schéma A représente un mouvement correct, le B un mouvement comprenant une erreur nécessitant une correction de vitesse (flèche bleue) pour atteindre l'objet. Figure modifiée d'après [99].

6 cm/s du poignet (rond vert). Les paramètres du mouvement de préhension caractéristiques de la

qualité de l'évaluation de la distance à l'objet lors de la préparation du mouvement sont mesurés durant la phase d'accélération. Ce sont la durée de réalisation du mouvement, le pic de vitesse (triangle noir) et le temps pour atteindre ce pic depuis l'initiation du mouvement, ainsi que l'amplitude du geste en hauteur. Nous pouvons ensuite observer une phase de décélération ou "phase de vitesse lente" à l'approche de l'objet. Nous mesurons un pic de décélération (carré noir) et le temps depuis ce pic de décélération jusqu'à la fin du mouvement (T déc) exprimé en pourcentage de la durée totale. Ces paramètres, ainsi que les ajustements de la trajectoire identifiables par une correction dans le profil de vitesse (flèche bleue), sont représentatifs de la qualité du retour des informations sensorielles pendant le mouvement. Ensemble, ces variables nous permettent de juger l'appréciation des distances par rapport à un objet durant la préparation et pendant le mouvement de préhension et donc d'estimer la qualité de la restauration visuelle proposée par la simulation présentée. Nous allons ici plus loin que d'autres études sur le mouvement de préhension visant à caractériser les fonctions visuelles restaurées par les implants. En plus du taux de réussite, nous étudions donc : le temps total du mouvement de préhension, la valeur et le temps à atteindre le pic de vitesse, la valeur du pic de hauteur, le pourcentage de temps passé en phase lente ainsi que le nombre et l'amplitude médiane des corrections de vitesse éventuelles.

Une distance entre le marqueur du pouce et l'objet inférieure à 13 cm nous a permis de déterminer si l'essai est réussi. Les paramètres de mouvement de préhension ont été calculés à l'aide d'un script python et normalisés par sujet par la valeur médiane du paramètre. Les résultats sont présentés sous forme de ratios puis retranscrits dans l'unité de mesure sur la base d'un sujet moyen pour une interprétation plus réaliste. Nous avons étudié l'effet de la résolution temporelle, du type de phosphène et du taux de transfection, ainsi que celui de la taille et de la localisation des objets sur les paramètres du mouvement de préhension grâce à un test de Wilcoxon. Quand une différence significative entre les conditions était relevée, nous avons calculé la taille d'effet grâce au d de Cohen. Pour toutes les comparaisons effectuées, la latéralité de la localisation de l'objet n'a pas été pris en compte, simplifiant la variable "localisation de l'objet" à deux niveaux : "haut" et "bas". Nous avons également comparé les résultats obtenus par les deux types de restauration de la vision grâce à un test de MannWhitney et le calcul d'un d de Cohen.

2.4.2.3 Résultats

Taux de réussite Les taux de réussite pour la tâche de saisie d'objet par condition de stimulation et expérimentale sont représentés Figure 2.15, a) et b). Aucune de ces conditions n'a d'effet pour les deux groupes . Les sujets Pixium ont cependant tendance à avoir un taux de réussite plus important lorsque que l'objet cible est placé au plus proche (condition bas). Le taux de réussite toutes conditions confondues est de 77.91 \pm 18.42 % pour le groupe Pixium et de 96.75 \pm 1.52 % pour le groupe Gensight qui réussi donc mieux la tâche (p < 0.05, d = -1.17 [-2.21; -0.10]).

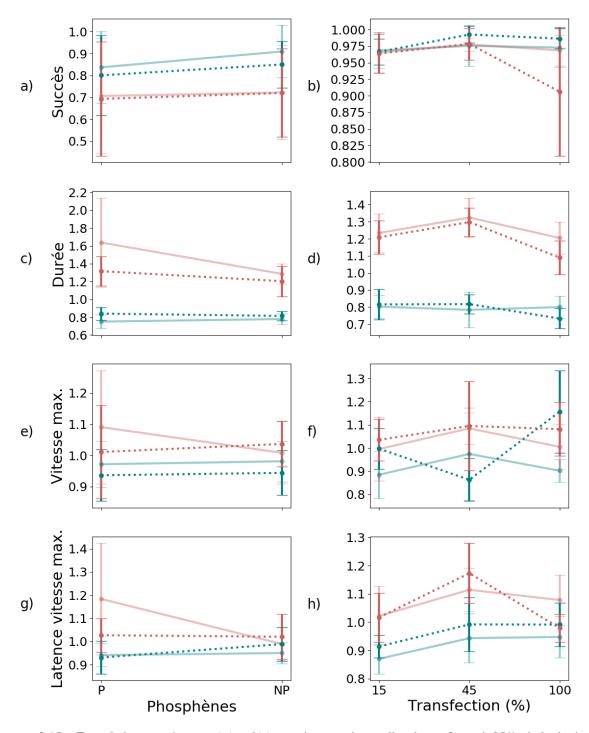


FIGURE 2.15 – Taux de bonnes réponses (a) et b)) et ratios avec intervalles de confiance à 95%, de la durée totale du mouvement de préhension (c) et d)) ainsi que la vitesse maximale atteinte (e) et f)) et la latence de celle-ci (g) et h)) en fonction du type de phosphènes pour le groupe Pixium (à gauche) et du taux de transfection pour le groupe Gensight (à droite). Condition proche : vert, condition loin : orange. 60 Hz : pointillé, 1440 Hz : trait plein éclairci

Durée du mouvement Les figures 2.15, c) et d) représentent la durée totale que dure le mouvement de préhension pour chaque condition de stimulation et expérimentale. Nous constatons que la résolution temporelle et le type de phosphènes pour le groupe Pixium ainsi que le taux de transfection pour le groupe Gensight n'ont pas d'effet sur la durée du mouvement de préhension. En revanche, cette durée est plus importante quand l'objet était placé en condition "haut", de $0.94 \pm 0.27 \text{ s}$ ($0.52 \pm 0.15 \text{ point}$, p < 01, d = 2.25 [0.89; 3.58]) pour le groupe Pixium, et de $0.76 \pm 0.11 \text{ s}$ ($0.42 \pm 0.06 \text{ point}$, p < 0.001, d = 4.07 [2.29; 5.83]) pour le groupe Gensight. La valeur médiane est de respectivement 1.80 et 1.82 s. Aucune différence entre les deux groupes d'étude n'a été identifiée pour ce paramètre.

Vitesse maximale du mouvement Les figures 2.15, e) et f) représentent la vitesse maximale atteinte lors du mouvement de préhension et les figures 2.15, g) et h) la latence pour atteindre cette dernière, pour chaque condition de stimulation et expérimentale. Nous constatons qu'aucune des conditions n'a d'effet sur les deux paramètres pour les deux groupes. La valeur médiane de la vitesse maximale est de 61.50 cm/s pour le groupe Pixium et de 61.77 cm/s pour le groupe Gensight et sa latence de respectivement 0.36 et 0.35 s. Aucune différence entre les deux groupes n'a été identifiée pour ces paramètres.

Hauteur maximale du mouvement Les figures 2.16, a) et b) représentent la hauteur maximale atteinte lors du mouvement de préhension pour chaque condition de stimulation et expérimentale. Nous constatons qu'aucune des conditions n'a d'effet pour les deux groupes. La valeur médiane de la hauteur maximale atteinte est de 70.64 et 71.96 cm pour le groupe Pixium et Gensight. Aucune différence entre les deux groupes n'a été identifiée.

Temps de décélération du mouvement Les figures 2.16, c) et d) représentent la proportion du mouvement de préhension passé en phase de décélération pour chaque condition de stimulation et expérimentale. Nous constatons que la résolution temporelle et le type de phosphènes pour le groupe Pixium ainsi que le taux de transfection pour le groupe Gensight n'ont pas d'effet. En revanche, cette proportion est plus importante quand l'objet était placé en condition "haut", de 9.75 \pm 3 % (0.13 \pm 0.04 point, p < 01, d = 1.96 [0.72; 3.16]) pour le groupe Pixium, et de 6.84 \pm 2.28 % (0.09 \pm 0.03 point, p < 0.001, d = 1.61 [0.72; 2.47]) pour le groupe Gensight. La valeur médiane est de respectivement 74.86 et 76.09 % du mouvement de préhension. Aucune différence entre les deux groupes n'a été identifiée.

Correction de la vitesse du mouvement Les figures 2.16, e) et f) représentent le nombre de corrections de vitesse lors du mouvement de préhension et les figures 2.16, g) et h) leur amplitude

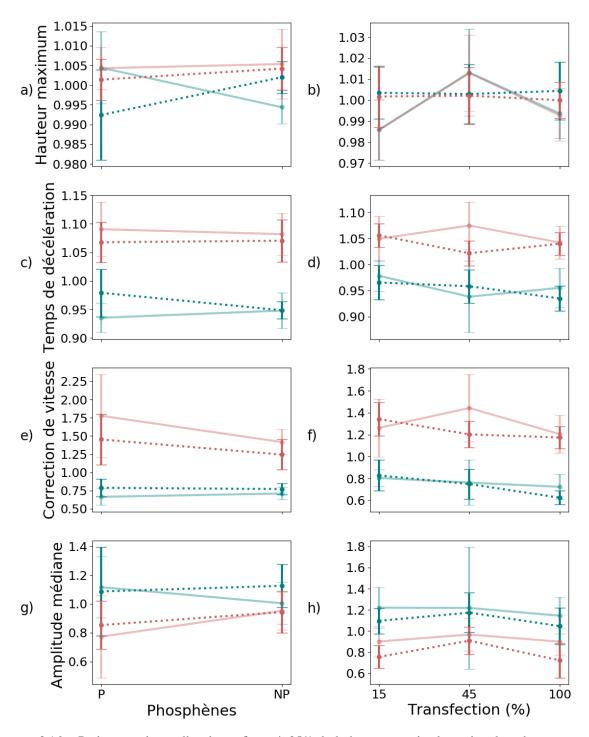


FIGURE 2.16 – Ratios avec intervalles de confiance à 95% de la hauteur maximale atteinte lors du mouvement de préhension (a) et b)), du pourcentage de temps du mouvement passé en phase de décélération (c) et d)) ainsi que du nombre de corrections de vitesse (e) et f)) et leur amplitude médiane (g) et h)) en fonction du type de phosphènes pour le groupe Pixium (à gauche) et du taux de transfection pour le groupe Gensight (à droite). Condition proche : vert, condition loin : orange. 60 Hz : pointillé, 1440 Hz : trait plein éclairci

médiane pour chaque condition de stimulation et expérimentale. Nous constatons que la résolution temporelle et le type de phosphènes pour le groupe Pixium ainsi que le taux de transfection pour le groupe Gensight n'ont pas d'effet sur les deux paramètres. En revanche, le nombre de corrections est plus important quand l'objet est placé en condition "haut", de 1.92 ± 0.61 corrections $(0.69\pm0.22~\text{point},~\text{p}<0.1,~\text{d}=2.04~[0.76\,;3.27])$ pour le groupe Pixium, et de 1.54 ± 0.33 de plus $(0.51\pm0.11~\text{point},~\text{p}<0.001,~\text{d}=2.59~[1.37\,;3.78])$ pour le groupe Gensight. L'amplitude médiane des corrections de vitesse, elle, diminue pour le groupe Gensight si l'objet est placé en condition haut de $0.26\pm0.13~\text{cm/s}^2$ $(0.30\pm0.15~\text{point},~\text{p}<0.1,~\text{d}=-1.14~[-1.86\,;-0.39]$). Le groupe Pixium présente la même tendance sans que cela soit significativement différent. Le nombre de correction moyen est de 2.78 et 3.01~pour le groupe Pixium et Gensight et leur amplitude de 0.93 et $0.87~\text{cm/s}^2$ respectivement. Aucune différence entre les deux groupes n'a été identifiée pour ces paramètres.

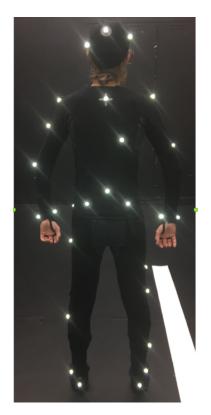
2.4.3 Tâches de locomotion

2.4.3.1 Protocole général aux tâches de locomotion

2.4.3.1.1 Déroulement des séances Nous avons étudié la marche des sujets stimulés par nos simulations de restauration de la vision que nous avons comparé à leur marche en condition visuelle normale. Pour cela, le sujet porte une combinaison sur laquelle sont placés des marqueurs infrarouges (Figure 2.17) captés et enregistrés à 120 Hz par un ensemble de caméras Vicon pour ultérieurement reconstruire les mouvements du sujet. Le sujet porte 3 marqueurs par pied : un au talon, à la cheville et à l'avant du pied, ainsi que 4 marqueurs au niveau du pelvis formant un trapèze. Les marqueurs installés sur la tête, les bras, le dos et les jambes n'ont pas été utilisés pour l'étude. Seulement six des huit sujets Pixium ont pris part à ces tâches.

Le sujet débute la séance par effectuer une position en forme de T : il est debout, les bras relevés à la hauteur des épaules sur le côté pour avoir une référence de la position des marqueurs sur le sujet immobile. Il réalise également une marche de référence en ligne droite en observant une marche confortable pour estimer les paramètres de marche en condition normale. Par la suite, le sujet réalise des tâches de suivi de lignes droites ou comportant un angle à 90° et de franchissement de portes. Les enregistrements contrôles ainsi que les différents essais lors de ces tâches sont acquis grâce au logiciel dédié Nexus 2.0.

2.4.3.1.2 Traitement des données Les données recueillies ont été traitées dans un premier temps avec Nexus 2.0. Pour chaque sujet, nous créons un squelette de référence à partir de la position en T en identifiant chaque marqueur. Le squelette sert ensuite de base pour reconstruire en trois dimensions les mouvements des sujets et étiqueter chaque marqueur de chaque image automatiquement. L'identification automatique n'étant pas parfaite, elle a été reprise manuellement



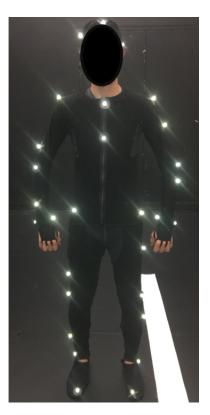


FIGURE 2.17 - Combinaison avec marqueurs infrarouges permettant la reconstruction des mouvements des sujets

pour tous les essais. Les marqueurs enregistrés sur une seule image isolée ont été supprimés et les pertes de signal inférieures à 6 images ont été interpolées linéairement.

Pour chacune des tâches, les paramètres de marche calculés sont la vitesse, la longueur, la largeur et la durée des pas ainsi que le temps passé en double appui durant celui-ci.

Pour calculer la vitesse de marche, nous détectons le début ainsi que la fin de chaque essai par le dépassement d'un seuil de vitesse du marqueur du talon (0.24 m/s). La fin de l'essai est détecté en prenant les données de vitesse dans le sens inverse. Une fois ces bornes identifiées, la vitesse du barycentre formé par les marqueurs du pelvis est calculée par portion de trajectoire soit 10% de la trajectoire pour les tâches de suivi de lignes et 50 cm pour la tâche de franchissement de porte. Les vitesses par portion sont ensuite moyennées pour avoir une vitesse moyenne sur l'essai.

Pour calculer les autres paramètres de marche, nous avons détecté le début et la fin de chaque appui grâce aux coordonnées de hauteur des marqueurs du talon et de l'avant du pied (Fig 2.18). Le début de l'appui correspond au moment du contact talon-sol quand la hauteur du talon est au plus bas. La fin de l'appui correspond au moment de la séparation de l'orteil avec le sol pour ce même pied quand la hauteur de l'avant du pied est au plus bas également. La durée du pas (partie grisée) est le temps écoulé entre le contact sol-talon d'un pied et celui du pied contra-latéral. La proportion de temps passé en double appui correspond au temps pendant lequel les deux pieds touchent sol sur la durée totale du pas, c'est à dire le temps entre le contact talon-sol d'un pied et la séparation

pied-sol du pied contra-latéral.

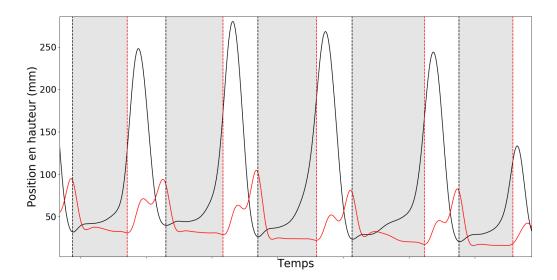


FIGURE 2.18 – Exemple de trace de la position en hauteur du marqueur du talon droit (trace noire) et de la pointe du pied droit (trace rouge). Les droites en pointillés verticales représentent la détection du début (en noir) et de la fin (en rouge) de chaque pas. Les périodes grisées correspondent aux pas du pied droit

Les paramètres de longueur et largeur de pas ont été calculés selon les recommandations de Huxham et al. [128]. En effet, la définition classique de ces paramètres est correcte pour une marche en ligne droite. Lors d'une trajectoire non linéaire, la direction de progression diffère de la ligne droite ce qui amène à des estimations erronées. La figure 2.19 montre comment calculer la largeur ("right stride width") et la longueur ("right step length) des pas dans le cas d'une marche non linéaire en prenant en compte la direction de progression de la marche grâce aux formules suivantes :

$$longueur = \frac{b^2 + c^2 - a^2}{2c}$$

$$largeur = \sqrt{b^2 - longueur^2}$$

La largeur du pas est la perpendiculaire partant du contact talon-sol d'un pied rejoignant la droite reliant les deux contacts talon-sol du pied controlatéral qui l'encadrent. La longueur du pas est la distance distance talon-talon entre le contact talon-sol du pied ipsilatéral et celui du pied controlatéral, projetée sur l'axe de direction de progression.

Les médianes des paramètres de marche en vision saine, tous sujets confondus, ont été calculées pour les deux groupes afin de normaliser celles obtenues avec la simulation de la restauration visuelle. Pour le groupe Pixium et Gensight, les médianes sont respectivement de 1105 mm/s et 1099 mm/s pour la vitesse de marche, 633 mm et 594 mm pour la longueur des pas, 79 mm et 69

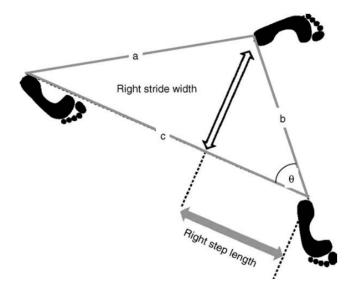


FIGURE 2.19 – Conventions géométriques pour calculer la largeur et la longueur d'un pas. Figure issue de [128]. La longueur "a" correspond à la distance entre le talon du pied ipsilatéral et du pied controlatérale lors de leur contact talon-sol respectif. La longueur b correspond à la longueur "a" pour le pas suivant. La longueur "c" correspond à la distance entre les deux contacts talon-sol du pied ipsilatéral.

mm pour la largeur des pas, 0.54 s et 0.6 s pour la durée d'un pas et de 26% et 25% pour le temps du cycle de marche en double appui. Pour plus de clarté, les différences entre les conditions seront également exprimés dans l'unité du paramètres pour un sujet moyen.

2.4.3.2 Tâche de suivi de lignes

2.4.3.2.1 Protocole de suivi de lignes Le sujet est positionné par l'expérimentateur au début d'une ligne matérialisée par un tissu blanc de 15 cm de large. Il doit suivre le plus fidèlement la trajectoire tracée et signaler oralement lorsqu'il estime être arrivé à la fin. Il existe 5 types de trajectoires (Fig. 2.20) : une ligne droite de 5 m de long (départ D1 et D5) et des trajectoires comportant un angle à 90°. Dans cette configuration, l'angle droit peut être à 2.85 m ou à 50 cm du début de la ligne : condition loin (départ D1 et D3) et proche (départ D2 et D4). Le sujet tourne aléatoirement à droite (départ D1 et D2) ou à gauche (départ D3 et D4) après l'angle. Un essai est considéré comme réussi lorsque le sujet n'a pas dévié de plus de 50 cm du centre de la trajectoire et s'est arrêté à moins de 50 cm de la fin de la trajectoire. Les sujets Pixium ont réalisé 32 et 36 essais de ligne et 128 et 144 essais de ligne avec angle à 90°.

2.4.3.2.2 Résultats - Suivi de lignes droites

Taux de réussite Comme le représente la Figure 2.21, la résolution temporelle, le type de phosphènes pour le groupe Pixium et le taux de transfection pour le groupe Gensight ne modifient par le taux de réussite à suivre une ligne droite de 5 m. Le taux de réussite moyen est de $88.93\% \pm 7.44$ pour les sujets Pixium et de $98.59\% \pm 1.00$ pour les sujets Gensight. Les sujets Gensight réussissent donc mieux cette tâche (p < 0.01, d = 1.2 [0.21; 2.16]).

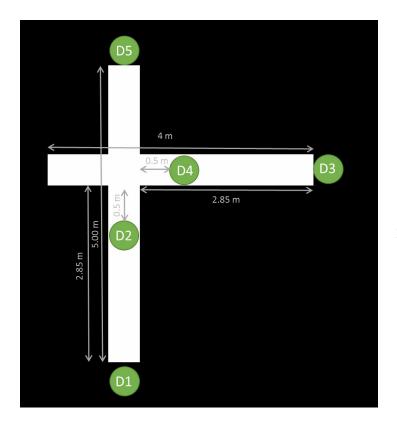


FIGURE 2.20 – Configuration des lignes fixées au sol formant les trajectoires que le sujet doit suivre. Les cercles verts matérialisent les départs de trajectoire possibles

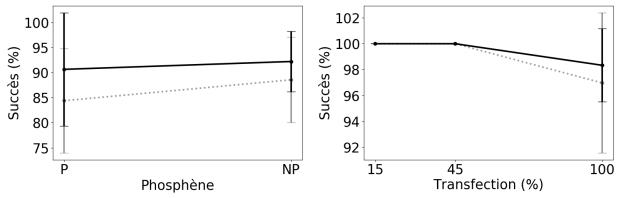


FIGURE 2.21 – Succès moyens et intervalles de confiance à 95% pour le groupe Pixium (à gauche) en fonction du type de phosphène et pour le groupe Gensight (à droite) en fonction du taux de transfection. Trait plein : 60 Hz, Trait pointillé : 1440 Hz

Moyenne par condition des paramètres de marche Nous pouvons observer que ni la résolution temporelle, ni le type de phosphènes ainsi que le taux de transfection n'a d'effet sur les paramètres de marche comme le montrent la figure 2.22 représentant la vitesse de marche selon les conditions de stimulation pour les deux groupes ainsi que les résultats des autres paramètres de marche en Annexe A.1.1.

Moyenne globale des paramètres de marche Les paramètres de stimulation n'ayant pas d'effet, nous pouvons confondre les conditions afin d'étudier la différence globale des paramètres

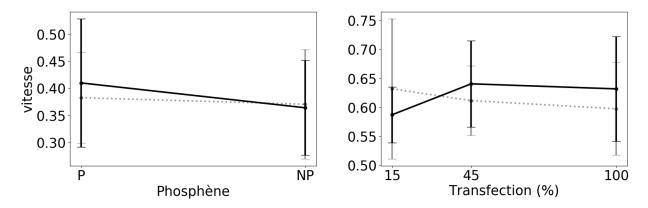


FIGURE 2.22 – Ratios moyens et intervalle de confiances à 95% de la vitesse par rapport à la marche de base pour le groupe Pixium (à gauche) en fonction du type de phosphène et pour le groupe Gensight (à droite) en fonction du taux de transfection. Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle

de marche entre une marche normal et une marche réalisée avec la simulation. Sur la figure 2.23, nous constatons que les paramètres de marche sont significativement modifiés par la simulation de la restauration visuelle. Pour les sujets Pixium, la vitesse de marche et la longueur des pas sont réduits de respectivement 409 ± 99 mm/s (0.37 ± 0.09 point, p < 0.01d = -4.558 [-6.98; -2.12]) et 304 ± 32 mm (0.48 ± 0.05 point, p < 0.01, d = -6.25 [-9.51; -2.98]). La largeur et la durée du pas, ainsi que le temps en double appui, augmentent de respectivement 113 ± 23 mm (1.43 ± 0.29 points, p < 0.05, d = 0.96 [0.09; 1.79]), 0.9 ± 0.01 s (1.66 ± 0.18 points, p < 0.01, d = 2.34 [0.94; 3.70]) et 40 ± 8.8 % (1.53 ± 0.34 points, p < 0.05, d = 1.008 [0.121; 1.85]).

Pour les sujets Gensight, le temps en double appui reste inchangé mais la largeur du pas et la durée des pas augmentent de 101 ± 17 mm (1.46 ± 0.25 points, p < 0.001, d = 0.93 [0.28; 1.68]), 0.67 ± 0.04 s (1.12 ± 0.073 point, p < 0.01, d = 0.95 [0.25; 1.62]). La vitesse ainsi que la longueur des pas diminuent de 703 ± 88 mm/s (0.64 ± 0.08 point, p < 0.01, d = -2.28 [-3.36; -1.17]) et de 392 ± 18 mm (0.66 ± 0.03 point, p < 0.001, d = -6.123 [-8.7; -3.54]). Nous constatons également

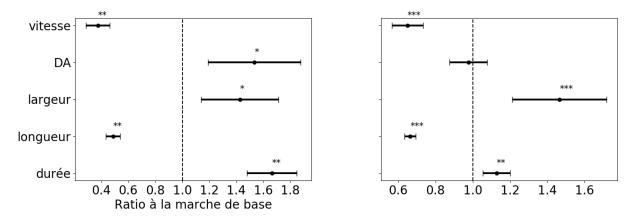


FIGURE 2.23 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% des paramètres de marche par rapport à la marche de base pour le groupe Pixium (à gauche) et pour le groupe Gensight (à droite).

que la largeur des pas entre les deux groupes d'étude est la même alors que le groupe Pixium se déplace moins vite (p < 0.001, d = 1.85 [-2.92: -0.76]), réalise des pas plus courts (p < 0.001, d = -2.07 [-3.18: -0.94]) qui durent plus longtemps (p < 0.001, d = 2.6 [1.35; 3.81]). Ces sujets passent également plus de temps en double appui (p < 0.01, d = 1.54 [0.5; 2.55]).

