



HAL
open science

Contrôle postural et mouvements oculaires chez le sujet atteint de DMLA : du déficit fonctionnel à la rééducation visuo-posturale, oculomotrice et visuo-attentionnelle.

Hortense Chatard

► To cite this version:

Hortense Chatard. Contrôle postural et mouvements oculaires chez le sujet atteint de DMLA : du déficit fonctionnel à la rééducation visuo-posturale, oculomotrice et visuo-attentionnelle.. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS469 . tel-03015650

HAL Id: tel-03015650

<https://theses.hal.science/tel-03015650>

Submitted on 20 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.

Contrôle postural et mouvements oculaires chez le sujet atteint de DMLA : du déficit fonctionnel à la rééducation visuo-posturale, oculomotrice et visuo-attentionnelle

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris Sud

Ecole doctorale n°566 :
Sciences du Sport, de la Motricité et du mouvement humain
Spécialité : Sciences du sport et du mouvement humain
(Neurosciences cognitives)

Thèse présentée et soutenue à l'Hôpital Robert Debré, le 19 novembre 2019, par

Madame Hortense Chatard

Composition du Jury :

Mr Alain Hamaoui (CIAM) Professeur, Université Paris Sud	Président
Mme Chantal Milleret (Collège de France) Maitre de Conférences	Rapporteur
Mr Cédric Bonnet (UMR 9193) Chargé de Recherche, CNRS	Rapporteur
Mr Giovanni De Marco (CeRSM – EA 2931) Professeur, Université Paris Nanterre	Examineur
Mme Maria Pia Bucci (UMR 1141) Chargée de recherche	Directrice de thèse
Mr Saddek Mohand-Said (CHNO des XV-XX) Praticien Hospitalier	Invité

*« La courbe de tes yeux fait le tour de mon cœur,
Un rond de danse et de douceur,
Auréole du temps, berceau nocturne et sûr,
Et si je ne sais plus tout ce que j'ai vécu
C'est que tes yeux ne m'ont pas toujours vu. »*

Paul Eluard, **Capitale de la douleur**

*À ma famille,
À Pierre-Julien,*

RÉSUMÉ

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) affecte actuellement plus d'un million de malades en France et concernera 288 millions de personnes dans le monde en 2040. Cette pathologie du sujet âgé est à l'origine d'un handicap fonctionnel majeur, source de perte d'autonomie et de dépendance. Malgré une forte prévalence, les performances posturales et oculomotrices des sujets atteints de DMLA restent peu étudiées et beaucoup d'interrogations sont à ce jour sans réponse.

Ce projet de recherche comporte deux parties pour lesquelles nous avons utilisé différents dispositifs : les plateformes de force TechnoConcept® et Framiral®, le Mobile eyeBRAIN tracker EBT2®, et la tablette connectée Metrisquare®. Dans un premier temps, nous avons examiné l'impact de la DMLA unilatérale *versus* bilatérale sur le contrôle postural en comparaison avec des sujets sains âgés (Etude I), pour permettre de mettre en évidence le bénéfice de la rééducation posturale chez cette population de malades (Etudes II et III). Dans un second temps, nous avons étudié l'oculomotricité des sujets atteints de DMLA à travers leurs performances de saccades visuellement guidées et de lecture, afin de rééduquer ces mêmes performances via des exercices oculomoteurs et visuo-attentionnels (Etudes IV, V et VI).

En objectivant les mouvements oculaires ainsi que le déplacement du centre de pression chez les sujets atteints de DMLA uni- et bilatérale, en comparaison avec des sujets sains du même âge, nous avons cherché à confirmer notre hypothèse : le déficit visuel des sujets atteints de DMLA, à l'origine d'une malvoyance, entraîne la mise en place de mécanismes adaptatifs qui, grâce à une rééducation adaptée, permettent de réduire les restrictions fonctionnelles posturales et oculomotrices.

In fine, ces travaux apportent des solutions pour mieux prévenir et rééduquer ces déficits fonctionnels, grâce à des outils innovants qui permettront d'optimiser la prise en charge.

Mots-clefs : DMLA ; Contrôle postural ; Saccades visuellement guidées ; Lecture ; Processus visuo-attentionnel ; Rééducation ; Sujet âgé ; Vieillesse.

ABSTRACT

Nowadays, age-related macular degeneration (AMD) affects more than one million of people in France and will concern 288 million of people in the world in 2040. This pathology impacts elderly and generates a serious functional disability which causes autonomy loss and dependance. Despite the high prevalence, the postural and oculomotor performances of AMD subjects are little studied and there are still lot of questions without answers.

This research project is composed by two parts and used different experimental techniques: TechnoConcept® and Framiral® force plateforms, Mobile eyeBRAIN tracker EBT2®, and Metrisquare® digital tablet. Firstly, we examined the impact of unilateral *versus* bilateral AMD in postural control, compared with healthy elderly (Study I), in order to evidence the benefits of postural training in these groups (Studies II and III). Secondly, we studied the oculomotor pattern in AMD subjects during visually guided saccades and reading tasks, to improve their performance with oculomotor and visuo-attentional exercises (Studies IV, V and VI).

By objectifying eye movements as well as the displacement of center of pressure in unilateral and bilateral AMD subjects, compared with healthy age-matched controls, we want to confirm our hypothesis: the visual impairment of AMD subjects, which causes low vision, leads to the implementation of adaptive mechanisms that, through appropriate training, reduce postural and oculomotor functional restrictions.

In fine, this research provides specialists with solutions to prevent and train these functional deficits with novator techniques, in order to optimize the coverage.

Keywords : AMD; Postural control; Visually guided saccades; Reading; Visuo-attentional process; Training; Elderly; Aging.

REMERCIEMENTS

Je remercie les rapporteurs de thèse, Mme Chantal Milleret et Mr Cédric Bonnet, pour avoir accepté d'évaluer les travaux de recherche de cette thèse et d'avoir contribué à son amélioration.

Je tiens à remercier également Pr Giovanni De Marco, Dr Elodie Bousquet, Pr Pascale Massin et Pr Alain Hamaoui, examinateurs, pour leur participation au jury de cette thèse. Leurs avis représentent pour moi une réelle opportunité d'enrichir et d'approfondir les connaissances scientifiques dans le cadre des présents travaux.

Je remercie chaleureusement Mme Maria Pia Bucci, directrice de cette thèse, pour m'avoir donné l'opportunité de développer ces travaux de recherche, et de m'avoir guidé durant cette thèse par ses conseils avisés. Sa rigueur scientifique, sa disponibilité, sa confiance et sa bienveillance m'ont permis de mener à bien ces trois années de doctorat.

Je remercie aussi Dr Saddek Mohand-Said, co-directeur de cette thèse, d'avoir œuvré pour faciliter le recrutement des participants aux XV-XX, sans quoi mes recherches auraient été impossibles.

Je ne saurais oublier Dr Olivier Jankowski qui a su me transmettre sa passion et sa rigueur pour le domaine de la rétine médicale lorsque j'étais une orthoptiste jeune diplômée, et sans qui ce travail de recherche sur la DMLA n'aurait eu lieu.

Je remercie l'équipe des médecins, des orthoptistes et du secrétariat des services d'Ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu et du CHNO des XV-XX d'avoir participé à la bonne organisation et au bon déroulement de ces études.

Une pensée spéciale à mes compagnons de route du labo : Nathalie, Aimé, Faustine, Milena, Delphine, Aurélie, Moatez et Simona.

Enfin, je remercie mes parents, ma sœur et mon frère, qui par leur soutien et leurs justes conseils m'ont permis de poursuivre jusqu'ici.

Pierre-Julien. Sans ton soutien sans faille, je n'aurais pu entreprendre ni mener à bien cette thèse. Ce manuscrit est un maigre témoignage de mon amour.

AVANT-PROPOS

Après des études d'orthoptie effectuées à l'Université Paris Descartes, j'ai complété ma formation clinique par un premier cycle de biologie puis par le Master Santé (Spécialité recherche en réadaptation) de Sorbonne Université. Les différents intervenants ayant su cultiver ma curiosité et me transmettre le goût de la recherche scientifique, c'est tout naturellement que le doctorat s'est ouvert à moi.

J'ai appréhendé le champ de la basse-vision lors de ma deuxième année d'étude en orthoptie, et en particulier les conséquences importantes de la DMLA sur le quotidien des patients : risque de chute, perte d'autonomie, etc. Au cours de mes lectures et de discussions avec mes enseignants, j'ai pris conscience du manque de données scientifiques fiables pour valider l'efficacité des techniques qui m'ont été apprises pendant mes études. Il m'a donc semblé naturel d'axer mon projet de thèse sur la validation scientifique des méthodes de rééducation orthoptique actuelles et futures. Mme Maria Pia Bucci m'a fait confiance en me donnant l'opportunité de développer ce projet dès mon stage de recherche de Master 2.

J'ai acquis une expertise clinique dans la prise en charge des pathologies rétiniennes durant mes deux années de collaboration auprès du Dr Olivier Jankowski, qui a su me transmettre sa rigueur et sa passion pour ce domaine clinique. Cette expertise fut enrichie auprès du Pr Pascale Massin puis actuellement auprès du Dr Sawsen Salah-Berly.

En septembre 2016, j'ai débuté ma thèse sous la direction de Mme Maria Pia Bucci et du Dr Saddek Mohand-Said. J'ai mené les différentes études présentées dans ce manuscrit, centrées sur l'analyse du contrôle postural et des mouvements oculaires chez les sujets atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge, dans l'unité INSERM UMR1141 de l'Hôpital Robert Debré en étroite collaboration avec le Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV-XX et l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu de Paris.

En parallèle de mes activités de recherche, j'ai choisi de conserver une activité de clinicienne auprès des Drs Sawsen Salah-Berly, Romain Nicolau et Alain Abenheim: l'approche clinique et l'approche de chercheur ont été très complémentaires.

Le doctorat m'a également permis d'intervenir comme chargée d'enseignement dans différents UFR de Sciences et de Médecine à la demande de leurs responsables (Mr Richard Legras, Mme Brigitte Ekpe, Mme Najwa Salamé et Pr Dominique Brémond-Gignac). Cela fut une expérience riche, me permettant d'affûter mon esprit de synthèse et mes capacités de pédagogie.

Pour conclure cet avant-propos, le doctorat est une expérience professionnelle prenante et passionnante qui m'a permis de développer différentes compétences, alliant la méthodologie de recherche, le travail d'équipe et l'encadrement de collaborateurs, ainsi que l'autonomie et de développement de l'esprit critique.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
ABSTRACT	5
REMERCIEMENTS	6
AVANT-PROPOS	7
TABLE DES MATIÈRES	9
CURRICULUM VITAE	14
SOMMAIRE DES FIGURES	18
SOMMAIRE DES TABLEAUX	21
LISTE DES ABRÉVIATIONS	22
<u>INTRODUCTION GÉNÉRALE</u>	24
<u>PREMIERE PARTIE : CONTRIBUTIONS THÉORIQUES</u>	28
<u>CHAPITRE I : NEUROPHYSIOLOGIE DE LA VISION</u>	29
I. Neurophysiologie du système visuel : de la saisie de l'information visuelle à son intégration cérébrale à l'origine de la perception visuelle	30
I.1. Saisie de l'information visuelle : le rôle de la rétine	30
I.1.1. Architecture anatomique	30
I.1.2. Processus de phototransduction	35
I.2. Voie rétino-géniculée-striée	37
I.2.1. Corps genouillé latéral	37
I.2.2. Cortex visuel primaire	39
I.2.3. Aires extra-striées	40
I.3. Autres voies visuelles	42
I.4. Muscles oculomoteurs	44
À retenir	47
II. Dégénérescence maculaire liée à l'âge	48
II.1. Epidémiologie de la DMLA	48
II.2. Physiopathologie de la DMLA	49
II.2.1. Caractéristiques anatomiques et formes cliniques	49
II.2.1.1. Stade précoce : MLA	51
II.2.1.2. Stade avancé : DMLA atrophique	53
II.2.1.3. Stade avancé : DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne	53
II.2.2. Facteurs de risque de la DMLA	54
II.2.2.1. Vieillesse	54
II.2.2.2. Hérité	54
II.2.2.3. Tabagisme	55
II.2.2.4. Autres facteurs	56
II.2.3. Diagnostic et suivi	57
II.2.4. Traitements et prise en charge rééducative	59
II.2.4.1. Les compléments vitaminiques	59

II.2.4.2. Les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF	59
II.2.4.3. La réadaptation orthoptique basse-vision	61
II.3. Atteintes fonctionnelles engendrées par la DMLA	61
À retenir	63
<u>CHAPITRE II : CONTROLE POSTURAL ORTHOSTATIQUE</u>	64
I. Neurophysiologie du contrôle postural	65
I.1. Définitions	65
I.2. Afférences sensorielles	66
I.2.1. Entrée visuelle	68
I.2.2. Entrée vestibulaire	69
I.2.3. Entrée somesthésique	72
I.3. Régulation corticale et sous-corticale du contrôle postural	75
I.3.1. Moëlle épinière	75
I.3.2. Tronc cérébral	76
I.3.3. Cervelet	77
I.3.4. Aires corticales	77
À retenir	79
II. Evolution du contrôle postural au cours du vieillissement	80
II.1. Modifications du contrôle postural	80
II.2. Conséquences	82
II.3. Prise en charge clinique	82
III. Influence de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age sur le contrôle postural	84
III.1. Déficit postural	84
III.2. Risque de chute	87
III.3. Rééducation posturale	88
À retenir	91
<u>CHAPITRE III : NEUROPHYSIOLOGIE DES MOUVEMENTS OCULAIRES</u>	92
I. Mouvements oculaires	93
I.1. Différents types de mouvements oculaires	93
I.2. Description des mouvements de saccades	94
I.2.1. La latence	95
I.2.2. La vitesse et la durée	96
I.2.3. Le gain	97
I.3. Rôle des structures corticales dans la neurophysiologie de la saccade : sélection de la cible visuelle et décision d'exécution de la saccade.	98
I.3.1. Cortex pariétal	99
I.3.2. Champ oculomoteur frontal (FEF)	100
I.3.3. Champ oculomoteur supplémentaire (SEF)	100
I.3.4. Cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC)	100
I.4. Neurophysiologie de la saccade : influence des structures sous-corticales	101
I.4.1. Colliculus supérieur (CS)	101
I.4.2. Thalamus	102
I.4.3. Ganglions de la base	102
I.4.4. Cervelet	103
I.4.5. Le générateur de saccade dans le tronc cérébral	104

I.5. Voies finales communes	105
I.6. Mouvements de saccades pendant la lecture	105
À retenir	108
II. Vieillesse et mouvements oculaires	109
II.1. Mouvements de saccades visuellement guidées chez le sujet âgé	109
II.2. Tâche de lecture chez le sujet âgé	110
À retenir	113
III. Impact de la DMLA sur les mouvements oculaires	114
III.1. Réorganisation corticale chez les sujets malvoyants	114
III.2. Performances oculomotrices chez les sujets atteints de DMLA	116
III.2.1. Saccades visuellement guidées	116
III.2.2. Recherche visuelle	116
III.2.3. Tâche de lecture	117
<u>DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES</u>	123
OBJECTIFS DES TRAVAUX	124
MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE	126
I. Participants	127
I.1. Recrutement	127
I.2. Evaluation clinique	127
I.3. Détermination de l'œil dominant	129
I.4. Critères d'inclusion pour les sujets contrôles	130
I.5. Critères d'inclusion pour les sujets atteints de DMLA	130
I.6. Critères de non-inclusion	131
I.7. Ethique	131
II. Système d'enregistrement postural	132
II.1. Plateforme TechnoConcept®	132
II.1.1. Procédure expérimentale	132
II.1.2. Paramètres posturaux analysés	133
II.2. Plateforme Multitest Equilibre Framiral®	134
II.2.1. Procédure expérimentale	134
II.2.2. Paramètres posturaux analysés	134
II.2.3. Programme d'entraînement visuo-postural	137
III. Système d'enregistrement oculomoteur	140
III.1. Procédure expérimentale	141
III.2. Paramètres oculomoteurs analysés	143
IV. Programme d'entraînement visuo-attentionnel : Logiciel Metrisquare®	143
IV.1. Procédure expérimentale	143
IV.2. Paramètres analysés	145
V. Analyse statistique	146
PRÉSENTATION DES TRAVAUX	147
<u>Etude I</u> : <i>Effects of age-related macular degeneration on postural sway</i>	147
I.1. Introduction	148
I.2. Méthode	148

I.3. Résultats	148
I.4. Discussion	149
<u>Etude II</u> : <i>Postural training in age-related macular degeneration subjects: issues and impact</i>	159
II.1. Introduction	159
<u>Etude III</u> : <i>Short postural training affects stability in age-related macular degeneration subjects</i>	164
III.1. Introduction	165
III.2. Méthode	165
III.3. Résultats	166
III.4. Discussion	166
<u>Etude IV</u> : <i>Visual searching in subjects with age-related macular degeneration</i>	191
IV.1. Introduction	192
IV.2. Méthode	192
VI.3. Résultats	192
VI.4. Discussion	193
<u>Etude V</u> : <i>Effect of visual search training on saccades in age-related macular degeneration subjects</i>	203
V.1. Introduction	204
V.2. Méthode	204
V.3. Résultats	204
V.4. Discussion	205
<u>Etude VI</u> : <i>Effect of saccadic movements and visual-attentional training on reading task in age-related macular degeneration subjects</i>	217
VI.1. Introduction	218
VI.2. Méthode	218
VI.3. Résultats	218
VI.4. Discussion	218
<u>TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE</u>	229
I. Contrôle postural	231
I.1. Déficit postural	231
I.1.1. Instabilité posturale accrue des sujets atteints de DMLA	231
I.1.2. Incidence de la condition visuelle	232
I.1.3. Rôle du champ visuel central <i>versus</i> périphérique	233
I.1.4. Rôle de la vision binoculaire <i>versus</i> monoculaire	234

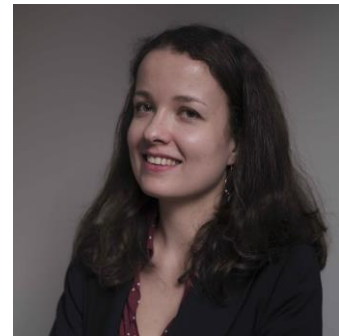
I.1.5. Impact de la sévérité de la maladie sur le contrôle postural	235
I.2. Bénéfice de la rééducation visuo-posturale	236
II. Mouvements oculomoteurs	238
II.1. Performances de saccades visuellement guidées chez les sujets atteints de DMLA	238
II.2. Bénéfice de la rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle sur les performances des saccades	239
II.3. Performances de lecture chez les sujets atteints de DMLA	240
II.4. Bénéfice de la rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle sur le pattern oculomoteur durant une tâche de lecture	241
 LIMITES ET PERSPECTIVES	 242
 <u>CONCLUSIONS</u>	 245
 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 248

CURRICULUM VITAE

Hortense Chatard

Née le 25 mars 1991

chatardhortense@gmail.com



DOCTORANTE EN NEUROSCIENCES COGNITIVES

FORMATION

- 2016/2019 **Doctorante**, ED 566 (Université Paris Sud- Saclay)
Co-direction : Mme Maria Pia Bucci (UMR1141- INSERM),
Dr Saddek Mohand-Said (CHNO des XV-XX)
- 2014/2016 **Master Santé**, Spécialité Recherche en Réadaptation
(Sorbonne Université) - Mention Bien
- 2011/2014 **Double cursus Certificat de Capacité d'Orthoptie** (Université Paris Descartes)
Niveau Licence de Sciences du Vivant (UPMC, Sorbonne Université)
- 2010/2011 L1 Biologie: Université de Nantes
- 2008/2010 PCEM 1 : Université de Nantes

EXPÉRIENCE PROFESSIONNELLE

- 08/2016(Actuel) **Orthoptiste, Responsable de centre (Med-Ophta Paris)**
Consultation adulte et pédiatrique
Gestion administrative et logistique (gestion RH, visibilité du centre, logistique)
- 11/ 2016 (Actuel) **Orthoptiste, Clinique de la vision (75)**
Consultation spécialisée en chirurgie réfractive et segment antérieur
- 02-10/2017 **Orthoptiste, Cabinet Breteuil (75)**
Consultation spécialisée en rétine médicale
- 10/2016-06/2017 **Vacataire INSERM- UMR 1141**, Hôpital Robert Debré
- 07/2014 -09/2016 **Orthoptiste, Responsable du pôle postérieur** chez OPH95 à Osny (95)
ARC-TEC dans l'étude clinique RAINBOW
Consultation spécialisée en rétine médicale, Prise en charge orthoptique
- 02-06/2016 **Stage de recherche INSERM- UMR 1141**, encadré par Mme MP Bucci :
« Etude du contrôle postural chez les sujets atteints de DMLA »
- 2011/2014 Stages d'études : **Hôpital Necker-Enfants Malades** (Service Pr JL.Dufier),
Hôtel-Dieu (Service Pr A.Brézin), **Hôpital Européen Georges Pompidou**
(Service du Dr C.Orssaud) et **Hôpital Vaugirard** (Mission de télé-médecine)

ENSEIGNEMENTS

- 2019 (Actuel) **Formatrice chez Connaissance & Evolution cursus Posturologie-Posturopodie (formation continue)**
- 2020 (À venir) **Formatrice au CADET (formation continue)**
- 2016 (Actuel) **Chargée d'enseignement, Master Sciences de la Vision**
Université Paris Sud-Saclay
- 2017 (Actuel) **Chargée d'enseignement, Licence d'Orthoptie**
Université Paris Descartes
- 2018 (Actuel) **Chargée d'enseignement, Licence d'Orthoptie**
Université de Clermont-Ferrand
- 2018 (Actuel) **Chargée d'enseignement, Licence d'Orthoptie**
Université de Tours/Nantes/Rennes
- 2015 (Actuel) **Prépa Excospup Paris**
Enseignement de biologie et Oral des concours d'entrée des écoles paramédicales

EXPERTISES SCIENTIFIQUES

- Membre du comité de rédaction de la **Revue Francophone d'Orthoptie (RFO)**
- Membre du groupe d'experts de la « **Conférence de Consensus** » de la **Société Française d'Etude et de Recherche en Orthoptie (SFERO)**
- Reviewer pour l'**Investigative Ophthalmology & Visual Science (ARVO journal)**
- **Co-responsable de stage de recherche** (UMR1141, INSERM) de Mlle Eloïse Chesson et de Mlle Georgiana Tolan (orthoptistes étudiantes en M1 Santé, Sorbonne Université, année 2018/2019)

PRIX SCIENTIFIQUES

- **Prix de Poster SILMO Academy 2017**
- **Prix Recherche - Professionnel de Santé SOFPEL 2018**

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES (revues indexées)

- Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, Aussems A, Allieta A, Beydoun T, Salah S, Bucci MP. **Effects of age-related macular degeneration on postural sways**. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017; 11:158.
- Chatard H, Bucci MP. **Postural Training in Age-Related Macular Degeneration Subjects: Issues and Impact**. *Biomed J Sci&Tech Res* 9(3)-2018.
- Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, Bucci MP. **Effect of saccadic movements and visual-attentional training on reading task in age-related macular degeneration subjects**. *J Surg*. 2019. 13: 1239.
- Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, Bucci MP. **Short postural training affects stability in age-related macular degeneration subjects** (en soumission).

- Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, Bucci MP. **Effect of visual-attentional training on saccades in age-related macular degeneration subjects.** *Curr Aging Sci.* 2019 (sous-presses).
- Caldani S, Chatard H, Wiener-Vacher S, Bucci MP. **Visual searching in subjects with age-related macular degeneration.** *Appl Neuropsychol Adult.* 2019 ; 18:1-8.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES (revues à comité de lecture)

- Chatard H. **Impact de la DMLA sur les mouvements oculaires.** *Revue Francophone d'Orthoptie.* 2019 ; 12 : 27-28.
- Chatard H. **Mouvements oculaires au cours du vieillissement.** *Revue Francophone d'Orthoptie.* 2019 ; 12 : 14-16.
- Chatard H. **Colloque scientifique SILMO Academy 2018.** *Revue Francophone d'Orthoptie.* 2019 ; 12 : 4.
- Chatard H. **Rappels théoriques : Strabisme.** *Revue Francophone d'Orthoptie.* 2018 ; 11 : 116-119.
- Chatard H. **Quelles sont les conséquences de l'utilisation excessive des écrans chez l'enfant et le jeune adulte ?** *Revue Francophone d'Orthoptie.* 2017 ; 10 : 129-131.
- Chatard H, **Rappels anatomiques et physiologiques de la vision dans l'action.** *Revue Francophone d'Orthoptie.* 2017 ; 10 :20-23.
- Chatard H, Delfosse G. **La dyspraxie développementale chez l'enfant : quelles perspectives dans sa prise en charge orthoptique neurovisuelle ?** *Revue Francophone d'Orthoptie.* 2016 ; 9(2) :98-103.
- Chatard H, Delfosse G. **Plasticité cérébrale chez l'adulte et la personne âgée : quels enjeux dans la prise en charge ophtalmologique et orthoptique ?** *Revue Francophone d'Orthoptie.* 2015 ; 8 :218-226.

COMMUNICATIONS (résumés publiés à comité de lecture)

- Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, Bucci MP. **The effect on postural training in age-related macular degeneration subjects.** Poster. Congrès de *l'International Society of Posture and Gait Research.* Juin 2019. Edinbourg, Ecosse.
 - Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, Bucci MP. **Impact de la rééducation posturale chez les sujets atteints de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age.** Présentation orale. Congrès de la *Société Française d'Ophtalmologie.* Mai 2019, Paris, France.
 - Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, Bucci MP. **Analyse temporelle des oscillations du centre de pression chez des sujets atteints de DMLA.** Poster. Congrès de la *Société Francophone de Posture et de Locomotion,* Décembre 2018, Amiens, France.
- Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, Bucci MP **Analyse temporelle des oscillations du centre de pression chez les sujets atteints de DMLA.** Poster. Congrès *SILMO Academy.* Septembre 2018, Paris, France.

- Chatard H. **Intérêt des filtres chez l'enfant dyslexique.** Présentation orale au congrès *SILMO Academy*. Septembre 2018, Paris.
- Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, Aussems A, Allieta A, Beydoun T, Salah S, Bucci MP. **Etude du contrôle postural chez les sujets atteints de DMLA.** Poster. Congrès *SILMO Academy*. Septembre 2017, Paris, France.
- Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, Aussems A, Allieta A, Beydoun T, Salah S, Bucci MP. **Etude du contrôle postural chez les sujets atteints de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age.** Présentation orale. Congrès de la *Société Française d'Ophthalmologie*. Mai 2017, Paris, France.

CONFÉRENCES INVITÉES

- Chatard H. **Neurosciences et amblyopie.** Présentation orale au congrès *Hypnose et Neurosciences pratiques en ophtalmologie*. Septembre 2018, Toulon.
- Chatard H. **Importance de l'expérience visuelle et pré-requis aux apprentissages.** Présentation orale au congrès de l'*Association Française d'Orthoptie*. Mai 2018, Paris.
- Chatard H. **Place de la plasticité cérébrale dans la prise en charge orthoptique de l'adulte et du sujet âgé.** Présentation orale au congrès de l'*Association Régionale d'Enseignement et de Pratique Orthoptique*. Mai 2018, Palavas-les-Flots.
- Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, Aussems A, Allieta A, Beydoun T, Salah S, Bucci MP. **Effects of age-related macular degeneration on postural sway.** Présentation orale au congrès *Optometry and Vision Science*. Septembre 2017, Paris.

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1.1. : Schéma d'une coupe longitudinale du globe oculaire. Adapté de la thèse de Merle (2012).

Figure 1.2. : Représentation schématique des différentes couches cellulaires de la rétine. D'après la thèse de Calabrèse (2011).

Figure 1.3. : Répartition des photorécepteurs dans le tissu rétinien. D'après Osterberg (1935).

Figure 1.4. : Corrélation entre le niveau de luminosité et le type de fonction visuelle. D'après Stockman & Sharpe (2006).

Figure 1.5. : Représentation de degré de convergence au niveau de la fovéa (gauche) et au niveau de la rétine périphérique (droite). D'après <http://accs.ens-lyon.fr>.

Figure 1.6. : Cascade biochimique réalisée au cours de la phototransduction. D'après Fain (2010).

Figure 1.7. : Schématisation des réponses des cellules ganglionnaires (centre *ON* et centre *OFF*) en fonction de la région du CR stimulée. D'après De Boeck (2003).

Figure 1.8. : Structure du Corps genouillé latéral (CGL). D'après Purves (2004).

Figure 1.9. : Représentation schématique des couches du cortex visuel. D'après Bui Quoc (2013).

Figure 1.10. : Représentation rétinotopique du cortex visuel primaire. D'après Lebranchu & Péchereau (2018).

Figure 1.11. : Principales voies visuelles. Adapté d'après Goodale (1988).

Figure 1.12. : Schématisation des différentes voies visuelles. D'après Purves (2004).

Figure 1.13. : Représentation des axes de Fick. D'après Péchereau (2018).

Figure 1.14. : Représentation schématique du « champ » d'action des muscles oculomoteurs. D'après Péchereau (2018).

Figure 1.15. : Récapitulatif des modifications rétinienne induites au cours du vieillissement. Adapté d'après Ehrlich (2008).

Figure 1.16.: Classification des différentes atteintes du fond d'œil. D'après Hamada (2006).

Figure 1.17. : Représentation schématique d'une coupe transversale de la macula des différents stades de DMLA. D'après la thèse de Merle (2012).

Figure 1.18. : Clichés d'OCT (A/DMLA atrophique ; B/ DMLA exsudative avec une cicatrice vasculaire ; C/DMLA exsudative avec un néovaisseau choroïdien actif). D'après OCT & Rétine (Zeiss© et Théa©).

Figure 2.1. : Représentation schématique du modèle d'organisation du système postural. D'après Massion (1997).

Figure 2.2. : Localisation du centre de masse (point rouge) dans le polygone de sustentation. D'après El Helou (2011).

Figure 2.3.: Schématisation des stratégies de cheville et de hanche. D'après Amblard (1998).

Figure 2.4. : Représentation schématique de l'oreille humaine. D'après Purves (2005).

Figure 2.5. : Représentation schématique de la polarisation de cellules ciliées vestibulaires (en coupe transversale et en vue du dessus. D'après Purves (2005).

Figure 2.6. : Projection cérébelleuse des faisceaux du système vestibulaire. D'après Purves (2005).

Figure 2.7.: Schématisation du déplacement du CdP après vibrations de 70Hz pendant 5 secondes appliquées sur différents muscles oculomoteurs. D'après Roll (1989).

Figure 3.1.: Figure générique d'une saccade. D'après www.eyebraintopia.com.

Figure 3.2.: Propriétés dynamiques d'une saccade. D'après Leigh & Zee (2015).

Figure 3.3. : Figure générique d'une saccade précise (à gauche), d'une saccade hypométrique (au centre) et d'une saccade hyperométrique (à droite). D'après www.eyebraintopia.com.

Figure 3.4. : Circuits corticaux des mouvements des saccades. D'après Pierrot-Deseilligny (2004).

Figure 3.5. : Schéma, en coupe sagittale du du cortex cérébral et des projections au Colliculus Supérieur (SC). D'après Reilly (2005).

Figure 3.6. : Génération d'une saccade. D'après Bui Quoc (2013).

Figure 3.7. : Mouvements oculaires réalisés durant une tâche de lecture. D'après la thèse de Lions (2014).

Figure 4.1. : Table de correspondance entre les différentes échelles de mesure d'acuité visuelle en vision de loin. D'après le Laboratoire Bayer©.

Figure 4.2.: Spectralis[®]. D'après Heidelberg Engineering©.

Figure 4.3. : Détermination de l'œil dominant par la technique du « hole-in-card ». D'après la thèse de R. Chaumillon (2015).

Figure 4.4. : Plateforme TechnoConcept[®].

Figure 4.5. : Surface du statokinésigramme.

Figure 4.6. : Plateforme de force Multitest Equilibre Framiral[®].

Figure 4.7. : Rôle des différentes entrées sensorielles selon la condition visuelle. D'après Ionescu (2006).

Figure 4.8.: Représentation graphique des paramètres posturaux enregistrés lors d'une analyse temporelle de l'excursion du CdP.

Figure 4.9.: Exemple de cartographie 3D obtenue lors d'une analyse temporelle qualitative du CdP. D'après le logiciel PosturoPro[®] de Framiral.

Figure 4.10.: Programme d'entraînement intitulé « Cercles ». D'après Framiral[®].

Figure 4.11. : Programme d'entraînement intitulé « Simulateur de foule ». D'après Framiral[®].

Figure 4.12.: Eye-tracker eyeBRAIN T2[®].

Figure 4.13.: Tracé d'enregistrement obtenu avec le dispositif eye-tracker eyeBRAIN T2[®].

Figure 4.14.: Paradigme « step ».

Figure 4.15.: Textes de lecture (A/ avant entraînement visuo-attentionnel et saccadique ; B/ après entraînement visuo-attentionnel et saccadique).

Figure 4.16. : Paradigmes visuo-attentionnels : *Cat* (A), *House* (B) et *Space rockets cancellation* (C). D'après Metrisquare[®].

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1.1. : Action et innervation des six muscles oculomoteurs. D'après Péchereau (2018).

Tableau 1.2. : Classification simplifiée de la détermination du stade de DMLA pour chaque œil séparément selon l'*Age-Related Macular Degeneration*. D'après l'AREDS (2001).

Tableau 1.3. : Détermination du score de risque de progression de la DMLA. D'après l'AREDS (2001).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CdM	Centre de Masse
CdP	Centre de Pression
CGLd	Corps Genouillé Latéral Dorsal
CR	Champ Récepteur
CS	Colliculus Supérieur
DLPFC	Cortex PréFrontal Dorsolatéral
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge
EBN	<i>Excitatory Burst Neuron</i>
FEF	<i>Frontal Eye Field</i>
FRPP	Formation Réticulée Paramédiane Pontique
HAS	Haute Autorité de Santé
IBN	<i>Inhibitory Burst Neuron</i>
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
IVT	Injection intra-vitréenne
LLBN	<i>Long-Lead Burst Neuron</i>
MLA	Maculopathie Liée à l'Âge
MST	Aire Temporo-Médiale-Supérieur
MT/V5	Aire Temporale Moyenne
OCT	Tomographie par cohérence optique (<i>Optical Coherence Tomography</i>)

OCT-A	Tomographie par cohérence optique - Angiographie
PEF	<i>Parietal Eye Field</i>
PRL	<i>Preferred Retinal Locus</i>
PRN	Pro-Re-Nata
riMLF	Noyau Interstitiel Rostral du Faisceau Longitudinal Médian
SEF	<i>Supplementary Eye Field</i>
SLBN	<i>Short-Lead Burst Neuron</i>
SNr	Substance Noire Réticulée
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
V1	Aire Visuelle primaire
V2	Aire Visuelle secondaire
V3	Aire Visuelle d'association
V4	Aire Visuelle d'association

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) est la première cause de malvoyance et de cécité légale chez les plus de 50 ans dans les pays développés. Il s'agit d'une atteinte maculaire uni- ou bilatérale caractérisée par la présence de drusen et/ou d'altérations de l'épithélium pigmenté, signes d'une souffrance des photorécepteurs maculaires. Conduire, lire son courrier, marcher sans chuter sont autant de tâches qui deviennent progressivement difficiles, puis impossibles. Le malade perd son autonomie et devient dépendant, avec des conséquences médicales (troubles cardiovasculaires), psychiques (dépression) et économiques (aides à domicile, transports médicaux) majeures. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif de la DMLA, seule une prise en charge rééducative peut aider les malades à préserver leur autonomie. En 2040, 288 millions de sujets dans le monde seront atteints de DMLA, d'où l'urgence d'agir pour réduire la dépendance des malades grâce à des prises en charge novatrices.

Capacité du cerveau à créer, défaire ou réorganiser les réseaux de neurones et les connexions entre ces neurones, la plasticité cérébrale est une notion proposée pour la première fois en 1890 par William James dans Principes de psychologie, même si elle fut ensuite négligée durant près de cinquante ans. Santiago Ramón y Cajal, prix Nobel de médecine en 1906, s'est attaché à théoriser l'idée de plasticité cérébrale puis, tout au long du XXe siècle, le consensus s'articulait autour du fait que certaines zones du cerveau, comme le néocortex, étaient immuables après l'enfance. De nos jours, la communauté scientifique s'accorde à penser que la plasticité cérébrale est présente jusqu'à la sénescence. Si l'on se considère comme la même personne tout au long de notre existence, pourtant durant toute notre vie, les structures cérébrales subissent des changements spectaculaires tant du point de vue fonctionnel que structurel, tant pendant l'enfance qu'à la sénescence, tant physiologiquement que pathologiquement. La plasticité cérébrale est la « clef » de la prise en charge fonctionnelle des sujets atteints de DMLA.

Durant ces travaux, nous avons fait le choix d'étudier spécifiquement le contrôle postural et les mouvements oculaires afin d'essayer d'apporter des réponses aux deux principales restrictions ressenties par les malades : le risque de chute et la difficulté de lecture. Tout d'abord, le maintien de la posture fait intervenir différentes structures corticales et sous-corticales qui intègrent des afférences sensorielles notamment visuelles. La DMLA étant à l'origine d'un déficit visuel, elle engendre des modifications du contrôle postural. De plus, la tâche de lecture nécessite des mouvements oculaires de saccades précis et durables. Du fait du scotome central engendré, les sujets atteints de DMLA présentent des stratégies de lecture spécifiques.

L'originalité de cette thèse est double : premièrement s'intéresser au contrôle postural et aux mouvements oculaires chez les sujets atteints de DMLA, et aux techniques rééducatives possibles ; deuxièmement, distinguer les sujets atteints de DMLA unilatérale de ceux atteints de DMLA bilatérale afin d'essayer de déterminer à quel moment il est préférable de proposer une prise en charge rééducative aux malades. Comme nous allons le détailler dans ce manuscrit, les études déjà existantes sont peu nombreuses, probablement en raison des contraintes expérimentales induites par l'âge et la pathologie des sujets.

Le fil conducteur de ce projet est la volonté d'améliorer la prise en charge rééducative des sujets atteints de DMLA. Nous espérons que les résultats scientifiques de ces recherches constitueront un premier pas vers la validation et le développement de nouveaux outils/technologies qui transformeront le schéma de rééducation des patients, et apporteront aux cliniciens des moyens supplémentaires concrets et efficaces pour réduire le handicap des sujets atteints de DMLA et la dépendance associée.

Ce manuscrit est organisé en deux parties.

La première partie nous permettra d'exposer le cadre théorique de nos recherches en se basant sur les connaissances scientifiques actuelles. Le premier chapitre rappelle la neurophysiologie de l'intégration visuelle puis la physiopathologie de la DMLA. Le second chapitre s'attarde sur les mécanismes du contrôle postural orthostatique via les voies et centres nerveux impliqués dans l'intégration sensorielle, son évolution au cours du vieillissement chez le sujet âgé et l'impact de la DMLA sur celui-ci. Le troisième chapitre s'intéresse spécifiquement aux mouvements de saccades ainsi qu'aux mouvements oculomoteurs durant une tâche de lecture. La neurophysiologie de ces mouvements nous permettra de détailler par la suite son évolution au cours du vieillissement de même que les modifications induites par la DMLA.

La deuxième partie comporte la description et les résultats des différentes études menées durant ces trois années de doctorat. Un premier chapitre nous permettra d'exposer la méthodologie de recherche utilisée comme les critères d'inclusion des sujets, les examens cliniques, les dispositifs expérimentaux (les plateformes de force TechnoConcept® et Framiral®, le mobile d'enregistrement de l'oculomotricité EyeBrain®, et la tablette connectée Métrisquare®), et les protocoles de rééducation. Si les premières études (Etudes I, II et III) ont analysé le contrôle postural chez les

sujets atteints de DMLA et l'impact de la rééducation sur leur stabilité, les secondes études (Etudes IV, V et VI) ont évalué les performances oculomotrices durant des tâches de saccades et de lecture, et l'impact de la rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle sur leur performance.

La discussion générale reprend les différents résultats de nos travaux, expliquant le déficit postural des sujets atteints de DMLA uni- ou bilatérale et les bénéfices de la rééducation visuo-posturale ; de même que l'impact de la DMLA sur le pattern oculomoteur durant des tâches de saccades et de lecture et l'intérêt d'une rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle chez ces malades. Enfin, nous suggérerons des perspectives de recherche pour approfondir ces connaissances.

PREMIÈRE PARTIE

CONTRIBUTIONS THÉORIQUES

CHAPITRE I : NEUROPHYSIOLOGIE DE LA VISION

La « vision » nous transmet en permanence une information sensorielle qualifiée d'essentielle dans les interactions avec l'environnement, et favorisant l'autonomie du sujet. Le système visuel possède une architecture et une physiologie complexes, qui évoluent tout au long de la vie, depuis la naissance jusqu'à la sénescence, tant d'un point de vue anatomique que fonctionnel.

Nous allons décrire dans ce chapitre les différentes étapes de la neurophysiologie du système visuel permettant la perception visuelle consciente, ce qui permettra de comprendre par la suite les modifications induites par la maculopathie nommée DMLA, à l'origine d'un handicap fonctionnel majeur.

I. Neurophysiologie du système visuel : de la saisie de l'information visuelle à son intégration cérébrale, origine de la perception visuelle

I.1. Saisie de l'information visuelle : le rôle de la rétine

I.1.1. Architecture anatomique

Le globe oculaire humain, communément appelé « œil », est composé d'un segment antérieur et d'un segment postérieur (Figure 1.1.). Chaque structure joue un rôle dans le phénomène dynamique qu'est la vision : si certaines sont transparentes afin de permettre le passage du signal lumineux (cornée, humeur aqueuse, cristallin et corps vitré), d'autres favorisent la focalisation de l'image d'un objet (cornée et cristallin) sur les cellules réceptrices (rétine) pour optimiser la transformation du signal lumineux en influx nerveux.