2.4.3.2.3 Résultats - Suivi de lignes avec angle à 90°

Taux de réussite Sur la figure 2.24, nous observons que la résolution temporelle, comme le type de phosphènes pour le groupe Pixium et le taux de transfection pour le groupe Gensight ne modifient par le taux de réussite à suivre une ligne composée d'un angle à 90°. Le taux de réussite moyen est de $81.49\% \pm 16.95$ pour les sujets Pixium et de $98.61\% \pm 2.61$ pour les sujets Gensight. Ces derniers réussissent donc mieux cette tâche (p < 0.01, d = 1.04[0.08; 1.99]).

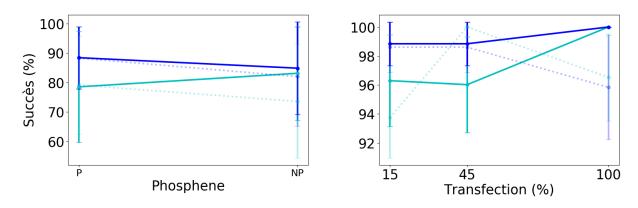


FIGURE 2.24 – Succès moyens et intervalles de confiance à 95% pour le groupe Pixium (à gauche) en fonction du type de phosphène et pour le groupe Gensight (à droite) en fonction du taux de transfection. Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle, Bleu : condition loin, Cyan : condition proche

Moyenne par condition des paramètres de marche Nous observons que ni la résolution temporelle, ni le type de phosphènes ou le taux de transfection n'a d'influence sur les paramètres de marche comme le montre la figure 2.25 représentant la vitesse de marche selon les conditions de stimulation pour les deux groupes. Le même constat peut être fait pour les autres paramètres de marche dont les résultats sont représentés en Annexe A.1.2.

Moyenne globale des paramètres de marche De la même façon que précédemment, nous pouvons fusionner les différentes conditions de stimulation pour étudier les différences de performances entre une marche en vision normale et simulé. Nous constatons que les paramètres de marche sont impactés dans le même sens que pour la tâche de suivi d'une ligne droite, que le départ soit proche ou loin de l'angle. Les résultats sont présentés Table 2.1 et Figure 2.26.

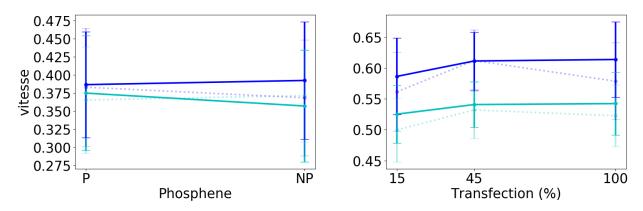


FIGURE 2.25 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% de la vitesse par rapport à la marche de base pour le groupe Pixium (à gauche) en fonction du type de phosphène et pour le groupe Gensight (à droite) en fonction du taux de transfection. Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle, Bleu : condition loin, Cyan : condition proche

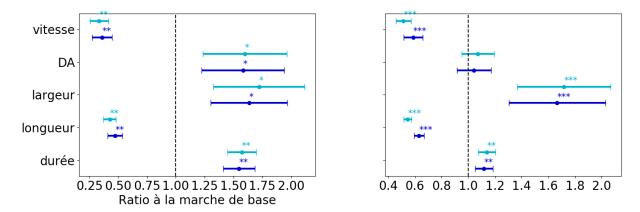


FIGURE 2.26 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% des performances par rapport à la marche de base pour le groupe Pixium (à gauche) et pour le groupe Gensight (à droite). Bleu : condition loin, Cyan : condition proche.

En comparant les capacités de marche en fonction de la distance de départ à l'angle droit, nous constatons une diminution de la vitesse et de la longueur des pas pour la condition proche pour le groupe Pixium de respectivement 26.5 ± 19.89 mm/s (0.024 ± 0.018 point, p < 0.05, d = 0.85 [0.01; 1.65]) et 30 ± 8 mm (0.047 ± 0.012 point, p < 0.001, d = 2.65 [1.11; 4.16]). Pour le groupe Gensight, lors de la condition proche, la vitesse, la longueur et la largeur des pas diminuent de respectivement 80.23 ± 17.58 mm/s (0.073 ± 0.016 point, p < 0.001, d = -2.45 [-3.60; -1.28]), 50 ± 8 mm (0.085 ± 0.014 point, p < 0.001, d = -3.37 [-4.86; -1.86]), 3 ± 2 mm (0.050 ± 0.033 point, p < 0.001, d = 0.83 [0.15; 1.47]).

Évolution des paramètres de marche au cours de la trajectoire Nous pouvons également nous concentrer sur l'évolution des différents paramètres de marche au cours de la trajectoire pour observer l'impact des paramètres de stimulation ainsi que celui de la difficulté de rencontrer un

Variable	Condition	Ratio \pm IC	${\sf Med} \pm {\sf IC}$	d [IC]	p_value
longueur	proche	0.43 ± 0.06	$272\pm38~\mathrm{mm}$	-6.73 [-10.24; -3.23]	< 0.001
	loin	0.47 ± 0.06	298 ±38 mm	-5.33 [-8.14; -2.52]	< 0.001
vitesse	proche	0.34 ± 0.08	376 ± 88 mm/s	-5.29 [-8.08; -2.50]	< 0.001
	loin	0.36 ± 0.09	398 ± 99 mm/s	-4.72 [-7.23; -2.21]	< 0.001
durée	proche	1.57 ± 0.12	$0.85 \pm 0.06 \text{ s}$	3.01 [1.31; 4.68]	< 0.001
	loin	1.55 ± 0.14	$0.84 \pm 0.08 \text{ s}$	2.57 [1.07; 4.04]	< 0.001
DA	proche	1.60 ± 0.36	$41.6 \pm 9.4 \%$	1.07 [0.16; 1.93]	< 0.05
	loin	1.48 ± 0.36	$38.5 \pm 9.4 \%$	1.05 [0.15; 1.91]	< 0.05
largeur	proche	1.72 ± 0.39	$136 \pm 31 \text{ mm}$	1.18 [0.24; 2.08]	< 0.05
	loin	1.64 ± 0.33	130 ± 26 mm	1.24 [0.28; 2.16]	< 0.05

Variable	Condition	Ratio \pm IC	${\sf Med} \pm {\sf IC}$	d [IC]	p_value
longueur	proche	0.55 ± 0.03	$327\pm18~\mathrm{mm}$	-8.42 [-11.93; -4.91]	< 0.001
	loin	0.63 ± 0.04	$374\pm24~\mathrm{mm}$	-5.29 [-7.53; -3.04]	< 0.001
vitesse	proche	0.52 ± 0.06	571 ± 66 mm/s	-4.60 [-6.56; -2.61]	< 0.001
	loin	0.59 ± 0.07	648 ± 77 mm/s	-3.13 [-4.53; -1.71]	< 0.001
durée	proche	1.14 ± 0.06	$0.68 \pm 0.04 \text{ s}$	1.19 [0.43; 1.93]	< 0.05
	loin	1.12 ± 0.07	$0.67 \pm 0.04 \text{ s}$	0.96 [0.25; 1.63]	>0.05
DA	proche	1.07 ± 0.12	$26.8 \pm 3 \%$	0.32 [-0.27; 0.90]	>0.05
	loin	1.04 ± 0.13	$26 \pm 3.25 \%$	0.18 [-0.39; 0.75]	>0.05
largeur	proche	1.72 ± 0.35	$119 \pm 24 \text{ mm}$	1.11 [0.36; 1.82]	< 0.001
	loin	1.67 ± 0.36	$115\pm25~\mathrm{mm}$	1.00 [0.28; 1.69]	< 0.01

TABLE 2.1 – Résultats statistiques de la comparaison entre les paramètres de marche d'une marche normale et des paramètres lors d'une marche avec les lunettes, pour la condition de départ proche et loin, pour Pixium (en haut) et Gensight (en bas). Ceci comprend, par paramètres de marche, la différence de ratio avec une marche normale et la médiane dans l'unité du paramètre à laquelle le ratio correspond pour un sujet moyen. La p_value du test de Wilcoxon et le d de Cohen ainsi que son intervalle de confiance sont également rapportés.

angle. Sur la figure 2.27, nous voyons que certaines variables tendent à décrire une marche moins assurée lors du passage à l'angle.

Pour le groupe Pixium, la vitesse chute de manière plus importante au niveau de l'angle pour la condition de départ "proche" comme pour la condition "loin" (p < 0.5, d = -1.075 [-1.94; -0.17] et p < 0.5, d = -1.53 [-2.55; -0.46] respectivement). Pour le groupe Gensight, tous les paramètres de marche montrent une difficulté supplémentaire au passage de l'angle. La longueur du pas est raccourcis (proche : p < 0.01, d = -1.012 [-1.7; -0.29]; loin : p < 0.01, d = -1.89 [-2.83; -0.91]), la vitesse diminue (proche : p < 0.01, d = -2.52 [-3.70; 1.33]; loin : p < 0.01, d = -3.50 [-5.04; -1.94]), la durée du pas s'allonge (proche : p < 0.01, d = 0.74 [0.09; 1.37]; loin : p < 0.01, d = : 0.84 [0.16; 1.48]) et la largeur du pas s'agrandit (proche : p < 0.01, d = 0.93 [0.23; 1.60]; loin : p < 0.01, d = 0.95 [0.25; 1.63]). Le temps en double appui reste inchangé.

2.4.3.3 Tâche de franchissement de porte

2.4.3.3.1 Protocole Le sujet est placé à 3.5 m d'un cadran de porte blanc, large de 60 cm, dans un espace aux surfaces noires. Le départ de l'essai peut se réaliser en face de la porte, ou décalé sur

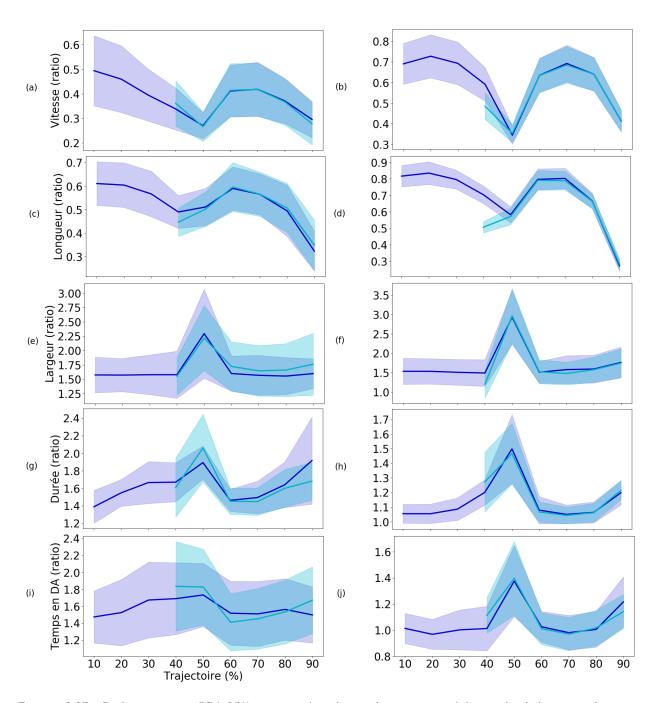


FIGURE 2.27 – Ratios moyens et IC à 95% par paramètre de marche par rapport à la marche de base pour le groupe Pixium (à gauche) et Gensight (à droite) en fonction de la partie de la trajectoire où est le sujet. Bleu : condition loin, Cyan : condition proche. (a) et (b) : vitesse ; (c) et (d) : longueur du pas ; (e) et (f) : largeur du pas ; (g) et (h) : durée du pas ; (i) et (j) : temps en double appui.

la droite ou la gauche d'1m50. Le sujet doit franchir le cadran de porte et le verbaliser. Les sujets Pixium et Gensight ont réalisé 72 essais (pour respectivement 2 résolutions temporelles \times 2 types de phosphènes \times 3 départs \times 6 répétitions et 2 résolutions temporelles \times 3 taux de transfection \times 3 départs \times 4 répétitions).

2.4.3.3.2 Résultats

Taux de réussite Comme le représente la figure 2.28, la résolution temporelle, le type de phosphènes pour le groupe Pixium et le taux de transfection pour le groupe Gensight ne modifient par le taux de réussite pour franchir un encadrement de porte. Le taux global de réussite sans collision est de $53.56\% \pm 15.23$ pour les sujets Pixium et de $84.69\% \pm 9.57$ pour les sujets Gensight. Les sujets Gensight réussissent mieux cette tâche (p < 0.01, d = 1.69[0.51; 2.84]).

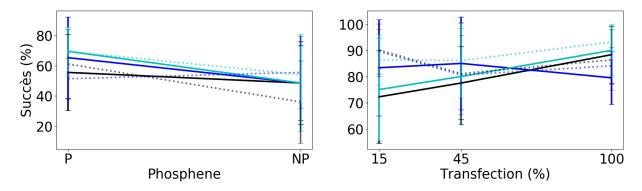


FIGURE 2.28 – Succès moyens et intervalles de confiance à 95% pour le groupe Pixium (à gauche) en fonction du type de phosphène et pour le groupe Gensight (à droite) en fonction du taux de transfection. Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle, Noir : condition en face, Bleu : condition à droite, Cyan : condition à gauche

Moyenne par condition des paramètres de marche Nous observons que ni la résolution temporelle, ni le type de phosphènes ou le taux de transfection n'a d'effet. C'est ce que nous pouvons constater grâce à la figure 2.29 représentant la vitesse de marche selon les conditions de stimulation pour les deux groupes. Le même constat peut être fait pour les autres paramètres de marche dont les résultats sont représentés en Annexe A.1.3.

Moyenne globale des paramètres de marche En regroupant les conditions de stimulation nous pouvons voir sur la figure 2.30 que les paramètres de marche avec la vision restaurée diffèrent des paramètres de marche de référence de la même façon que pour la tâche de suivi de lignes (Figure 2.30). N'apportant aucune information supplémentaire, nous ne présenterons pas le tableau des statistiques.

Nous pouvons étudier l'effet de la position de départ - en face de la porte, à droite ou à gauche - sur les paramètres de marche dont les résultats sont résumés dans la Table 2.2. Pour le groupe Pixium, la vitesse diminue quand le départ a lieu à droite et à gauche en comparaison à un départ au centre. De la même façon, la longueur des pas diminue, la largeur et la durée des pas augmentent, de même que le temps du cycle en double appui. Entre les conditions de départ à droite et à gauche,

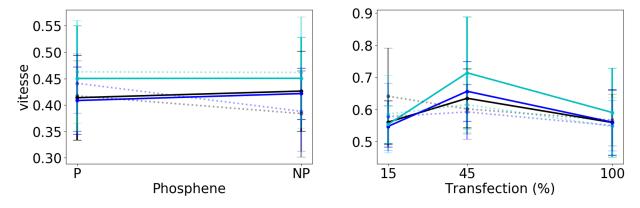


FIGURE 2.29 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% de la vitesse par rapport à la marche de base pour le groupe Pixium (à gauche) en fonction du type de phosphène et pour le groupe Gensight (à droite) en fonction du taux de transfection. Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle, Noir : condition en face, Bleu : condition à droite, Cyan : condition à gauche

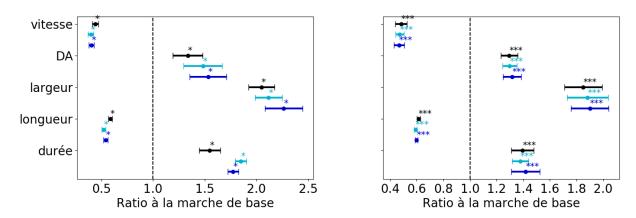


FIGURE 2.30 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% des performances par rapport à la marche de base pour le groupe Pixium (en haut) et pour le groupe Gensight (en bas). Noir : condition en face, Bleu : condition à droite, Cyan : condition à gauche

nous observons également des différences : la longueur et la largeur des pas ainsi que le temps en double appui durant un cycle de marche augmentent pour la condition de départ à gauche. Pour le groupe Gensight, comparé à la condition de départ en face de l'encadrement, la longueur des pas diminue et la largeur des pas augmente pour les condition droite et gauche. Le temps de double appui augmente également pour la condition gauche par rapport à la condition en face.

Toutefois, les valeurs de ces différences significatives restent particulièrement petites et difficilement interprétables. En effet, entre la condition droite et gauche pour le groupe Pixium, la largeur des pas et le temps en double appui augmente. Ceci laisserait penser que la condition de départ à gauche met les sujets Pixium en plus grade difficulté, peut-être à cause du fait que les sujets étaient tous droitiers. Cependant, la longueur des pas augmente ce qui est contradictoire avec l'hypothèse précédente.

	Conditions	Ratio \pm IC	$Med \pm IC$	p_value	d [IC]
	F vs D	0.042 ± 0.004	46 ± 4 mm/s	< 0.05	6.271 [2.455; 10.12]
Vitesse	F vs G	0.037 ± 0.011	41 ± 12 mm/s	< 0.05	2.26 [0.665; 3.814]
	F vs D	0.064 ± 0.012	$40\pm 8~\mathrm{mm}$	< 0.05	3.86 [1.41 , 6.30]
Longueur	F vs G	0.044 ± 0.01	$28\pm6~\mathrm{mm}$	< 0.05	3.14 [[1.09; 5.17]
	D vs G	-0.02 ± 0.005	$13 \pm 4 \text{ mm}$	< 0.05	-2.56 [-4.28; -0.81]
	F vs D	-0.07 ± 0.017	$6\pm1~\mathrm{mm}$	< 0.05	-2.92 [-4.84; -0.99]
Largeur	F vs G	-0.22 ± 0.061	$17 \pm 5 \text{ mm}$	< 0.05	-2.57 [-4.30; -0.82]
	D vs G	-0.15 ± 0.059	$12 \pm 5 \text{ mm}$	< 0.05	-1.80 [-3.12; -0.43]
	F vs D	-0.30 ± 0.12	$0.16 \pm 0.06 \text{ s}$	< 0.05	-1.76 [-3.06; -0.41]
Durée	F vs G	-0.23 ± 0.06	0.12 ± 0.03	< 0.05	-2.63 [38; -0.85]
	F vs D	-0.15 ± 0.066	$3.9 \pm 1.71 \%$	< 0.05	-1.60 [-2.83; -0.32]
DA	F vs G	-0.20 ± 0.06	$5.2 \pm 1.56 \%$	< 0.05	-2.45 [-4.08; -0.75]
	D vs G	-0.05 ± 0.03	$1.3 \pm 0.8 \%$	< 0.05	-1.71 [-2.98; -0.38]

	Conditions	Ratio \pm IC	${\sf Med} \pm {\sf IC}$	p_value	d [IC]
	F vs D	0.022 ± 0.006	$13 \pm 4 \text{ mm}$	< 0.01	1.97 [0.92; 2.99]
Longueur	F vs G	0.015 ± 0.004	$9\pm2~\mathrm{mm}$	< 0.001	2.16 [1.04; 3.25]
	D vs G			< 0.05	-0.75 [-1.41; 0]
	F vs D	-0.032 ± 0.02	$2\pm1~\mathrm{mm}$	< 0.05	-0.88 [-1.57; -0.16]
Largeur	F vs G	-0.05 ± 0.02	$3\pm1~\mathrm{mm}$	< 0.01	-1.28 [-2.08; -0.46]
	D vs G			< 0.05	-0.53 [-1.16; 0.11]
	F vs G	-0.022 ± 0.015	$0.54 \pm 0.375 \%$	< 0.01	-0.81 [-1.48; -0.11]
DA	D vs G			< 0.05	-0.64 [-1.28; 0.02]

Table 2.2 – Données et résultats statistiques des comparaisons entre condition expérimentale pour la tâche de franchissement de porte ; F: en face, D: à droite, G: à gauche. IC: intervalle de confiance à 95%. p_value: test Wilcoxon. Les différences entre condition non significatives ne sont pas rapportées.

Évolution des paramètres de marche au cours de la trajectoire Nous avons également étudié l'évolution des paramètres de marche en fonction de la distance à la porte pour évaluer un effet de nos paramètres de stimulation plus fin à un moment précis de la trajectoire mais aucun n'a été trouvé. Néanmoins, nous constatons une évolution des paramètres de marche le long de la trajectoire empruntée par les sujets pour rejoindre l'encadrement de porte (Fig 2.31).

Pour caractériser cette évolution, des pentes de régressions linéaires ont été calculées par sujet puis moyennées pour chaque condition de départ de trajectoire (en face, à droite, à gauche). Si l'intervalle de confiance de cette moyenne ne comprend pas la valeur 0, l'évolution du paramètre de marche au cours de l'essai est significatif. La moyenne à 3 m n'a pas été prise en compte car trop peu d'essais permettent de l'obtenir. Pour les sujets Pixium, la largeur des pas reste stable mais la longueur des pas diminue (droite : 3.49% [1.95; 5.03], gauche : 3.54% [1.27; 5.80], face : 4.74% [3.13; 6.36]), la vitesse diminue (droite : 7.20% [4.50; 9.91], gauche : 6.71% [3.43; 9.98], face : 8.81% [5.06; 12.55]), la durée des pas s'allonge (droite : -12.51% [-22.73; -2.30], gauche : -14.59% [-23.84; -5.34], face : -20.90% [-33.35; -8.45]) et le temps passé en double appui augmente (droite : -5.72% [-12.01; 0.01], gauche : -6.34% [-12.18; 0], face : -8.78% [-14.72; -2.84]).

Pour les sujets Gensight, la longueur des pas diminue (droite : 5.90% [3.72; 8.08], gauche : 6.36%

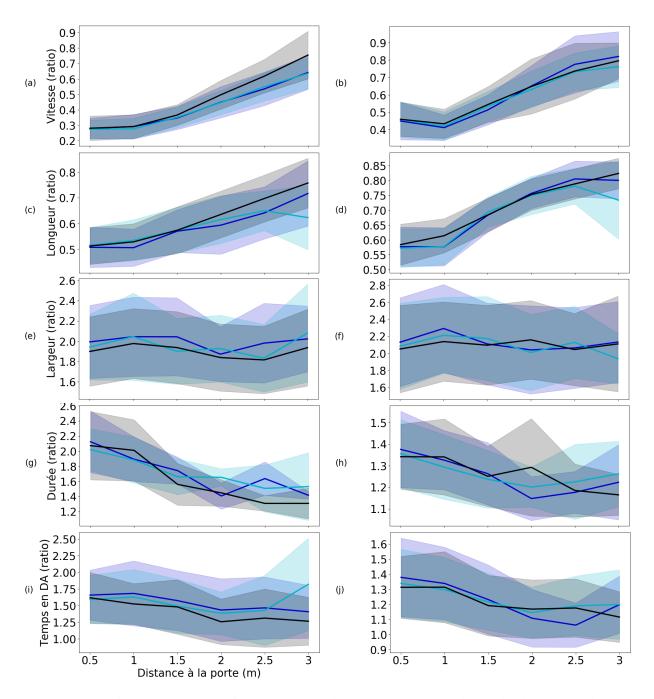


FIGURE 2.31 – Ratios moyens et IC à 95% par paramètre de marche par rapport à la marche de base pour le groupe Pixium (à gauche) et Gensight (à droite) en fonction de la distance à la porte. Noir : condition face, Bleu : condition gauche, Cyan : condition droite. (a) et (b) : vitesse; (c) et (d) : longueur du pas; (e) et (f) : largeur du pas; (g) et (h) : durée du pas; (i) et (j) : temps en double appui

[4.35; 8.37], face: 5.47% [3.78; 7.16]), la vitesse diminue (droite: 7.59% [10.75; 4.43], gauche: 8.90% [13.32; 4.48], face: 7.69% [3.44; 11.94]), la durée des pas augmente (droite: -3.52% [-7.76; 0]; gauche: 5.75% [-9.68; -1.81]; face: -3.61% [-7.27; 0] mais la largeur des pas reste stable.

Étude de la stratégie de déplacement Lors des tests, nous avons remarqué que la trajectoire des sujets pour rejoindre l'encadrement de porte n'était pas toujours la même. Lorsque le départ de l'essai se situe de côté, les sujet se réalignaient avec l'axe de la porte pour la franchir mais tous ne procédaient pas à ce ré-alignement au même moment de leur trajectoire. Nous avons ici analysé l'influence du moment du ré-alignement sur la réussite de la tâche. Nous distinguons trois catégories d'essais : les essais réussis sans collision avec l'encadrement, les essais réussis avec collision et les essais non réussis. Pour chaque essai, nous avons relevé la distance entre la porte et le sujet quand il se retrouve aligné avec elle (± 50 cm du centre de la porte en largeur) et étudié quelle est la probabilité de chaque catégorie d'essais en fonction de la distance à la porte où les sujets se sont réalignés (Figure 2.32). Les ratios des différentes catégories d'essai ont été calculés à des points du parcours différents entre les sujets Pixium et Gensight car les stratégies développées n'avaient pas le même décours.

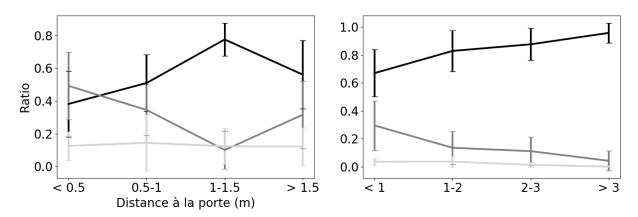


FIGURE 2.32 – Ratios de Réussite (noir), Réussite avec collision (gris moyen) et Échec (gris clair) pour le franchissement de l'encadrement de porte en fonction de la distance à la porte à partir de laquelle le sujet est aligné avec la porte. Pixium : à gauche, Gensight : à droite.

Nous constatons que, pour les sujets Pixium comme pour les sujets Gensight, plus le sujet se réaligne tôt dans sa trajectoire, plus il a de chance de réussir l'essai sans collision avec l'encadrement de porte comme en témoigne la pente de la régression (calculée par sujet puis moyennée) pour les différents types d'essais en fonction de la distance à la porte. Pour les sujets Pixium, la pente de régression pour la réussite sans collision est de 8.02% [4.15; 11.91] et de -7.72% [-13.75; -1.70] et -0.30% [-4.16; 3.55] pour les essais réussis avec collision et les essais non réussis. Pour les sujets Gensight, la pente de régression pour la réussite sans collision est de 12.06% [9.28; 14.84]. Celles pour les essais réussis avec collision et les essais non réussis sont de respectivement -11.35% [-4.17; -8.53] et -0.71% [-1.15; -0.27].

2.5 Discussion

Cette étude a évalué l'apport en vision utile de la prothèse visuelle IRIS I et de la thérapie optogénétique de Gensight Biologics, ainsi que les paramètres optimaux de résolution temporelle et de qualité de la restauration (type de phosphène, taux de transfection) pour rendre une vision la plus écologique possible. De façon à comparer les performances de nos systèmes à ceux déjà disponibles, les performances estimées des sujets sains portant des lunettes de stimulation simulant une vision restaurée lors de tâches journalières peuvent être comparées avec celles d'une personne bien voyante, ou avec celles obtenues avec des solutions de restitution de la vision existantes comme la PV Argus II de Second Sight Medical Products, premier concurrent à IRIS I.

Nous avons constaté que les deux types de restauration de la vision permettent la réalisation de tâches du quotidien essentielles comme la reconnaissance de formes, de lettres et de visages, attraper des objets de moyenne et plus petite taille ainsi que des tâches simples de locomotion. Seule la tâche de reconnaissance de visages n'a pas pu être réalisée pour les sujets Pixium.

Nous n'avons trouvé aucun impact de la résolution temporelle quelque soit la tâche d'intérêt. Ceci peut être expliqué par les travaux d'Apteker et McCarthy [5, 171] qui constatent un effet de la résolution temporelle qu'à partir de vitesses plus élevées que celles générées par nos conditions expérimentales et les mouvements des sujets. Il serait intéressant de tester nos simulations de restauration de la vision avec des déplacements plus rapides de la scène visuelle pour vérifier un effet de la résolution temporelle. Pour donner un exemple quotidien, nous pourrions tester la réactivité à identifier une voiture lorsque nous voulons traverser à un passage piéton. Par ailleurs, la différence de perception entre les deux résolutions temporelles est peut être trop subtile pour se refléter au niveau comportemental comme c'est le cas dans les travaux de Gulliver et al. [104, 102, 103]. Ce résultat nous a poussé à étudier l'effet de la résolution temporelle en fonction de la vitesse du stimulus. Les résultats de cette expérience seront développés plus tard dans ce manuscrit.

Nous avons noté que les performances de discrimination de formes pour les deux groupes d'étude, et de discrimination de genre de visages pour les sujets Gensight sont fonction de la qualité de la stimulation. En effet, pour la condition de phosphènes non parfaits et 15% de transfection, les temps de réaction sont significativement diminués. La qualité de la stimulation n'a cependant pas d'incidence sur les performances des tâches de saisie d'objet ou de locomotion. Ceci laisse penser qu'elle joue un rôle uniquement pour des tâches demandant une précision spatiale plus importante comme celles de reconnaissance d'éléments.

Mesure d'acuité L'acuité moyenne relevée est de 1.64 logMar et de 1.29 logMar pour, respectivement, la simulation de IRIS I et de la thérapie optogénétique. Cette dernière pourrait alors permettre une acuité au niveau du seuil de cécité contrairement à la PV. Les occurrences des erreurs d'identification soulignent également les capacités inégales entre les deux types de restitution

visuelle. L'acuité mesurée chez les patients implantés avec l'Argus II est de 2.5 logMar, en dessous du seuil de cécité et de l'acuité de nos deux dispositifs. L'acuité des sujets Pixium est cependant en dessous de la meilleure acuité relevée avec un implant de 1.43 logMar avec l'Alpha IMS [113]. Ceci est cohérent avec l'architecture des implants : IRIS I possède des électrodes de 250 µm espacées de 120 µm alors que l'Alpha IMS a des électrodes de 50 µm de diamètre espacées de 70 µm. Les acuités des dispositifs étudiés permettraient une résolution spatiale suffisante à la réalisation de tâches quotidiennes, d'autant plus pour les patients qui seraient traités par la thérapie optogénétique dont l'acuité estimée est supérieure à celle de tous les implants.

Tâche de reconnaissance de formes Les patients implantés ou ayant été traités par thérapie optogénétique peuvent distinguer une forme de 1.7° parmi trois, de façon récurrente. L'augmentation du temps de réaction lorsque la cible se situe à droite de l'écran pour les sujets Gensight vient du fait que les sujets doivent balayer l'écran, de gauche à droite, à cause du champ de vision restreint à 10° par l'objectif de la caméra. Lorsque la cible est à gauche, les sujets la repèrent plus rapidement. L'absence de ce résultat pour les sujets Pixium indique qu'ils n'identifient pas la forme dès le premier balayage contrairement aux sujets Gensight, ce qui est en corrélation avec le temps de réaction 2.5 fois plus élevé pour les sujets Pixium. Pour ce qui est des sujets implantés avec l'Argus II, le taux de reconnaissance de forme pleine ne dépasse pas le seuil de la chance mais s'améliore avec la présentation de formes non pleines autour de 41%. Cependant, les sujets devaient identifier une forme parmi 8 non présentées en simultané [158] ce qui constitue une tâche plus difficile que celle que nous avons proposée.

Les deux dispositifs étudiés permettent de discriminer une forme parmi d'autres dans un contexte de fort contraste ce qui est encourageant pour la distinction des objets dans l'environnement. Les temps d'exécution montrent également que l'amélioration de la qualité de la stimulation facilite la tâche qui est par ailleurs simplifiée pour un patient traité par thérapie optogénétique.

Tâche de reconnaissance de visage Jusqu'ici, aucune prothèse ne permet la reconnaissance d'objet complexes comme les visages, ce qui est également le cas de IRIS I. La thérapie optogénétique semble permettre cette fonctionnalité importante lors de l'analyse d'une scène, de façon plus aisée avec l'augmentation du taux de transfection.

Tâche de saisie d'objets La tâche de saisie d'objet montre que les deux stratégies de restitution de la vision étudiées permettent la saisie d'un objet aussi petit que 4 cm de diamètre. Les taux de réussite permettent d'être confiant quant à une restitution d'une certaine autonomie pour les patients, d'autant plus pour la thérapie optogénétique. Les patients implantés avec l'Argus II réalisent cette tâche dans des conditions similaires avec la même efficacité que les sujets Pixium (74%)

[160]. L'augmentation du temps pour saisir l'objet, de la proportion du mouvement en phase lente et du nombre de corrections de vitesse pour la condition où l'objet est placé au plus loin du sujet sont des modifications du mouvement de préhension attendues avec l'éloignement de l'objet [132]. Nous pouvons comparer les performances de trois de nos paramètres pour la condition bas (objet à 30 cm du sujet) avec les données de Melmoth [172] qui étudie l'effet de la perte de vision stéréoscopique sur le mouvement de préhension d'objets situés entre 20 et 40 cm. En comparaison à un sujet sain, la durée du mouvement et le temps passé en phase lente semble augmenter mais le pic de vitesse semble inchangé. La phase d'accélération du mouvement de préhension ne serait donc pas perturbée contrairement à la phase lente. En effet, les sujets ont rapporté avoir des difficultés à estimer les distances, comme suspecté à cause de l'emplacement de la caméra, ce qui les amène à revoir leur trajectoire pendant le mouvement. Le champ visuel réduit peut également entraîner un geste moins précis [157, 256].

Toutefois, les systèmes testés permettent une coordination main-oeil dans un environnement 3D suffisante pour que les patients puissent retrouver une autonomie et explorer leur environnement via la préhension.

Tâches de locomotion Les sujets Pixium et Gensight sont capables de suivre une ligne blanche de 15 cm de large sur un sol noir lorsqu'elle est droite ou comporte un angle à 90° constituant un obstacle. Ils sont également capables, dans une moindre mesure, de franchir un encadrement de porte. Les performances de mobilité de nos sujets Pixium sont donc comparables à celles obtenues pour les patients implantés avec l'Argus II dans les mêmes conditions [32] mais celles des sujets Gensight semblent meilleures. Ces taux de réussite sont favorables à ce que les patients retrouvent une certaine mobilité. Les résultats pour le franchissement de portes sont moins engageants, en particulier pour la simulation prosthétique. Ceci dit, les sujets n'utilisaient que leur vision alors que quotidiennement, les patients pourront s'aider du toucher comme pour la tâche proposée par Second Sight Medical Products, et ainsi réussir plus souvent la tâche.

Pour l'ensemble des tâches de locomotion, nous assistons à une dégradation des paramètres de marche en comparaison aux paramètres de marche de la même personne avec une vision saine, excepté pour le temps du cycle de marche passé en double appui pour les deux tâches de suivi de lignes pour le groupe Gensight. Ceci souligne la difficulté supplémentaire que représente la tâche de franchissement de portes.

La dégradation des paramètres de la marche reflète une marche moins assurée avec une augmentation de la largeur des pas et la diminution de leur longueur de façon à davantage stabiliser la marche. Le geste est également plus lent, rallongeant la durée d'un pas. Le temps passé en double appui atteste également du manque d'assurance dans la démarche, son augmentation visant aussi à stabiliser la marche. La dégradation des quatre paramètres de marche engendre la diminution de la

vitesse observée. Les paramètres de marche sont plus impactés pour le groupe Pixium que pour le groupe Gensight ce qui se ressent dans le taux de réussite.

Les différences des paramètres de marche entre les conditions de départ proche et loin pour la tâche de suivi de ligne avec un angle à 90° peuvent être dues à une proportion de trajectoire rectiligne moins importante pour la condition de départ proche de l'angle. En effet, les paramètres de marche sont naturellement modifiés lors du passage à l'angle pour stabiliser la marche à l'arrivée d'un obstacle. Ceci est vérifié par l'étude des paramètres de marche à l'angle en comparaison avec le reste de la trajectoire : la vitesse et la longueur des pas diminuent, la largeur et la durée des pas augmentent pour le groupe Gensight. Pour le groupe Pixium, le passage de l'angle ne touche significativement que la vitesse. La dégradation des paramètres de marche étant plus importante que pour le groupe Gensight, la marche est potentiellement suffisamment contrôlée pour qu'elle n'ait pas besoin de l'être davantage pour franchir l'obstacle.

De la même façon, les paramètres de marche se dégradent à l'approche de l'encadrement de la porte qui constitue un obstacle. La difficulté principalement est la localisation de la porte car plus le sujet est proche de celle-ci, plus il lui est difficile de la voir dans son ensemble à cause du champ de vision restreint. Ceci explique que les sujets manoeuvrent pour se mettre en face de la porte au début de l'essai tant qu'il est facile pour eux de la repérer puis avancent en ligne droite pour éviter de trop grand changement de direction et de toucher l'encadrement.

Lors des 3 tâches de locomotion, la première difficulté rencontrée selon les sujets est la réduction du champ de vision leur demandant de choisir entre regarder au loin pour anticiper la trajectoire et regarder leurs pieds pour confirmer leur trajectoire lorsqu'ils ne sont pas à l'aise. En effet, plus la tâche est compliquée, plus le sujet ressentira la nécessité de regarder au plus proche de lui [12].

D'une façon générale, les sujets Gensight sont plus performants que les sujets Pixium avec des taux de réussite plus élevés et des paramètres de marche moins dégradés. Les tâches de locomotion sont réalisables mais avec plus d'attention et de précaution que pour une personne ayant une vision saine mais permettraient de retrouver une mobilité, essentielle à l'amélioration de leur qualité de vie. De part le faible champ de vision restauré, il serait conseillé aux patients implantés de continuer d'utiliser leur canne. Augmenter le champ de vision de la caméra est évidement une possibilité, mais ceci doit être fait de façon compatible avec la surface de la rétine simulée.

Limites de l'étude La limite de notre étude réside dans l'implémentation de la simulation des deux stratégies de restauration visuelle étudiées. Bien que basées sur des données de patients implantés et des données de transfection chez l'animal, les stimulations produites ne sont que des estimations pouvant différer de la vision restituée. En effet, des compromis ont été faits pour la simulation de IRIS I et nous ne disposions pas de données humaines pour les taux de transfection effectifs et l'interprétation de la stimulation de la thérapie optogénétique. De plus, les tests ont été

réalisés avec une caméra permettant un champ de vision de 10° qui a été un facteur limitant les performances.

2.6 Conclusion

Les simulations de la vision restaurée par l'implant IRIS I de Pixium Vision et par la thérapie optogénétique de Gensight Biologics montrent que les patients atteints de cécité peuvent recouvrir une autonomie conséquente grâce au recouvrement de leurs facultés à explorer leur environnement. C'est ce dont témoigne la réussite de tâches de préhension, de locomotion de différentes difficultés, de discrimination de formes et de lettres mais également de distinction de genre de visages pour les sujets ayant testé la restitution visuelle proposée par la thérapie optogénétique. Cette étude suggère que des bénéfices non négligeables pourraient être apportés aux personnes atteintes de cécité et procurer une perception visuelle interprétable et utile au quotidien. Cette autonomie est encore plus importante pour une restauration par thérapie optogénétique. La qualité de la restauration de la vision apportée par les deux stratégies - l'importance de la déformation des phosphènes par rapport à leur forme théorique ainsi que le taux de transfection de la protéine photosensible - semble n'avoir d'influence que pour des tâches qui demandent une résolution spatiale plus importante que pour celle nécessaire à des tâches de locomotion et de préhension. La résolution temporelle de la stimulation n'a elle pas eu d'influence sur la réalisation des tâches proposées dû à l'environnement expérimental. Ceci laisse tout de même penser que l'augmentation de la résolution temporelle à des valeurs supérieures à celles communément utilisées n'est pas utile pour des tâches statiques ou n'impliquant que de faible vitesse de déplacement de la scène visuelle.

Pour s'en assurer et comprendre plus en détail l'intérêt d'augmenter la résolution temporelle des stimulations visuelles, nous avons réalisé une étude paramétrique visant à caractériser l'influence de la résolution temporelle. Cette étude est réalisée dans le cadre de la restauration visuelle mais les résultats présentés dans le prochain chapitre peuvent également être appliqués de façon plus générale afin d'améliorer les performances des supports visuels numériques pour proposer une stimulation écologique et donc plus confortable et appréciable.

Chapitre 3

ÉTUDE PARAMÉTRIQUE DE LA RÉSOLUTION TEMPORELLE

Cette étude a fait l'objet d'une présentation de poster à SFN (Society For Neuroscience) en 2017.

Suite à l'étude présentée au Chapitre II, nous nous sommes concentrés sur l'effet de la résolution temporelle sur notre perception dans le but de déterminer celle optimale pour la stimulation proposée par les techniques de restauration de la vision que nous étudions. Pour cela, nous avons sélectionné une large plage de résolutions temporelles de 60 Hz jusqu'à 1440 Hz. A notre connaissance, peu d'études ont travaillé sur des résolutions temporelles aussi élevées avec un protocole autre qu'une estimation subjective de la qualité de la perception. Dans le cas contraire, seulement deux fréquences étaient testées ce qui ne permet pas une compréhension globale de l'influence de la résolution temporelle sur notre perception et comment ce changement de perception influence nos actions. Nous avons voulu réaliser une étude de discrimination du sens d'un mouvement car celle-ci est cruciale pour éviter des obstacles, des prédateurs, permettre le contrôle de certains comportements comme la locomotion. Nous nous sommes servis de RDK, stimulus connu pour influencer l'accumulation d'évidences permettant la prise de décisions. En effet, en jouant sur le niveau de cohérence (pourcentage de points ayant une même direction), Kelly and O'Connell [137] montrent que la qualité des évidences sensorielles affecte la détection de la direction des points cohérents en termes de précision et de rapidité. Lors de notre expérience, nous modulons la qualité de la perception par différentes résolutions temporelles. Si l'augmentation de la résolution temporelle permet de renforcer le percept du stimulus et facilite alors l'accumulation d'évidences sensorielles pour la prise de décision, ceci se traduirait par une facilitation de la tâche (augmentation du taux de bonnes réponses et diminution du temps pour prendre la décision)

3.1 Dispositif de stimulation

Nous avons développé une plate-forme de stimulation capable d'afficher des stimuli à différents taux de rafraîchissement de façon précise et contrôlée. Pour cela, nous utilisons un projecteur : le DLP LightCrafter 3000 développé par Texas Instrument. Il est constitué d'une matrice de micromiroirs pouvant rapidement (1440 Hz) changer d'angle, permettant ainsi de refléter ou non une source de lumière sur un écran. Les pixels du projecteur sont en losange, pour s'affranchir de leur agencement peu conventionnel, nous inclinons le projecteur à 45 degrés pour d'obtenir 343×342 pixels agencés de manière usuelle.

Pour piloter ce projecteur, nous utilisons deux cartes électroniques. La première carte est une Jetson TX2 sous Ubuntu. Elle permet de résoudre les tâches demandant de lourds calculs comme le décodage de vidéo, mais ne donne pas de garanties en termes de précision temporelle. La deuxième est une Teensy 3.5 qui exécute notre programme. Elle gère précisément (à la microseconde près) les informations présentées au sujet, la gestion du changement de position des micro-miroirs du projecteur et l'enregistrement des données du sujet (appuis bouton et données d'eye-tracking). Le facteur usuel limitant un contrôle très rapide des écrans digitaux conventionnels est le temps de réponse des pixels, or, pour notre projecteur, ce temps est réduit à 16 microsecondes. Le facteur limitant devient alors la bande passante du câble envoyant le stimulus à notre plate-forme depuis l'appareil où il est conservé. La solution choisie par Texas Instruments pour contourner ce problème consiste à interpréter les 24 bits de chaque pixel d'une image couleur comme autant d'images binaires lors-qu'elle sont reçues par le projecteur. En envoyant des images couleur à 60 Hz, nous affichons un stimulus binaire à $60 \times 24 = 1440\,\mathrm{Hz}$.

Le projecteur ainsi que les deux cartes ont été agencés dans une boite comprenant également des entrées USB et Jack reliées à la Teensy pour raccorder un disque dur externe contenant les stimuli pré-générés ainsi qu'une manette à 2 boutons pour enregistrer les réponses du sujet. L'eyetracker est ainsi connecté pour envoyer ces données à la Teensy considérée comme l'horloge de référence de tous les évènements survenant lors d'un enregistrement. L'organisation du dispositif de stimulation est décrite en Annexe B.1.

3.2 Génération des stimuli

De manière à caractériser l'impact de la résolution temporelle de la stimulation, nous avons sélectionné les résolutions temporelles suivantes : 60 Hz, 120 Hz, 240 Hz, 480 Hz, 720 Hz et 1440 Hz. Les 3 premières résolutions temporelles correspondent à celles des écrans industriels. Les autres résolutions temporelles ont été choisies pour caractériser régulièrement l'effet de la résolution temporelle jusqu'à la fréquence d'échantillonage maximale offerte par le projecteur de

1440 Hz qui est de l'ordre de la dynamique temporelle du traitement de l'information par le SV. Les stimuli sont générés en amont de l'expérience en utilisant la bibliothèque Psychopy 2.0 de Python puis stockés sur un disque dur qui sera relié à notre plate-forme de stimulation. Tous les stimuli sont créés avec 1440 images par seconde. Pour sous échantillonner la résolution temporelle, une même image est répétée 2, 3, 6, 12 et 24 fois pour obtenir une résolution temporelle d'affichage de, respectivement, 720 Hz, 480 Hz, 240 Hz, 120 Hz et 60 Hz. Les vitesses des points du RDK ont été sélectionnées de façon à ce que le nombre de pixels que parcourt un point entre deux rafraîchissements d'image soit entier quelle que soit la résolution temporelle. Les vitesses choisies sont 120 pix/s, 480 pix/s ou 1440 pix/s correspondant à environ 9°/s, 36°/s et 109°/s. Pour donner des exemples qui aideraient à appréhender l'intérêt écologique de tester ces vitesses, elles peuvent être comparées, dans l'ordre croissant à un aspirateur robot en mouvement (1 km/h), une personne marchant (5 km/h) et à un vélo passant (14km/h) à 2 m de soi. Elles seront appelées vitesse faible, moyenne et élevée. Les points matérialisés par les miroirs du projecteur sont de couleur verte (40 cd/m²) sur un fond noir (9 cd/m²). Les points mesurent 0.075° répartis dans un carré de 26° de coté pour une densité de 0.067 points/°. Quand les points quittent le champ du stimulus ou arrivent à leur fin de vie de 1s, ils sont réactualisés de manière à ce qu'aucune différence de densité de point ne soit créée.

3.3 Déroulement de l'expérience

19 sujets sains consentants ont pris part à l'expérience (dont 12 hommes), âgés en moyenne de 26.16 ± 2.58 ans et ayant une vue normale ou corrigée. L'expérience comprend 3 sessions de 3 blocs de 120 essais chacun dont les conditions de résolution temporelle, de vitesse et de direction ont été fixées aléatoirement pour un total de 30 répétitions par condition. La tête du sujet repose sur une mentonnière à 136 cm de l'écran et 30 cm d'un oculomètre (LiveTrack, Cambridge Research Systems) afin d'évaluer la qualité de la fixation tout au long de l'essai (Fig 3.1 en enregistrant les données de la position des yeux à 500 Hz.

Le stimulus comprend 3 phases (Fig 3.2): une phase de fixation d'un cercle central (0.375° de rayon) sur fond noir pouvant durer de 0.5s à 0.8s suivie d'une phase où les points apparaissent avec un mouvement incohérent durant entre 1.8s à 2.3s. 15% des points présentés ont ensuite une direction cohérente vers la droite ou vers la gauche durant 2s à la même vitesse. Le sujet doit alors répondre par un appui bouton quand il distingue le mouvement. Il est demandé au sujet de fixer le point de fixation pendant tout l'essai et de ne pas répondre s'il n'a pas vu de mouvement.

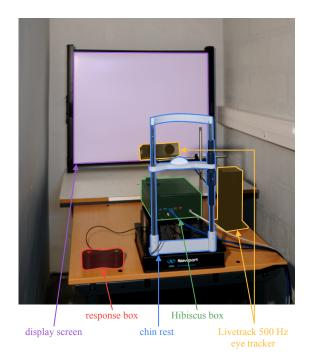


FIGURE 3.1 – Dispositif expérimental comprenant l'écran de stimulation (en violet), la boite Hibicus composée du projecteur et des ordinateurs (en vert), l'oculomètre (en jaune), la mentonnière (en bleu) et la manette de réponse (en rouge)

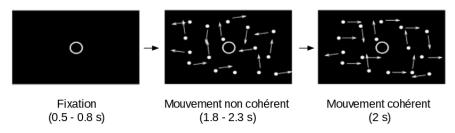


FIGURE 3.2 – Protocole expérimental illustrant la période de fixation durant de 0.5s à 0.8s, la période de mouvement cohérent durant 1.8s à 2.3s puis le mouvement cohérent de 15% des points pendant 2s. Les flèches indiquent la direction du mouvement des points.

3.3.1 Variables enregistrées et analyses

Le moment de l'appui bouton est enregistré pour déterminer le pourcentage de bonnes réponses et le temps de réaction (TR) à détecter le mouvement des points cohérents pour chaque essai.

Les résultats ont été analysés à l'aide de scripts développés en python.

Les données de position des yeux déterminant la qualité de la fixation ont été reconstruites à l'aide d'une interpolation linéaire lors des clignements des yeux. Un filtre basse-bas à 30 Hz a ensuite été appliqué. Les essais pendant lesquels le sujet n'a pas fixé plus de 60% du temps dans une fenêtre de 3° centrée sur le point de fixation central sont exclus. Nous conservons $90.14\% \pm 9.99\%$ des essais. Après vérification de l'absence d'un biais de préférence droite/gauche, la variable direction n'a pas été considérée.

La médiane des TR a été réalisée mais nous verrons qu'elle ne décrit pas parfaitement la distribution des TR selon les conditions expérimentales. Dans ce cas, la description de la loi normale-

exponentielle que suit la distribution des TR peut être une source d'informations [193]. Un exemple de cette modélisation est présenté Figure 3.3. On obtient trois paramètres caractérisant la distribution des TR : μ et σ décrivant la moyenne et la déviation standard de la fonction normale et λ décrivant la loi exponentielle. Ils représentent le pic, l'étendue et la queue de la distribution des TR. Cette description permet de prendre en compte la queue de la distribution, contrairement au calcul unique de la médiane qui serait plus adapté si la distribution des TR suivait une loi normale. Nous avons estimé les trois paramètres par la fonction "exponnorm.fit" du module "stats" de Python appliqué à la distribution des TR de chaque sujet pour chaque condition expérimentale.

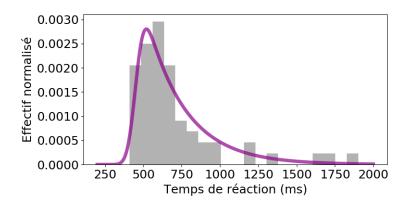


FIGURE 3.3 – Exemple de distribution de TR (en gris) et de sa modélisation par une loi normale-exponentielle (en violet)

Pour toutes les variables autres que le pourcentage de bonnes réponses - la médiane des TR, μ , σ et λ des distributions des TR - les mesures obtenues ont été normalisées par sujet car, comme le montre l'exemple des médianes de TR, la plage des valeurs est vaste, allant de moins de 500 ms à plus de 1100 ms (Figure 3.4). Pour pouvoir comparer les conditions entre elles, sans que la variabi-

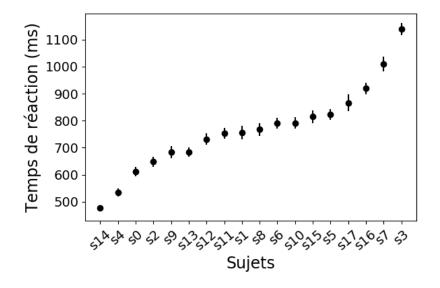


FIGURE 3.4 – Médianes et intervalles de confiance des TR de chaque sujet rangées par ordre croissant montrant la variabilité inter-sujet.

lité inter-individuelle n'interfère, nous avons normalisé chaque mesure par la moyenne globale du sujet toutes conditions confondues pour la variable d'intérêt. Dans le but de retranscrire clairement

les différences de ratio observées pour les différents paramètres étudiés, ils seront exprimés dans l'unité du paramètre.