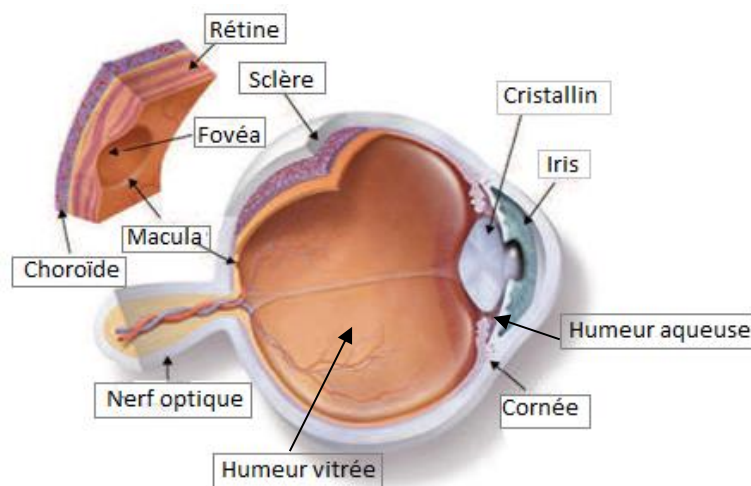


Figure 1.1. : Schéma d'une coupe longitudinale du globe oculaire. Adapté de la thèse de Merle (2012). Le segment antérieur est composé de la cornée, l'humeur aqueuse, l'iris et le cristallin. Le segment postérieur est constitué de l'humeur vitrée, la rétine (dont la macula en son centre), la choroïde, la sclère. L'influx nerveux chemine vers les structures corticales via le nerf optique.

La rétine, prolongement du système nerveux central, est le lieu de la première étape de traitement de l'influx visuel (Behar-Cohen et al. 2009). Il s'agit d'une membrane nerveuse amitotique, d'environ 250 μm d'épaisseur au niveau de la fovéa, qui tapisse toute la face interne de la choroïde pour se terminer en avant par l'*ora serrata* et se prolonger en arrière par le nerf optique (von Hanno et al. 2017). La macula mesure environ 6 mm de diamètre i.e. couvre les 21.5 degrés

centraux du champ visuel, et forme en son centre la dépression fovéale qui correspond aux 3 degrés centraux (Jackson et al. 2002). A noter que le point d'ancrage du nerf optique sur le globe oculaire, nommé papille, est dépourvu de photorécepteur.

La rétine est formée de deux feuillets complémentaires que sont l'épithélium pigmentaire (feuille externe) et la rétine neurosensorielle (feuille interne). Les différents types cellulaires de la rétine neurosensorielle sont : les photorécepteurs (cônes et bâtonnets), les cellules horizontales, les cellules bipolaires, les cellules amacrines puis les cellules ganglionnaires (Figure 1.2.).

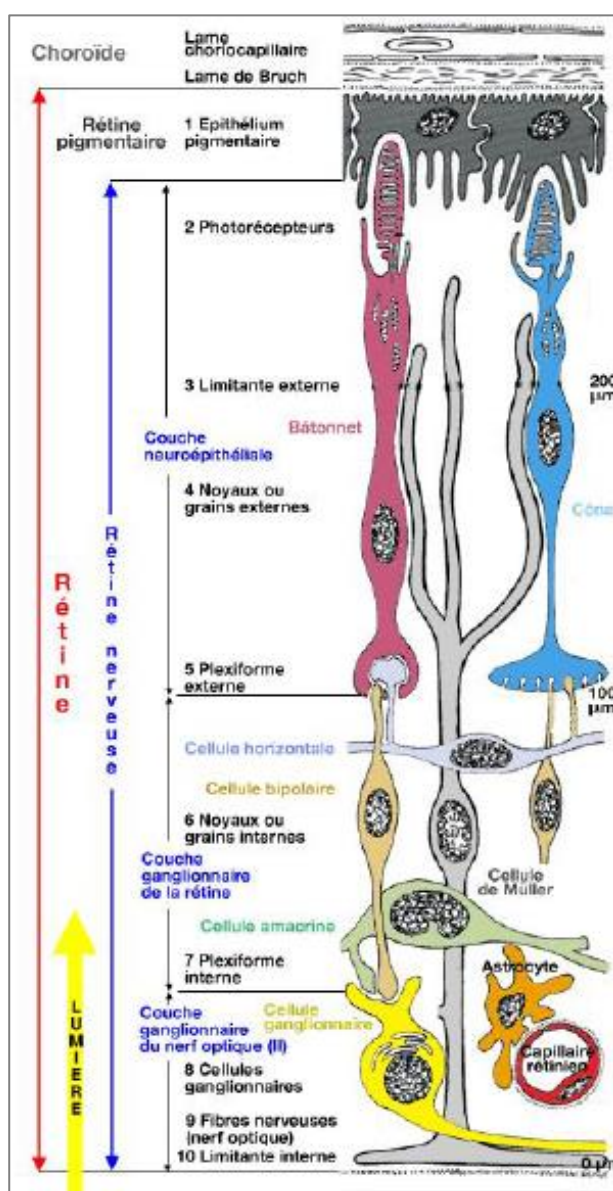


Figure 1.2. : Représentation schématique des différentes couches cellulaires de la rétine. D'après la thèse de Calabrese (2011). De la couche externe à la couche interne : les cellules ganglionnaires, les cellules amacrines, les cellules bipolaires, les cellules horizontales et les photorécepteurs (cônes et bâtonnets). Le signal lumineux traverse toute l'épaisseur rétinienne avant d'atteindre les photorécepteurs.

Le tissu rétinien contient 70% des récepteurs sensoriels de l'organisme soit, pour chaque œil, environ 5 millions de cônes et 120 millions de bâtonnets (Curcio et al. 1990). Les photorécepteurs ont une architecture propre et une répartition inégale sur la rétine formant une mosaïque (Osterberg, 1935) (Figure 1.3.). La concentration des cônes est maximale au niveau de la fovéa (150 000/mm²) puis chute en s'éloignant vers la périphérie (5 000/mm² au-delà de 20° d'excentricité) (Snowden et al. 2012). Cette forte densité permet une perception visuelle fine traduite par une acuité visuelle élevée et une vision des couleurs discriminante (Campbell & Reece, 2007). *A contrario*, la concentration des bâtonnets est nulle au niveau de la fovéa, augmente fortement jusqu'à 15° (160 000/mm²), puis décroît vers la périphérie (Curcio et al. 1987; Hirsh & Curcio, 1989; Curcio et al. 1990).

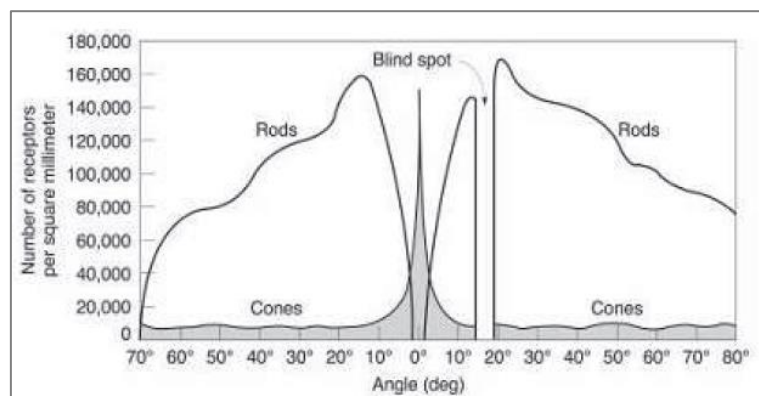


Figure 1.3. : Répartition des photorécepteurs dans le tissu rétinien. D'après Osterberg (1935). Les photorécepteurs ont une répartition inégale sur toute la rétine : les cônes (*Cones*) ont une concentration maximale au niveau de la fovéa puis faible en s'éloignant vers la périphérie, les bâtonnets (*Rods*) sont absents au niveau de la fovéa mais ont une forte concentration au niveau des 15°. La tâche aveugle (*Blind spot*), correspondant à la papille, est dépourvue de photorécepteurs.

Les photorécepteurs sont qualifiés de photosensibles c'est-à-dire que leur activation est dépendante de l'intensité lumineuse. L'activation d'un seul cône requière un fort éclairage (cent photons) tandis qu'un seul bâtonnet sera activé via un unique photon (Baylor et al. 1979). Stockman & Sharpe (2006) ont classifié trois niveaux de luminosité avec pour chacun des conséquences sur la fonction visuelle : photopique ou forte ($> 10^{-3}$ cd/m²), mésopique ou moyenne, et scotopique ou faible ($< 10^{-3}$ cd/m²) (Figure 1.4.).

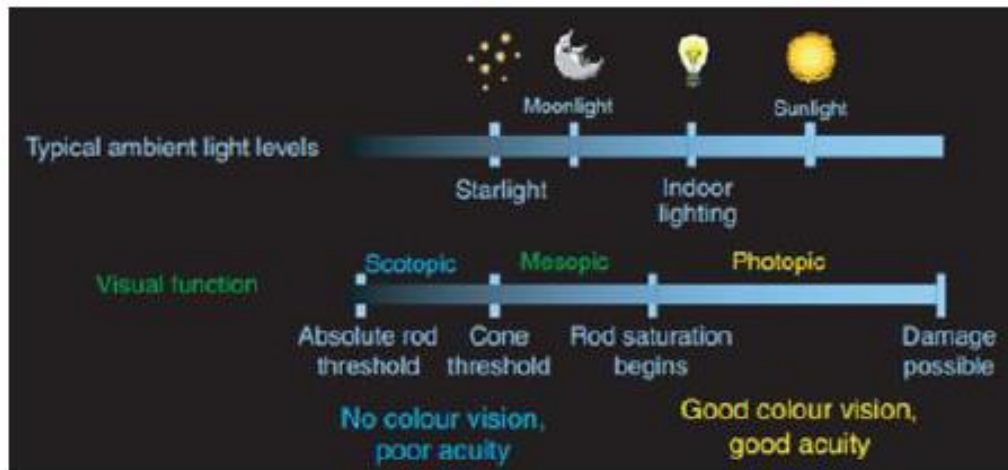


Figure 1.4. : Corrélation entre le niveau de luminosité et le type de fonction visuelle. D'après Stockman & Sharpe (2006). Lors d'un éclairage photopique, les cônes sont activés et les bâtonnets sont saturés : l'acuité visuelle est élevée et la perception des couleurs fine. En condition mésopique, les cônes et les bâtonnets sont activés conjointement. Lors d'un éclairage scotopique, seuls les bâtonnets sont activés: l'acuité visuelle est faible et la vision des couleurs impossible.

Un photorécepteur est composé de trois parties : un segment externe, un noyau et un segment interne. Le segment externe comporte un empilement de disques enchâssés dans la membrane plasmique qui contiennent un photopigment sensible à une longueur d'onde spécifique du spectre visible (390-710 nm). Ce dernier est constitué d'une opsine (protéine transmembranaire de 348 acides aminés) ainsi que du rétinal (dérivé de la vitamine A). Les bâtonnets possèdent une unique opsine ayant un maximum d'absorption à 498 nm. Il existe trois types de cônes (Normann & Guillery, 2002; Dacey, 2005 ; Solomon & Lennie, 2007 ; Carroll, 2008): les cônes L (*long*) présentent un maximum d'absorption à 565 nm (rouge), les cônes M (*middle*) à 535 nm (vert) et les cônes S (*short*) à 420 nm (bleu). Si les cônes permettent une vision chromatique, les bâtonnets donnent lieu à une vision achromatique.

Les fibres du nerf optique (un million de fibres optiques) sont constituées des axones des cellules ganglionnaires. Il existe un degré de convergence entre les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires, qui est non homogène sur l'ensemble de la rétine (Figure 1.5.).

- Au niveau de la fovéa, le degré de convergence est faible : une unique cellule bipolaire relie un cône à une cellule ganglionnaire. Cette architecture permet une vision fine des détails (Curcio et al. 1990).
- En périphérie de la fovéa, le degré de convergence est élevé : plusieurs photorécepteurs font synapses avec une unique cellule bipolaire, puis un ensemble de cellules bipolaires est relié une

seule cellule ganglionnaire (Sterling et al. 1988). Cette architecture est à l'origine d'une faible résolution spatiale (Curcio et al. 1990).

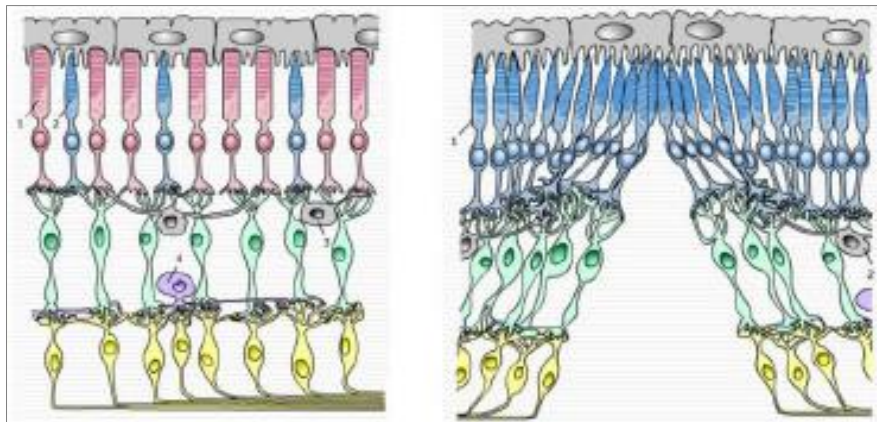


Figure 1.5. : Représentation de degré de convergence au niveau de la fovéa (gauche) et au niveau de la rétine périphérique (droite). D'après <http://acces.ens-lyon.fr>. Au niveau de la rétine périphérique plusieurs photorécepteurs (cônes et bâtonnets) font synapses avec une seule cellule bipolaire, puis un ensemble de cellules bipolaires est relié une seule cellule ganglionnaire. Au niveau de la fovéa, une unique cellule bipolaire relie un cône à une cellule ganglionnaire.

Contre la face externe de la rétine neurosensorielle est apposé l'épithélium pigmentaire. Cette couche cellulaire monostratifiée présente plusieurs fonctions indispensables au fonctionnement rétinien (Salvi et al. 2006):

- *Phagocytose de l'article externe des cônes et des bâtonnets* (de Jong, 2006 ; Kevany & Palczewski, 2010):

La structure de l'article externe des photorécepteurs est constante en raison d'un équilibre entre la phagocytose de la partie distale et la croissance de la partie proximale (Young, 1971; Boesze-Battaglia & Goldberg, 2002). Il est important de noter que le délai de phagocytose n'est pas identique entre un cône et un bâtonnet.

- *Elimination des déchets métaboliques*

Au cours du vieillissement, les produits de dégradation de la phagocytose augmentent et s'accumulent sous forme de granules de lipofuscine (Steinberg, 1985; Delori et al. 2001). Cette augmentation induit une toxicité pour l'épithélium pigmentaire (Strauss, 2005).

- *Transport transépithélial*

Il s'agit d'un transport d'eau, de nutriment et d'ions entre les photorécepteurs et l'espace sous-rétinien i.e. la couche choroïdienne. Le transport d'eau permet l'adhésion entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire, et prévient la formation d'œdème maculaire (Strauss, 2005; Wimmers et al. 2007).

Ces trois fonctions sont assurées grâce aux échanges avec le tissu choroïdien sous-jacent qui est une structure richement vascularisée. La membrane de Bruch, localisée entre l'épithélium pigmentaire et la choroïde, est semi-perméable et favorise les échanges entre ces deux tissus. Un bon équilibre entre la phagocytose et l'élimination des déchets témoigne de l'intégrité du fonctionnement rétinien.

I.1.2.Processus de phototransduction

Le signal lumineux est converti en potentiel gradué au niveau des photorécepteurs, puis en potentiel d'action, qui cheminera vers les structures corticales et sous-corticales, au niveau des cellules ganglionnaires (Kaplan & Bernardete, 2001).

La phototransduction est une cascade biochimique assurée en synergie par les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire qui, en régulant l'activation des canaux ioniques de la membrane du segment externe du photorécepteur, participera à la naissance du potentiel gradué (Figure 1.6.) (Kawamura & Tachibanaki, 2008 ; Lamb & Pugh, 2006). Ce dernier progressera le long des couches rétiniennes.

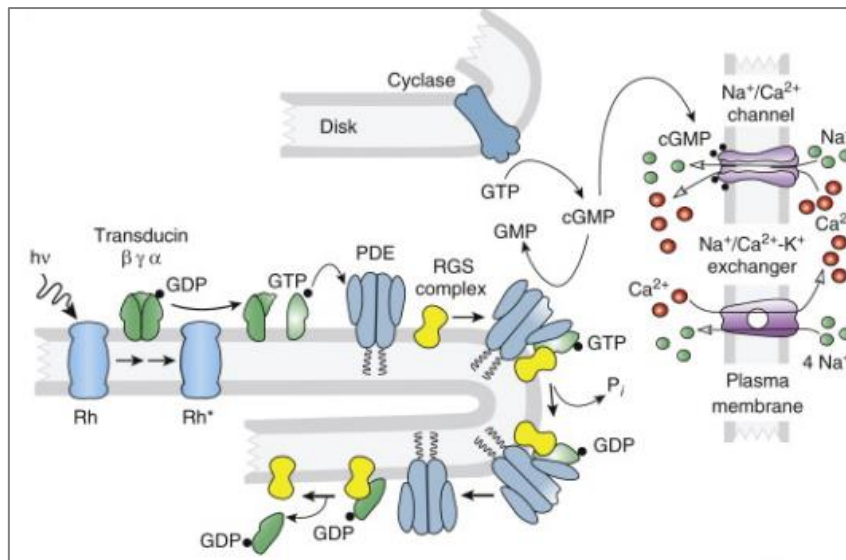


Figure 1.6.: Cascade biochimique réalisée au cours de la phototransduction. D'après Fain (2010). (hv, lumière ; Rh⁺, photopigment de la rhodopsine activé ; GTP, guanosine triphosphate ; GDP, guanosine diphosphate, cGMP, guanosine 3',5'-cyclique monophosphate ; GMP, guanosine monophosphate ; PDE, guanosine nuclidiphosphate ; RK, rhodopsine kinase ; RGS, complexe de trois protéines incluant la RGS9 qui accélère l'hydrolyse du GTP via la sous-unité α -transducine ; P_i : phosphate inorganique).

À partir du milieu du XX^e siècle, le physiologiste S. Kuffler étudia les réponses individuelles des cellules ganglionnaires de la rétine chez le chat en utilisant d'étroits faisceaux lumineux. Ces travaux ont permis de mettre en évidence que chacune des cellules ganglionnaires répond à la stimulation d'une zone spécifique circulaire de la rétine que l'on nomme le champ récepteur (CR) de la cellule (Figure 1.7.). Le CR d'une cellule est composé de deux régions à savoir un centre et un pourtour, qui ont des actions opposées. Il existe deux types de cellule ganglionnaire (en nombre équivalent), les cellules à centre *ON* et les cellules à centre *OFF*. Notons que les CR des cellules ganglionnaires se chevauchent partiellement. Ainsi, chaque point de la rétine est analysé par plusieurs des deux types de cellules ganglionnaires.

Si le centre du CR d'une cellule à centre *ON* est soumis à un fort éclairage, cela engendre un train élevé de potentiel d'action (i.e. réponse *ON*). À l'opposé, si le centre du CR d'une cellule à centre *OFF* est soumis à un fort éclairage, la fréquence de décharge du neurone s'affaiblie, et la cellule n'émettra de réponse qu'en l'absence d'éclairage (i.e. réponse *OFF*).

Le CR d'une cellule correspond à la région de la rétine pour laquelle une variation de l'influx lumineux (stimulus positif ou négatif) engendre une modification du potentiel membranaire du neurone à l'origine d'une réponse de celui-ci.

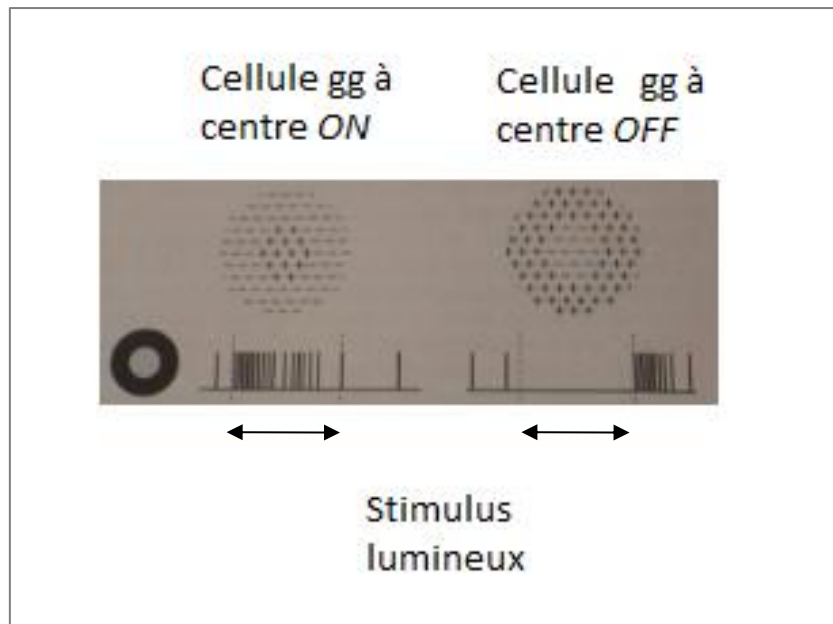


Figure 1.7. : Schématisation des réponses des cellules ganglionnaires (centre *ON* et centre *OFF*) en fonction de la région du CR stimulée. D'après De Boeck (2003). La région centre du CR est fortement éclairée, ce qui induit un train élevé de potentiel d'action pour la cellule ganglionnaire (gg) à centre *ON* et une absence de décharge pour la cellule ganglionnaire à centre *OFF* pendant l'exposition au stimulus lumineux.