Les différences de ratios entre les conditions expérimentales de résolution temporelle et de vitesse ont été testées grâce à une ANOVA à 2 facteurs dont les résultats sous forme de tables sont disponibles en Annexe B.2. Si l'ANOVA révélait une différence entre les conditions, celles-ci étaient testées deux à deux grâce au test post-hoc de Tukey. La taille d'effet était estimée par le calcul du d de Cohen pour les paires de conditions significativement différentes.

3.4 Résultats

Pour chacun des paramètres étudiés, l'ANOVA détecte un effet de l'interaction entre la résolution temporelle et la vitesse (p < 0.001) mais aucun effet des variables individuellement. La taille d'effet de cette interaction est estimée comme forte selon l'éta carré et l'oméga carré pour toute les variables, excepté pour le paramètre σ dont la taille d'effet est moyenne (Annexe B.2).

3.4.1 Taux de bonnes réponses

Les pourcentages de bonnes réponses moyens obtenus par les sujets sont représentés figure 3.5. Pour la vitesse élevée, nous observons une diminution de pourcentage de bonnes réponses pour la

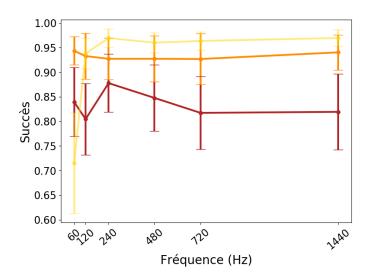


FIGURE 3.5 – Taux de bonnes réponses moyen et intervalles de confiance à 95% en fonction de la résolution temporelle pour la vitesse faible (rouge), moyenne (orange) et élevée (jaune).

résolution temporelle 60 Hz de 22% par rapport à la condition 120 Hz et de 25% pour les autres résolutions temporelles (120 Hz : p < 0.001, d = -1.14 [-1.73; -0.54]; 240 Hz : p < 0.001, d = -1.26 [-1.88; -0.63]; 480 Hz : p < 0.001, d = -1.18 [-1.78; -0.57]; 720 Hz : p < 0.01, d = -1.24 [-1.85; -0.61]; 1440 Hz : p < 0.001, d = -1.27 [-1.88; -0.63]).

Nous pouvons également observer des différences de pourcentage de bonnes réponses entre les trois

vitesses étudiées. A 60 Hz, les sujets donnent 22.8% plus de bonnes réponses à faible vitesse qu'à haute vitesse (p <0.001, d = 0.564 [0.059; 1.056]). Pour toutes les autres résolutions temporelles, le taux de bonnes réponses pour la vitesse élevée est toujours plus important que pour la vitesse faible de 9.17% à 12.82% selon les résolutions temporelles (120 Hz : p < 0.001, d = -1.02 [-1.58; -0.43]; 240 Hz : p <0.01, d = -0.8 [-1.33; -0.26]; 480 Hz : p <0.01, d = -0.82 [-1.35: -0.28]; 720 Hz : p < 0.001, d = -0.98 [-1.53; -0.40]; 1440 Hz : p <0.01, d = -0.93 [-1.48; -0.36]). Nous avons la même tendance entre la vitesse faible et la vitesse moyenne pour trois des six résolutions temporelles avec une différence de 13.33% à 15.02% (120 Hz : p < 0.001, d = -1.24 [-1.85; -0.61]; 720 Hz : p <0.001, d = -1.22 [-1.83; -0.60]; 1440 Hz : p < 0.001, d = -1.09 [-1.66; -0.49]). Aucune différence n'est relevée entre la vitesse moyenne et la vitesse élevée. Les sujets répondent donc mieux avec l'augmentation de la vitesse pour toutes les résolutions temporelles dès la vitesse moyenne, excepté à 60 Hz pour la vitesse élevée.

3.4.2 Temps de réaction

3.4.2.1 Médiane des temps de réaction

Les médianes moyennes des TR, tous sujets confondus, pour chaque condition expérimentale sont présentées Figure 3.6. Les médianes de TR par sujet selon les conditions sont disponibles en Annexe B.3 et les distributions de TR tous sujets confondus par condition en Annexe B.4.

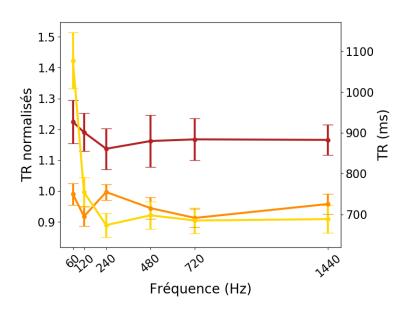


FIGURE 3.6 – Ratios moyens et temps de réaction en ms avec intervalles de confiance à 95% de la médiane des TR normalisés en fonction de la résolution temporelle pour la vitesse faible (rouge), moyenne (orange) et élevée (jaune)

Nous observons que le TR varie en fonction de la résolution temporelle à vitesse moyenne et élevée mais pas à faible vitesse. A vitesse élevée, les TR sont toujours plus longs à 60 Hz de 381 ms en moyenne en comparaison avec les résolutions temporelles. Pour la vitesse moyenne, les TR sont plus courts à 120 Hz et 720 Hz de 54 et 61 ms comparé à 60 Hz et de 60 et 61 ms comparé à

240 Hz (Table 3.1, gauche).

Nous constatons que les TR sont plus longs à vitesse faible qu'à vitesse moyenne ou élevée de 107 à 207 ms et de 146 à 199 ms selon les résolutions temporelles. A 60 Hz, les TR sont plus lents à vitesse élevée par rapport aux vitesses faible et moyenne de 146 et 329 ms. De façon isolée, nous avons une augmentation de 69 ms du TR à 240 Hz pour la vitesse moyenne par rapport à la vitesse élevée alors les deux vitesses sont confondues pour le reste des résolutions temporelles. Les statistiques de ces résultats sont présentées Table 3.1, droite.

Vitesses	RT (Hz)	p	d [IC]
	60 vs 120	< 0.05	0.64 [0.12; 1.14]
M	60 vs 240	< 0.01	0.69 [0.17; 1.20]
IVI	240 vs 120	<0.001	-0.98 [-1.54; -0.41]
	240 vs 720	<0.001	1.15 [0.54; 1.74]
	60 vs 120	< 0.001	2.04 [1.21; 2.85]
	60 vs 240	<0.001	2.25 [1.36; 3.13]
Е	60 vs 480	< 0.001	1.94 [1.14; 2.73]
	60 vs 720	< 0.001	2.15 [1.29; 2.99]
	60 vs 1440	< 0.001	2.15 [1.29; 3.00]

RT (Hz)	Vitesses	p	d [IC]
	F vs M	< 0.001	1.20 [0.58; 1.81]
60	F vs E	< 0.001	-0.81 [-1.34; -0.27]
	M vs E	< 0.001	-1.89 [-2.67; -1.10]
120	F vs M	< 0.001	1.90 [1.10; 2.67]
120	F vs E	< 0.001	0.95 [0.38; 1.50]
	F vs M	< 0.001	0.94 0.37; 1.49]
240	F vs E	< 0.001	1.19 [0.57; 1.78]
	M vs E	< 0.01	0.93 (0.36; 1.48]
480	F vs M	< 0.001	1.23 [0.60; 1.84]
400	F vs E	< 0.01	0.93 [0.36; 1.47]
720	F vs M	< 0.001	1.70 [0.96; 2.42]
720	F vs M	< 0.001	1.21 [0.58; 1.81]
1440	F vs M	< 0.001	1.58 [0.87; 2.27]
1440	F vs E	<0.001	1.34 [0.69; 1.97]

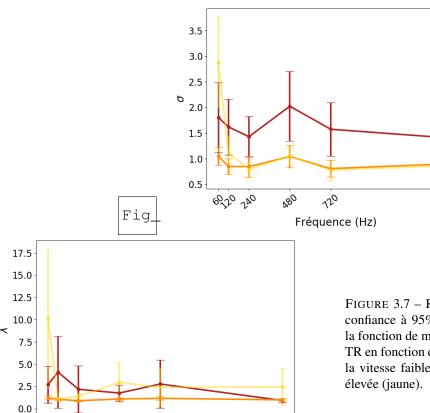
TABLE 3.1 – Résultats statistiques des comparaisons par condition des médianes des TR. Ceci comprend la p-value du test post-hoc de Tuckey (p) ainsi que le d de Cohen avec son intervalle de confiance (d [IC]). RT: résolution temporelle, F: vitesse faible, M: vitesse moyenne, E: vitesse élevée. A gauche: comparaisons entre les résolutions temporelles pour une vitesse donnée. A droite: comparaisons entre les vitesses pour une résolution temporelle donnée. Les différences entre conditions non significatives ne sont pas répertoriées.

Nous pouvons constater (Annexe B.4) qu'une augmentation ou une diminution des médianes ne correspond pas obligatoirement à un même profil de distribution de TR se déplaçant vers la droite ou vers la gauche. Cette distribution comporte des informations que la médiane ne suffit pas à faire ressortir. Nous avons alors étudier la distribution des TR à l'aide de la loi normale-exponentielle. La justesse de l'utilisation de ce modèle peut être observée en Annexe B.4.

3.4.2.2 Paramètres du modèle de distribution des temps de réaction

Les résultats Figure 3.7 montrent la variation des trois paramètres du modèle des distributions des TR que sont μ , σ et λ représentant le pic, l'étendue et la queue de la distribution.

Pic de distribution - μ Le pic de distribution moyen est égal à 556 ms. Nous observons qu'il reste constant quelle que soit la résolution temporelle pour la vitesse faible. Pour la vitesse moyenne et élevée, le pic de la distribution se situe plus tard pour la condition 60 Hz par rapport aux autres



080

ک ہ^{ری} Fréquence (Hz)

60,20 200

FIGURE 3.7 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% des paramètres μ , σ et λ de la fonction de modélisation des distributions de TR en fonction de la résolution temporelle pour la vitesse faible (rouge), moyenne (orange) et élevée (jaune).

2440

résolutions de 50 à 72 ms pour la vitesse moyenne et de 339 à 383 ms pour la vitesse élevée (Table 3.2, gauche). Pour chaque résolution temporelle autre que 60 Hz, nous observons une diminution de la valeur du pic de distribution pour la vitesse faible en comparaison à la vitesse moyenne (de 78 à 127 ms) et à la vitesse élevée (de 89 à 111 ms). A 60 Hz, la valeur du pic de distribution est plus importante pour la vitesse élevée que pour la vitesse faible et moyenne de 178 ms et 328 ms. Aucune différence n'est à noter entre la vitesse moyenne et la vitesse élevée. Les statistiques correspondant à ces résultats sont disponibles Table 3.2, droite.

Étendue de la distribution - σ La valeur moyenne de l'écart type de la distribution est de 94 ms. Nous observons qu'il ne varie pas en fonction de la résolution temporelle pour les vitesses faible et moyenne. A vitesse élevée, l'étendue est plus importante à 60 Hz que pour toutes les autres résolutions temporelles de 165 à 190 ms (Figure 3.7, Table 3.3, gauche).

A 60 Hz, l'étendue de la distribution est plus importante à vitesse élevée qu'à vitesse moyenne de 172 ms puis diminue drastiquement dès 120 Hz : l'écart type de la distribution à vitesse élevée est alors inférieur de 50 à 91 ms par rapport celui à vitesse faible. L'étendue est également moins importante à vitesse moyenne par rapport à la vitesse faible (de 46 à 92 ms) sauf pour la résolution

Vitesses	RT (Hz)	p	d [IC]
	120	< 0.01	0.76 [0.22; 1.28]
	240	< 0.05	0.60 [0.09; 1.09]
M	480	< 0.05	0.65 [0.13; 1.15]
	720	< 0.01	0.90 [0.34; 1.44]
	1440	< 0.001	1.01 [0.43; 1.57]
	120	< 0.001	1.29 [0.65; 1.91]
	240	<0.001	1.38 [0.71; 2.02]
E	480	<0.001	1.23 [0.60; 1.83]
	720	<0.001	1.33 [0.68; 1.96]
	1440	<0.001	1.30 [0.66; 1.93]

RT (Hz)	Vitesses	p	d [IC]
60	F vs E	< 0.001	-0.56 [-1.05; -0.05]
00	M vs E	< 0.05	-1.18 [-1.78; -0.56]
120	F vs M	< 0.001	1.04 [0.45; 1.61]
120	F vs E	< 0.05	0.59 [0.08; 1.08]
240	F vs M	< 0.05	0.66 [0.14; 1.16]
240	F vs E	< 0.05	0.63 [0.11; 1.13]
480	F vs M	<0.01	0.80 [0.26; 1.33]
460	F vs E	< 0.05	0.57 [0.06; 1.06]
720	F vs M	< 0.01	0.76 [0.23; 1.28]
/20	F vs E	< 0.01	0.69 [0.16; 1.19]
1440	F vs M	< 0.001	1.20 [0.58; 1.80]
1440	F vs E	<0.01	0.80 [0.26; 1.32]

TABLE 3.2 – Résultats statistiques des comparaisons par condition de la variable μ représentant le pic de la distribution des TR. Ceci comprend la p-value du test post-hoc de Tuckey (p) ainsi que le d de Cohen avec son intervalle de confiance (d [IC]). RT : résolution temporelle, F : vitesse faible, M : vitesse moyenne, E : vitesse élevée. A gauche : comparaison de la résolution temporelle 60 Hz aux autres résolutions temporelles pour la vitesse moyenne et élevée. A droite : comparaison entre les vitesses pour toutes les résolutions temporelles. Les différences entre conditions non significatives ne sont pas répertoriées.

temporelle 60 Hz bien que l'on observe la même tendance. Toutes les statistiques de ces résultats sont présentées Table 3.3, droite.

Vitesse	RT (Hz)	p	d [IC]
	120	< 0.01	0.81 [0.27; 1.34]
	240	< 0.001	1.03 [0.45; 1.60]
Е	480	< 0.01	0.91 [0.35; 1.45]
	720	< 0.001	1.05 [0.46; 1.62]
	1440	< 0.01	0.92 [0.36; 1.46]

RT (Hz)	Vitesses	p	d [IC]
60	M vs E	< 0.01	-0.86 [-1.39; -0.30]
120	F vs M	< 0.05	0.66 [0.14; 1.16]
240	F vs M	< 0.05	0.67 [0.15; 1.17]
240	M vs E	< 0.05	0.55 [0.04; 1.04]
480	F vs M	< 0.05	0.58 [0.07; 1.07]
460	M vs E	< 0.05	0.60 [0.09; 1.09]
720	F vs M	< 0.05	0.65 [0.13; 1.15]
/20	M vs E	< 0.05	0.66 [0.14; 1.16]
1440	F vs M	< 0.05	0.61 [0.10; 1.11]
1440	M vs E	< 0.05	0.58 [0.07; 1.07]

TABLE 3.3 – Résultats statistiques des comparaisons par condition de la variable σ représentant l'étendue de la distribution des TR. Ceci comprend la p-value du test post-hoc de Tuckey (p) ainsi que le d de Cohen avec son intervalle (d [IC]) de confiance. RT : résolution temporelle, F : vitesse faible, M : vitesse moyenne, E : vitesse élevée. A gauche : comparaison de la résolution temporelle 60 Hz aux autres résolutions temporelles pour la vitesse élevée. A droite : comparaisons entre les vitesses pour toutes les résolutions temporelles. Les différences entre conditions non significatives ne sont pas répertoriées.

Queue de la distribution - λ Nous observons que la queue de la distribution des TR est semblable pour toutes les résolutions temporelles à vitesse faible et moyenne. A vitesse élevée, la queue de la distribution est significativement moins importante à 60 Hz par rapport aux autres résolutions temporelles, excepté à 480 Hz mais nous pouvons néanmoins noter la même tendance (120 Hz : 9.07 points, p < 0.05, d = 0.53 [0.03; 1.02]; 240 Hz : 8.88 points, p < 0.05, d = 0.52 [0.02; 1.00]; 720 Hz : 7.76 points, p < 0.05, d = 0.56 [0.06; 1.05]; 1440 Hz : 7.71 points, p < 0.05, d = 0.547

[0.043; 1.037], 480 Hz : 7.19 points). Nous observons aucune différence selon la vitesse, excepté à 60 Hz : la queue de la distribution est moins importante à vitesse élevée qu'à vitesse moyenne selon le test de Tukey (p < 0.05), cependant le d de Cohen ne souligne aucune taille d'effet (d = -0.48 [-0.96; 0.01])

3.5 Discussion

Grâce à une étude paramétrique de la résolution temporelle en fonction de la vitesse du stimulus, nous avons évalué l'influence de la résolution temporelle sur une tâche de discrimination de direction de mouvement. A vitesse élevée (109°/s), les performances sont améliorées pour toutes les résolutions temporelles en comparaison à celles à 60Hz : le taux de réussite augmente, le temps de réaction diminue de 381 ms en moyenne, la pic de distribution des temps de réaction est plus précoce et son étendue diminue. A 60 Hz, la distribution tend vers une loi normale ce qui explique la réduction de la queue de la distribution observée. A moyenne vitesse (36°/s), les médianes de temps de réaction ne nous informent pas clairement sur l'influence de la résolution temporelle. En revanche, le pic de distribution est plus précoce à toutes les résolutions temporelles comparées à 60 Hz, sans modification de son étendue ou de sa queue. Par ces résultats, nous confirmons que l'étude des temps de réaction par la modélisation de leur distribution procure des informations supplémentaires à la médiane. A vitesse faible (9°/s), aucun effet de la résolution temporelle n'est observé. Nous avons donc une perturbation de la perception à 60 Hz aux vitesses moyenne et élevée menant à une prise de décision plus souvent erronée et lente. L'augmentation de la résolution temporelle à 120 Hz est nécessaire pour que la tâche de discrimination de direction de mouvement soit réalisée de façon optimale, sans amélioration au-delà.

D'une façon générale, la discrimination du mouvement est améliorée avec l'augmentation de la vitesse : à faible vitesse, le taux de réussite est moins élevé, le temps de réaction est plus important, le pic de distribution est plus tardif et l'étendue est plus conséquente. Ce phénomène peut être expliqué par les lignes créées par les points en mouvement lorsque leur vitesse de déplacement est importante, comme ceci se produit pour nos stimuli à vitesse moyenne et élevée. Ces lignes sont en effet utilisées pour faciliter la détection de la direction d'un mouvement [6, 7, 8, 37, 92, 77]

La résolution temporelle n'influence pas la perception de stimulus possédant une faible vitesse. Ceci concorde avec les résultats de Fujine et al. [89] qui montrent que la qualité de l'image est dégradée par l'apparition de traînées lorsque les vitesses dépassent 10°/s. Les travaux de Mackin et al. [162] montrent également qu'aucun artefact n'est observé pour une vitesse de 5°/s ce qui explique qu'augmenter la résolution temporelle n'apporte aucune amélioration des performances. En effet, en condition "vitesse faible", les points se déplacent d'un pixel à chaque rafraîchissement

d'images à 60 Hz. La trajectoire dessinée est alors optimale dès 60 Hz.

En considérant l'ensemble de ces résultats dans le contexte de notre étude de simulation de vision restaurée, il apparaît que les vitesses générées par les mouvements de la tête du sujet - estimés à 7.8 ± 5.4 °/s par Kime et al. [139] pour des tâches statiques et entre 30°/s et 40°/s lors de tâche de locomotion par Pozzo et al. [208] pour des sujets bien voyants - n'ont pas été suffisantes pour que l'augmentation de la résolution temporelle apporte une amélioration de la perception se traduisant en une amélioration des performances lors des différentes tâches étudiées.

Comme nous avons pu le voir dans la section 1.5, une multitude d'études ont comme la notre identifié une amélioration de la perception ou des performances lors de tâches psychophysiques avec l'augmentation de la résolution temporelle mais ne s'accordent pas sur une valeur optimale. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour expliquer ces différences de résultats comme la distance entre le sujet et l'écran, le type et la luminance du stimulus [146, 276, 38, 163, 164]. Watson et al [276] montrent également que la résolution temporelle permettant une perception de mouvement sans artefact augmente avec la vitesse, suggérant que la résolution temporelle critique dépend de la taille de l'écran, la vitesse du stimulus augmentant avec la taille de l'écran pour une même distance. Plus tard Mackin et al. [163] évaluent la résolution temporelle critique en fonction de vitesses allant jusqu'à 70°/. Selon leur estimation, la résolution temporelle critique à vitesse moyenne devrait être de 325 Hz et de plus de 700 Hz à vitesse élevée. Nous obtenons une résolution temporelle bien inférieure, cependant, les valeurs de Mackin et al. sont obtenues d'après un jugement subjectif sur la présence d'artefact. Lors de notre étude, nous pouvons imaginer que les performances de détection de direction ne s'améliorent pas au-delà de 120 Hz bien que la perception soit potentiellement améliorée. A notre connaissance, les études répertoriant des améliorations de performances avec la résolution temporelle n'ont travaillé qu'avec des résolutions temporelles en dessous de 60 Hz [269, 274, 69, 269, 58], ou seulement avec deux fréquences [180, 138] ce qui ne permet pas d'établir précisément une résolution temporelle critique à la réalisation des taches étudiées.

Afin de déterminer si la perception était améliorée au delà de 120 Hz sans influence sur la discrimination de direction, il aurait été intéressant d'enregistrer une notation subjective. A notre connaissance, très peu d'études ont couplé une analyse subjective et objective de l'influence de la résolution temporelle comme Gulliver et ses collaborateurs. Ils n'obtiennent aucune amélioration de l'activité oculomotrice ou de l'assimilation d'informations bien que les sujets rapportaient une amélioration de la qualité de la perception avec l'augmentation de la résolution temporelle [104, 102, 103].

Par ailleurs, une amélioration de la perception n'est peut-être utile que pour certains types de tâches comme le remarquent Claypool et al. [58] en relevant une amélioration des performances avec l'augmentation de la résolution temporelle plus marquée pour des tâches nécessitant précision et rapidité. Ceci n'est pas le cas de notre tâche. De plus, nos sujets devaient fixer le centre de l'écran

durant toute la durée du test et, qu'il a été montré [179, 149] que bouger les yeux engendrent une résolution temporelle plus importante pour une même qualité de perception que lorsque le regard est fixe. Ceci consiste également en une tâche plus écologique qu'une fixation constante.

La différence de performance observée entre notre condition à 60 Hz et les autres résolutions temporelles aux vitesses moyenne et élevée peut venir du fait que la trajectoire des points cohérents est formée par un plus petit nombre de pixels à 60 Hz, entraînant une activation d'un nombre moins important de photorécepteurs, suscitant moins d'informations que pour les autres résolutions temporelles. Néanmoins, les études [282, 281, 266, 147] montrant un entraînement de la fréquence de décharge neuronale avec la résolution temporelle de la stimulation laissent penser que ce n'est pas seulement le gain d'informations apporté par l'augmentation de la résolution temporelle qui est responsable des résultats observés mais que le cerveau utilise bel et bien la dynamique temporelle des informations visuelles transmises avec une grande précision temporelle [215, 43, 97, 263, 25, 16, 214].

3.6 Conclusion

En étudiant l'effet de la résolution temporelle sur notre perception par une tâche de discrimination de direction de mouvement en fonction de la vitesse du stimulus, nous avons estimé une dégradation de la perception entraînant une modification du profil de distribution des temps de réaction à réaliser la tâche à 60 Hz en comparaison aux 5 autres résolutions temporelles (120 Hz, 240 Hz, 480 Hz, 720 Hz, 1440 Hz) à vitesse moyenne et élevée (36°/s et 109°/s). L'amélioration de la perception par l'augmentation de la résolution temporelle n'intervient donc qu'à partir d'une certaine vitesse de déplacement de la scène visuelle. Au vu des différentes études mettant en évidence une amélioration de la qualité de la perception jusqu'à 700 Hz, celle-ci ne semble pas automatiquement se traduire par une facilitation à réaliser diverses tâches. Par ailleurs, un grand nombre de facteurs affecte l'effet de la résolution temporelle. Ils méritent d'être mieux caractérisés, de même que leurs interactions, de façon à établir une résolution temporelle adaptée à chaque situation.

Chapitre 4

DISCUSSION

Avec le vieillissement de la population, les personnes atteintes de déficit visuel représentent une problématique socio-économique importante. Nous nous sommes intéressés aux personnes atteintes de rétinite pigmentaire, cause de cécité incurable la plus fréquente pour la population d'âge intermédiaire des pays développés.

Pour cela, nous avons étudié la neuroprothèse visuelle IRIS I développée par Pixium Vision et la thérapie optogénétique créée par Gensigth Biologics, deux technologies de restauration de la vision. Le principale défaut de ces technologies est la faible résolution spatiale qu'elles offrent. Celles que l'on étudie se distinguent des autres stratégies par l'utilisation d'une caméra qui capture l'information visuelle à haute fréquence temporelle. Celle-ci permet une stimulation visuelle à haute résolution temporelle (1440 Hz) pour compenser la résolution spatiale limitée et restaurer une vision plus écologique que celle des dispositifs développés jusqu'à aujourd'hui.

Dans le but d'évaluer l'apport en vision utile de la part de ces deux dispositifs, des sujets sains portant des lunettes de stimulation simulant la vision restaurée ont réalisé des tâches quotidiennes pour lesquelles les personnes atteintes de cécité rencontrent des difficultés (identification et discrimination de formes, lettres, visages, saisie d'objet, locomotion). Nous avons étudié les performances lors de ces tâches en modulant la résolution temporelle et l'efficacité de restauration de la vision (importance de la déformation des phosphènes / taux de transfection) de façon à déterminer les paramètres de stimulation optimaux.

Nous avons constaté que les patients atteints de cécité pourraient alors recouvrir une autonomie dans la réalisation de tâches quotidiennes nécessitant des discriminations d'éléments, une coordination main-oeil et demandant de se diriger dans l'espace. C'est d'autant plus le cas pour les patients traités par thérapie optogénétique. En effet, ils peuvent identifier le genre d'un visage contrairement à un patient implanté et réalisent les tâches avec un taux de réussite supérieur et / ou en moins de temps. Nous avons également montré que la qualité de la stimulation (précision du phosphène généré / taux de transfection) influence seulement le temps à réaliser des tâches nécessi-

tant une précision et une acuité supérieure à celle nécessaire pour la saisie d'objet et la locomotion. Nous n'avons identifié aucune facilitation à la réalisation de ces tâches par l'augmentation de la résolution temporelle dans ces conditions expérimentales.

La littérature témoigne d'une amélioration de la perception visuelle avec l'augmentation de la résolution temporelle, nous avons alors mis en place une étude paramétrique de la résolution temporelle dans le but de comprendre l'absence de son influence lors de notre étude précédente. Pour cela, nous avons élaboré une tâche de discrimination de direction d'un mouvement de points cohérents se déplaçant à trois vitesses différentes. En comparaison avec la condition 60 Hz, et pour toutes les autres fréquences étudiées (jusqu'à 1440 Hz), nous identifions une augmentation du taux de réussite à vitesse élevée (109°/s) ainsi qu'une réduction des temps de réaction à vitesse élevée (381 ms en moyenne) et du pic de la distribution des temps de réaction à vitesse moyenne (36°/s). La résolution temporelle, à partir de 120 Hz, facilite alors la détection de la direction de mouvement à vitesse moyenne et élevée.

Ces résultats expliquent l'absence d'effet de la résolution temporelle lors de l'étude sur l'apport en vision utile apporté par les dispositifs de restauration de la vision dont les conditions expérimentales ne permettaient pas d'atteindre des vitesses de la scène visuelle assez importantes pour que la résolution temporelle facilite la réalisation des tâches.

Les résultats de l'étude doivent être considérés dans leur contexte. En effet, pour une première preuve de la capacité de ces systèmes à extraire des informations interprétables de la stimulation visuelle, nous nous sommes placés dans des conditions de contraste maximal et simplifiées. Pour une meilleure caractérisation, il faudrait réaliser des tests des conditions réelles et de contrastes moins marqués. Pour une simulation plus réaliste, il faudrait également prendre en compte les différences de luminance et de couleur des phosphènes observés par les patients implantés. Avec la technologie disponible aujourd'hui, intégrer ces informations nécessiterait alors de réduire la résolution temporelle de la stimulation et/ou l'ajout de matériel supplémentaire qui rendrait les lunettes moins portatives car plus lourdes, avec un dégagement de chaleur important. Néanmoins, nos résultats sont cohérents avec les témoignages des patients implantés qui arrivent à attraper des objets, identifier des escaliers, des voitures... montrant que la réalisation de tâches du quotidien se retrouve simplifiée. Une simulation de la thérapie optogénétique plus réaliste sera possible lorsque nous connaîtrons les taux de transfection obtenus chez l'homme et la capacité des patients traités à interpréter la vision restaurée.

L'interprétation de la vision restaurée dépend de l'architecture de l'implant et de la qualité du traitement de l'image réalisée avant la stimulation. Cependant, la vue est restaurée de façon sommaire et non naturelle, ne ressemblant à rien de ce que les patients ont pu rencontrer auparavant. Ils ne s'approprient pas tous la stimulation visuelle avec la même facilité comme nous avons pu l'ob-

server lors de la tâche de franchissement de porte pour laquelle tous les sujets n'ont pas développé de stratégies. Certains d'entre eux nous ont également fait part qu'il leur était difficile de concevoir que le champ visuel dont ils disposaient n'était pas équivalent à celui qu'ils ont naturellement, ce qui leur a demandé une période d'adaptation plus ou moins longue.

Pour parvenir à exploiter la vision restaurée de façon optimale, une rééducation visant à régler les intensités de stimulation des électrodes et aider à l'interprétation de la vision restaurée par l'entraînement à des tâches quotidiennes peut être mise en place. La variabilité d'adaptation peut également provenir du fait que le traitement des données visuelles avant stimulation est réalisé sur la base d'un système visuel sain. Bien que les cellules non dégénérées soient en quantité suffisante pour une restauration visuelle et que la rétinotopie soit conservée [284, 19], une réorganisation morphologique du système visuel a eu lieu avant l'intervention médicale. Néanmoins, le système visuel pourrait également se réorganiser suite au traitement selon des études chez l'animal et l'homme [226, 175, 21]. Mieux comprendre ce phénomène de plasticité et l'adaptation des patients à une nouvelle forme de vision pourrait permettre d'optimiser les stratégies de stimulation et de faire évoluer l'utilisation des systèmes de restauration de la vision.

Pixium Vision, bien conscient d'une évolution constante des PV, a développé une nouvelle version IRIS II composée de 150 électrodes de façon à facilement remplacer la partie implantée de la PV avec une version plus récente. Pixium Vision s'intéresse également aux patients atteints de DMLA avec leur implant PRIMA. Il est composé de 378 électrodes dont chaque unité photovoltaïque permet individuellement la production d'un phosphène. Des primates non humains implantés peuvent réaliser des saccades vers un stimulus lumineux dans la zone du champ visuel couverte par l'implant [210]. Cette PV est en cours d'étude clinique et offrirait une acuité de 1.37 logMar, tout juste en dessous du seuil légal de cécité.

Les deux dispositifs évalués peuvent également être améliorés par l'ajout d'un oculomètre pour s'assurer d'une rétinotopie correcte lors de la simulation. Cette solution est préférable à l'insertion d'une caméra dans l'oeil d'un point de vue chirurgical. Nos sujets n'ont pas ressenti de mauvaises calibrations de la stimulation visuelle. L'écran ne comprend pas l'entièreté du champ visuel, il est possible que le sujet n'est pas de difficulté à fixer correctement l'écran car il possède des repères extérieurs lui permettant de compenser les mouvements de son oeil s'il bouge. Ce n'est pas le cas pour les patients aveugles équipés du dispositif qui ne possèdent pas d'autre source d'informations visuelles en dehors de la stimulation.

La résolution spatiale ainsi que la taille du champ visuel couvert par le système de restauration de la vision déterminent la qualité de la restauration, si bien que les technologies évoluent de façon à améliorer ces critères. Les équipes élaborant les PV recherchent le compromis parfait entre la densité, la taille et la forme des électrodes pour permettre une proximité optimale entre l'implant et la rétine tout en concentrant le courant pour éviter une diffusion trop large, sans toutefois engendrer

de dommages. Une réponse à cette sollicitation peut être l'utilisation de bio-matériaux et de tissus électroniques plus adaptés aux barrières techniques rencontrées. [272, 107, 217, 22, 95, 170] et qui permettraient une activation plus précise [22]. Ces implants offriraient une résolution spatiale proche de celle possible via une thérapie optogénétique dont la limitation de résolution spatiale et de champ visuel se trouve dans la quantité de cellules transfectées. Un des facteurs limitant la résolution spatiale est également la stimulation des axones des CGR pour le cas des PV épirétiniennes. La thérapie optogénétique possède elle l'avantage d'une stimulation plus propre.

Le projecteur utilisé par les dispositifs que nous avons évalués n'est pas un facteur limitant l'amélioration de ces paramètres car il dispose de milliers de pixels. Or, 600 pixels suffisent à la réalisation de tâches comme la locomotion, la reconnaissance de visage, la lecture et 3000 à 6000 pixels permettent la réalisation de tâches avec un arrière plan chargé en détails [49, 48, 201, 243, 134, 244].

En termes de risque d'intervention, la thérapie optogénétique est une approche moins invasive que la mise en place d'une PV et permet un traitement plus précoce de la maladie. Toutefois, il a été montré que les PV peuvent être tolérées sur plusieurs années comme le montre l'étude longitudinale sur 10 ans de la PV Argus II. L'usage chronique de la thérapie optogénétique reste encore à être démontré par les essais cliniques qui débutent, visant en partie à déterminer les dosages de transfection tolérés.

La résolution spatiale étant la barrière principale à une stimulation plus proche de la réalité, nous avons proposé de revoir la résolution temporelle à la hausse de façon à compenser ce déficit. Ceci est cohérent avec des études suggérant que la temporalité entre deux décharges d'électrodes est un paramètre important pour l'interprétation du percept [120, 122]. Par ailleurs, dû au champ visuel réduit, les mouvements à vitesse élevée sont difficiles à interpréter car la stimulation est très brève. L'augmentation de la résolution temporelle pourrait alors faciliter leur détection et leur interprétation. Afin d'identifier une amélioration de la qualité de la perception dans ces conditions pouvant faciliter la réalisation de tâches quotidiennes, nous pourrions réaliser des tâches dont la vitesse de déplacement de la scène visuelle serait plus importante que celle que nous avons testée. Nous pourrions demander aux sujets de traverser un passage piéton en simulant des voitures, des vélos se déplaçant à l'allure à laquelle nous pouvons les rencontrer quotidiennement, ou encore de saisir un objet en mouvement. Il est également possible que l'augmentation de la résolution temporelle ne se reflète pas sur les performances : il serait alors pertinent de prendre en compte les jugements subjectifs des sujets quant à la qualité de leur perception.

La qualité de la perception peut être améliorée jusqu'à des centaines de Hertz selon les conditions expérimentales. Cependant, dans un cadre de divertissement, si l'on considère les tailles d'écran utilisées ainsi que la distance d'observation usuelle, la résolution temporelle nécessaire à une perception de qualité conseillée est d'environ 100-120 Hz. En ce qui concerne l'influence

de la résolution temporelle sur la facilitation à la réalisation de tâches, elle n'a été étudiée qu'à des résolutions temporelles inférieures à 60 Hz ou de façon non paramétrique. Notre étude montre alors une amélioration des performances à partir de 120 Hz. Au delà, si une différence de qualité de perception entraînant une prise de décision plus rapide a eu lieu, celle-ci n'a pas pu être mesurée de part la conception de notre expérience. Il serait alors intéressant de mesurer cette réponse motrice lorsque celle-ci doit être rapide et précise comme lors de jeux vidéo ou de prise de décision militaire (tir depuis une image restituée par un drone...). La seule étude à s'être placée dans ces conditions [58] a cependant réalisé l'expérience à des résolutions temporelles en dessous de 60 Hz.

La prothèse visuelle IRIS I de Pixium Vision a montré être à la hauteur de celles déjà commercialisées et l'optothérapie de Gensight Biologics semble avoir le potentiel de restaurer une vision d'une qualité encore supérieure. La stimulation de la rétine représente une solution concrète pour rétablir la vision chez les personnes aveugles atteint de Rétinite Pigmentaire, qu'importe la cause de la maladie. Les essais cliniques étudiant les prothèses visuelles ont montré que cette technologie permet une amélioration de la qualité de vie des patients implantés. Cependant, des progrès techniques sont à réaliser pour atteindre des percepts plus réalistes. L'activation des cellules de la rétine confère une stimulation plus précise et d'une meilleure résolution [83] bien que celle ci doit encore faire ses preuves en essais cliniques.

L'amélioration de la qualité de la perception permise par ces deux stratégies de restauration de la vision par l'augmentation de la résolution temporelle reste encore à être déterminée par l'étude en condition réelle de tâches de la vie quotidienne générant de grandes vitesses de déplacement de la scène visuelle et/ou nécessitant rapidité et précision.

Bibliographie

- [1] C. J. Abbott, D. A. Nayagam, C. D. Luu, S. B. Epp, R. A. Williams, C. M. Salinas-LaRosa, J. Villalobos, C. McGowan, M. N. Shivdasani, O. Burns, J. Leavens, J. Yeoh, A. A. Brandli, P. C. Thien, J. Zhou, H. Feng, C. E. Williams, R. K. Shepherd, and P. J. Allen. Safety studies for a 44-channel suprachoroidal retinal prosthesis: A chronic passive study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 59(3):1410–1424, 2018.
- [2] G. M. Acland, G. D. Aguirre, J. Ray, Q. Zhang, T. S. Aleman, A. V. Cideciyan, S. E. Pearce-kelling, V. Anand, Y. Zeng, A. M. Maguire, S. G. Jacobson, W. William, and J. Bennett. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nature Genetics*, 28(june):92–95, 2001.
- [3] A. K. Ahuja, J. Yeoh, J. D. Dorn, A. Caspi, V. Wuyyuru, M. J. McMahon, M. S. Humayun, R. J. Greenberg, L. DaCruz, and Argus II Study Group. Factors Affecting Perceptual Threshold in Argus II Retinal Prosthesis Subjects. *Translational Vision Science & Technology*, 2(4): Article 1, 2013.
- [4] T. S. Aleman, J. L. Duncan, M. L. Bieber, E. De Castro, D. A. Marks, L. M. Gardner, J. D. Steinberg, A. V. Cideciyan, M. G. Maguire, and S. G. Jacobson. Macular pigment and lutein supplementation in retinitis pigmentosa and usher syndrome. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42(8):1873–1881, 2001.
- [5] R. T. Apteker, J. A. Fisher, V. S. Kisimov, and H. Neishlos. Video acceptability and frame rate. *IEEE Multimedia*, 2(3):32–40, 1995.
- [6] D. Apthorp and D. Alais. Tilt aftereffects and tilt illusions induced by fast translational motion: Evidence for motion streaks. *Journal of Vision*, 9(1):1–11, 2009.
- [7] D. Apthorp, J. Cass, and D. Alais. Orientation tuning of contrast masking caused by motion streaks. *Journal of Vision*, 10(10):1–13, 2010.
- [8] D. Apthorp, P. Wenderoth, and D. Alais. Motion streaks in fast motion rivalry cause orientation-selective suppression. *Journal of Vision*, 9(5):1–14, 2009.
- [9] M. A. Apushkin, G. A. Fishman, and M. J. Janowicz. Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology*, 111(10):1899–1904, 2004.
- [10] R. B. Aramant and M. J. Seiler. Progress in retinal sheet transplantation. *Progress in Retinal and Eye Research*, 23(5):475–494, 2004.
- [11] G. Arden. Electrophysiological Abnormalities in Pigmentary Degenerations of the Retina. *Archives of Ophthalmology*, 68(3):369–389, 1962.
- [12] C. N. Authié, A. Berthoz, J.-A. Sahel, and A. B. Safran. Adaptive Gaze Strategies for Locomotion with Constricted Visual Field. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(July): Article 387, 2017.
- [13] M. Auvray, S. Hanneton, and J. K. O'Regan. Learning to perceive with a visuo-auditory substitution system: Localisation and object recognition with 'The vOICe'. *Perception*, 36(3):416–430, 2007.
- [14] P. Bach-Y-Rita, C. Collins, F. Saunders, B. White, and L. Scadden. Vision Substitution by Tactile Image Projection. *Nature*, 221:963–964, 1969.
- [15] P. Bach-y Rita, K. A. Kaczmarek, M. E. Tyler, and J. Garcia-Lara. Form perception with a 49-point electrotactile stimulus array on the tongue: a technical note. *Journal of rehabilitation research and development*, 35(4):427–30, 1998.
- [16] W. Bair and C. Koch. Temporal precision of spike trains in extrastriate cortex of the behaving macaque monkey. *Neural computation*, 8(6):1185–1.202, 1996.

- [17] M. Bak, J. Girvin, F. Hambrecht, C. Kufta, G. Loeb, and E. Schmidt. Visual sensations produced bu intracortical microstimulation of the human occipital cortex. *Medecine & Biology*, 28:257–259, 1990.
- [18] J. M. Barrett, R. Berlinguer-Palmini, and P. Degenaar. Optogenetic approaches to retinal prosthesis. *Visual Neuroscience*, 31(4-5):345–354, 2014.
- [19] H. A. Baseler, A. Gouws, K. V. Haak, C. Racey, M. D. Crossland, A. Tufail, G. S. Rubin, F. W. Cornelissen, and A. B. Morland. Large-scale remapping of visual cortex is absent in adult humans with macular degeneration. *Nature Neuroscience*, 14(5):649–657, 2011.
- [20] W. A. Baumgartner. Etiology, pathogenesis, and experimental treatment of retinitis pigmentosa. *Medical Hypotheses*, 54(5):814–824, 2000.
- [21] D. Bavelier and H. J. Neville. Cross-modal plasticity: Where and how? *Nature Neuroscience*, 3(June):443–452, 2002.
- [22] F. Benfenati and G. Lanzani. New technologies for developing second generation retinal prostheses. *Lab Animal*, 47(3):71–75, 2018.
- [23] H. L. Benz and M. S. Humayun. Retinal Prosthesis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61(5):1412–1424, 2014.
- [24] A. Berencsi, M. Ishihara, and K. Imanaka. The functional role of central and peripheral vision in the control of posture. *Human Movement Science*, 24(5-6):689–709, 2005.
- [25] M. J. Berry, D. K. Warland, and M. Meister. The structure and precision of retinal spike trains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(10):5411–5416, 1997.
- [26] E. Berson. Retinitis pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 34(5):1659–1676, 1993.
- [27] E. L. Berson. Retinitis pigmentosa: Unfolding its mystery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(10):4526–8, 1996.
- [28] E. L. Berson. Nutrition and Retinal Degenerations. Retina, 2(2):236–255, 2006.
- [29] E. L. Berson, M. A. Sandberg, B. Rosner, D. G. Birch, and A. H. Hanson. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *American Journal of Ophthalmology*, 99(3):240–251, 1985.
- [30] A. Bi, J. Cui, Y. P. Ma, E. Olshevskaya, M. Pu, A. M. Dizhoor, and Z. H. Pan. Ectopic Expression of a Microbial-Type Rhodopsin Restores Visual Responses in Mice with Photoreceptor Degeneration. *Neuron*, 50(1):23–33, 2006
- [31] D. G. Birch, W. K. Herman, J. M. DeFaller, and D. T. Disbrow. The relationship between rod perimetric thresholds and full-field rod ERGs in retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 28(6):954–965, 1987.
- [32] E. Bloch and L. da Cruz. The Argus II Retinal Prosthesis System. In *Prosthesis*, chapter The Argus, pages 1–22. IntechOpen, 2019.
- [33] R. T. Born, A. R. Trott, and T. S. Hartmann. Cortical magnification plus cortical plasticity equals vision? *Vision Research*, 111:161–169, 2015.
- [34] E. S. Boyden, F. Zhang, E. Bamberg, G. Nagel, and K. Deisseroth. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience*, 8(9):1263–1268, 2005.
- [35] M. E. Brelén, V. Vince, B. Gérard, C. Veraart, and J. Delbeke. Measurement of evoked potentials after electrical stimulation of the human optic nerve. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(10):5351–5355, 2010.
- [36] G. S. Brindley and W. S. Lewin. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *The Journal of Physiology*, 196(2):479–493, 1968.
- [37] D. Burr. Are 'speed lines' used in human visual motion? Current Biology, 10:440-443, 2000.
- [38] D. C. Burr, J. Ross, and M. C. Morrone. Smooth and sampled motion. Vision Research, 26(4):643–652, 1986.

- [39] V. Busskamp, J. Duebel, D. Balya, M. Fradot, T. J. Viney, S. Siegert, A. C. Groner, E. Cabuy, V. Forster, and M. Seeliger. Genetic Reactivation of Cone Responses in Retinitis Pigmentosa. *Science*, 329(413):413–417, 2010.
- [40] V. Busskamp, J. Duebel, D. Balya, M. Fradot, T. J. Viney, S. Siegert, A. C. Groner, E. Cabuy, V. Forster, M. Seeliger, M. Biel, P. Humphries, M. Paques, S. Mohand-Said, D. Trono, K. Deisseroth, J. A. Sahel, S. Picaud, and B. Roska. Genetic Reactivation of Cone Photoreceptors Restores Visual Responses in Retinitis Pigmentosa. *Science*, 329(5990):413–417, 2010.
- [41] A. Butterwick, P. Huie, B. W. Jones, R. E. Marc, M. Marmor, and D. Palanker. Effect of shape and coating of a subretinal prosthesis on its integration with the retina. *Experimental Eye Research*, 88(1):22–29, 2009.
- [42] A. Butterwick, A. Vankov, P. Huie, Y. Freyvert, and D. Palanker. Tissue damage by pulsed electrical stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(12):2261–2267, 2007.
- [43] D. A. Butts, C. Weng, J. Jin, C. I. Yeh, N. A. Lesica, J. M. Alonso, and G. B. Stanley. Temporal precision in the neural code and the timescales of natural vision. *Nature*, 449(7158):92–95, 2007.
- [44] K. Canola, B. Angénieux, M. Tekaya, A. Quiambao, M. I. Naash, F. L. Munier, D. F. Schorderet, and Y. Arsenijevic. Retinal stem cells transplanted into models of late stages of retinitis pigmentosa preferentially adopt a glial or a retinal ganglion cell fate. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(1):446–454, 2007.
- [45] C. Capelle, C. Trullemans, P. Arno, and C. Veraart. A real-time experimental prototype for enhancement of vision rehabilitation using auditory substitution. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(10):1279– 1293, 1998.
- [46] A. Caspi, A. Roy, J. D. Dorn, and R. J. Greenberg. Retinotopic to spatiotopic mapping in blind patients implanted with the argus II retinal prosthesis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 58(1):119–127, 2017.
- [47] J. Cehajic-Kapetanovic, C. Eleftheriou, A. E. Allen, N. Milosavljevic, A. Pienaar, R. Bedford, K. E. Davis, P. N. Bishop, and R. J. Lucas. Restoration of vision with ectopic expression of human rod opsin. *Current Biology*, 25(16):2111–2122, 2015.
- [48] K. Cha, D. K. Boman, K. W. Horch, and R. A. Normann. Reading speed with a pixelized vision system. *Journal of the Optical Society of America A*, 9(5):673–677, 1992.
- [49] K. Cha, K. Horch, and R. A. Normann. Simulation of a Phosphene-Based Visual Field: Visual Acuity in a Pixelized Vision System. *Bioengineering*, 20:439–449, 1992.
- [50] A. Chaffiol, R. Caplette, C. Jaillard, E. Brazhnikova, M. Desrosiers, E. Dubus, L. Duhamel, E. Macé, O. Marre, P. Benoit, P. Hantraye, A. P. Bemelmans, E. Bamberg, J. Duebel, J. A. Sahel, S. Picaud, and D. Dalkara. A New Promoter Allows Optogenetic Vision Restoration with Enhanced Sensitivity in Macaque Retina. *Molecular Therapy*, 25(11):2546–2560, 2017.
- [51] A. Chaffiol, J. Duebel, E. Bamberg, R. Caplette, D. Dalkara, P. Hantraye, P. Benoit, E. Macé, O. Marre, A.-P. Bemelmans, J.-A. Sahel, M. Desrosiers, C. Jaillard, S. Picaud, E. Dubus, E. Brazhnikova, and L. Duhamel. A New Promoter Allows Optogenetic Vision Restoration with Enhanced Sensitivity in Macaque Retina. *Molecular Therapy*, 25(11):2546–2560, 2017.
- [52] H. L. Chan and B. Brown. Investigation of retinitis pigmentosa using the multifocal electroretinogram. *Oph-thalmic and Physiological Optics*, 18(4):335–350, 1998.
- [53] J. C. Chen, F. W. Fitzke, and A. C. Bird. Long-term effect of acetazolamide in a patient with retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 31(9):1914–1918, 1990.
- [54] S. C. Chen, G. J. Suaning, J. W. Morley, and N. H. Lovell. Simulating prosthetic vision: I. Visual models of phosphenes. *Vision Research*, 49(12):1493–1506, 2009.
- [55] A. Y. Chow, A. K. Bittner, and M. T. Pardue. The artificial silicon retina in retinitis pigmentosa patients (an American Ophthalmological Association thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 108(December):120–154, 2010.
- [56] A. Y. Chow, V. Y. Chow, K. H. Packo, J. S. Pollack, G. a. Peyman, and R. Schuchard. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Archives of ophthalmology*, 122(4):460–9, 2004.