I.2. Voie rétino-géniculée-striée

I.2.1. Corps genouillé latéral

Rappelons que le nerf optique est constitué des axones des cellules ganglionnaires. Les deux nerfs optiques, un issu de chaque œil, véhiculent l'influx visuel et se rejoignent au niveau du chiasma optique où a lieu une hémidécussation des fibres nerveuses. Les fibres issues des hémirétines nasales (environ 60%) décussent tandis que celles issues des hémirétines temporales (environ 40%) ont une projection homolatérale (Palmer, 1999; Rachel & Reese, 2009). De plus, les fibres nerveuses issues des hémirétines nasales sont de plus gros diamètre que celles issues des hémirétines temporales, ce qui induit une vitesse de conduction de l'influx visuel plus rapide (Bishop et al. 1953). Au-delà du chiasma, les fibres optiques sont appelées bandelettes optiques.

Par la suite, 80% des axones des cellules ganglionnaires se projettent directement sur le corps genouillé latéral dorsal (CGLd), formant la voie rétino-géniculée-striée responsable de la majeure partie de la perception visuelle consciente.

Le CGLd constitue le premier relais thalamique entre la rétine et le cortex visuel, et présente une structure laminaire en six couches (Figure 1.8.) (Sherman & Guillery, 2006). Chaque couche est reliée à un seul œil : si les fibres optiques issues des hémirétines nasales se projettent sur les couches 1, 4 et 6 du CGLd, les couches 2, 3 et 5 reçoivent celles issues des hémirétines temporales (Snowden et al. 2012). Les couches ventrales 1 et 2 du CGLd (les plus profondes), dites magnocellulaires (M), sont constituées de cellules à large soma qui répondent aux stimuli de faible fréquence spatiale et de haute fréquence temporelle, et recueillent des afférences des bâtonnets (Livingstone et al. 1991). De plus, ces cellules présentent une réponse transitoire, rapide, et s'activent 50 ms après la disparition du signal. Quant à elles, les couches dorsales 3 à 6 du CGLd, dites parvocellulaires (P), sont constituées de petites cellules répondant aux stimuli de haute fréquence spatiale et de faible fréquence temporelle, et reçoivent des afférences sensorielles des cônes (Ahmad & Spear, 1993). Ces cellules s'activent 70 ms après l'apparition du signal, et sont à l'origine d'une réponse phasique et lente. Enfin, entre les différentes couches décrites, se trouvent des neurones intralaminaires : on parle de couches koniocellulaires (K) (Hendry & Reid, 2000 ; Snowden et al. 2012).

En fonction du type d'informations visuelles, les cellules ganglionnaires se projettent sur une des différentes couches du CGLd de type M, P ou K (Leventhal et al. 1985; Rodieck et al. 1985). Il est important de noter que si la vision centrale, permettant une vision « fine », engage principalement des couches parvocellulaires, la vision périphérique fait préférentiellement intervenir les couches magnocellulaires (Livingstone & Hubel, 1987 ; Malpeli et al. 1996 ; Meissirel et al. 1997).

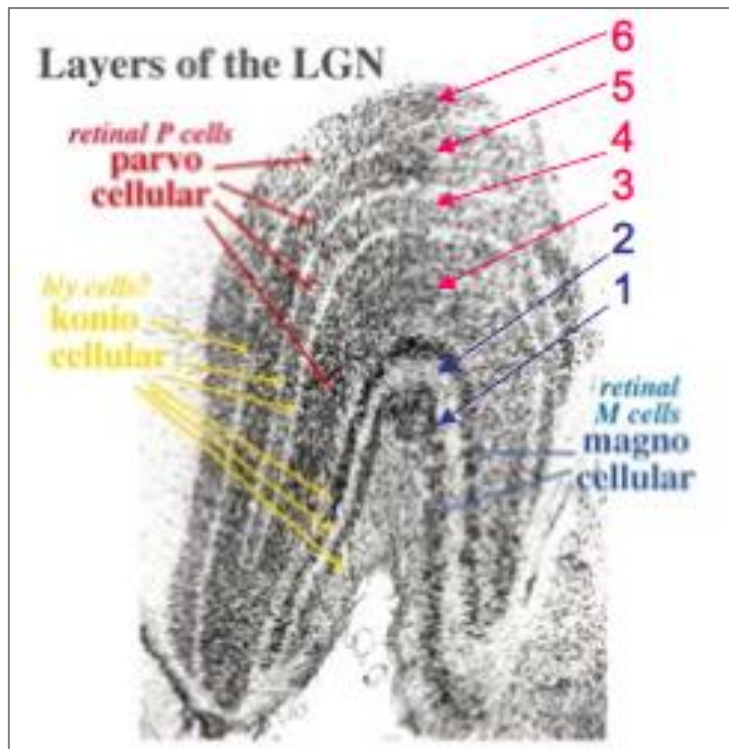


Figure 1.8.: Structure du Corps genouillé latéral (CGL). D'après Purves (2004). Le corps genouillé latéral (LGN) a une structure laminaire : les couches ventrales 1 et 2 qualifiées de magnocellulaires, et les couches dorsales 3 à 6 de parvocellulaires. On note la présence de couches koniocellulaires entre les six couches.

I.2.2. Cortex visuel primaire

Au-delà du CGL, les fibres nerveuses sont appelées radiations optiques et vont se projeter dans le cortex visuel primaire (V1) ou aire 17 de Brodmann, localisé dans le lobe occipital le long de la scissure calcarine. En retour, les différentes couches de V1 vont émettre des connexions neuronales vers le CGL via des interneurons inhibiteurs qui ont pour fonction de moduler l'activité du CGL (O'Connor et al. 2002).

V1 est le siège du traitement de « haut » niveau de l'information visuelle et a une organisation laminaire en six couches (Figure 1.9.). La couche IV reçoit principalement des afférences visuelles, d'où son nom d'aire visuelle primaire (Hubel & Wiesel, 1972). Elle est subdivisée en trois sous-couches (IVA, IVB et IVC), la couche IVC étant elle-même subdivisée en deux autres sous-couches IVC α et IVC β qui reçoivent respectivement des projections des couches magnocellulaires et parvocellulaires du CGLd. Les neurones de la couche K se projettent sur les couches II et III (Hendry & Koshioka, 1994 ; Merigan & Maunsell, 1993).

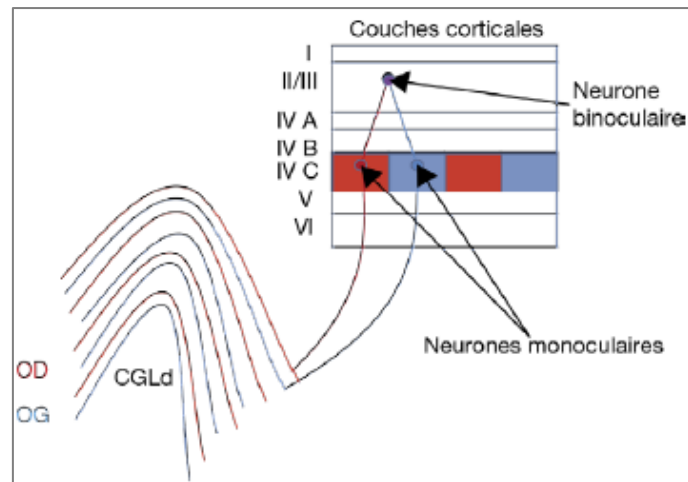


Figure 1.9.: Représentation schématique des couches du cortex visuel. D'après Bui Quoc (2013). Le cortex visuel primaire est composé de six couches. La couche IVC reçoit des afférences du CGLd.

À partir des années 1950, les physiologistes Hubel et Wiesel ont étudié les caractéristiques anatomiques et fonctionnelles des neurones corticaux. Ils ont mis en évidence que les neurones de V1 ont une réponse sélective pour une orientation donnée formant des colonnes d'orientation. De même, les axones provenant du CGLd se projettent alternativement dans les colonnes de dominance oculaire (Hubel & Wiesel, 1974 ; Malach et al. 1993 ; Horton & Adams, 2005). Ainsi, chaque colonne reçoit des informations des deux voies principales M et P.

Les axones des neurones monoculaires du CGLd font synapse avec les neurones monoculaires de la couche IVC de V1, IVC α pour la voie M et IVC β pour la voie P. Ainsi, la ségrégation œil droit/œil gauche est maintenue au niveau de la couche IVC. En revanche, les autres couches de V1 sont composées de neurones binoculaires recevant des afférences des neurones monoculaires gauche et droit de la couche IVC. À noter que 90% des neurones de V1 sont binoculaires.

I.2.3. Aires extra-striées

L'aire visuelle secondaire (V2) possède, comme V1, une organisation en colonne. Cela permet un traitement de l'information visuelle en fonction de différentes composantes que sont la couleur, l'orientation, ou encore la forme.

Les aires visuelles primaire et secondaire présentent une rétinotopie. Chaque portion du champ visuel correspond à un CR des cellules ganglionnaires. L'organisation des neurones de V1 et V2

reproduit la topographie des CR des cellules rétiniennes. Ainsi, la fovéa (3 degrés centraux) est traitée par environ 25% de la surface du cortex strié, et les 30 degrés centraux se projettent sur 83% de cette même surface (Figure 1.10.) (Dow, 1990 ; Horton & Hoyt, 1991 ; Wandell et al. 2007). Ces chiffres illustrent le phénomène d'amplification maculaire.

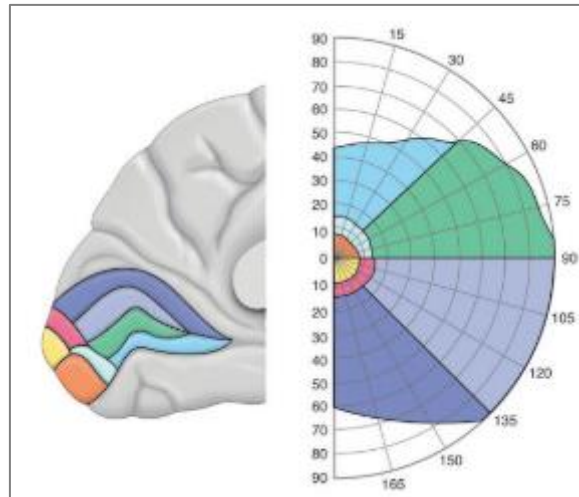


Figure 1.10.: Représentation rétinotopique du cortex visuel primaire. D'après Lebranchu & Péchereau (2018). L'hémichamp visuel perçu correspond à la projection des cellules ganglionnaires au niveau du cortex visuel primaire.

A partir de V2 (aire 18 de Brodman), l'information visuelle est traitée par deux voies distinctes mais complémentaires, qui font intervenir différentes aires visuelles associatives appelées aires extra-striées (Figure 1.11.):

- *Voie dorsale magnocellulaire* (Livingstone & Hubel, 1988)
 Cette voie chemine de V1/V2 jusqu'au cortex pariétal (aires temporo-médiale supérieure (MST) et intra-pariéto-ventrale) via les aires V3 puis MT/V5 (aire temporelle moyenne) (Ungerleider & Desimone, 1986). Cette voie du « Où » s'appuie sur les caractéristiques « extrinsèques » (localisation, orientation, etc) pour assurer un contrôle visuo-moteur c'est-à-dire la localisation des objets dans l'espace ainsi que la perception des mouvements. A noter que le colliculus supérieur et le pulvinar interviennent durant cette étape (Kaas & Lyon, 2007).
- *Voie ventrale parvocellulaire* (Livingstone & Hubel, 1988)
 Celle-ci chemine des aires V1 et V2 via les aires V3 et V4 vers le cortex inféro-temporal. Cette voie du « Quoi » est à l'origine de la perception visuelle consciente et permet la reconnaissance

des objets ainsi que de différentes scènes visuelles en s'appuyant sur des caractéristiques « intrinsèques » comme la couleur, la forme ou la texture (Lê et al. 2002).

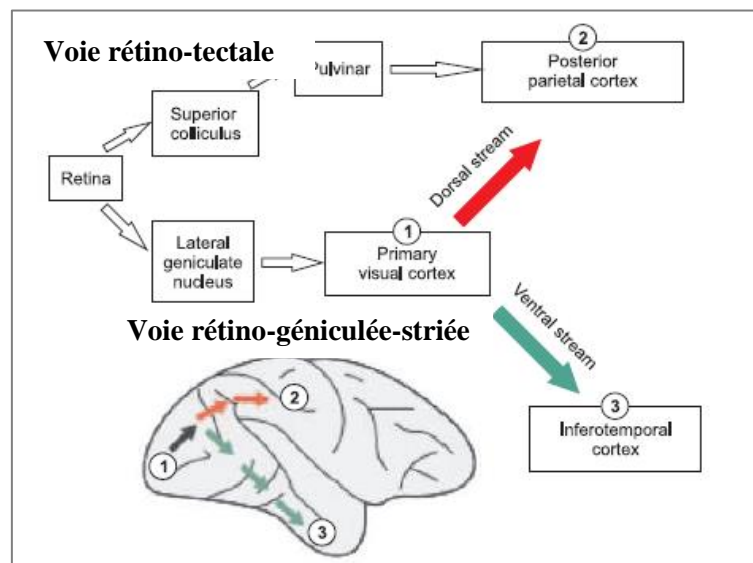


Figure 1.11.: Principales voies visuelles. Adapté de Goodale (1988). Le cortex postéro-pariétal reçoit des afférences de la voie rétinotectale et de la voie dorsale issue de la voie rétinogéniculée-striée. Le cortex inféro-temporal reçoit des afférences uniquement de la voie ventrale issue de la voie rétinogéniculée-striée.

I.3. Autres voies visuelles

Comme mentionné précédemment, 20% des axones des cellules ganglionnaires ne se projettent pas vers le CGLd et empruntent d'autres voies (Figure 1.12.) (Perry & Cowey, 1984).

La *voie rétinotectale* est composée de 10% des axones des bandelettes optiques, qui se dirigent vers le colliculus supérieur puis le pulvinar.

- Le colliculus supérieur intervient dans les processus attentionnels et l'orientation spatiale. Il est composé de deux régions fonctionnelles à savoir une zone superficielle (couches 1 à 3), qui répond à des stimuli seulement visuels en mouvement, et une zone profonde (couches 4 à 7) capable de répondre à de multiples stimuli qu'ils soient visuels, somesthésiques ou auditifs (Wurtz & Goldberg, 1971; Goldberg & Wurtz, 1972 ; Sprague, 1975 ; Sparks, 1978; Edwards, 1980 ; Stein et al. 2009 ; Wurtz et al. 2011). Cette structure cérébrale a un rôle important dans l'oculomotricité.

- Le pulvinar est composé de quatre noyaux (Benevento & Standage, 1983): le pulvinar antérieur (afférences somatosensorielle et pariétale), les noyaux latéral et inférieur (afférences visuelles), et le noyau médial. Les noyaux latéral et médial reçoivent également des afférences pariétales et temporales (Grieve et al. 2000).

La *voie rétino-préteectale* fait intervenir le préteectum. Cette voie permet le réflexe photomoteur qui induit la réduction du diamètre pupillaire (myosis) en cas de forte luminosité.

La *voie rétino-hypothalamique* fait intervenir le noyau suprachiasmatique (structure hypothalamique), qui intervient dans la régulation des rythmes circadiens.

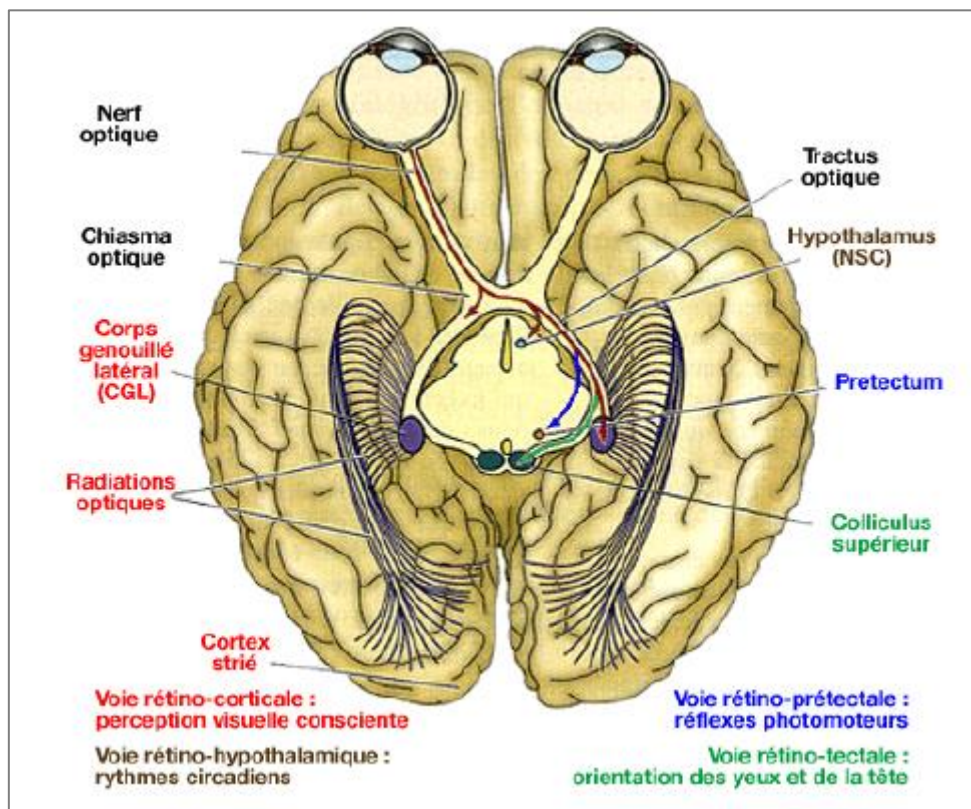


Figure 1.12.: Schématisation des différentes voies visuelles. D'après Purves (2004). La principale voie visuelle est la voie rétino-corticale (rétino-géniculée-striée) qui permet la transmission de l'influx nerveux de la rétine jusqu'au cortex strié via le CGL et les radiations optiques. La voie rétino-tectale assure le transport de l'influx visuel de la rétine jusqu'au colliculus supérieur et le pulvinar. Enfin, les voies rétino-préteectale et rétino-hypothalamiques font respectivement intervenir le préteectum et le noyau supra-chiasmatique.

I.4. Muscles oculomoteurs

La motilité oculomotrice requière l'activation des six muscles oculomoteurs intra-orbitaires et extra-oculaires autour de chaque œil : quatre muscles droits (muscle droit médial, le muscle droit latéral, le muscle droit inférieur et le muscle droit supérieur) et deux muscles obliques (muscle oblique supérieur et le muscle oblique inférieur) (Zeeh et al. 2015). Il s'agit de muscles striés squelettiques spécifiques dont les fibres musculaires sont d'environ 20 μm de diamètre (Hart, 1992).

Chaque muscle oculomoteur permet le maintien du globe oculaire dans l'orbite selon trois axes, nommés axes de Fick, qui représentent les coordonnées de l'espace passant par le centre de rotation de l'œil (Figure 1.13.). L'axe des X correspond au plan horizontal, l'axe des Z au plan vertical et l'axe des Y au plan antéropostérieur. Tout mouvement autour de ces axes permet, respectivement, un mouvement vertical (élévation ou abaissement), horizontal (adduction ou abduction) et torsionel (intorsion ou extorsion).

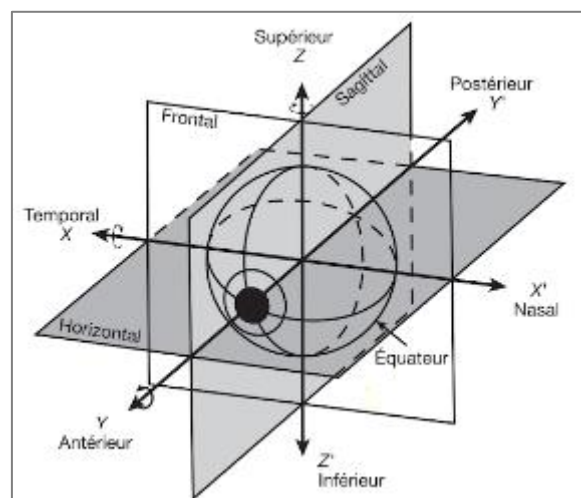


Figure 1.13. : Représentation des axes de Fick. D'après Péchereau (2018). L'axe des X correspond au plan horizontal, l'axe des Z au plan vertical et l'axe des Y au plan antéropostérieur.

L'analyse clinique de la motilité oculaire met en évidence le champ d'action de chaque muscle oculomoteur i.e. le sens où le muscle sain exerce sa force maximale (Figure 1.14.).

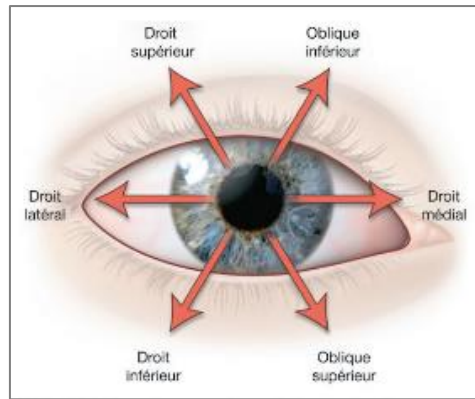


Figure 1.14.: Représentation schématique du « champ » d'action des muscles oculomoteurs. D'après Péchereau (2018).

Deux principales lois permettent de comprendre la physiologie des muscles oculomoteurs. La loi de Hering stipule que, dans tout mouvement binoculaire, l'influx nerveux est envoyé en quantité égale aux muscles synergiques. D'après la loi de Sherrington (principe d'innervation réciproque), lorsqu'un muscle se contracte, son muscle antagoniste se relâche.