- [57] B. P. Christie, K. R. Ashmont, P. A. House, and B. Greger. Approaches to a cortical vision prosthesis: Implications of electrode size and placement. *Journal of Neural Engineering*, 13(2): Article 025003, 2016.
- [58] K. T. Claypool and M. Claypool. On frame rate and player performance in first person shooter games. *Multi-media Systems*, 13(1):3–17, 2007.
- [59] T. Cronin, L. H. Vandenberghe, P. Hantz, J. Juttner, A. Reimann, A.-E. Kacso, R. M. Huckfeldt, V. Busskamp, H. Kohler, P. S. Lagali, B. Roska, and J. Bennett. Efficient transduction and optogenetic stimulation of retinal bipolar cells by a synthetic adeno-associated virus capsid and promoter. *EMBO Molecular Medicine*, 6(9):1175–1190, 2014.
- [60] G. Cumming. The New Statistics: Why and How. Association for Psychological Science, 25(1):7–29, 2014.
- [61] C. A. Curcio, K. R. Sloan, R. E. Kalina, and A. E. Hendrickson. Human Photoreceptor topography. *The journal of comparative neurology*, 292:497–523, 1990.
- [62] L. da Cruz, B. F. Coley, J. Dorn, F. Merlini, E. Filley, P. Christopher, F. K. Chen, V. Wuyyuru, J. Sahel, P. Stanga, M. Humayun, R. J. Greenberg, and G. Dagnelie. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss. *British Journal of Ophthalmology*, 97(5):632–636, 2013.
- [63] L. da Cruz, J. D. Dorn, M. S. Humayun, G. Dagnelie, J. Handa, P. O. Barale, J. A. Sahel, P. E. Stanga, F. Hafezi, A. B. Safran, J. Salzmann, A. Santos, D. Birch, R. Spencer, A. V. Cideciyan, E. de Juan, J. L. Duncan, D. Eliott, A. Fawzi, L. C. Olmos de Koo, A. C. Ho, G. Brown, J. Haller, C. Regillo, L. V. Del Priore, A. Arditi, and R. J. Greenberg. Five-Year Safety and Performance Results from the Argus II Retinal Prosthesis System Clinical Trial. Ophthalmology, 123(10):2248–2254, 2016.
- [64] G. Dagnelie, D. Barnett, M. S. Humayun, and R. W. Thompson. Paragraph text reading using a pixelized prosthetic vision simulator: Parameter dependence and task learning in free-viewing conditions. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(3):1241–1250, 2006.
- [65] G. Dagnelie, P. Christopher, A. Arditi, L. da Cruz, J. L. Duncan, A. C. Ho, L. C. Olmos de Koo, J. A. Sahel, P. E. Stanga, G. Thumann, Y. Wang, M. Arsiero, J. D. Dorn, and R. J. Greenberg. Performance of real-world functional vision tasks by blind subjects improves after implantation with the Argus® II retinal prosthesis system. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 45(2):152–159, 2017.
- [66] S. P. Daiger, L. S. Sullivan, and S. J. Bowne. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clinical Genetics*, 84(2):132–141, 2013.
- [67] R. Daschner, A. Rothermel, R. Rudorf, S. Rudorf, and A. Stett. Functionality and Performance of the Subretinal Implant Chip Alpha AMS. *Sensors and Materials*, 30(2):179–192, 2018.
- [68] J. Davis, Y.-H. Hsieh, and H.-C. Lee. Humans perceive flicker artifacts at 500 Hz. *Scientific Reports*, 5 :Article 7861, 2015.
- [69] P. Day. The Cognitive Effects of Delayed Visual Feedback: Working Memory Disruption While Driving in Virtual Environments. In *International Conference on Cognitive Technology*, pages 1–36, 2001.
- [70] T. P. Day, L. C. Byrne, D. V. Schaffer, and J. G. Flannery. Chapitre 86: Advances in AAV Vector Development for Gene Therapy in the Retina. In *Retinal Degenerative Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*, pages 687–693. Springer, 2014.
- [71] S. R. De Silva, A. R. Barnard, S. Hughes, S. K. E. Tam, C. Martin, M. S. Singh, A. O. Barnea-Cramer, M. E. McClements, M. J. During, S. N. Peirson, M. W. Hankins, and R. E. MacLaren. Long-term restoration of visual function in end-stage retinal degeneration using subretinal human melanopsin gene therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(42):11211–11216, 2017.
- [72] W. H. Dobelle. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO journal*, 46(1):3–9, 2000.
- [73] M. M. Doroudchi, K. P. Greenberg, J. Liu, K. A. Silka, E. S. Boyden, J. A. Lockridge, A. C. Arman, R. Janani, S. E. Boye, S. L. Boye, G. M. Gordon, B. C. Matteo, A. P. Sampath, W. W. Hauswirth, and A. Horsager. Virally delivered channelrhodopsin-2 safely and effectively restores visual function in multiple mouse models of blindness. *Molecular Therapy*, 19(7):1220–1229, 2011.

- [74] K. A. Drenser, A. M. Timmers, W. W. Hauswirth, and A. S. Lewin. Ribozyme-targeted destruction of RNA associated with autosomal-dominant retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 39(5):681–689, 1998.
- [75] D.T.Organixciak., I. R. Bicknell, and R. M. . Darrow. The effects of L- and D-ascorbic acid administration on retinal tissue levels and light damage in rats. *Current Eye Research*, 11(3):231–241, 1992.
- [76] J. Duebel, K. Marazova, and J. Sahel. Optogenetics. Ophthalmology, 26(3):268–273, 2015.
- [77] M. Edwards and M. F. Crane. Motion streaks improve motion detection. Vision Research, 47(6):828–833, 2007.
- [78] B. El, R. B, S. Ma, H. Kc, N. Bw, W.-D. C, and W. W. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Archives of ophthalmology*, 111(6):761–772, 1993.
- [79] M. Emoto, Y. Kusakabe, and M. Sugawara. High-Frame-Rate Motion Picture Quality and Its Independence of Viewing Distance. *Journal of Display Technology*, 10(8):635–641, 2014.
- [80] E. G. Faktorovich, R. H. Steinberg, D. Yasumura, M. T. Matthes, and M. M. LaVail. Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature*, 347(6288):83–86, 1990.
- [81] C. Feng, S. Dai, Y. Zhao, and S. Liu. Edge-preserving image decomposition based on saliency map. In 7th International Congress on Image and Signal Processing, pages 159–163, 2014.
- [82] L. Ferlauto, M. J. I. Airaghi Leccardi, N. A. L. Chenais, S. C. A. Gilliéron, P. Vagni, M. Bevilacqua, T. J. Wolfensberger, K. Sivula, and D. Ghezzi. Design and validation of a foldable and photovoltaic wide-field epiretinal prosthesis. *Nature Communications*, 9(1):Article 992, 2018.
- [83] U. Ferrari, S. Deny, A. Sengupta, R. Caplette, J.-A. Sahel, D. Dalkara, S. Picaud, J. Duebel, and O. Marre. Optogenetic vision restoration with high resolution. *bioRxiv preprint*, pages 1–12, 2018.
- [84] G. R. R. H. M. K. M. Feucht. Chronic Epiretinal Chip Implant in Blind Patients With Retinitis Pigmentosa: Long-Term Clinical Results. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(13):666, 2007.
- [85] G. A. Fishman, L. D. Gilbert, R. J. Anderson, M. F. Marmor, R. G. Weleber, and M. A. Viana. Effect of Methazolamide on Chronic Macular Edema in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*, 101(4):687–693, 1994.
- [86] O. Forster. ontributions to the pathophysiology of the visual pathway and the visual sphere]. J. J. Psychol. Neurol., 39(5):435–463, 1929.
- [87] M. Frasson, J. A. Sahel, M. Fabre, M. Simonutti, H. Dreyfus, and S. Picaud. Retinitis pigmentosa: Rod photo-receptor rescue by a calcium-channel blocker in the rd mouse. *Nature Medicine*, 5(10):1183–1187, 1999.
- [88] T. Fujikado, M. Kamei, H. Sakaguchi, H. Kanda, T. Endo, M. Hirota, T. Morimoto, K. Nishida, H. Kishima, Y. Terasawa, K. Oosawa, M. Ozawa, and K. Nishida. One-year outcome of 49-channel suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 57(14):6147–6157, 2016.
- [89] T. Fujine, Y. Kikuchi, M. Sugino, and Y. Yoshida. Real-life in-home viewing conditions for flat panel displays and statistical characteristics of broadcast video signal. *Japanese Journal of Applied Physics, Part 1 : Regular Papers and Short Notes and Review Papers*, 46(3 B):1358–1362, 2007.
- [90] Y. Galifret. Visual persistence and cinema? Comptes Rendus Biologies, 329(5-6):369–385, 2006.
- [91] B. M. Gaub, M. H. Berry, A. E. Holt, E. Y. Isacoff, and J. G. Flannery. Optogenetic Vision Restoration Using Rhodopsin for Enhanced Sensitivity. *Molecular Therapy*, 23(10):1562–1571, 2015.
- [92] W. S. Geilser. Motion streaks provide a spatial code for motion direction. *Nature*, 400(7):65–69, 1999.
- [93] Gerald A. Fishman. Retinitis Pigmentosa: Visual Loss. Archives of ophthalmology, 96:1185–1188, 1978.
- [94] D. J. Geruschat DR, Flax M, Tanna N, Bianchi M, Fisher A, Goldschmidt M, Fisher L, Dagnelie G, Deremeik J, Smith A, Anaflous F. FLORATM: Phase I development of a functional vision assessment for prosthetic vision users. *Clinical and Experimental Optometry*, 98(4):342–347, 2015.

- [95] D. Ghezzi, M. R. Antognazza, R. MacCarone, S. Bellani, E. Lanzarini, N. Martino, M. Mete, G. Pertile, S. Bisti, G. Lanzani, and F. Benfenati. A polymer optoelectronic interface restores light sensitivity in blind rat retinas. *Nature Photonics*, 7(5):400–406, 2013.
- [96] J. P. Gieser. Ethics and human fetal retinal pigment epithelium transplantation. *Archives of Ophthalmology*, 119(6):899–900, 2001.
- [97] T. Gollisch, M. Meister, D. P. Bottaro, J. S. Rubin, D. L. Faletto, A. M. Chan, T. E. Kmiecik, G. F. V. Woude, and S. A. Aaronson. Rapid Neural Coding in the Retina with Relative Spike Latencies. *Science*, 319(February):1108 – 1111, 2008.
- [98] O. Goureau and J. A. Sahel. Cellules souches rétiniennes : Mécanisme de différenciation et potentiel thérapeutique. *Pathologie Biologie*, 54(2):64–71, 2006.
- [99] S. Grant, D. R. Melmoth, M. J. Morgan, and A. L. Finlay. Prehension deficits in amblyopia. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(3):1139–1148, 2007.
- [100] N. Grossman, K. Nikolic, C. Toumazou, and P. Degenaar. Modeling study of the light stimulation of a neuron cell with channelrhodopsin-2 mutants. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(6):1742–1751, 2011.
- [101] S. Grover, G. A. Fishman, R. J. Anderson, K. R. Alexander, and D. J. Derlacki. Rate of Visual Field Loss in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*, 104(3):460–465, 2013.
- [102] S. Gulliver and G. Ghinea. An eye opener: low frame rates do not affect fixations. In *IEEE International Conference on Multimedia and Expo*, pages 205–208, 2004.
- [103] S. Gulliver and G. Ghinea. Changing frame rate, changing satisfaction? IEEE, -(January 2004):177–180, 2005.
- [104] S. R. Gulliver and G. Ghinea. Stars in Their Eyes: What Eye-Tracking Reveals About Multimedia Perceptual Quality. *IEEE*, 34(4):472–482, 2004.
- [105] A. E. Hadjinicolaou, H. Meffin, M. I. Maturana, S. L. Cloherty, and M. R. Ibbotson. Prosthetic vision: Devices, patient outcomes and retinal research. *Clinical and Experimental Optometry*, 98(5):395–410, 2015.
- [106] M. M. Ham WT Jr, Ruffolo JJ Jr, Mueller HA, Clarke AM. Histologic analysis of photochemical lesions produced in rhesus retina by shortwave-length light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 17(10):1029–1035, 1978.
- [107] A. R. Harris and G. G. Wallace. Organic Electrodes and Communications with Excitable Cells. *Advanced Functional Materials*, 28(12): Article 1700587, 2018.
- [108] J. S. Hayes, V. T. Yin, D. Piyathaisere, J. D. Weiland, M. S. Humayun, and G. Dagnelie. Visually Guided Performance of Simple Tasks Using Simulated Prosthetic Vision. *Artificial Organs*, 27(11):1016–1028, 2003.
- [109] J. Heckenlively. The frequency of posterior subcapsular cataract in the hereditary retinal degenerations. *American Journal of Ophthalmology*, 93(6):733–738, 1982.
- [110] A. Heijl, G. Lindgren, and J. Olsson. Normal Variability Of Static Perimetric Threshold Values Across The Central Visual Field. *Archives of Ophthalmology*, 105(11):1544–1549, 1987.
- [111] P. Herse. Retinitis pigmentosa: visual function and multidisciplinary management. *Clinical and Experimental Optometry*, 88(5):335–350, 2005.
- [112] P. Herse. Retinitis pigmentosa: visual function and multidisciplinary management. *Clinical and Experimental Optometry*, 88(5):335–350, 2005.
- [113] S. Hipp, U. Greppmaier, H. Sachs, F. Gekeler, A. Kusnyerik, A. Koitschev, B. Wilhelm, E. Zrenner, K. U. Bartz-Schmidt, A. Bruckmann, D. Besch, K. Stingl, K. T. Stingl, G. Hortdorfer, C. Kernstock, A. Braun, A. Schatz, and T. Peters. Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280(20130077):1–8, 2013.
- [114] H. Hirakawa, H. Iijima, T. Gohdo, and S. Tsukahara. Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *American Journal of Ophthalmology*, 128(2):185–191, 1999.

- [115] A. C. Ho, M. S. Humayun, J. D. Dorn, L. Da Cruz, G. Dagnelie, J. Handa, P. O. Barale, J. A. Sahel, P. E. Stanga, F. Hafezi, A. B. Safran, J. Salzmann, A. Santos, D. Birch, R. Spencer, A. V. Cideciyan, E. De Juan, J. L. Duncan, D. Eliott, A. Fawzi, L. C. Olmos De Koo, G. C. Brown, J. A. Haller, C. D. Regillo, L. V. Del Priore, A. Arditi, D. R. Geruschat, and R. J. Greenberg. Long-Term Results from an Epiretinal Prosthesis to Restore Sight to the Blind. *Ophthalmology*, 122(8):1547–1554, 2015.
- [116] D. M. Hoffman and M. S. Banks. Temporal presentation protocols in stereoscopic displays: Flicker visibility, perceived motion, and perceived depth. *Journal of the SID*, 19(3):255–281, 2011.
- [117] D. C. Hood and D. G. Birch. Human cone receptor activity: The leading edge of the a-wave and models of receptor activity. *Visual Neuroscience*, 10(5):857–871, 1993.
- [118] D. C. Hood and D. G. Birch. Light adaptation of human rod receptors: the leading edge of the human a-wave and models of rod receptor activity. *Vision Research*, 33(12):1605–1618, 1993.
- [119] R. Hornig, M. Dapper, E. L. Joliff, R. Hill, K. Ishaque, C. Posch, R. Benosman, Y. LeMer, J.-A. Sahel, and S. Picaud. Pixium Vision: First Clinical Results and Innovative Developpements. In *Artificial Vision*, pages 99–113. Springer International Publishing Switzerland, 2016.
- [120] A. Horsager, G. M. Boynton, R. J. Greenberg, and I. Fine. Temporal interactions during paired-electrode stimulation in two retinal prosthesis subjects. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(1):549–557, 2011.
- [121] S. Hospital, S. E. Hospital, T. Military, L. K. Shing, and S. E. Hospital. Human melanopsin-AAV2/8 transfection to retina transiently restores visual function in rd1 mice. *International Journal of Ophthalmology*, 9(5):655–661, 2016.
- [122] M. S. Humayun, E. de Juan, J. D. Weiland, G. Dagnelie, S. Katona, R. Greenberg, and S. Suzuki. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision research*, 39(15):2569–2576, 1999.
- [123] M. S. Humayun, J. D. Dorn, A. K. Ahuja, A. Caspi, E. Filley, G. Dagnelie, J. Salzmann, A. Santos, J. Duncan, L. DaCruz, S. Mohand-Said, D. Eliott, M. J. McMahon, and R. J. Greenberg. Preliminary 6 month results from the argusTM II epiretinal prosthesis feasibility study. In *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*, pages 4566–4568, 2009.
- [124] M. S. Humayun, J. D. Dorn, L. Da Cruz, G. Dagnelie, J. A. Sahel, P. E. Stanga, A. V. Cideciyan, J. L. Duncan, D. Eliott, E. Filley, A. C. Ho, A. Santos, A. B. Safran, A. Arditi, L. V. Del Priore, and R. J. Greenberg. Interim results from the international trial of second sight's visual prosthesis. *Ophthalmology*, 119(4):779–788, 2012.
- [125] M. S. Humayun, M. Prince, E. De Juan, Y. Barron, M. Moskowitz, I. B. Klock, and A. H. Milam. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40(1):143–148, 1999.
- [126] M. S. Humayun, M. Prince, E. De Juan, Y. Barron, M. Moskowitz, I. B. Klock, and A. H. Milam. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40(1):143–148, 1999.
- [127] J. J. Hunter, J. I. Morgan, W. H. Merigan, D. H. Sliney, J. R. Sparrow, and D. R. Williams. The susceptibility of the retina to photochemical damage from visible light. *Progress in Retinal and Eye Research*, 31(1):28–42, 2012
- [128] F. Huxham, J. Gong, R. Baker, M. Morris, and R. Iansek. Defining spatial parameters for non-linear walking. *Gait and Posture*, 23(2):159–163, 2006.
- [129] L. Itti, C. Koch, and N. Ernst. A model of saliency-based visual attenytion for rapid scene analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 20(11):1254–1259, 1998.
- [130] E. Ivanova, G. S. Hwang, Z. H. Pan, and D. Troilo. Evaluation of AAV-mediated expression of chop2-GFP in the marmoset retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(10):5288–5296, 2010.
- [131] H. Jackson, D. Garway-Heath, P. Rosen, A. C. Bird, and S. J. Tuft. Outcome of Cataract Surgery in Patients with retinitis pigmentosa. *British Journal of Ophthalmology*, 85:936–938, 2001.
- [132] L. S. Jakobson and M. A. Goodale. Factors affecting higher-order movement planning: a kinematic analysis of human prehension. *Experimental Brain Research*, 86(1):199–208, 1991.

- [133] S. K. John, J. E. Smith, G. D. Aguirre, and a. H. Milam. Loss of cone molecular markers in rhodopsin-mutant human retinas with retinitis pigmentosa. *Molecular vision*, 6(September):204–215, 2000.
- [134] J. H. Jung, D. Aloni, Y. Yitzhaky, and E. Peli. Active confocal imaging for visual prostheses. *Vision Research*, 111:182–196, 2015.
- [135] E. Kandel, J. Schuartz, and T. Jessel. *Principles of Neuroscience*. Elsevier, 2000.
- [136] N. Kanwisher. Faces and places: of central (and peripheral) interest. *Nature neuroscience*, 4(5):4–5, 2001.
- [137] S. P. Kelly and R. G. O'Connell. Internal and External Influences on the Rate of Sensory Evidence Accumulation in the Human Brain. *Journal of Neuroscience*, 33(50):19434–19441, 2013.
- [138] S. Kime, F. Galluppi, X. Lagorce, R. B. Benosman, and J. Lorenceau. Psychophysical Assessment of Perceptual Performance with Varying Display Frame Rates. *Journal of Display Technology*, 12(11):1372–1382, 2016.
- [139] S. Kime, Q. Sabatier, F. Galluppi, and R. Benosman. High Temporal Sub-millisecond Time Resolution Stimulation Increases Performances of Retina Prosthetic Vision. *bioRxiv preprint*, 2018.
- [140] V. B. Kitiratschky, K. Stingl, B. Wilhelm, T. Peters, D. Besch, H. Sachs, F. Gekeler, K. U. Bartz-Schmidt, and E. Zrenner. Safety evaluation of "retina implant alpha IMS"—a prospective clinical trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 253(3):381–387, 2015.
- [141] N. C. Klapoetke, Y. Murata, S. S. Kim, S. R. Pulver, A. Birdsey-Benson, Y. K. Cho, T. K. Morimoto, A. S. Chuong, E. J. Carpenter, Z. Tian, J. Wang, Y. Xie, Z. Yan, Y. Zhang, B. Y. Chow, B. Surek, M. Melkonian, V. Jayaraman, M. Constantine-Paton, G. K.-S. Wong, and E. S. Boyden. Independent optical excitation of distinct neural populations. *Nature methods*, 11(3):338–346, 2014.
- [142] S. Klauke, M. Goertz, S. Rein, D. Hoehl, U. Thomas, R. Eckhorn, F. Bremmer, and T. Wachtler. Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(1):449–455, 2011.
- [143] S. Kleinlogel, K. Feldbauer, R. E. Dempski, H. Fotis, P. G. Wood, C. Bamann, and E. Bamberg. Ultra light-sensitive and fast neuronal activation with the Ca 2+-permeable channelrhodopsin CatCh. *Nature Neuroscience*, 14(4):513–518, 2011.
- [144] C. Koch, W. Mokwa, M. Goertz, and P. Walter. First results of a study on a completely implanted retinal prosthesis in blind humans. In *Proceedings of IEEE Sensors*, number November, pages 1237–1240, 2008.
- [145] Y. Kuroki. Improvement of 3D visual image quality by using high frame rate. *Journal of the Society for Information Display*, 20(10):566–574, 2012.
- [146] Y. Kuroki, T. Nishi, S. Kobayashi, H. Oyaizu, and S. Yoshimura. A psychophysical study of improvements in motion-image quality by using high frame rates. *Journal of the Society for Information Display*, 15(1):61–68, 2007.
- [147] Y. Kuroki, H. Takahashi, M. Kusakabe, and K.-i. Yamakoshi. Effects of motion image stimuli with normal and high frame rates on EEG power spectra: comparison with continuous motion image stimuli. *Journal of the SID*, 22(4):191–198, 2015.
- [148] P. S. Lagali, D. Balya, G. B. Awatramani, T. a. Münch, D. S. Kim, V. Busskamp, C. L. Cepko, and B. Roska. Light-activated channels targeted to ON bipolar cells restore visual function in retinal degeneration. *Nature neuroscience*, 11(6):667–675, 2008.
- [149] J. Larimer, J. Gille, and J. Wong. 41.2: Judder-Induced Edge Flicker in Moving Objects. *SID Symposium Digest of Technical Papers*, 32(1):1094–1097, 2005.
- [150] M. M. LaVail, D. Yasumura, M. T. Matthes, C. Lau-Villacorta, K. Unoki, C. H. Sung, and R. H. Steinberg. Protection of mouse photoreceptors by survival factors in retinal degenerations. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 39(3):592–602, 1998.
- [151] M. Leonard, R. Charles, and O. David. Choroidal Blood Flow III. Reflexive Control in Human. Archives of Ophthalmology, 101(Oct):1604–1606, 1983.
- [152] P. M. Lewis, H. M. Ackland, A. J. Lowery, and J. V. Rosenfeld. Restoration of vision in blind individuals using bionic devices: A review with a focus on cortical visual prostheses. *Brain Research*, 1595:51–73, 2015.

- [153] B. Lin, A. Koizumi, N. Tanaka, S. Panda, and R. H. Masland. Restoration of visual function in retinal degeneration mice by ectopic expression of melanopsin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(41):16009–16014, 2008.
- [154] J. Y. Lin, R. Caplette, J. Sahel, A. Chaffiol, O. Marre, A. Sengupta, V. Forster, E. Macé, M. Desrosiers, D. Dalkara, J. Duebel, S. Picaud, and M. Lampič. Red-shifted channelrhodopsin stimulation restores light responses in blind mice, macaque retina, and human retina. *EMBO Molecular Medicine*, 8(11):1248–1264, 2016.
- [155] J. Y. Lin, P. M. Knutsen, A. Muller, D. Kleinfeld, and R. Y. Tsien. ReaChR: A red-shifted variant of channel-rhodopsin enables deep transcranial optogenetic excitation. *Nature Neuroscience*, 16(10):1499–1508, 2013.
- [156] M. Livingstone and D. Hubel. Segregation of Form, Color, Movement, and Depth: Anatomy, Physiology, and Perception. *Source: Science, New Series*, 240(4853):740–749, 1988.
- [157] A. Loftus, S. Murphy, I. McKenna, and M. Mon-Williams. Reduced fields of view are neither necessary nor sufficient for distance underestimation but reduce precision and may cause calibration problems. *Experimental Brain Research*, 158(3):328–335, 2004.
- [158] Y. H. L. Luo and L. da Cruz. The Argus® II Retinal Prosthesis System. *Progress in Retinal and Eye Research*, 50:89–107, 2016.
- [159] Y. H. L. Luo, J. J. Zhong, and L. da Cruz. The use of Argus® II retinal prosthesis by blind subjects to achieve localisation and prehension of objects in 3-dimensional space. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 253(11):1907–1914, 2015.
- [160] Y. H. L. Luo, J. J. Zhong, and L. da Cruz. The use of Argus® II retinal prosthesis by blind subjects to achieve localisation and prehension of objects in 3-dimensional space. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 253(11):1907–1914, 2015.
- [161] E. Macé, R. Caplette, O. Marre, A. Sengupta, A. Chaffiol, P. Barbe, M. Desrosiers, E. Bamberg, J. A. Sahel, S. Picaud, J. Duebel, and D. Dalkara. Targeting channelrhodopsin-2 to ON-bipolar cells with vitreally administered AAV restores on and off visual responses in blind mice. *Molecular Therapy*, 23(1):7–16, 2015.
- [162] A. Mackin, K. C. Noland, and D. R. Bull. The visibility of motion artefacts ans their effect on motion quality. In 2016 IEEE International Conference on Image Processing, pages 2435–2439, 2016.
- [163] A. Mackin, K. C. Noland, and D. R. Bull. High Frame Rates and the Visibility of Motion Artifacts. *SMPTE Motion Imaging Journal*, 126(5):41–51, 2017.
- [164] A. Mackin, F. Zhang, and D. R. Bull. A Study of High Frame Rate Video Formats. *IEEE Transactions on Multimedia*, 21(6):1499–1512, 2018.
- [165] R. E. MacLaren, R. A. Pearson, A. MacNeil, R. H. Douglas, T. E. Salt, M. Akimoto, A. Swaroop, J. C. Sowden, and R. R. Ali. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature*, 444(nov.):203–207, 2006.
- [166] A. M. Maguire, F. Simonelli, E. A. Pierce, E. N. Pugh, F. Mingozzi, J. Bennicelli, S. Banfi, K. A. Marshall, F. Testa, E. M. Surace, S. Rossi, A. Lyubarsky, V. R. Arruda, B. Konkle, E. Stone, J. Sun, J. Jacobs, L. Dell'Osso, R. Hertle, J.-x. Ma, T. M. Redmond, X. Zhu, B. Hauck, O. Zelenaia, K. S. Shindler, M. G. Maguire, J. F. Wright, N. J. Volpe, J. W. McDonnell, A. Auricchio, K. A. High, and J. Bennett. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *The New England journal of medicine*, 358(21):2240–2248, 2008.
- [167] M. F. Marmor. Visual loss in retinitis pigmentosa. American Journal of Ophthalmology, 89(5):692-698, 1980.
- [168] J. Marshall and J. Heckenlively. Retinitis pigmentosa. *Philadelphia*: J.B. Lippincott, pages 37–42, 1988.
- [169] R. H. Masland. The Neuronal Organization of the Retina. Neuron, 76(2):266–280, 2012.
- [170] J. F. Maya-Vetencourt, D. Ghezzi, M. R. Antognazza, E. Colombo, M. Mete, P. Feyen, A. Desii, A. Buschiazzo, M. Di Paolo, S. Di Marco, F. Ticconi, L. Emionite, D. Shmal, C. Marini, I. Donelli, G. Freddi, R. MacCarone, S. Bisti, G. Sambuceti, G. Pertile, G. Lanzani, and F. Benfenati. A fully organic retinal prosthesis restores vision in a rat model of degenerative blindness. *Nature Materials*, 16(6):681–689, 2017.
- [171] J. McCarthy, M. Sasse, and D. Miras. Sharp or smooth?: comparing the effects of quantization vs. frame rate for streamed video. In *Proceedings of the 2004 Conference on Human Factors in Computing Systems*, pages 535–542, 2004.

- [172] D. R. Melmoth, A. L. Finlay, M. J. Morgan, and S. Grant. Grasping deficits and adaptations in adults with stereo vision losses. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 50(8):3711–3720, 2009.
- [173] D. R. Melmoth and S. Grant. Advantages of binocular vision for the control of reaching and grasping. *Experimental Brain Research*, 171:371–388, 2006.
- [174] J. Menzel-Severing, T. Laube, C. Brockmann, N. Bornfeld, W. Mokwa, B. Mazinani, P. Walter, and G. Roessler. Implantation and explantation of an active epiretinal visual prosthesis: 2-year follow-up data from the EPIRET3 prospective clinical trial. *Eye*, 26(4):501–509, 2012.
- [175] L. B. Merabet, J. F. Rizzo, A. Amedi, D. C. Somers, and A. Pascual-Leone. What blindness can tell us about seeing again: Merging neuroplasticity and neuroprostheses. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(1):71–77, 2005.
- [176] S. Merryanna, D. Wallace, and S. Tkacz. The Influence of Frame Rate and Resolution Reduction on Human Performance. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 36(18):1440–1444, 1992.
- [177] M. Michael, L. Mark, and N. David. Evaluation of oxidative processes in human pigment epithelial cells associated with retinal outer segment phagocytosis. *Experimental cell research1*, 214:242–249, 1994.
- [178] C. Michel and G. Claude. Adenovirus-Mediate d Gen e Transfer of Ciliary Neurotrophic Factor Can Prevent Photoreceptor Degeneration in the Retinal Degenerationn (rd) Mouse. *Human Gene Therapy*, 8(3):423–430, 1997.
- [179] J. W. Miller. Study of Visual Acuity during the Ocular Pursuit of Moving Test Objects II Effects of Direction of Movement, Relative Movement, and Illumination. *Journal of the Optical Society of America*, 48(11):803, 1958.
- [180] M. J. Montegut, B. Bridgeman, and J. Sykes. High refresh rate and oculomotor adaptation facilitate reading from video displays. *Spatial Vision*, 10(4):305–322, 1997.
- [181] M. Moosajee. Genes and the eye. Journal of the Royal Society of Medicine, 98(5):206–207, 2005.
- [182] R. M. Nasiri and Z. Wang. Perceptual Aliasing factors and the impact of frame rate on video quality. In *IEEE International Conference on Image Processing*, pages 3475–3479, 2017.
- [183] D. A. Nayagam, R. A. Williams, P. J. Allen, M. N. Shivdasani, C. D. Luu, C. M. Salinas-LaRosa, S. Finch, L. N. Ayton, A. L. Saunders, M. McPhedran, C. McGowan, J. Villalobos, J. B. Fallon, A. K. Wise, J. Yeoh, J. Xu, H. Feng, R. Millard, M. McWade, P. C. Thien, C. E. Williams, and R. K. Shepherd. Chronic electrical stimulation with a suprachoroidal retinal prosthesis: A preclinical safety and efficacy study. *PLoS ONE*, 9(5):e97182, 2014.
- [184] K. A. Neely, A. Tessmer, G. Binsted, and M. Heath. Goal-directed reaching: Movement strategies influence the weighting of allocentric and egocentric visual cues. *Experimental Brain Research*, 186(3):375–384, 2008.
- [185] S. Nigel Cox, E. Hay, and A. C. Bird. Treatment of Chronic Macular Edema with Acetazolamide. *Archives of Ophthalmology*, 106(9):1190–1195, 1988.
- [186] M. Nilsson. BT Media and Broadcast Ultra High Definition Video Formats and Standardisation. Technical report, BT Média & Broadcast, 2015.
- [187] S. Nirenberg and C. Pandarinath. Retinal prosthetic strategy with the capacity to restore normal vision. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(37):15012–15017, 2012.
- [188] G. A. Ochakovski, K. Ulrich Bartz-Schmidt, and M. D. Fischer. Retinal gene therapy: Surgical vector delivery in the translation to clinical trials. *Frontiers in Neuroscience*, 11:Article 174, 2017.
- [189] N. L. Opie, A. N. Burkitt, H. Meffin, and D. B. Grayden. Heating of the eye by a retinal prosthesis: Modeling, cadaver and in vivo study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(2):339–345, 2012.
- [190] D. K. O'Rourke, C. V. Kufta, E. M. Schmidt, M. J. Bak, P. Vallabhanath, and F. T. Hambrecht. Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical micro stimulation of the visual cortex. *Brain*, 119(2):507– 522, 1996.
- [191] Y. F. Ou, Z. Ma, T. Liu, and Y. Wang. Perceptual quality assessment of video considering both frame rate and quantization artifacts. *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology*, 21(3):286–298, 2011.

- [192] D. Palanker, A. Vankov, P. Huie, and S. Baccus. Design of a high-resolution optoelectronic retinal prosthesis. *Journal of Neural Engineering*, 2(1):105–120, 2005.
- [193] E. M. Palmer, T. S. Horowitz, A. Torralba, and J. M. Wolfe. What are the Shapes of Response Time Distributions in Visual Search? *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 37(1):58–71, 2011.
- [194] N. T. O. Panelists and A. Ii. FDA Questions Ophthalmic Devices Panel H110002 Argus II Retinal Prosthesis System Conjunctival Dehiscence Conjunctival Erosion Surgical Re-interventions. Technical report, Second Sight Medical Products, 2012.
- [195] F. Panetsos, A. Sanchez-Jimenez, E. D. D. Cerio, I. Diaz-Guemes, and F. M. Sanchez. Consistent phosphenes generated by electrical microstimulation of the visual thalamus. An experimental approach for thalamic visual neuroprostheses. *Frontiers in Neuroscience*, 5(July): Article 84, 2011.
- [196] M. T. Pardue, M. J. Phillips, H. Yin, B. D. Sippy, S. Webb-Wood, A. Y. Chow, and S. L. Ball. Neuroprotective effect of subretinal implants in the RCS rat. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46(2):674–682, 2005.
- [197] N. Parikh, L. Itti, and J. Weiland. Saliency-based image processing for retinal prostheses. *Journal of Neural Engineering*, 7(1):1–10, 2010.
- [198] A. J. Patek and C. Haig. The occurrence of abnormal dark adaptation and its relation to vitamin a metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *The Journal of clinical investigation*, 18(5):609–616, 1939.
- [199] N. S. Peachey and A. Y. Chow. Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: progress and challenges. *Journal of rehabilitation research and development*, 36(4):371–376, 1999.
- [200] J. S. Penn, S. Li, and M. I. Naash. Ambient Hypoxia Reverses Retinal Vascular Attenuation in a Transgenic Mouse Model of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(12):4007–4013, 2000.
- [201] A. Pérez Fornos, J. Sommerhalder, A. Pittard, A. B. Safran, and M. Pelizzone. Simulation of artificial vision: IV. Visual information required to achieve simple pointing and manipulation tasks. *Vision research*, 48(16):1705–18, 2008.
- [202] J. S. Pezaris and R. C. Reid. Demonstration of artificial visual percepts generated through thalamic microstimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(18):7670–7675, 2007.
- [203] Pixium Vision SA. PIXIUM VISION Restauration visuelle, vision bionique, redonner la vue, 2017.
- [204] PixiumVisionSA. PIXIUM VISION Restauration visuelle, vision bionique, redonner la vue, 2019.
- [205] C. Posch, D. Matolin, and R. Wohlgenannt. A QVGA 143 dB dynamic range frame-free PWM image sensor with lossless pixel-level video compression and time-domain CDS. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, 46(1):259–275, 2011.
- [206] C. H. Poth, R. M. Foerster, C. Behler, W. X. Schneider, and M. Botsch. Ultra-high temporal resolution of visual presentation using G-Sync gaming monitors. *Behavior Research Method*, 50:26–38, 2016.
- [207] A. M. Potts, J. Inoue, and D. Buffum. The electrically evoked response (EER) of the visual system. *Investigative ophthalmology*, 7(3):269–78, 1968.
- [208] T. Pozzo, A. Berthoz, and L. Lefort. Head kinematic during various motor tasks in humans. *Brain Research*, 80:377–383, 1989.
- [209] S. Prasad and S. L. Galetta. Anatomy and physiology of the afferent visual system. In *Handbook of Clinical Neurology*, volume 102, chapter Anatomy an, pages 3–19. Elsevier B.V., 3rd series edition, 2011.
- [210] A. P.-h. Prévot, K. Gehere, F. Arcizet, H. Akolkar, and A. Mina. Functional efficacy of stimulations with a photovoltaic sub-retinal prosthesis in non-human primates. *Nature*, accepted, 2019.
- [211] C. Punzo, K. Kornacker, and C. L. Cepko. Stimulation of the insulin/mTOR pathway delays cone death in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Nature Neuroscience*, 12(1):44–52, 2009.
- [212] N. D. Radtke, M. J. Seiler, R. B. Aramant, H. M. Petry, and D. J. Pidwell. Transplantation of intact sheets of fetal neural retina with its retinal pigment epithelium in retinitis pigmentosa patients. *American Journal of Ophthalmology*, 133(5):544–550, 2002.

- [213] N. D. Radtke, M. J. Seiler, R. B. Aramant, H. M. Petry, and D. J. Pidwell. Transplantation of intact sheets of fetal neural retina with its retinal pigment epithelium in retinitis pigmentosa patients. *American Journal of Ophthalmology*, 133(4):544–550, 2002.
- [214] D. S. Reich, J. D. Victor, B. W. Knight, T. Ozaki, and E. Kaplan. Response Variability and Timing Precision of Neuronal Spike Trains In Vivo. *Journal of Neurophysiology*, 77(5):2836–2841, 1997.
- [215] P. Reinagel and R. C. Reid. Precise firing events are conserved across neurons. *The Journal of neuroscience*, 22(16):6837–6841, 2002.
- [216] G. Richard, M. Velikay-Parel, M. Feucht, R. Hornig, T. Zehnder, and T. Laube. The IMI Retinal Implant System. *Artificial Sight*, pages 111–128, 2007.
- [217] S. M. Richardson-burns, J. L. Hendricks, B. Foster, L. K. Povlich, D.-h. Kim, and D. C. Martin. Polymerization of PEDOT around living neural cells. *Biomaterials*, 28(8):1539–1552, 2007.
- [218] J. F. Rizzo. Update on retinal prosthetic research: The Boston retinal implant project. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 31(2):160–168, 2011.
- [219] J. F. Rizzo and L. N. Ayton. Psychophysical testing of visual prosthetic devices: A call to establish a multinational joint task force. *Journal of Neural Engineering*, 11(2): Preface, 2014.
- [220] J. F. Rizzo, J. Chen, D. B. Shire, S. Kelly, W. D. Eldred, W. K. Jones, P. R. Troyk, P. Doyle, M. D. Gingerich, and J. L. Wyatt. Overview of Progress on the Boston Retinal Prosthesis. In *33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS*, volume 52, pages 3135–3138, 2011.
- [221] J. F. Rizzo, J. Wyatt, J. Loewenstein, S. Kelly, and D. Shire. Methods and Perceptual Thresholds for Short-Term Electrical Stimulation of Human Retina with Microelectrode Arrays. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44(12):5355–5361, 2003.
- [222] S. Rizzo, C. Belting, L. Cinelli, L. Allegrini, F. Genovesi-Ebert, F. Barca, and E. Di Bartolo. The Argus II retinal prosthesis: 12-month outcomes from a single-study center. *American Journal of Ophthalmology*, 157(6):1282– 1290, 2014.
- [223] A. G. Robson, A. El-Amir, C. Bailey, C. A. Egan, F. W. Fitzke, A. R. Webster, A. C. Bird, and G. E. Holder. Pattern ERG correlates of abnormal fundus autofluorescence in patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44(8):3544–3550, 2003.
- [224] G. Roessler, T. Laube, C. Brockmann, T. Kirschkamp, B. Mazinani, M. Goertz, C. Koch, I. Krisch, B. Sellhaus, H. K. Trieu, J. Weis, N. Bornfeld, H. Röthgen, A. Messner, W. Mokwa, and P. Walter. Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: Observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 50(6):3003–3008, 2009.
- [225] D. F. Ross, G. A. Fishman, L. D. Gilbert, and R. J. Anderson. Variability of Visual Field Measurements in Normal Subjects and Patients With Retinitis Pigmentosa. Archives of Ophthalmology, 102(7):1004–1010, 1984.
- [226] N. Sadato, A. Pascual-Leone, J. Grafman, V. Ibanez, M.-P. Deiber, G. Dold, and M. Hallett. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Letters To Nature*, 380:526–528, 1996.
- [227] A. B. Safran and A. Mermoud. Automated perimetry in retinitis pigmentosa using the octopus program N1. *Neuro-Ophthalmology*, 13(4):199–206, 1993.
- [228] J. A. Sahel and T. Leveillard. Rod-Derived Cone Viability Factor for Treating Blinding Diseases: From Clinic to Redox Signaling. *Science translational medicine*, 2(26):1–5, 2010.
- [229] R. A. Salmon, M. G. Armstrong, and S. J. E. Jolly. Higher Frame Rates for More Immersive Video and Telvision. Technical Report October, BBC, 2011.
- [230] E. Sampaio, S. Maris, and P. Bach-y Rita. Brain plasticity: 'Visual' acuity of blind persons via the tongue. *Brain Research*, 908(2):204–207, 2001.
- [231] R. Sanchez-Fontan, T. Fujikado, C. Cecilia-Gonzalez, H. Quiroz-Mercado, M. Ozawa, M. Kamei, Y. Terasawa, R. Velez-Montoya, K. Nishida, K. Nishida, and H. Sakaguchi. Visual Sensation by Electrical Stimulation Using a New Direct Optic Nerve Electrode Device. *Brain Stimulation*, 8(3):678–681, 2015.

- [232] A. Santos, M. S. Humayun, E. D. Juan, M. J. Marsh, I. B. Klock, and A. H. Milam. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. *Archives of Ophthalmology*, 115(April):511–515, 1997.
- [233] G.-M. Sarra. Gene replacement therapy in the retinal degeneration slow (rds)mouse: the effect on retinal degeneration following partial transduction of the retina. *Human Molecular Genetics*, 10(21):2353–2361, 2002.
- [234] E. J. Schaefer, J. Gong, B. Rosner, D. G. Rees, C. A. Weigel-DiFranco, E. L. Berson, C. A. Weigel-DiFranco, and E. J. Schaefer. Plasma docosahexaenoic acid levels in various genetic forms of retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 33(9):2596–2602, 1992.
- [235] M. M. Schira, A. R. Wade, and C. W. Tyler. Two-Dimensional Mapping of the Central and Parafoveal Visual Field to Human Visual Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(6):4284–4295, 2007.
- [236] W. Seiple, C. J. Clemens, V. C. Greenstein, R. E. Carr, and K. Holopigian. Test-retest reliability of the multifocal electroretinogram and Humphrey visual fields in patients with retinitis pigmentosa. *Documenta Ophthalmologica*, 109(3):255–272, 2004.
- [237] A. Sengupta, A. Chaffiol, E. Macé, R. Caplette, M. Desrosiers, M. Lampič, V. Forster, O. Marre, J. Y. Lin, J. Sahel, S. Picaud, D. Dalkara, and J. Duebel. Red-shifted channelrhodopsin stimulation restores light responses in blind mice, macaque retina, and human retina. *EMBO Molecular Medicine*, 8(11):1248–1264, 2016.
- [238] R. K. Shepherd, J. Yeoh, M. Varsamidis, C. D. Luu, N. Barnes, P. J. Allen, R. J. Briggs, A. N. Burkitt, J. Villalobos, C. E. Williams, M. A. Petoe, J. G. Walker, D. A. X. Nayagam, P. N. Dimitrov, R. H. Guymer, N. C. Sinclair, N. L. Opie, C. D. McCarthy, M. F. McCombe, P. J. Blamey, L. N. Ayton, and M. N. Shivdasani. First-in-Human Trial of a Novel Suprachoroidal Retinal Prosthesis. *PLoS ONE*, 9(12):e115239, 2014.
- [239] K. Shintani, D. L. Shechtman, A. S. Gurwood, and O. D. Review and update: Current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry*, 80(7):384–401, 2009.
- [240] M. N. Shivdasani, N. C. Sinclair, P. N. Dimitrov, M. Varsamidis, L. N. Ayton, C. D. Luu, T. Perera, H. J. McDermott, and P. J. Blamey. Factors affecting perceptual thresholds in a suprachoroidal retinal prosthesis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(10):6467–6481, 2014.
- [241] L. Sibulesky, A. Pronczuk, C. Weigel-DiFranco, B. Rosner, E. L. Berson, K. Hayes, A. Pronczuk, C. Weigel-DiFranco, B. Rosner, and E. L. Bers. Safety of <7500 RE (< 25000 IU) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69:656–63, 1999.
- [242] P. A. Sieving and G. A. Fishman. Refractive errors of retinitis pigmentosa patients. *British Journal of Ophthal-mology*, 62(3):163–167, 1978.
- [243] J. Sommerhalder, E. Oueghlani, M. Bagnoud, U. Leonards, A. B. Safran, and M. Pelizzone. Simulation of artificial vision: I. Eccentric reading of isolated words, and perceptual learning. *Vision Research*, 43(3):269–283, 2003.
- [244] J. Sommerhalder, B. Rappaz, R. De Haller, A. P. Fornos, A. B. Safran, and M. Pelizzone. Simulation of artificial vision: II. Eccentric reading of full-page text and the learning of this task. *Vision Research*, 44(14):1693–1706, 2004.
- [245] K. Stingl, R. Schippert, K. U. Bartz-Schmidt, D. Besch, C. L. Cottriall, T. L. Edwards, F. Gekeler, U. Greppmaier, K. Kiel, A. Koitschev, L. Kühlewein, R. E. MacLaren, J. D. Ramsden, J. Roider, A. Rothermel, H. Sachs, G. S. Schröder, J. Tode, N. Troelenberg, and E. Zrenner. Interim results of a multicenter trial with the new electronic subretinal implant alpha AMS in 15 patients blind from inherited retinal degenerations. Frontiers in Neuroscience, 11: Article 445, 2017.
- [246] K. Stingl and E. Zrenner. Electronic approaches to restitute vision in patients with neurodegenerative diseases of the retina. *Ophthalmic Research*, 50(4):215–220, 2013.
- [247] J. L. Stone, W. E. Barlow, A. H. Milam, E. Juan, and A. H. Milam. Morphometric Analysis of Macular Photoreceptors and Ganglion Cells in Retinas with Retinitis Pigmentosa. *Archives of Ophthalmology*, 110(11):1634– 1639, 1992.
- [248] Stone M.A. A variable-standards camera and its use to investigate the parameters of an HDTV studio standard. Technical report, BBC, 1986.
- [249] E. Strettoi and V. Pignatelli. Modifications of retinal neurons in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20):11020–11025, 2002.

- [250] G. J. Suaning, N. H. Lovell, and T. Lehmann. Neuromodulation of the retina from the suprachoroidal space: The Phoenix 99 implant. In *IEEE 2014 Biomedical Circuits and Systems Conference*, pages 1–4, 2014.
- [251] M. Sugawara, K. Omura, M. Emoto, and Y. Nojiri. P-30: Temporal Sampling Parameters and Motion Portrayal of Television. *SID Symposium Digest of Technical Papers*, 40(1):1200–1203, 2010.
- [252] E. M. Surace and A. Auricchio. Versatility of AAV vectors for retinal gene transfer. *Vision Research*, 48(3):353–359, 2008.
- [253] W. H. Swanson, J. Felius, and D. G. Birch. Effect of stimulus size on static visual fields in patients with retinitis pigmentosa11The authors have no proprietary interest in the products or devices mentioned herein. *American Academy of ophthalmology*, 107(10):1950–1954, 2000.
- [254] W. G. Tatton. Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: (-)-Deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. *Neurology*, 47(Issue 6, Supplement 3):171–183, 2012.
- [255] S. Thyagarajan, M. van Wyk, K. Lehmann, S. Lowel, G. Feng, and H. Wassle. Visual Function in Mice with Photoreceptor Degeneration and Transgenic Expression of Channelrhodopsin 2 in Ganglion Cells. *Journal of Neuroscience*, 30(26):8745–8758, 2010.
- [256] G. T. Timberlake, E. Omoscharka, B. M. Quaney, S. A. Grose, and J. H. Maino. Effect of bilateral macular scotomas from age-related macular degeneration on reach-to-grasp hand movement. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(5):2540–2550, 2011.
- [257] I. Tochitsky, A. Polosukhina, V. E. Degtyar, N. Gallerani, C. M. Smith, A. Friedman, R. N. Van Gelder, D. Trauner, D. Kaufer, and R. H. Kramer. Restoring visual function to blind mice with a photoswitch that exploits electrophysiological remodeling of retinal ganglion cells. *Neuron*, 81(4):800–813, 2014.
- [258] T. Tokimoto, S. Suyama, and H. Yamamoto. 4320-Hz LED display with pulse-width modulation by use of a nonlinear clock. *Journal of Display Technology*, 12(12):1581–1587, 2016.
- [259] H. Tomita, E. Sugano, H. Isago, T. Hiroi, Z. Wang, E. Ohta, and M. Tamai. Channelrhodopsin-2 gene transduced into retinal ganglion cells restores functional vision in genetically blind rats. *Experimental Eye Research*, 90(3):429–436, 2010.
- [260] H. Tomita, E. Sugano, N. Murayama, T. Ozaki, F. Nishiyama, K. Tabata, M. Takahashi, T. Saito, and M. Tamai. Restoration of the majority of the visual spectrum by using modified volvox channelrhodopsin-1. *Molecular Therapy*, 22(8):1434–1440, 2014.
- [261] H. Tomita, E. Sugano, H. Yawo, T. Ishizuka, H. Isago, S. Narikawa, S. Kügler, and M. Tamai. Restoration of visual response in aged dystrophic RCS rats using AAV-mediated channelopsin-2 gene transfer. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(8):3821–3826, 2007.
- [262] K. A. Turano, R. W. Massof, and H. A. Quigley. A Self-Assessment Instrument Designed for Measuring Independent Mobility in RP Patients: Generalizability to Glaucoma Patients. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43(9):2874–2881, 2016.
- [263] V. J. Uzzell. Precision of Spike Trains in Primate Retinal Ganglion Cells. *Journal of Neurophysiology*, 92(2):780–789, 2004.
- [264] J. B. Van Erp and P. Padmos. Image parameters for driving with indirect viewing systems. *Ergonomics*, 46(15):1471–1499, 2003.
- [265] M. van Wyk, J. Pielecka-Fortuna, S. Löwel, and S. Kleinlogel. Restoring the ON Switch in Blind Retinas: Opto-mGluR6, a Next-Generation, Cell-Tailored Optogenetic Tool. *PLoS Biology*, 13(5): Article 1371, 2015.
- [266] J. Veit, A. Bhattacharyya, R. Kretz, and G. Rainer. Neural response dynamics of spiking and local field potential activity depend on CRT monitor refresh rate in the tree shrew primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 106(5):2303–2313, 2011.
- [267] C. Veraart, M. C. Wanet-Defalque, B. Gérard, A. Vanlierde, and J. Delbeke. Pattern Recognition with the Optic Nerve Visual Prosthesis. *Artificial Organs*, 27(11):996–1004, 2003.
- [268] J. Villalobos, J. B. Fallon, D. A. Nayagam, M. N. Shivdasani, C. D. Luu, P. J. Allen, R. K. Shepherd, and C. E. Williams. Cortical activation following chronic passive implantation of a wide- Field suprachoroidal retinal prosthesis. *Journal of Neural Engineering*, 11(4), 2014.