Les muscles oculomoteurs sont innervés par trois paires de nerfs crâniens. Tandis que le noyau du nerf abducens (VI) innerve le muscle droit latéral, le noyau du nerf trochléaire (IV) innerve le muscle oblique supérieur. La troisième paire de nerf crânien nommée nerf oculomoteur commun (III) est composée, d'une branche supérieure innervant le muscle droit supérieur, et d'une branche inférieure innervant le muscle droit médial, le muscle droit inférieur et le muscle oblique inférieur.

Les données physiologiques des muscles oculomoteurs sont synthétisées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1.1).

MUSCLE OCULOMOTEUR	ACTIONS	INNERVATION	VASCULARISATION
Muscle droit latéral	Abducteur	Nerf abducens (VI)	Artère lacrymale
Muscle droit médial	Adducteur	Nerf oculomoteur commun (III)	Artère musculaire Artère ophtalmique
Muscle droit supérieur	Elévateur		Artère ophtalmique
	Intorteur		Artère lacrymale
Muscle droit inférieur	Adducteur	Nerf oculomoteur commun (III)	Artère musculaire inférieure
	Abaisseur		
Muscle oblique inférieur	Extorteur	Nerf trochléaire (IV)	Artères ciliaires
	Elévateur		
Muscle oblique supérieur	Abducteur	Nerf trochléaire (IV)	Artérioles issues de l'artère sus-orbitaire et l'artère ethmoïdale postérieure
	Intorteur		
	Abaisseur		

Tableau 1.1.: Action et innervation des six muscles oculomoteurs. D'après Pêchereau (2018).

À RETENIR

- La rétine contient les capteurs sensoriels de la vision : les photorécepteurs (cônes et bâtonnets).
- Le champ récepteur des cellules ganglionnaires est à l'origine d'un traitement spécifique de l'influx visuel.
- La majorité des axones des cellules ganglionnaires (80%) font synapses au niveau du corps genouillé latéral dorsal (CGLd) pour se projeter dans le cortex visuel primaire.
- Du CGLd naissent deux voies distinctes et complémentaires dans le traitement de l'information visuelle : la voie magnocellulaire et la voie parvocellulaire.

II. Dégénérescence maculaire liée à l'âge

II.1. Epidémiologie de la DMLA

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge, nommée DMLA, fut décrite dès 1874 comme une « *symmetrical central chorio-retinal disease occurring in senile persons* » (Lambert et al. 2016). Il s'agit de la première cause de malvoyance et de cécité légale chez les sujets âgés de plus de cinquante ans dans les pays développés (Kocur & Resnikoff 2002 ; Evans et al. 2004 ; Augood et al. 2006).

Les données de la littérature concernant la prévalence de la DMLA sont variables, probablement en raison de la méthodologie clinique utilisée et des atteintes anatomiques considérées. Selon l'étude européenne *The European Eye Study* (EUREYE) menée sur 5040 participants, 3.3% de la population âgée de 65 ans ou plus sont atteints d'une DMLA, et 1.4% d'une DMLA bilatérale (Augood et al. 2006). L'étude française ALIENOR menée sur 963 participants met en évidence une augmentation de la prévalence de la DMLA avec l'âge : si 3.5% des hommes et 1.8% des femmes âgés entre 73 et 79 ans sont atteints par la maladie, la DMLA affecte respectivement 6.8% et 10.4% des sujets âgés de plus de 80 ans (Delcourt et al. 2010). VanNetw Kirk et collaborateurs (2000) ont mis en évidence dans une population âgée de 60.2 ans, une prévalence de 15.1 % pour le stade précoce de DMLA et 0.68% pour le stade avancé (néovascularisation ou atrophie).

D'autres études ont également été menées chez des populations non-caucasiennes. Kawasaki et collaborateurs (2010) ont rapporté une prévalence de DMLA sévère identique chez les sujets asiatiques et les sujets caucasiens. En revanche, la DMLA de stade sévère est moins fréquente chez les sujets hispano-américains que chez les sujets caucasiens (Bressler et al. 2008). De même, les sujets mélanodermes sont nettement moins atteints par la DMLA que les sujets caucasiens (Friedman et al. 1999 ; VanderBeek et al. 2011).

En 2040, on estime à 288 millions le nombre de malades dans le monde (Wong et al. 2014).

II.2. Physiopathologie de la DMLA

II.2.1. Caractéristiques anatomiques et formes cliniques

La DMLA est une atteinte maculaire, uni- ou bilatérale, caractérisée par la présence de drusen et/ou d'altérations de l'épithélium pigmentaire, qui peut se compliquer de l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne ou d'une atrophie, avec ou sans épargne de l'aire fovéale (Gehrs et al. 2006 ; Leveziel et al. 2009). Si ces modifications anatomiques sont responsables de l'apparition progressive d'une baisse de l'acuité visuelle et d'une perturbation du champ visuel (scotome central), la vision périphérique reste conservée même dans les formes les plus sévères.

En clinique, la détermination du stade de DMLA s'effectue pour chaque œil séparément, via la classification de l'*Age-Related Macular Degeneration* (AREDS, 2001) (Tableau 1.2.). Pour un même sujet, le stade de DMLA peut être asymétrique entre les deux yeux.

STADE	DÉNOMINATION	CARACTÉRISTIQUES ANATOMIQUES
1	Absence de DMLA	<ul style="list-style-type: none">• Absence de drusen• OU Quelques petits drusen (diamètre < 63µm)
2	MLA	<ul style="list-style-type: none">• Nombreux petits drusen (diamètre < 63µm)• OU Quelques drusen (63µm < diamètre < 125µm)• OU Altération de l'épithélium pigmentaire
3	DMLA modérée	<ul style="list-style-type: none">• Multiples drusen (diamètre < 63µm) et un gros drusen (diamètre > 125 µm)• OU Atrophie excluant la fovéola
4	DMLA sévère	<ul style="list-style-type: none">• Néovascularisation choroïdienne• OU Atrophie incluant la fovéola

Tableau 1.2. : Classification simplifiée de la détermination du stade de DMLA pour chaque œil séparément selon l'*Age-Related Macular Degeneration*. D'après AREDS (2001).

Il est également possible d'établir une estimation de risque de progression des lésions anatomiques vers une DMLA de stade avancé grâce au calcul d'un score de 0 à 4 (AREDS, 2005) (Tableau 1.3.). Cette échelle fut validée par Liew et collaborateurs (2016). Sur cinq ans, le risque de développer une DMLA de stade avancé est de 0.5 % (pour un score de 0), 3% (pour un score de 1), 12% (pour un score de 2), 25% (pour un score de 3) ou 50% (pour un score de 4). Le score final correspond à

l'addition du score de chacun des deux yeux. Cette étape d'estimation du risque est importante tant pour le suivi des patients avec une DMLA connue que pour identifier les patients dits « à risque » lors de consultations de dépistage.

SCORE (par œil)	CARACTÉRISTIQUES ANATOMIQUES
0	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de drusen $\geq 125 \mu\text{m}$ et d'anomalies pigmentaires bilatérales
1	<ul style="list-style-type: none"> • Drusen $\geq 125 \mu\text{m}$ • <i>OU</i> Anomalies pigmentaires sur un seul œil
2	<ul style="list-style-type: none"> • Drusen $\geq 125 \mu\text{m}$ <i>ET</i> Anomalies pigmentaires sur un seul œil • <i>OU</i> DMLA de stade avancé sur un seul œil

Tableau 1.3. : Détermination du score de risque de progression de la DMLA. D'après AREDS (2001).

Pour rappel, au cours du vieillissement, on note un certain nombre de modifications rétiniennes (Figure 1.15.). On remarque entre autre une accumulation de lipofuscine au niveau de l'épithélium pigmentaire, une diminution d'environ 30% des bâtonnets au niveau de la rétine périphérique et une réduction de 20% du flux vasculaire choroïdien. L'ensemble de ces modifications est à l'origine d'un accroissement du stress oxydatif favorisant les réactions inflammatoires (Lutty et al. 1999 ; Grunwald et al. 2005).

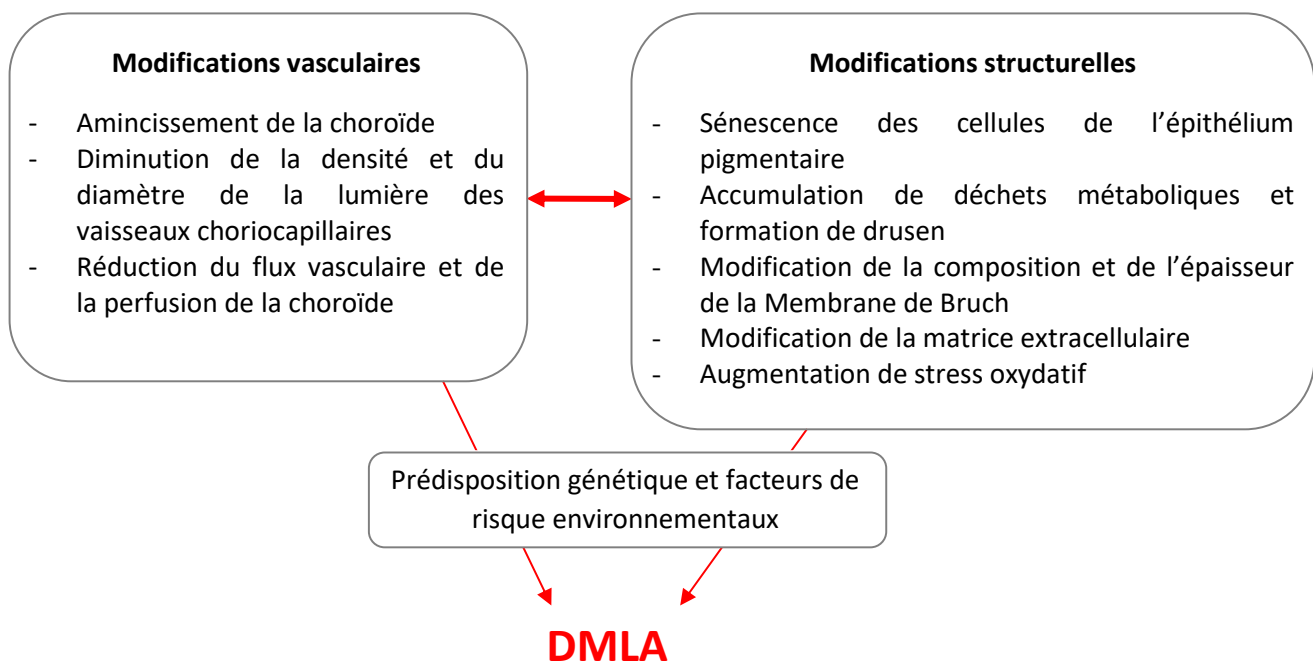


Figure 1.15.: Récapitulatif des modifications rétinienne induites au cours du vieillissement. Adapté d'après Ehrlich (2008).

II.2.1.1. Stade précoce : MLA

La maculopathie liée à l'âge (MLA) est le stade précoce de la maladie, le plus souvent asymptomatique. Elle se caractérise par la présence de drusen et/ou d'altérations de l'épithélium pigmentaire.

Le terme de « drusen » fut utilisé pour la première fois en 1955 par Donders pour décrire un nouveau type de lésion maculaire (Tomi & Marin, 2014). Il existe différents types de drusen qui se distinguent en fonction de leur nombre, leur taille, leur forme, leur localisation et leur aspect (Figure 1.16.). Les drusen correspondent à des dépôts de « matériel » (dépôts lipidiques et déchets métaboliques) qui s'accumulent entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire (Rapantzikos et al. 2003 ; Bartlett & Eperjesi, 2007). Ils sont visibles, sous l'aspect de dépôts jaunâtres, à l'examen du fond de l'œil.

Les *hard drusen* sont de petite taille (50-60 μm), localisés dans la région maculaire, et parfois le long de l'arcade vasculaire. Ils sont souvent associés à un amincissement de l'épithélium pigmenté sus-jacent. À l'angiographie, ces drusen sont hyperfluorescents, bien visibles dès les temps précoces, de

forme ronde, et à contour net. La présence seule de ces drusen ne témoigne en rien d'un risque accru de développer une DMLA atrophique ou exsudative (Kanagasingam et al. 2014).

Les *soft drusen* ont une taille supérieure à 60 μm . Ils sont hyperfluorescents à l'examen d'angiographie, au contour mal défini et présentent une tendance à la confluence. La présence de ce type de drusen est un facteur de risque élevé pour le développement d'une DMLA de stade avancé (Bressler et al. 1988).

À noter que les *hard drusen* peuvent être associés à des *soft drusen* : on parle alors de *mixt drusen* (Tomi & Marin, 2014).

Les *cuticular drusen* furent décrit en 1977 par Gass, et appartiennent aux *hard drusen* (Gass, 1977). Ils ont un aspect en « tête d'épingle », sont nombreux et de forme nodulaire. À l'angiographie, ces drusen présentent une hyperfluorescence précoce qui s'estompe au temps tardif. Les *cuticular drusen* peuvent se retrouver chez les jeunes adultes, et s'associer au fil du temps, à des *soft drusen*. En 1985, Gass et collaborateurs considéraient que la présence de *cuticular drusen* était de meilleur pronostic visuel que les autres types de drusen (Gass et al. 1985). Cette affirmation est aujourd'hui remise en cause (Balaratnasingam et al. 2018).

Enfin, les *reticular pseudodrusen* sont des *soft drusen* de grande taille (125-250 μm) (Arnold et al. 1995). À l'examen du fond d'œil, ils sont préférentiellement localisés au-dessus de la macula, puis se dilatent de manière circonférentielle vers le bas, et au-delà de l'aire maculaire. D'après Zweifel et collaborateurs (2010), ces drusen sont localisés entre l'épithélium pigmenté et le segment interne de l'ellipsoïde (i.e. la jonction entre les segments interne et externe des photorécepteurs). Ce type de drusen est peu visible à l'angiographie (Tomi & Marin, 2014). Leur présence est un facteur de risque élevé pour le développement d'une DMLA exsudative (Cohen et al. 2007).

La détection précoce des signes de MLA est un enjeu majeur dans la prévention de la DMLA pour identifier les patients « à risque » qui devront bénéficier d'un suivi régulier et spécifique (Wang et al. 2019). Selon Davis et collaborateurs (2005), une personne sur deux présentant des drusen confluents au fond d'œil, sera atteinte d'une DMLA atrophique ou exsudative dans les cinq années qui suivent.

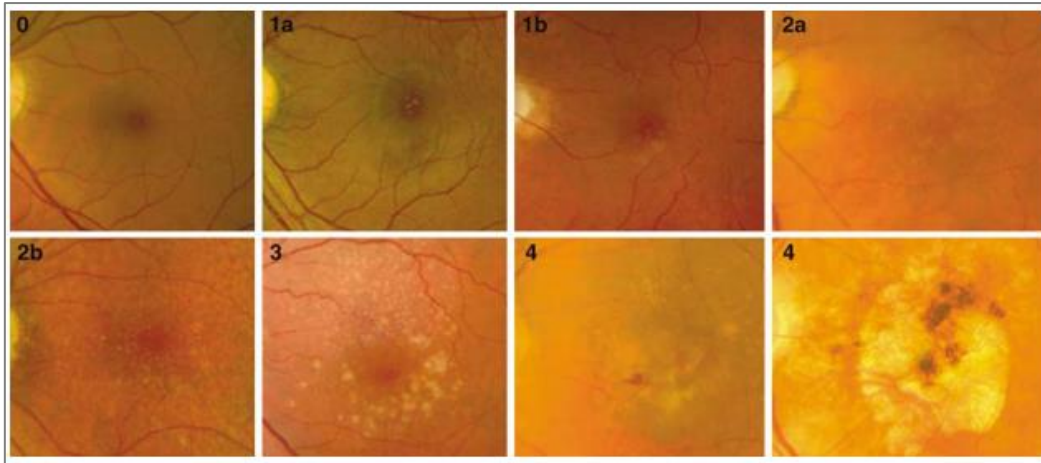


Figure 1.16.: Classification des différentes atteintes du fond d'œil. D'après Hamada (2006). (0 absence de DMLA ; 1a *soft drusen* ($\geq 63 \mu\text{m}$); 1b irrégularités de l'épithélium pigmenté; 2a *reticular pseudodrusen* ($\geq 125 \mu\text{m}$) ; 2b *soft drusen* ($\geq 63 \mu\text{m}$) et irrégularités de l'épithélium pigmenté ; 3 *reticular pseudodrusen* ($\geq 125 \mu\text{m}$) et irrégularités de l'épithélium pigmenté ; 4 DMLA atrophique ou néovasculaire)

II.2.1.2. Stade avancé : DMLA atrophique

La DMLA atrophique, communément appelée « DMLA sèche », se caractérise par des zones délimitées ($\geq 175 \mu\text{m}$) de dépigmentation ou d'absence de l'épithélium pigmenté (Baumann et al. 2010) (Figure 1.17.). Son évolution est lente et se mesure sur plusieurs années. Il est important de noter que la fovéa peut être épargnée jusqu'à un stade tardif de la DMLA (Kanagasingam et al. 2014).

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif de la DMLA atrophique (Schmitz-Valckenberg et al. 2008; Schmitz-Valckenberg et al. 2009 ; Meleth et al. 2011 ; Lim et al. 2012).

II.2.1.3. Stade avancé : DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne

La DMLA exsudative, couramment appelée « DMLA humide », se caractérise par la prolifération d'une néovascularisation choroïdienne. Cette dernière peut engendrer l'apparition d'un décollement séreux rétinien, d'un décollement de l'épithélium pigmentaire, d'œdème intra-rétinien ou d'hémorragies. Il existe trois types de néovaisseaux : les néovaisseaux occultes ou sous-épithéliaux (type 1), les néovaisseaux visibles ou pré-épithéliaux (type 2) et les anastomoses chorio-rétiniennes (type 3). En l'absence de traitement ces néovaisseaux prolifèrent, le plus souvent rapidement, et sont à l'origine d'une baisse majeure de l'acuité visuelle (Hamada et al. 2006 ;

Kokotas et al. 2011). La détermination du type de néovaisseaux (type 1, 2 ou 3) se fait grâce à l'OCT et/ou l'angiographie.

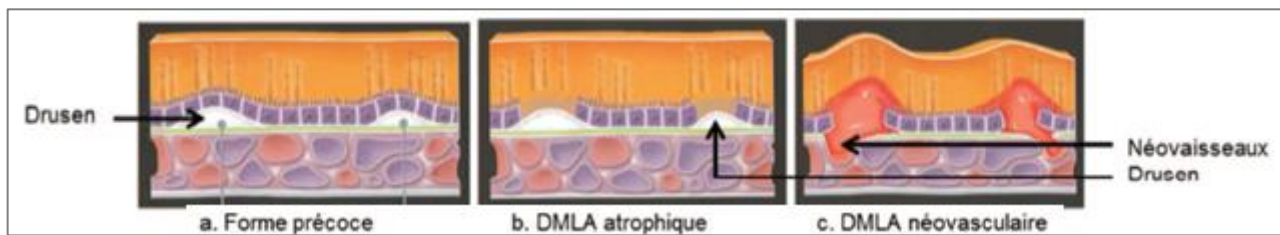


Figure 1.17. : Représentation schématique d'une coupe transversale de la macula des différents stades de DMLA. D'après la thèse de Merle (2012).

II.2.2. Facteurs de risque de la DMLA

La DMLA est une pathologie multifactorielle et polygénique, associée à trois principaux facteurs de risque : le vieillissement, l'hérédité et le tabagisme (Jager et al. 2008 ; Lim et al. 2012).

II.2.2.1. Vieillessement

Le vieillissement est le premier facteur de risque pour le développement de la DMLA (comme décrit chapitre I, II.1.) (Blumenkranz et al. 1986; Klein et al. 1997; AREDS, 2000; Klein et al. 2002; Tomany et al. 2003; Buch et al. 2005; Miyazaki et al. 2005; Klein et al. 2007; Wang et al. 2007; Rein et al. 2009; Choudhury et al. 2011; Erke et al. 2012; Owen et al. 2012; Woo et al. 2015).

II.2.2.2. Héritéité

Depuis de nombreuses années, des chercheurs ont observé une augmentation significative (multiplié par quatre) du risque de développer une DMLA sévère en cas d'antécédents familiaux et notamment d'antécédents de DMLA exsudative (Smith & Mitchell, 1998). Cette probabilité pourrait même atteindre 27.8 (Shahid et al. 2012). Plusieurs marqueurs génétiques ont été mis en évidence comme favorisant la survenue d'une DMLA.

Le gène *ABCA4* appartient à la famille *ABC1* (Allikmets et al. 1997b). Il s'agit d'un marqueur spécifique des photorécepteurs qui intervient dans le transport transmembranaire (Beharry et al. 2004). La non-fonctionnalité du gène *ABCA4* favorise l'accumulation de lipofuscine et perturbe le métabolisme du cholestérol dans le tissu rétinien (Sparrow et al. 1999 ; Lakkaraju et al. 2007). Cette

mutation est retrouvée dans différents types de rétinopathies (Maladie de Stargardt, Rétinopathie Pigmentaire, Dystrophie des cônes, etc.) (Allikmets et al. 1997b ; Martinez-Mir et al. 1998 ; Maugeri et al. 2000).

Le polymorphisme *Y409H* du gène du CFH (gène du facteur H du complément) est localisé sur le chromosome 1. Les sujets homozygotes CC présentent un risque multiplié par cinq de développer une DMLA, en comparaison avec les sujets homozygotes TT (Babanejad et al. 2015 ; Garcia et al. 2015 ; Wong et al. 2015). Le gène du CFH intervient physiologiquement dans la boucle de régulation de l'immunité du tissu rétinien (Edwards et al. 2005 ; Haines et al. 2005). La présence de drusen dans les formes précoces de DMLA entraîne ainsi une inflammation dite « stérile » i.e. sans infection (Doyle et al. 2012 ; Campbell & Doyle, 2013). D'autres polymorphismes génétiques impliqués dans la voie du complément sont associés à la DMLA : facteur B du complément (CFB) (Thakkestian et al. 2012; Mantel et al. 2014), C2 (Wu et al. 2013), C3 (Rodriguez de Cordoba et al. 2004), facteur I du complément (CFI) (Fagerness et al. 2009). On estime que 40-50% du risque de développer une DMLA peut être attribué à une mutation du CFH (Edwards et al. 2005 ; Klein et al. 2005).

De même, certaines mutations des gènes *ARMS2* et *HTRA1* localisés sur le chromosome 10 entraînent une multiplication du risque par deux en cas d'hétérozygotie, et par 8-10 en cas d'homozygotie (Klein et al. 2013 ; Yang et al. 2006). Le gène *ARMS2* s'exprime dans la mitochondrie des photorécepteurs. Une diminution de la taille et du nombre de mitochondrie est couramment retrouvée chez les sujets avec DMLA (Lambert et al. 2016).

II.2.2.3. Tabagisme

Le tabagisme augmente de deux à trois fois le risque de développer tout type de DMLA (Evans et al. 2005 ; Thornton et al. 2005), mais particulièrement une DMLA exsudative (Vingerling et al. 1995a; Vingerling et al. 1995b; Smith et al. 1996; Delcourt et al. 1998; AREDS 2005; Thornton et al. 2005; Pons & Marin-Castano, 2011 ; Woo et al. 2015). De plus, le nombre de cigarettes fumées et d'années de tabagisme est directement corrélé au risque de développer une DMLA sévère (Thornton et al. 2005 ; Khan et al. 2006; Chang et al. 2008).

L'impact de l'arrêt du tabagisme sur la DMLA est cependant controversé. Si certains auteurs mettent en évidence une persistance du risque (Thornton et al. 2005), d'autres chercheurs n'ont

pas trouvé d'augmentation significative du risque de développer une DMLA chez des anciens fumeurs en comparaison avec des sujets non-fumeurs (Klein et al. 2002). De même, l'impact du tabagisme passif sur le risque de développer une DMLA est méconnu. Pons & Marin-Castano (2011) s'accordent à penser que les fumeurs passifs présentent un risque plus élevé que les non-fumeurs.

Le mécanisme d'action du tabac sur la physiopathologie de la DMLA est peu connu. Suner et collaborateurs (2004) ont mis en évidence, chez le modèle de la souris, que l'administration de nicotine augmente la sévérité des néovaisseaux choroïdiens. Chez l'Homme, le tabac entraînerait une réduction de la vascularisation choroïdienne (Solberg et al. 1998 ; Luty et al. 1999 ; Ciulla et al. 2001) ce qui favoriserait la dégénérescence maculaire. Enfin, les fumeurs présenteraient une diminution du taux du facteur H du complément dans le plasma (Kew et al. 1985 ; Esparza-Gordillo et al. 2004).

Il est important de garder à l'esprit qu'un même sujet peut présenter plusieurs facteurs de risque ce qui majore son propre risque. Jabbarpoor Bonyadi et collaborateurs (2017) ont réalisé une méta-analyse visant à étudier l'impact de la combinaison tabac et mutation du gène *ARMS2* sur le risque de développer une DMLA. Un total de 1982 sujets atteints de DMLA et 1797 sujets contrôles ont été inclus dans cette analyse. Les auteurs ont mis en évidence un effet synergique entre ces deux facteurs et suggèrent une voie commune dans la pathogenèse de la DMLA qui pourrait être la voie du système du complément.

II.2.2.4. Autres facteurs

D'autres facteurs de risque sont mentionnés dans la littérature sans qu'ils fassent consensus.

Selon Miyazaki et collaborateurs (2005), les hommes seraient plus atteints que les femmes de DMLA sévère. Cette incidence du genre est cependant réfutée par de nombreux auteurs (AREDS, 2000 ; Frank et al. 2000 ; Chakravarthy et al. 2010 ; Erke et al. 2012 ; Owen et al. 2012). De plus, l'hypertension artérielle augmenterait le risque de développer une DMLA (Sperduto & Hiller, 1986 ; Klein et al. 2003 ; Churchill et al. 2006 ; Bartlett & Eperjesi, 2007 ; Bhuachalla et al. 2018). Enfin, l'exposition à la lumière du soleil (UV) pourrait être un facteur de risque dans la DMLA, facteur qui peut considérablement s'estomper grâce au port régulier de lunettes de soleil adaptées (Taylor et al. 1992 ; The Eye Disease Case-Control Study Group, 1992 ; Mitchell et al. 1998 ; AREDS, 2000 ;

Fletcher et al. 2008 ; Schick et al. 2015). D'autres études seront nécessaires pour affiner ces connaissances.

II.2.3. Diagnostic et suivi

Comme nous l'avons déjà précisé, la détermination du stade de DMLA s'effectue séparément pour chaque œil à partir de la classification de l'*Age-Related Eye Disease Study* (AREDS, 2001). En clinique, plusieurs techniques d'imagerie sont à la disposition des praticiens.

- La rétinographie

Cette technique sans contact et non invasive permet de réaliser des clichés de la rétine, dans le but de détecter la présence de drusen, et notamment de *soft drusen*, les altérations de l'épithélium pigmentaire ainsi que les plages d'atrophie (Sbeh et al. 2001 ; Scholl et al. 2003 ; Smith et al. 2003 ; Köse et al. 2008).

- L'autofluorescence

L'imagerie par autofluorescence, sans contact et non invasive, est basée sur la détection de la lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire. Grâce à une vive lumière, les molécules de lipofuscine sont excitées et émettent un signal lumineux en retour. Du fait de l'intensité de la lumière, une dilatation pupillaire est indispensable pour réaliser ces clichés. Cette technique permet d'identifier certains types de drusen (Zhao et al. 2017) et d'observer l'évolution des plages d'atrophie (Schmitz-Valckenberg et al. 2008).

- L'OCT (*Optical Coherence Tomography*)

Il s'agit d'une technique d'imagerie sans contact et non invasive, qui permet de réaliser *in vivo* des coupes transversales du tissu rétinien de haute résolution (5-10 μm) comparable à des coupes histologiques (Figure 1.18.). Depuis 2006, la technique du Spectral Domain (SD-OCT) a permis d'améliorer la résolution et la vitesse d'acquisition des images (Yi et al. 2009). L'examen d'OCT ne dure que quelques minutes et permet, d'une part de poser le diagnostic, et d'autre part de suivre l'évolution des désorganisations du tissu rétinien avant et après traitement (Keane et al. 2012 ; Kanagasigam et al. 2014).

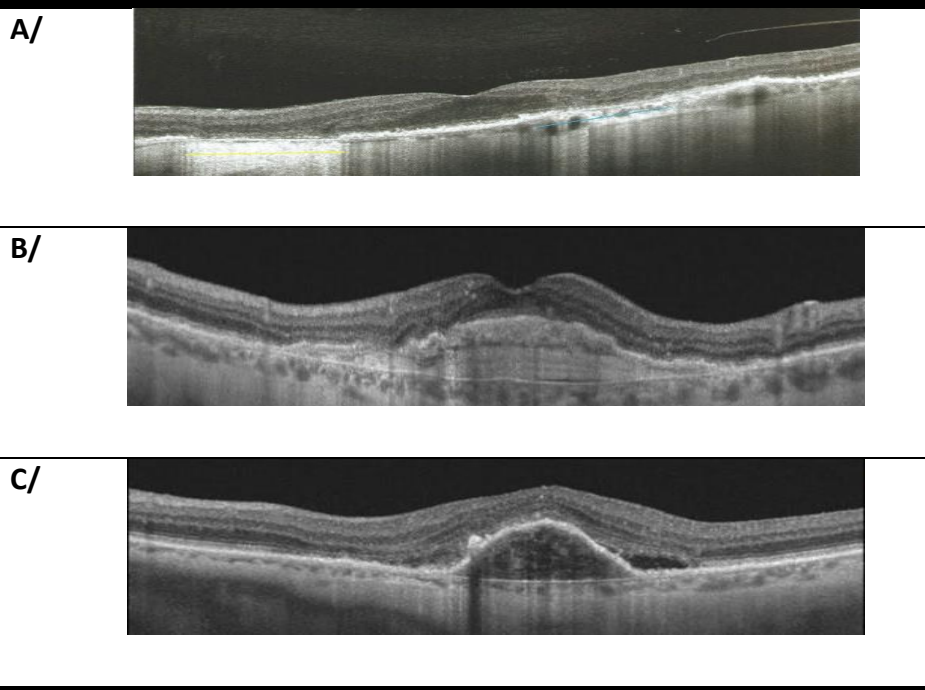


Figure 1.18.: Clichés d'OCT (A/DMLA atrophique ; B/ DMLA exsudative avec une cicatrice vasculaire ; C/DMLA exsudative avec un néovaisseau choroïdien actif). D'après OCT & Rétine (Zeiss© et Théa©)

- L'angiographie

Cet examen sans contact permet d'explorer la vascularisation rétinienne et choroïdienne, grâce à l'injection intraveineuse de colorants. Si la fluorescéine met en évidence la vascularisation rétinienne, le vert d'indocyanine (ICG) permettra de visualiser le tissu choroïdien. Le choix du colorant à utiliser dépendra de l'indication de l'examen. L'angiographie permet de distinguer les différents types de drusen, et d'affiner le diagnostic en cas de formes frontières afin d'ajuster la prise en charge thérapeutique (Zhao et al. 2017). Il est important de noter que les colorants utilisés sont allergènes.

- L'OCT-Angiographie (OCT-A)

Cette technique, sans contact et non invasive, est récente. Elle permet d'imaginer le flux vasculaire des tissus rétiniens et choroïdiens grâce à la détection des mouvements des particules diffractantes telles que les globules rouges. Son utilisation, complémentaire avec l'OCT, permet de mettre en évidence l'activité d'un néovaisseau en cas de doute à l'OCT pour prendre une décision thérapeutique. Son intérêt réside dans l'absence d'injection de colorant et sa facilité d'accès. Cependant, cette imagerie ne dispense pas toujours d'une angiographie.

II.2.4. Traitements et prise en charge rééducative

II.2.4.1. Les compléments vitaminiques

La prise en charge thérapeutique repose, en premier lieu, sur la prise de compléments vitaminiques et d'antioxydants spécifiques pour toutes les formes de DMLA.

Cette recommandation est basée sur l'étude princeps de l'*Age-Related Eye Disease Study* (2001) qui a mis en évidence l'impact d'une prise quotidienne d'antioxydants (vitamines C et E, β -carotène et zinc) *versus* un placebo, sur la progression de la DMLA et de l'acuité visuelle au bout de 6.3 ans. Pour cela, 3040 participants âgés de 55 à 80 ans atteints d'une DMLA au moins de stade 2 sur un ou les deux yeux ont été inclus. Les participants ayant pris des antioxydants ont une probabilité de développer une DMLA de stade avancé et une perte d'acuité visuelle significativement moindres en comparaison avec ceux ayant pris le placebo.

II.2.4.2. Les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF

Depuis 2005, un traitement anti-angiogénique par injection intra-vitréenne (IVT) d'anti-VEGF (*Vascular Epithelial Growth Factor*) peut être proposé, en cas de DMLA avec néovascularisation choroïdienne, afin de ralentir la progression des néovaisseaux. Le VEGF est un facteur de croissance qui initie l'angiogenèse (Ng & Adamis, 2005).

Actuellement en France, deux molécules d'anti-VEGF ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la prise en charge de la DMLA exsudative, et diffèrent par leur structure et leurs propriétés:

- Le Lucentis® (Ranibizumab)

Il existe deux protocoles d'injection pour cette molécule : le schéma PRN (*pro re nata*) qui comprend un suivi mensuel et une IVT à chaque récurrence, et le schéma « *treat-and-extend* » pour lequel on augmente progressivement le délai entre les IVT pour essayer d'identifier le rythme de récurrence propre à chaque patient (Gillies et al. 2014 ; Talks et al. 2016). Une étude de « *vraie vie* » a objectivé la fréquence des IVT en PRN et l'évolution de l'acuité visuelle au bout d'un an sur 1 382 yeux malades (Wecker et al. 2019). Les auteurs mettent en évidence une fréquence moyenne d'IVT de 7.5 / an et un gain d'acuité visuelle entre 0 et 2 lettres (ETDRS) par œil malade. La méta-analyse de Kim et collaborateurs (2016) réalisée sur 26 360 patients met en

évidence une meilleure conservation de l'acuité visuelle chez les patients ayant bénéficié du schéma « treat-and-extend » en comparaison avec le schéma PRN (respectivement +5.4 *versus* -1.9 lettres ETDRS à 3 ans) malgré un nombre d'IVT annuel supérieur (6.9 *versus* 4.7).

- **l'Eylea® (Aflibercept)**

Le protocole d'injection est une IVT toutes les huit semaines, après une phase d'induction de trois IVT séparées de quatre semaines. Talks et collaborateurs (2016) ont étudié l'impact de ce protocole d'injection d'aflibercept sur l'acuité visuelle à un an chez 1 682 patients naïfs, et ont mis en évidence un gain moyen d'acuité visuelle de 5.5 lettres (ETDRS).

Une troisième molécule est utilisée aux Etas-Unis et en Afrique mais n'a pas l'AMM en France : il s'agit de l'Avastin® (Bevacizumab). Le protocole d'injection peut se faire, comme le ranibuzumab en « treat-and-extend ». L'étude LUCAS a comparé l'acuité visuelle à un an chez 441 patients randomisés ayant été traités par bevacizumab ou ranibuzumab en protocole « treat-and-extend » (Berg et al. 2015). Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence d'acuité visuelle entre les deux groupes.

De nombreuses études ont cherché à comparer l'effet de ces traitements sur l'évolution de l'acuité visuelle des malades (Etudes CATT, VIEW 1 et 2, GEFAL) (Martin et al. 2011 ; Heier et al. 2012 ; Schmidt-Erfurth et al. 2013 ; Kodjikian et al. 2013 ; Gillies et al. 2019). Les résultats mettent en évidence que ces trois moléculaires d'anti-VEGF ont la même efficacité statistique. Cependant, si le gain d'acuité visuelle (ou sa stabilisation) après ces traitements fait consensus, plusieurs études témoignent d'une augmentation de la taille des plages atrophiques après traitement. L'étude HARBOR a analysé l'évolution des plages d'atrophie maculaire après vingt-quatre mois de traitement par ranibuzumab chez 1 095 patients, et mis en évidence une apparition de ces plages chez 29% des patients (Sadda et al. 2018).

Ces traitements par anti-VEGF sont certes efficaces pour ralentir l'évolution de la DMLA mais reste très coûteux et invasifs : leur incidence cardiovasculaire est également notable (Raftery et al. 2007 ; Wong et al. 2009 ; Hanhart et al. 2017 ; van Asten et al. 2018 ; Williams & Argáez, 2019).

II.2.4.3. La réadaptation orthoptique basse-vision

Une des solutions pour prévenir le handicap fonctionnel des sujets atteints de DMLA est la réadaptation orthoptique « basse-vision ». On parle de « réadaptation » et non de « rééducation » car il ne s'agit pas seulement de mettre en place des moyens pour récupérer une fonction, mais surtout pour s'adapter à une nouvelle situation où la fonction initiale est altérée et doit être suppléée par une autre technique (Yelnik et al. 2011). L'objectif de cette prise en charge est d'apprendre au sujet atteint de DMLA à excentrer son regard pour utiliser une zone « saine » de sa rétine que l'on nomme *preferred retinal locus* (PRL), ce qui lui permettra d'optimiser sa fonction visuelle et de réduire, en partie, son handicap fonctionnel. Cette prise en charge permet de diminuer notamment l'instabilité posturale et d'améliorer les performances oculomotrices. Les données de la littérature à ce sujet seront présentées respectivement dans les chapitres II et III.

Le coût financier de la prise en charge globale de la DMLA augmente avec la sévérité de la maladie (Bandello et al. 2008), d'où l'importance de développer la prise en charge précoce de la DMLA. Les nombreuses IVT nécessaires aux sujets atteints de DMLA exsudative ainsi que la décompensation engendrée de maladies cardio-vasculaires et psychiatriques engendrent d'important frais médicaux (McCloud & Lake. 2015 ; Carroll et al. 2005). La dépendance induite par la maladie est à l'origine de coûts sociétaux majeurs (Augustin et al. 2007 ; Hochberg et al. 2012).

II.3. Atteintes fonctionnelles engendrées par la DMLA

Nous venons de décrire les différentes lésions anatomiques que peuvent présenter les sujets atteints de DMLA. Si celles-ci sont variables d'un patient à l'autre, les atteintes fonctionnelles sont toujours identiques à savoir une baisse majeure de l'acuité visuelle et l'apparition d'un ou plusieurs scotomes centraux dans le champ visuel. Un scotome correspond à une aire rétinienne présentant une réduction (totale ou partielle) de la sensibilité lumineuse (Cheung & Legge, 2005). La présence de scotome induit une diminution des performances de la fonction visuelle telles que des difficultés de lecture (Fletcher et al. 1999 ; Christoforidis et al. 2011) et de reconnaissance des visages (Peli et al. 1991) mais également des restrictions dans la conduite (Sengupta et al. 2014).

Hochberg et collaborateurs (2012) ont comparé, via un questionnaire, le handicap fonctionnel ressenti dans les activités quotidiennes chez 47 sujets atteints de DMLA, 84 sujets atteints de glaucome (entraînant une atteinte du champ visuel périphérique) et 60 sujets sains. Les résultats mettent en évidence que les sujets atteints de DMLA ressentent davantage de restrictions dans leurs activités quotidiennes que les sujets atteints de glaucome, ces restrictions étant d'autant plus importantes que l'acuité visuelle et le champ visuel sont dégradés.

Un autre aspect du handicap fonctionnel est le risque de chute associé à la DMLA (Raftery et al. 2007). Comme nous le détaillerons dans le chapitre II, les sujets âgés présentent un contrôle postural différent des sujets jeunes ce qui majore leur instabilité (Lord et al. 1996 ; Riva et al. 2013). La malvoyance, et notamment la DMLA, accroît davantage ce risque de chute (Lord, 2006).

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes efforcés à mieux comprendre ces atteintes fonctionnelles afin d'apporter de nouvelles solutions de prise en charge.

À RETENIR

- La DMLA représente la principale cause de malvoyance et de cécité légale chez les sujets âgés de plus de 50 ans dans les pays industrialisés.
- Si la forme précoce de la maladie est souvent asymptomatique, les formes avancées (atrophique ou exsudative) sont à l'origine d'une baisse majeure de l'acuité visuelle.
- Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de la DMLA.
- La réadaptation orthoptique basse-vision permet au malade d'optimiser sa fonction visuelle résiduelle, afin de limiter son handicap fonctionnel et de préserver son autonomie.

CHAPITRE II : CONTROLE POSTURAL ORTHOSTATIQUE

Au cours d'une journée, l'Homme est en permanence en mouvement pour marcher, monter un escalier ou encore éviter un obstacle. Ces activités sont permises grâce à un maintien de la posture qui doit être efficient, sous peine d'être à l'origine de chutes. La mobilité s'acquiert progressivement depuis la petite enfance puis évolue au cours du vieillissement.

Nous allons décrire dans ce chapitre la régulation du contrôle postural, ainsi que les perturbations engendrées par la sénescence qui seront amplifiées chez le sujet âgé malvoyant atteint de DMLA.

I. Neurophysiologie du contrôle postural

I.1. Définitions

En 1976, Paillard définit la posture comme le positionnement de l'ensemble des segments corporels les uns par rapport aux autres dans un environnement à un instant donné (Paillard, 1976). On appelle « posture orthostatique » la position posturale dite de référence (Paillard, 1971) : le sujet est debout en position statique sur une surface immobile, avec les pieds parallèles, sans forces extérieures sinon la force de gravité. Le rôle de la posture est double : interagir avec l'environnement, et lutter contre la pesanteur (Massion, 1997) (Figure 2.1.). Amblard et collaborateurs qualifient ces fonctions d'orientation et de stabilisation (Amblard et al. 1985).

Le contrôle postural correspond au maintien d'un état postural donné en réponse aux informations reçues par les récepteurs sensoriels, puis lors de déséquilibres, à des réajustements posturaux permettant au sujet de revenir dans l'état postural initial (Paillard, 1971 ; Gurfinkel & Shik, 1973).