- [269] M. Vitkovitch and P. Barber. Effect of Video Frame Rate on Subjects' Ability to Shadow One of Two Competing Verbal Passages. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 37(5):1204–1210, 1994.
- [270] R. S. Wagner, A. R. Caputo, D. Zanoni, and L. B. Nelson. High Hyperopia In Leber's Congenital Amaurosis. *Archives of Ophthalmology*, 103(10):1507–1509, 1985.
- [271] P. Walter. Chapter 12: A Fully Intraocular Approach for a Bi-Directional Retinal Prosthesis. In *Artificial Vision*, chapter A Fully In, pages 151–161. Springer International Publishing Switzerland, 2016.
- [272] K. Wang, H. A. Fishman, H. Dai, and J. S. Harris. Neural stimulation with a carbon nanotube microelectrode array. *Nano Letters*, 6(9):2043–2048, 2006.
- [273] L. Wang, K. Mathieson, T. I. Kamins, J. D. Loudin, L. Galambos, G. Goetz, A. Sher, Y. Mandel, P. Huie, D. Lavinsky, J. S. Harris, and D. V. Palanker. Photovoltaic retinal prosthesis: implant fabrication and performance. *Journal of neural engineering*, 9(4):1–13, 2012.
- [274] C. Ware and R. Balakrishnan. Reaching for objects in VR displays: lag and frame rate. *ACM Transactions on Computer-Human Interaction*, 1(4):331–356, 1994.
- [275] F. Waschkowski, S. Hesse, A. C. Rieck, T. Lohmann, C. Brockmann, T. Laube, N. Bornfeld, G. Thumann, P. Walter, W. Mokwa, S. Johnen, and G. Roessler. Development of very large electrode arrays for epiretinal stimulation (VLARS). *BioMedical Engineering Online*, 13(11):1–15, 2014.
- [276] A. B. Watson. High Frame Rates and Human Vision: A View Through the Window of Visibility High Frame Rates and Human Vision: A View Through the Window of Visibility The online version of this article, along with updated information and services, is located on the Wo. *SMPTE Motion Imaging Journal*, 122(March):18–32, 2013.
- [277] J. D. Weiland, A. K. Cho, and M. S. Humayun. Retinal Prostheses: Current Clinical Results and Future Needs. *Ophthalmology*, 118(11):2227–2237, 2011.
- [278] J. D. Weiland, M. S. Humayun, G. Dagnelie, E. De Juan, R. J. Greenberg, and N. T. Iliff. Understanding the origin of visual percepts elicited by electrical stimulation of the human retina. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 237(12):1007–1013, 1999.
- [279] R. Weleber. Retinitis pigmentosa and allied disorders. In *Retina 2nd ed. St. Louis*, pages 334–340. Mosby-YearBook, Inc, 1994.
- [280] L. M. Wilcox, R. S. Allison, J. Helliker, B. Dunk, and R. C. Anthony. Evidence that Viewers Prefer Higher Frame-Rate Film. *ACM Transactions on Applied Perception*, 12(4):Article 15, 2015.
- [281] P. E. Williams. Entrainment to Video Displays in Primary Visual Cortex of Macaque and Humans. *Journal of Neuroscience*, 24(38):8278–8288, 2004.
- [282] D. E. Wollman and L. A. Palmer. Phase locking of neuronal responses to the vertical refresh of computer display monitors in cat lateral geniculate nucleus and striate cortex. *Journal of Neuroscience Methods*, 60(1-2):107–113, 1995.
- [283] F. Wong. Investigating retinitis pigmentosa: A laboratory scientist's perspective. *Progress in Retinal and Eye Research*, 16(3):353–373, 1997.
- [284] J. Xie, G. J. Wang, L. Yow, M. S. Humayun, J. D. Weiland, C. J. Cela, H. Jadvar, G. Lazzi, E. Dhrami-Gavazi, and S. H. Tsang. Preservation of retinotopic map in retinal degeneration. *Experimental Eye Research*, 98(1):88–96, 2012.
- [285] H. Yamamoto, S. Farhan, S. Motoki, and S. Suyama. Development of 480-fps LED display by use of spatio-temporal mapping Hirotsugu Yamamoto Syahmi Farhan Shin Motoki Shiro Suyama. *IEEE*, pages 1–7, 2012.
- [286] R. S. Young and G. A. Fishman. Color matches of patients with retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 19(8):967–972, 1980.
- [287] L. Yue, J. D. Weiland, B. Roska, and M. S. Humayun. Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems. *Progress in Retinal and Eye Research*, 53:21–47, 2016.
- [288] M. A. Zarbin, C. Montemagno, J. F. Leary, and R. Ritch. Chapter 17 Monash Vision Group's Gennaris Cortical Implant for Vision Restoration. In *Artificial Vision*, pages 215–225. Springer International Publishing Switzer-land, 2017.

- [289] Y. Zhang, E. Ivanova, A. Bi, and Z.-H. Pan. Ectopic Expression of Multiple Microbial Rhodopsins Restores ON and OFF Light Responses in Retinas with Photoreceptor Degeneration. *Journal of Neuroscience*, 29(29):9186–9196, 2009.
- [290] H. Zhao, M. W. Hankins, D. M. Berson, R. J. Lucas, K.-W. Yau, S. Hattar, A. D. Güler, J. L. Ecker, G. S. Lall, S. Haq, C. M. Altimus, H.-W. Liao, A. R. Barnard, H. Cahill, and T. C. Badea. Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature*, 453(7191):102–105, 2008.
- [291] E. Zrenner, K. U. Bartz-Schmidt, H. Benav, D. Besch, A. Bruckmann, V. P. Gabel, F. Gekeler, U. Greppmaier, A. Harscher, S. Kibbel, J. Koch, A. Kusnyerik, T. Peters, K. Stingl, H. Sachs, A. Stett, P. Szurma, B. Wilhelm, and R. Wilke. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 278(1711):1489–1497, 2011.

Annexe A

Étude de l'apport en vision utile des systèmes de restauration de la vision

A.1 Ratios moyens des paramètres de marche par condition

A.1.1 Suivie de lignes droites

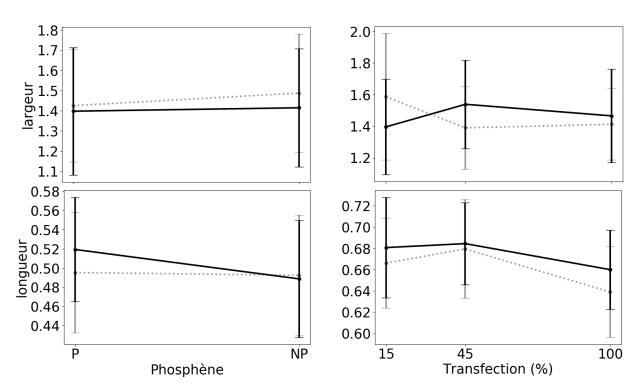


FIGURE A.1 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% de la largeur et la longueur des pas par rapport à une marche normale en fonction du type de phosphènes pour le groupe Pixium (à gauche) et du taux de transfection pour le groupe Gensight (à droite). Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle

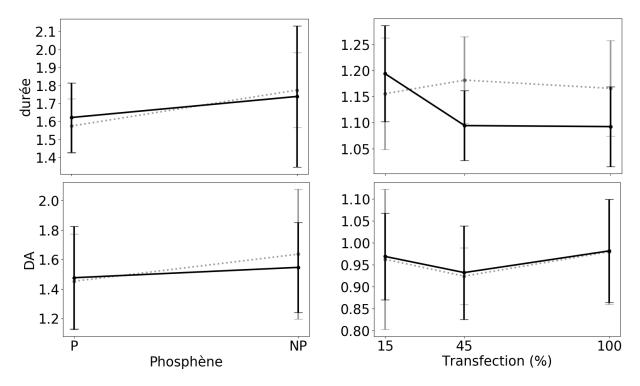


FIGURE A.2 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% de la largeur des pas, de la durée des pas et du temps passé en double appui par rapport à une marche normale en fonction du type de phosphènes pour le groupe Pixium (à gauche) et du taux de transfection pour le groupe Gensight (à droite). Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle

A.1.2 Suivie de ligne avec angle à 90°

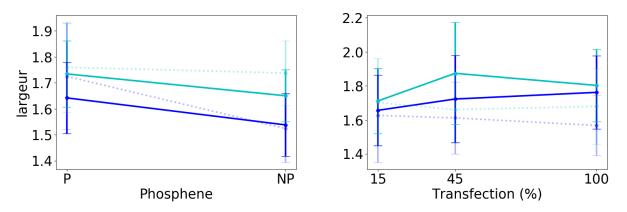


FIGURE A.3 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% de la largeur des pas par rapport à une marche normale en fonction du type de phosphènes pour le groupe Pixium (à gauche) et du taux de transfection pour le groupe Gensight (à droite). Bleu : condition loin, Cyan : condition proche. Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle

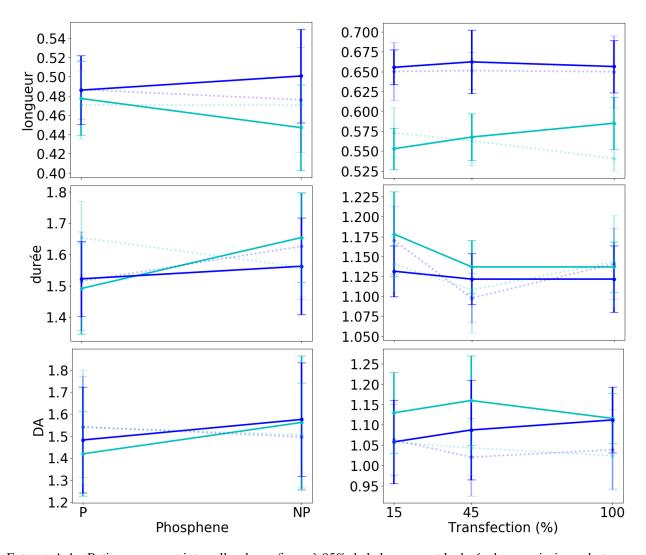


FIGURE A.4 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% de la longueur et la durée des pas ainsi que du temps passé en double appui par rapport à une marche normale en fonction du type de phosphènes pour le groupe Pixium (à gauche) et du taux de transfection pour le groupe Gensight (à droite). Bleu : condition loin, Cyan : condition proche. Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle

A.1.3 Franchissement de portes

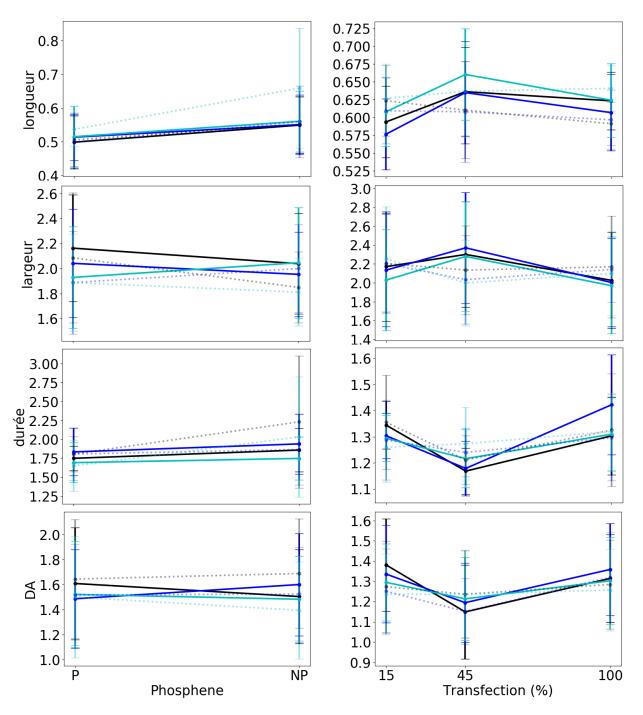


FIGURE A.5 – Ratios moyens et intervalles de confiance à 95% de la longueur, de la largeur et de la durée des pas ainsi que du temps passé en double appui par rapport à une marche normale en fonction du type de phosphènes pour le groupe Pixium (à gauche) et du taux de transfection pour le groupe Gensight (à droite). Noir : condition en face, bleu : condition à droite, cyan : condition à gauche : noir. Trait plein : faible résolution temporelle, Trait pointillé : forte résolution temporelle

A.2 Médianes des sujets pour chaque paramètre du mouvement de préhension étudié

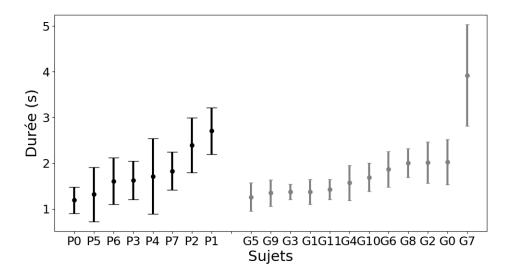
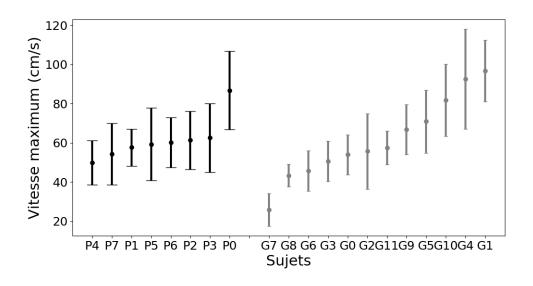


FIGURE A.6 – Médianes de la durée des mouvements de préhension et intervalles de confiance à 95% rangées par ordre croissant pour tous les sujets. Groupe Pixium en noir et Groupe Gensight en gris



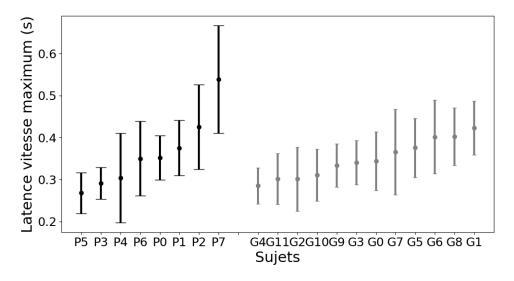


FIGURE A.7 – Médianes de la vitesse maximale atteinte (en haut) lors des mouvements de préhension et la latence à atteindre cette vitesse (en bas), avec intervalles de confiance à 95% rangées par ordre croissant pour tous les sujets. Groupe Pixium en noir et Groupe Gensight en gris

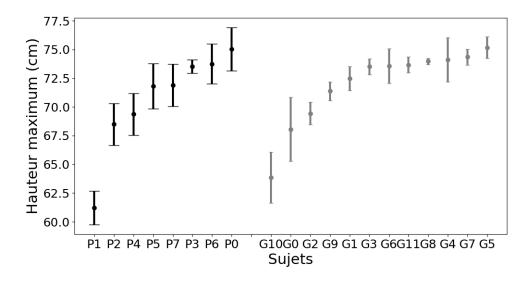


FIGURE A.8 – Médianes de la hauteur maximale atteinte lors des mouvements de préhension, avec intervalles de confiance à 95% rangées par ordre croissant pour tous les sujets. Groupe Pixium en noir et Groupe Gensight en gris

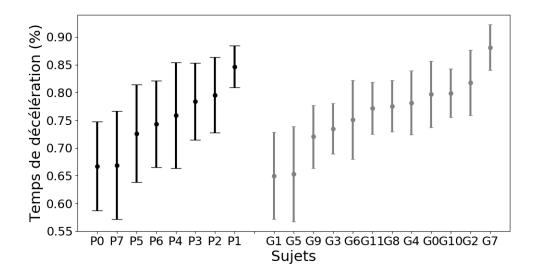
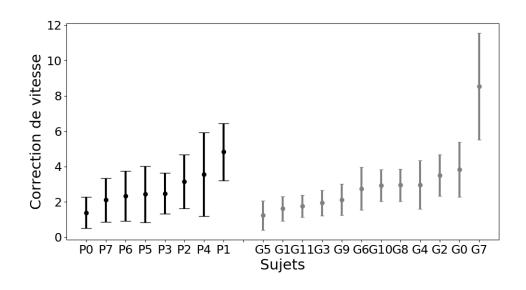


FIGURE A.9 – Médianes du temps passé en phase de décélération lors des mouvements de préhension, avec intervalles de confiance à 95% rangées par ordre croissant pour tous les sujets. Groupe Pixium en noir et Groupe Gensight en gris



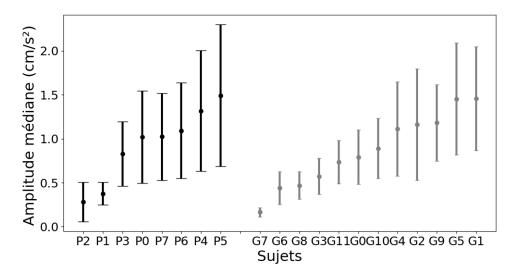


FIGURE A.10 – Médianes du nombre de corrections (en haut) lors des mouvements de préhension et leur amplitude (en bas), avec intervalles de confiance à 95% rangées par ordre croissant pour tous les sujets. Groupe Pixium en noir et Groupe Gensight en gris

Annexe B

Analyse paramétrique de la résolution temporelle

B.1 Dispositif de stimulation

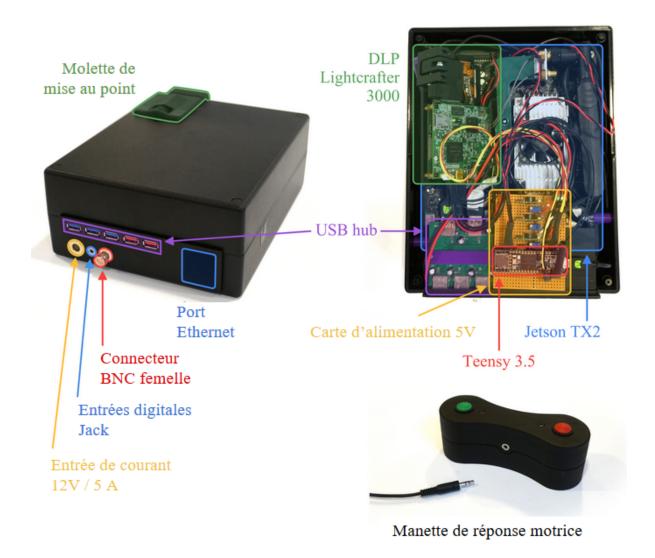


FIGURE B.1 – Le dispositif de stimulation est composé d'un micro-controller et d'un GPU pour permettre une projection du stimulus au kilohertz et l'enregistrement des réponses du sujet. La carte de développement Jetson TX2 décode les stimuli envoyés pour les afficher à 1440 Hz grâce au DMD Lightcrafter connecté par HDMI. Le moment de la réponse des sujets est enregistré avec une précision de l'ordre de la microseconde grâce à la carte Teensy 3.5. Les ports digitaux permettent de connecter et synchroniser la manette et l'oculomètre utilisés. Les port éthernet et USB sont connectés à la Jetson pour contrôler la manette et la communication avec l'oculomètre. La molette réglant la netteté permet de modifier la longueur focale du DMD.

B.2 Tables d'ANOVA

1)	sum_sq	df	F	PR(>F)	eta_sq	omega_sq
Vitesse	0.005703	2	0.193492	0.824178	0.000934	-0.003884
RT	0.005331	5	0.0723499	0.99628	0.000873	-0.011169
Vitesse:RT	1.584643	10	10.7531	1.17228e-15	0.259562	0.234857
Residual	4.509390	306	NaN	NaN	NaN	NaN
2)	sum_sq	df	F	PR(>F)	eta_sq	omega_sq_
Vitesse	0.026612	2	0.954345	0.386207	0.002377	-0.000114
RT	0.034491	5	0.494769	0.780114	0.003081	-0.003142
Vitesse :RT	6.867354	10	49.2555	6.56245e-58	0.613441	0.600239
Residual	4.266349	306	NaN	NaN	NaN	NaN
	'					
3)	sum_sq	df	F	PR(>F)	eta_sq	omega_sq
Vitesse	0.030155	2	0.323574	0.723806	0.001214	-0.002532
RT	0.078521	5	0.337023	0.890319	0.003160	-0.006205
Vitesse :RT	10.479790	10	22.4902	1.98713e-31	0.421770	0.402262
Residual	14.258717	306	NaN	NaN	NaN	NaN
4)	sum_sq	ı d	f F	PR(>F)	eta_sc	q omega_sq
Vitesse	0.263196	5 2	2 0.16037	8 0.851894	0.000763	3 -0.003987
RT	0.580146	5 5	5 0.14140	4 0.982434	0.001683	3 -0.010193
Vitesse:RT	92.829763	3 10	11.3131	1.73165e-10	6 0.269258	3 0.244875
Residual	251.088255	306	6 NaN	NaN	NaN	NaN
	'					
5)	sum_s	sq	df F	PR(>F)	eta_	_sq omega_sq
Vitesse	2.74764	19	2 0.0447	94 0.956201	0.0002	254 -0.005402
RT	7.33616	54	5 0.0478	396 0.998618	0.000	678 -0.013461
Vitesse:RT	1421.39539)2	10 4.6345	1 3.71144e	-06 0.1314	411 0.102764
Residual	9384.96576	50 30	06 NaN	NaN	N	aN NaN
	'					

TABLE B.1 – Table d'ANOVA pour 1) les pourcentages de bonnes réponses, 2) les médianes des temps de réaction, les paramètres 3) μ 4) σ et 5) λ des distribution des temps de réaction. RT : résolution temporelle

B.3 Temps de réaction par sujet

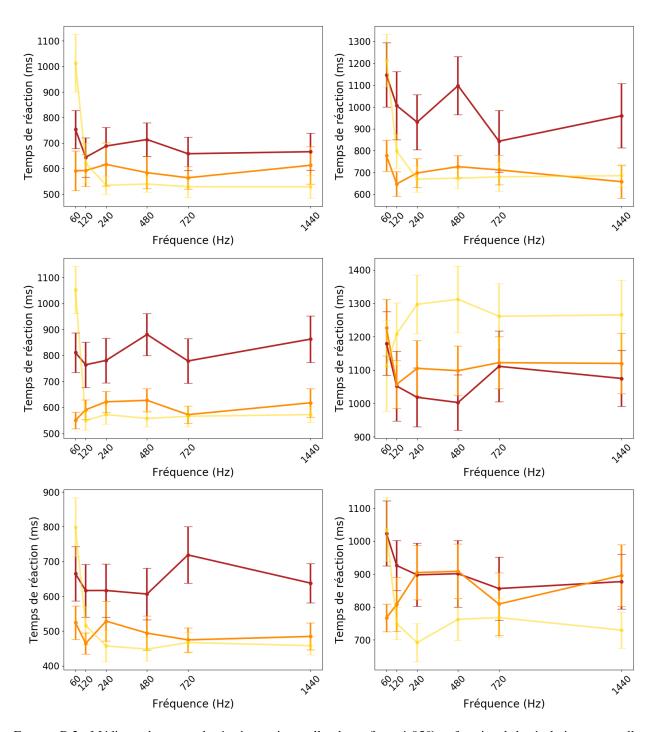


FIGURE B.2 – Médianes des temps de réactions et intervalles de confiance à 95% en fonction de la résolution temporelle pour la vitesse faible (rouge), moyenne (orange) et élevée (jaune), pour les participants 1 à 6

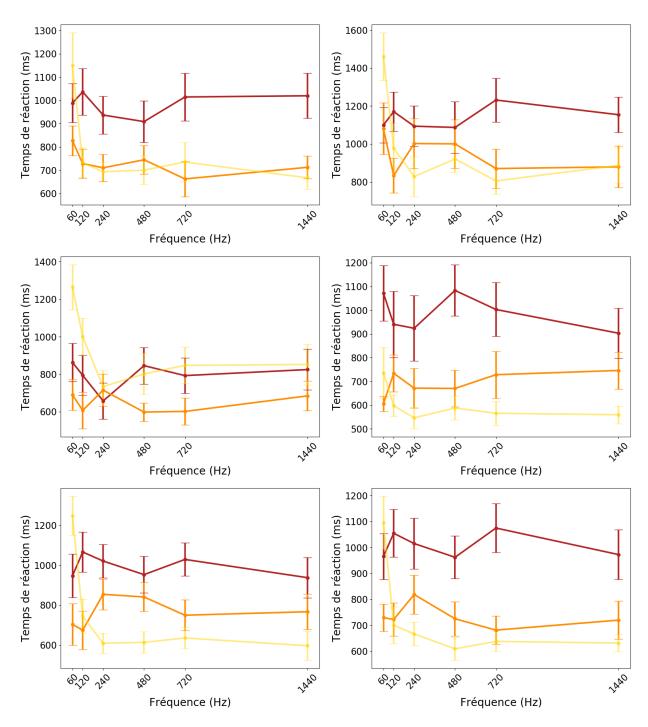


FIGURE B.3 – Médianes des temps de réactions en ms et intervalles de confiance à 95% en fonction de la résolution temporelle pour la vitesse faible (rouge), moyenne (orange) et élevée (jaune), pour les participants 7 à 12

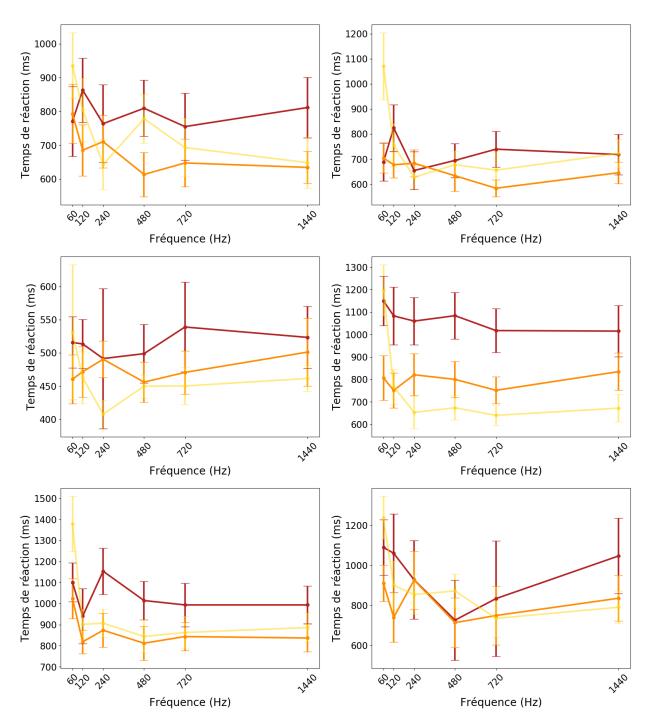


FIGURE B.4 – Médianes des temps de réactions en ms et intervalles de confiance à 95% en fonction de la résolution temporelle pour la vitesse faible (rouge), moyenne (orange) et élevée (jaune), pour les participants 13 à 18

B.4 Distributions des temps de réaction tous sujets confondus et leur modélisation

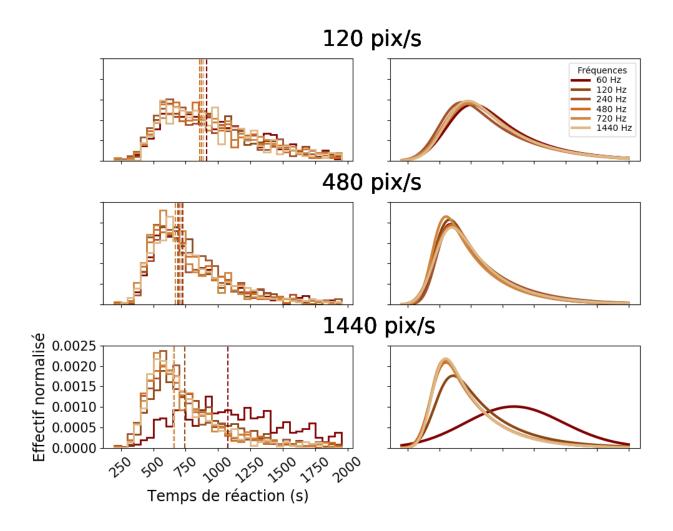


FIGURE B.5 – Distribution des temps de réaction tous sujets confondus et leur médiane en lignes en pointillé (à gauche) ainsi que leur modélisation de la distribution par la loi normale-exponentielle (à droite)