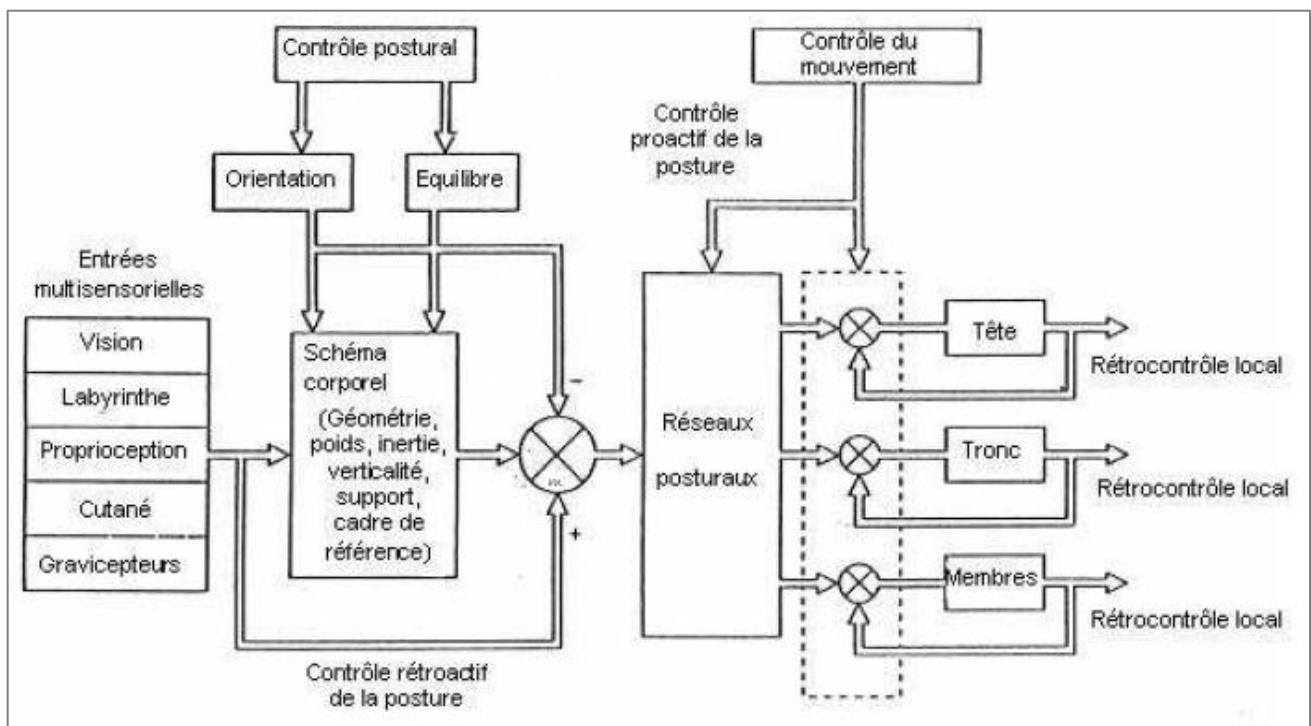


Figure 2.1. : Représentation schématique du modèle d'organisation du système postural. D'après Massion (1997). Le système postural est constitué de deux niveaux : le niveau de « référence posturale » (schéma corporel) et le niveau de « contrôle » (réseaux posturaux).

Il est important de noter qu'un sujet n'est jamais parfaitement statique, son corps oscille en permanence, en raison de facteurs endogènes (comme les battements cardiaques, les mouvements respiratoires, la circulation sanguine) et exogènes (par exemple la gravité) (Marieb, 1993). On appelle « polygone de sustentation », l'aire comprise entre les différents points d'appui au sol représentés par les soles plantaires du sujet (Mittelstaedt, 1983) (Figure 2.2.). L'équilibre postural est efficace si les projections de centre de masse (CdM) ainsi que du déplacement du centre de pression (CdP) se situent dans le polygone de sustentation ; si ces projections sortent de ce polygone de quelques centimètres carrés, des stratégies d'équilibration seront nécessaires pour éviter la chute due à l'instabilité (Dyson, 1977 ; Winter et al. 2001). Le CdM représente le barycentre des centres de masse de tous les segments du corps, et le CdP correspond au point d'application des forces de réaction exercées par la surface du sol sur les soles plantaires (Bernard-Demanze et al. 2004). Notons qu'il existe une corrélation entre les variations du CdP et celles du CdM (Blaszczyk, 2008). Lorsque les CdM et CdP ne sont pas alignés sur la même verticale, cela engendre une instabilité.

Le polygone de sustentation est représenté sous la forme d'un cône de stabilité. La taille de ce cône varie en fonction de la taille de la base de sustentation, mais également de la mobilité articulaire, de la force musculaire et des informations sensorielles. Les sujets âgés avec des troubles d'équilibre présentent généralement un cône réduit.

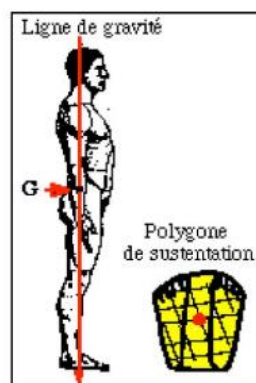


Figure 2.2. : Localisation du centre de masse (point rouge) dans le polygone de sustentation. D'après El Helou (2011).

Des oscillations posturales sont présentes en position orthostatique, et forment selon Gurfinkel & Osevets (1972) un cône appelé pendule inversé. L'équilibre est contrôlé par deux articulations que sont les chevilles et les hanches (Horak & Nashner, 1986). Si les premières assurent le contrôle de

l'axe antéro-postérieur, les secondes permettent le contrôle de l'axe médio-latéral (Winter, 1995; Winter et al. 1997). L'utilisation de l'une ou l'autre des stratégies dépend de l'âge du sujet, des contraintes environnementales, de l'expérience, ainsi que d'éventuelles pathologies (Figure 2.3.). De plus, chaque type de stratégie est modelé sur un « patron musculaire ». Notons que la stratégie de hanche correspond à une séquence proximo-distale (réponse des muscles du tronc puis des cuisses), et la stratégie de cheville fait appel à une séquence disto-proximale (réponses des muscles des chevilles, puis des cuisses et du tronc). Le sujet âgé utilise préférentiellement une stratégie de hanche (Daubney & Culham, 1999 ; Adkin et al. 2000 ; Maki et al. 2000 ; Horak, 2006).

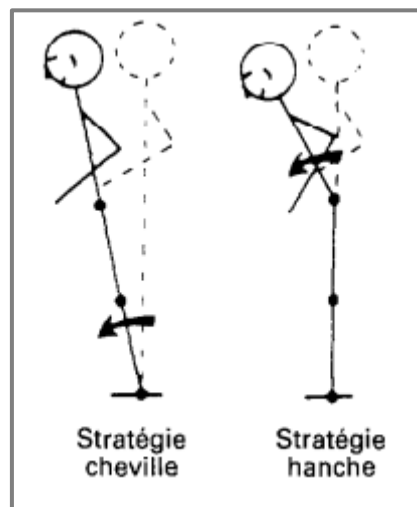


Figure 2.3.: Schématisation des stratégies de cheville et de hanche. D'après Amblard (1998).

Par la suite, deux types d'ajustements posturaux furent décrits par Massion (1992) : les ajustements anticipés qui seront déclenchés en amont de la perturbation risquant de déséquilibrer la posture, et les ajustements compensatoires déclenchés en aval de la perturbation afin de restaurer l'équilibre.

I.2. Afférences sensorielles

La stabilité posturale du corps est permise grâce à plusieurs entrées sensorielles que sont les entrées visuelles, vestibulaires et proprioceptives (Nashner, 1976 ; Horak & Shupert, 1994 ; Fetter & Dichgans, 1996). Le système nerveux central est le siège de l'intégration de ces différentes afférences sensorielles, et permet l'élaboration constante de réponses musculaires adaptées (Ivanenko et al. 1999). Selon Brandt (2003), la perturbation d'une de ces entrées sensorielles engendre une compensation par les autres entrées.

Nous allons décrire ces trois afférences sensorielles.

I.2.1. Entrée visuelle

Le système visuel correspond au référentiel allocentré c'est-à-dire qu'il permet au sujet de se représenter l'environnement grâce aux différentes afférences visuelles. La physiologie de l'intégration visuelle a été décrite dans le chapitre I.

L'importance de la place de la vision dans le contrôle postural dépend de différents paramètres tels que le type de tâche posturale, l'âge, et les conditions cliniques. Les principaux critères d'évaluation de la fonction visuelle sont l'acuité visuelle, le champ visuel et la vision binoculaire. Plusieurs auteurs ont établi un lien entre l'altération d'une ou plusieurs de ces caractéristiques visuelles, et l'instabilité posturale (Bles et al. 1980 ; Paulus et al. 1984 ; Coleman et al. 2007 ; Freeman et al. 2007 ; Patino et al. 2010). D'autres paramètres comme la fatigue musculaire, la diminution des performances accommodatives, et la diminution de la sensibilité aux contrastes pénalisent également le contrôle postural (Strenk et al.1999 ; Vuillerme et al. 2006 ; Szabo et al. 2008 ; Wood et al. 2011).

Le rôle de la rétine centrale *versus* périphérique sur le contrôle postural fut étudié par plusieurs équipes. Rappelons que la rétine centrale correspond aux 30° centraux, au-delà il s'agit de la rétine périphérique (McClure, 1988). Cependant, certains auteurs n'admettent pas cette limite des 30° dans leur méthodologie expérimentale. Ainsi, Berencsi et collaborateurs (2005) comparent chez sept jeunes adultes sains l'impact de la vision centrale (4° centraux) et périphérique (au-delà des 7° centraux) sur la stabilité posturale sur un plateau stable, et suggèrent que la vision périphérique contrôle davantage les oscillations antéro-postérieures que médio-latérales du CdP. Marigold & Patla (2007) ont montré que la rétine périphérique permet aux adultes sains, quelque soit leur âge, d'éviter les obstacles pendant une activité de marche. Uchiyama & Demura (2008) ont mis en évidence chez de jeunes adultes l'impact de l'acuité visuelle sur le contrôle des oscillations antéro-postérieures et médio-latérales lorsque seule la rétine centrale (2.5° centraux) est stimulée, et uniquement antéro-postérieures lorsque la rétine périphérique est stimulée. Les auteurs suggèrent que la taille du champ visuel n'interviendrait pas lorsque l'on mesure l'influence de l'acuité visuelle sur le contrôle postural, mais qu'une baisse de vision affecterait le contrôle des oscillations antéro-postérieures. Plus récemment, Timmis et collaborateurs (2016) ont étudié chez des jeunes adultes, l'impact d'un déficit du champ visuel central (10° *versus* 20°) sur le risque de chute, et ont montré

que seul le déficit de 20° augmente le risque de chute. Ce résultat est intéressant car, comme nous l'avons vu dans le chapitre I, la taille du scotome engendré par la DMLA est variable en fonction des sujets, ce qui suggère que ce paramètre pourrait être prédictif de l'instabilité posturale.

Par ailleurs, certains auteurs se sont interrogés sur le rôle de la vision binoculaire *versus* monoculaire sur le contrôle postural. Lê & Kapoula (2006) ont mis en évidence une meilleure stabilité posturale en condition monoculaire œil dominant en comparaison avec la condition monoculaire œil non-dominant, de même qu'une dégradation de la stabilité posturale en vision de loin uniquement en condition binoculaire. Moraes et collaborateurs (2009) ont montré chez de jeunes adultes dépourvus de pathologies visuelles un meilleur contrôle postural en condition vision binoculaire en comparaison avec la condition vision monoculaire, et suggèrent que cela s'explique par une augmentation de l'acuité visuelle en vision binoculaire. Park et collaborateurs (2011) ont comparé la stabilité posturale en condition monoculaire œil dominant *versus* œil non dominant, et ont mis en évidence chez les sujets âgés une différence significative de stabilité posturale entre ces deux conditions, différence qu'ils n'ont pas retrouvée chez les jeunes adultes. Enfin, Wu & Lee (2015) confirment chez de jeunes adultes, que le contrôle postural est plus efficient en vision binoculaire plutôt qu'en vision monoculaire. Cette différence de stabilité posturale en vision binoculaire et monoculaire est réfutée par d'autres études (Fox, 1990 ; Gandelman-Marton et al. 2010).

I.2.2. Entrée vestibulaire

Le système vestibulaire assure le référentiel gravitationnel qualifié de référentiel absolu.

L'oreille, située de part et d'autre du massif céphalique, est un organe formé de trois parties (Figure 2.4.) :

- *l'oreille externe*, comprenant le pavillon et le canal auditif, a pour rôle de capter l'énergie sonore (vibration de l'air) pour la focaliser sur la membrane tympanique ;
- *l'oreille moyenne*, formée du tympan et des osselets (marteau, enclume et étrier), assure la transmission du message sonore aérien de l'oreille externe jusqu'au milieu liquidien de l'oreille interne ;

- *l'oreille interne* se compose de la cochlée, qui transforme le message sonore en influx nerveux, ainsi que du labyrinthe vestibulaire.

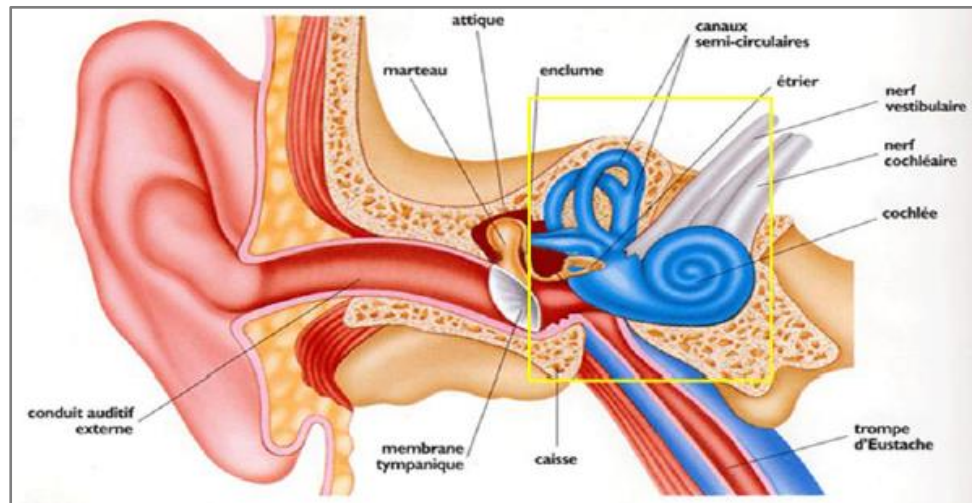


Figure 2.4. : Représentation schématique de l'oreille humaine. D'après Purves (2005).

Le labyrinthe vestibulaire, enchassé dans l'os temporal, est composé de trois parties : deux organes otolithiques et les canaux semi-circulaires.

Les organes otolithiques, le saccule et l'utricule, répondent aux accélérations linéaires de la tête de même qu'à sa position statique. Ils permettent la détection des mouvements de translation et d'inclinaison de la tête. Le saccule se compose d'un épithélium sensoriel (la macule sacculaire) constitué de cellules ciliées sur lesquelles repose une couche gélatineuse recouverte de la membrane otolithique. Cette dernière est composée de cristaux de carbonate de calcium appelés otolithes. L'utricule est également composé d'un épithélium sensoriel (la macule utriculaire). Si le saccule répond aux mouvements dans le plan vertical, l'utricule répond aux mouvements dans le plan horizontal.

Les canaux semi-circulaires permettent la détection des rotations angulaires de la tête et du tronc afin d'assurer l'équilibre de la tête et du regard. On compte trois canaux semi-circulaires (canaux latéraux, supérieurs et postérieurs) pour chaque oreille, qui fonctionnent en binôme. Chaque canal sera sensible à une orientation donnée (Magnan et al. 1997).

Le système vestibulaire est rempli d'endolymphe, liquide riche en potassium et pauvre en sodium. L'onde sonore qui se propage le long de la cochlée engendre un flux d'endolymphe à l'origine d'une mise en mouvement des cellules ciliées. La cellule ciliée est une cellule épithéliale composée à son apex de 30 à 100 stéréocils disposés parallèlement, du plus petit au plus grand jusqu'au cil le plus long nommé le kinocil (Figure 2.5.). De nombreux canaux ioniques sont localisés au pôle basal de la cellule ciliée. Lorsque le mouvement des stéréocils se dirige vers le kinocil, cela provoque une dépolarisation et une ouverture de canaux ioniques de transduction (entrée de sodium et de potassium), à l'origine d'une libération des neurotransmetteurs (glutamate) vers les fibres nerveuses vestibulaires, induisant la propagation du message nerveux (codé en fréquence de potentiel d'action) jusqu'au système nerveux central. Un mouvement inverse engendre une fermeture de ces canaux. Le nerf vestibulaire constitue la VIIIe paire crânienne.

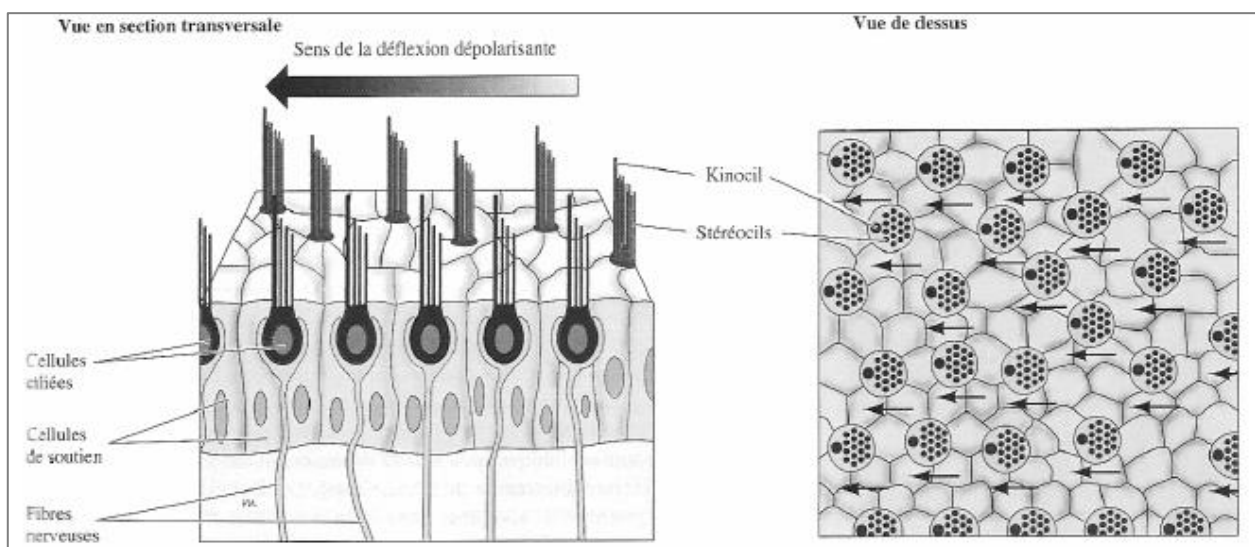


Figure 2.5. : Représentation schématique de la polarisation de cellules ciliées vestibulaires (en coupe transversale et en vue du dessus). D'après Purves (2005).

Enfin, les noyaux vestibulaires présentent une intégration multi-sensorielle (afférences vestibulaires, visuelles, somesthésiques, cérébelleuses et corticales) (Paillard, 1976; Lacourt & Gustave Dit Duflo, 1999). Ces noyaux se projettent sur la moëlle spinale, le cervelet, les noyaux des nerfs oculo-moteurs de même que le cortex (Figure 2.6.).

- Le système latéral se compose des faisceaux corticospinal et rubrospinal qui prennent respectivement leur origine au niveau du cortex moteur et des noyaux rouges, pour se diriger

vers la corne ventrale de la moëlle épinière. Ces faisceaux permettent la motricité volontaire fine.

- Le système médian comporte les faisceaux vestibulospinal latéral (contrôle de la posture et de l'équilibre debout) et médian (rôle excitateur/inhibiteur des muscles du cou et du dos), réticulospinal latéral (rôle excitateur/inhibiteur des muscles du cou, excitateur des muscles du dos, inhibiteur des muscles des membres) et médian (excitateur des muscles extenseurs des membres inférieurs, inhibiteur des muscles fléchisseurs des membres supérieurs), ainsi que tectospinal et interstitiospinal qui permettent la coordination des mouvements des yeux et du cou.

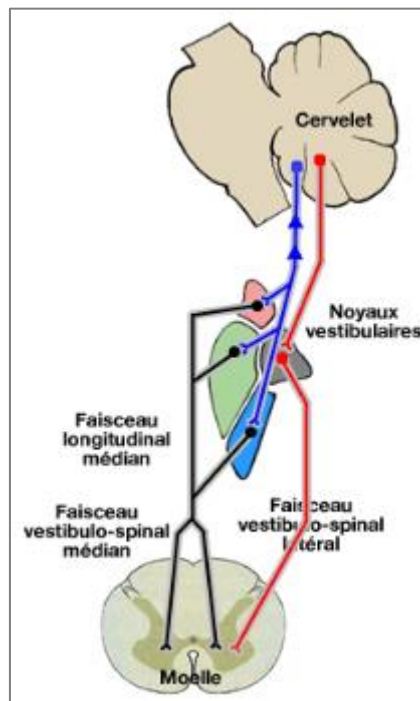


Figure 2.6. : Projection cérébelleuse des faisceaux du système vestibulaire. D'après Purves (2005).

Ainsi, le système vestibulaire intervient à la fois lors de fonctions de réflexes et lors de comportements moteurs volontaires (Ivanenko et al. 1997).

1.2.3. Entrée somesthésique

La somesthésie correspond au référentiel égo-centré qui permet à l'individu de localiser les objets de l'environnement par rapport à lui-même (Roll & Roll, 1988).

Le système somesthésique est constitué de plusieurs types de récepteurs dont le rôle est de détecter et de traduire une information, de nature diverse, en signal électrique capable d'être véhiculé par les neurones. Chaque type de récepteurs est spécifique à une nature de stimuli (mécanique, nociceptive et thermique) et à un seuil d'activation qui justifie son rôle et sa localisation. *In fine*, le système nerveux central est informé en temps réel de la position des différents segments corporels les uns par rapport aux autres et dans l'environnement.

On distingue :

- L'extéroception, qui provient des mécanorécepteurs tactiles et forme la sensibilité superficielle. Il existe plusieurs catégories de mécanorécepteurs tactiles : les corpuscules de Meissner au niveau de la sole plantaire, les corpuscules de Ruffini et de Golgi dans le derme, les corpuscules de Pacini dans l'hypoderme, les disques de Merkel dans l'épiderme, ainsi que les terminaisons nerveuses libres.
- La proprioception, qui provient des mécanorécepteurs proprioceptifs et forme la sensibilité profonde. Ces récepteurs traduisent la sensibilité à la position, la force et au mouvement. Il existe plusieurs types de mécanorécepteurs proprioceptifs: les fuseaux neuromusculaires localisés dans les muscles striés squelettiques, les organes tendineux de Golgi situés entre les fibres musculaires et les tendons, les récepteurs articulaires dans les articulations et les ligaments, et les récepteurs plantaires.
- L'intéroception, qui provient des viscérorécepteurs localisés dans les parois des vaisseaux et les viscères. Ces récepteurs sont sensibles à la déformation des vaisseaux (constriction ou dilatation), à la détection de rotations et d'accélération, et l'inclinaison du corps (Mittelstaedt, 1992, 1996) : ils forment la sensibilité viscérale.

Rappelons que les voies sensibles forment des voies à trois neurones. Le premier est un neurone en T dont le soma est localisé dans le ganglion spinal, le deuxième décusse pour atteindre le thalamus, et le troisième est thalamo-cortical. La voie des colonnes dorsales-lemnisque médian schématise la sensibilité globale du corps : ces neurones cheminent via la corne dorsale de moëlle épinière pour rejoindre le thalamus puis le cortex cérébral. La voie spino-thalamique représente la sensibilité consciente : les prolongements nerveux gagnent le lobe frontal et les structures limbiques via le cortex somesthésique, le thalamus et initialement le tronc cérébral. Enfin, les

faisceaux spino-cérébelleux correspondant à la sensibilité inconsciente véhiculent des informations jusqu'au cervelet en passant par le noyau de Clarke (voie spino-cérébelleuse) et les noyaux vestibulaires (voie spino-vestibulaire).

Les muscles oculomoteurs appartiennent au système somesthésique. Les récepteurs intramusculaires sont sensibles à l'étirement du muscle. L'intégration de cette information sensorielle permet au système nerveux central d'ajuster la position des globes oculaires dans les orbites, puis de la tête sur le cou, et enfin du corps dans l'espace. Roll & Roll (1987) ont mis en évidence que des vibrations appliquées sur les muscles oculomoteurs chez un sujet assis avec la tête libre engendrent une sensation de rotation latérale de la tête (vers la droite ou la gauche) ou d'inclinaison de la tête (vers l'avant ou l'arrière) ressentie par le sujet. Lorsque la tête est fixe, ces mêmes sensations seront ressenties au niveau du tronc. Plus tard, Roll et collaborateurs (1989) ont enregistré à l'aide d'une plateforme de force, les variations du déplacement du CdP engendrées par des vibrations spécifiques de 70 Hz appliquées pendant 5 secondes sur les différents muscles oculomoteurs de sujets en position debout les deux yeux fermés (Figure 2.7.). Les auteurs ont mis en évidence qu'une stimulation de 70 Hz sur les muscles droit latéral droit et droit médial gauche est à l'origine d'un déplacement du CdP vers la gauche (A), sur les muscles droit latéral gauche et droit médial droit génère un déplacement du CdP vers la droite (B), sur les muscles droits supérieurs droite et gauche un déplacement du CdP vers l'avant (C), et sur les muscles droits inférieurs droite et gauche un déplacement du CdP vers l'arrière (D). Ces travaux confirment que l'information proprioceptive véhiculée par les muscles oculomoteurs participe au maintien postural.

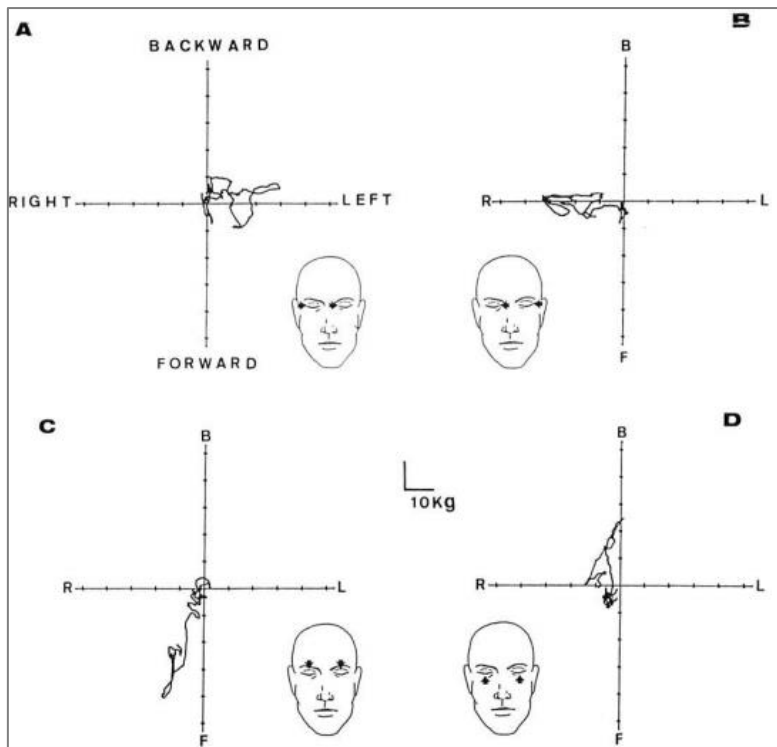


Figure 2.7.: Schématisation du déplacement du CdP après vibrations de 70Hz pendant 5 secondes appliquées sur différents muscles oculomoteurs. D'après Roll (1989).

I.3. Régulation corticale et sous-corticale du contrôle postural

La régulation du contrôle postural fait intervenir différentes structures corticales et sous-corticales du système nerveux central que sont la moëlle épinière, le tronc cérébral, le cervelet puis les aires corticales (Nashner, 1976).

I.3.1. Moëlle épinière

La moëlle épinière correspond au premier niveau d'intégration des afférences sensorielles à l'origine du contrôle de la posture. Les récepteurs périphériques envoient leurs afférences sensorielles au motoneurone de la moëlle épinière puis du tronc cérébral permettant, *in fine*, la contraction des muscles striés squelettiques.

Il existe deux types de motoneurons dans la moëlle épinière :

- les motoneurons γ sont localisés dans la substance grise de la corne dorsale et innervent les fibres intrafusales des fuseaux neuromusculaires ;

- les motoneurones α , situés dans la substance grise de la corne ventrale, assurent l'innervation des fibres extrafusales des muscles striés squelettiques. Si certains motoneurones α sont de petites tailles et permettent le maintien de la posture érigée (activité soutenue), d'autres sont de grandes tailles permettent une force musculaire plus intense mais fatigable.

Des contractions musculaires coordonnées permanentes permettent le maintien de la posture. Elles sont le plus souvent involontaires et forment ce que l'on appelle le réflexe myotatique ou réflexe monosynaptique d'étirement : la contraction d'un muscle est déclenchée par son propre étirement. Les fuseaux neuromusculaires sont des mécanorécepteurs sensibles à l'étirement, qui véhiculent l'influx sensoriel via un neurone en T jusqu'à la corne dorsale de la moëlle épinière, puis font synapse au niveau de la corne ventrale avec un motoneurone. Ce dernier a pour rôle de transmettre la réponse motrice jusqu'à la plaque motrice lieu de la synapse neuro-musculaire, permettant la libération d'acétylcholine et ainsi la contraction musculaire. Il est important de noter que l'intégration sensorielle s'effectue au niveau médullaire et non cérébral.

I.3.2. Tronc cérébral

Les afférences joignent le tronc cérébral à la partie rostrale de la moëlle épinière.

Le tronc cérébral est composé de trois parties qui sont, du haut vers le bas : le mésencéphale (pédoncules cérébraux, tegmentum et tectum), le pont et le bulbe rachidien. Il constitue le lieu d'émergence des paires de nerfs crâniens III à XII.

Le système réticulaire est localisé au centre, le long du tronc cérébral. Il a pour rôle de coordonner le contrôle postural et la réalisation des mouvements. On distingue la formation réticulée pontique, correspondant au système excitateur ascendant qui projette au niveau des aires cérébrales, et la formation réticulée bulbaire, constituant le système inhibiteur descendant qui se prolonge dans le cervelet.

Les noyaux vestibulaires sont également localisés au niveau du tronc cérébral. Il existe plusieurs noyaux vestibulaires :

- le noyau vestibulaire latéral intègre des afférences de l'oreille interne, médullaire et cérébelleuse, et joue un rôle essentiel sur la motricité des muscles extenseurs des membres supérieurs et inférieurs.

- les noyaux vestibulaires supérieur et médian projettent vers les noyaux oculomoteurs pour permettre notamment les réflexes oculomoteurs.
- le noyau vestibulaire inférieur intègre des afférences d'origine vestibulaire et cérébelleuse.

I.3.3. Cervelet

Le cervelet est localisé en arrière du tronc cérébral, à la face inférieure du cerveau. Son rôle est de comparer la commande motrice programmée et la réalisation motrice effectuée. Il permet ainsi de réguler les commandes motrices, le tonus musculaire, l'équilibre et la coordination motrice (Huang et al. 2013).

On distingue trois parties :

- le cervelet cérébral (néocérébellum) se compose des lobes latéraux, et reçoit des afférences corticales cérébrales, en particulier des lobes frontal et temporal. Il permet la planification et l'exécution motrice.
- le cervelet vestibulaire (archécérébellum) comprend des lobes flocculo-nodulaires, et reçoit des afférences vestibulaires et visuelles (Diener et al. 1989 ; Ouchi et al. 1999).
- le cervelet spinal (paléocérébellum) est constitué du vermis, et reçoit des afférences principalement somesthésiques. Il joue un rôle dans les boucles réflexes du contrôle postural ainsi que dans le contrôle oculomoteur.

I.3.4. Aires corticales

Différentes aires corticales interviennent dans la régulation posturale et motrice.

Le cortex somatosensoriel, localisé en arrière du sillon central, assure la projection somatotopique des afférences sensorielles proprioceptives et cutanées, proportionnellement à la discrimination spatiale de la partie du corps.

Le cortex moteur se situe en avant du sillon de Rolando. Il est composé de l'aire motrice primaire permettant l'exécution motrice controlatérale ; de l'aire pré-motrice, localisée en avant de l'aire motrice primaire, et assurant la planification et l'organisation du mouvement ; ainsi que de l'aire motrice supplémentaire, situé à la face interne des deux hémisphères cérébraux, et permettant la coordination des membres et la planification des séquences motrices.

Le cortex pariéto-postérieur participe au maintien de l'attention visuo-spatiale et à la détection de l'instabilité posturale (Pellijeff et al. 2006 ; Slobounov et al. 2006).

À RETENIR

- La posture orthostatique est la position « de référence » chez l'homme.
- Le contrôle postural est permis grâce à l'intégration de trois afférences sensorielles : visuelle, somesthésique et vestibulaire.
- Cette intégration sensorielle est effectuée par le cervelet puis les aires corticales, permettant l'élaboration d'une réponse motrice adaptée pour assurer le maintien postural.

II. Evolution du contrôle postural au cours du vieillissement

Rappelons que l'Organisation Mondiale de la Santé catégorise les sujets âgés comme tout individu ayant plus de 65 ans.

II.1. Modifications du contrôle postural

Nous avons vu dans la partie précédente que la régulation du contrôle postural repose sur trois étapes : la détection sensorielle via des récepteurs spécifiques pour chacune des trois entrées (visuelles, vestibulaires et somesthésiques), l'intégration des informations sensorielles au niveau du système nerveux central, puis l'élaboration d'une réponse motrice adaptée.

Au cours du vieillissement, un grand nombre de ces récepteurs sensoriels se dégradent. La fonction visuelle tend à s'altérer à partir de 50 ans par une baisse de l'acuité visuelle et de la sensibilité aux contrastes, une dégradation de l'accommodation, de l'adaptation au changement de luminosité et de la perception de la profondeur (Donders, 1864; Duane, 1912 ; Nevitt et al. 1989 ; Lord et al. 1991 ; Clark et al. 1993 ; Martinez-Roda et al. 2016 ; Yan et al. 2017). D'après Lord (2006), la perturbation de l'entrée visuelle entraînerait une augmentation des oscillations posturales de 20 à 70 %. Le système vestibulaire peut également s'altérer au niveau des cellules sensorielles par une réduction d'environ 40% des cellules ciliées et de 37% des fibres myélinisées du nerf vestibulaire (Bergstrom, 1973 ; Rosenhall & Rubin, 1975 ; Katsarkas, 1994 ; Herdman et al. 2000 ; Serrador et al. 2009 ; Hsieh et al. 2014). De même, la somesthésie est perturbée au cours du vieillissement. D'après Miwa et collaborateurs (1995) qui ont examiné le modèle animal, la diminution de la sensibilité des fuseaux neuromusculaires est due à la baisse du nombre de fibres intrafusales. Thoumie & Do (1996) expliquent cette diminution de la sensibilité proprioceptive avec l'âge par le vieillissement des nerfs périphériques à l'origine d'une baisse de la vitesse de conduction nerveuse. Quelques années plus tard, Perry (2006), en comparant le niveau de sensibilité des récepteurs plantaires chez les sujets âgés et les jeunes adultes, met en évidence une augmentation des seuils de détection de ces mécanorécepteurs chez les sujets âgés. En 2012, Qiu et collaborateurs s'accordent à penser que cette diminution de la sensibilité des mécanorécepteurs contribue à l'instabilité posturale retrouvée chez les sujets âgés.

Desphande & Patla (2007) ont comparé l'interaction visuelle et vestibulaire durant une tâche locomotrice chez des jeunes adultes et adultes âgés, et ont montré que, lorsque l'information visuelle est intacte, la pondération de l'entrée vestibulaire est moins efficace chez les sujets âgés.

De nombreuses activités quotidiennes mêlent une tâche posturale et une tâche cognitive comme par exemple marcher et tenir une conversation en même temps : le sujet est alors en « double-tâche ». La capacité d'un sujet à gérer une double-tâche varie en fonction de son âge. Selon Pellechia (2003), la réalisation d'une double-tâche (posture-calcul mental) nécessite un partage de l'attention entre les tâches cognitive et posturale à l'origine d'une instabilité posturale majorée comparée à une simple tâche. Chez le sujet âgé, la double-tâche requiert davantage de ressources cognitives et d'attention (Lacour et al. 2008) : on parle de priorisation de tâche posturale sur la tâche cognitive (Shumway-Cook et al. 1997a ; Shumway-Cook et al. 1997b ; Andersson et al. 2003a, Andersson et al. 2003b ; Liston et al. 2014 ; Krishnan et al. 2017).

La revue de littérature récente d'Osoba et collaborateurs (2019) rapportent plusieurs conséquences cliniques liées au vieillissement. Premièrement, les sujets âgés présentent davantage de réajustements posturaux que les sujets jeunes ce qui augmente les oscillations du CdP et ainsi leur instabilité posturale (Panzer et al. 1995). Baltich et collaborateurs (2015) confirment ce résultat et suggèrent un déficit des mécanismes de contrôle neuromusculaire central et/ou périphérique chez les sujets âgés. Deuxièmement, le rôle des différents systèmes sensoriels est perturbé chez les sujets âgés. Pyykko et collaborateurs (1990) suggèrent que l'information visuelle a un rôle plus important que l'information proprioceptive dans le contrôle postural. Ces auteurs trouvent une vitesse moyenne d'oscillations environ 2.5 fois plus élevée en condition « yeux ouverts » chez des sujets âgés en comparaison avec des sujets jeunes, et 4 fois plus élevée en condition « yeux fermés ». Judge et collaborateurs (1995) ont mis en évidence une majoration de l'instabilité posturale par quatre lorsque l'information proprioceptive est perturbée chez le sujet âgé en comparaison avec une altération de l'information visuelle. Selon Hay et collaborateurs (1996), les sujets âgés sont plus affectés au niveau postural que de jeunes adultes par l'absence de vision que par une altération de l'information proprioceptive.

Enfin, si les sujets jeunes sont capables de s'adapter rapidement et complètement à une perturbation sensorielle, les sujets âgés perdent rapidité et efficacité (Hay et al. 1996). Faraldo-García et collaborateurs (2016) confirment ce manque de capacités d'adaptation chez les sujets âgés.

II.2. Conséquences

La conséquence directe de l'instabilité posturale des sujets âgés est l'augmentation du risque de chute : 33% des sujets de plus de 65 ans font au moins une chute par an (Tinetti et al. 1988; Campbell et al. 1989; Wood et al. 2011). Cette fréquence atteint 45% après 70 ans (Lin et al. 2012). Ces chutes représentent la première cause de mortalité par accident, soit 40% de la mortalité liée à une blessure physique chez les plus de 65 ans (New South Wales Health Department, 1994 ; National Center for Injury Prevention and Control, 2016).

Notons qu'au cours du vieillissement, la physiologie des muscles striés squelettiques s'altère. Les sujets âgés présentent une fonte de la masse musculaire qui commence dès l'âge de 35 ans pour atteindre une perte de 30% à l'âge de 80 ans. Cette fonte musculaire affecte à la fois les muscles posturaux et les muscles des membres inférieurs : on parle de sarcopénie (Lexell, 1995 ; Shumway-Cook & Woollacott, 2000 ; Waters et al. 2000). Ce processus physiologique majore l'instabilité posturale chez les sujets âgés.

II.3. Prise en charge clinique

Plusieurs équipes ont mis en évidence le bénéfice de l'entraînement postural chez les sujets âgés.

Si les exercices conventionnels sont efficaces pour prévenir les chutes et l'instabilité posturale, les nouvelles technologies apportent aujourd'hui d'autres perspectives (Chou et al. 2012, méta-analyse). Schättin et collaborateurs (2016) ont comparé l'impact d'une rééducation posturale standard (groupe I) ou de jeux vidéo impliquant de l'exercice physique (groupe II) sur les fonctions exécutives, l'activité du cortex préfrontal et le nombre de chute chez des sujets âgés sains (âge moyen : 79.2 ans). L'entraînement était composé de trente-quatre sessions de trente minutes (trois par semaine). Les résultats indiquent une amélioration des fonctions exécutives et des paramètres de chute seulement dans le groupe II, et une diminution de l'activité du cortex préfrontal dans les deux groupes. Prasertsakul et collaborateurs (2018) ont examiné l'effet des exercices standards ou de la réalité virtuelle sur le contrôle postural chez dix sujets sains (âge moyen: 53 ans) dans une étude préliminaire randomisée. L'entraînement comportait douze sessions hebdomadaires de quarante-cinq minutes. Les résultats indiquent une augmentation de la stabilité posturale plus élevée avec la réalité virtuelle plutôt qu'avec les exercices standards. Ainsi, la combinaison d'un

entraînement cognitif et moteur chez le sujet âgé permettrait d'optimiser le bénéfice postural (Segev-Jacubovski et al. 2011).

Dans une méta-analyse récente, Alhasan et collaborateurs (2017) font le point sur l'effet de différentes techniques de rééducation visuo-posturale sur la stabilité chez 181 sujets âgés de plus de 65 ans, sans mettre en évidence de différence d'effet postural entre les études. Le schéma moyen de rééducation est de 24.4 sessions d'une durée de 40 minutes réparties sur 8.8 semaines. Une autre méta-analyse (Gordt et al. 2018) vise à comparer l'effet du *Wearable sensor training* sur des 245 sujets âgés sains ou pathologiques, selon trois conditions posturales : équilibre statique, équilibre dynamique et équilibre dynamique proactif. Le schéma moyen de rééducation apportant les meilleurs résultats est de 3 sessions d'une durée de 36-40 minutes par semaine sur 11-12 semaines. Les résultats indiquent que le *Wearable sensor training* est plus efficace pour améliorer l'équilibre statique.

En clinique, la question de la limite d'âge pour envisager une prise en charge rééducative se pose régulièrement. Silsupadol et collaborateurs (2006) ont comparé un entraînement en tâche simple *versus* en double-tâche chez trois patients âgés de 82 à 93 ans. Les résultats mettent en évidence une amélioration des performances pour tous les patients, ce qui suggère qu'il n'y a pas de limite d'âge dans la prise en charge rééducative.

III. Influence de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge sur le contrôle postural

III.1. Déficit postural

De nombreuses pathologies visuelles, à l'origine d'une malvoyance (glaucome, cataracte, etc.) et/ou d'un trouble de la vision binoculaire (strabisme, amblyopie, etc.) perturbent le contrôle postural quelque soit l'âge mais particulièrement chez le sujet âgé (Harwood, 2001 ; Anand et al. 2003 ; Kotecha et al. 2012). Les sujets âgés malvoyants dépendent davantage des informations somatosensorielles et vestibulaires que des sujets sains du même âge (Kovács et al. 2012). Différentes pathologies rétinienne sont responsables d'une réduction du champ visuel central (DMLA, maladie de Stargardt, etc) ou périphérique (glaucome, rétinopathie pigmentaire, etc). Leurs conséquences posturales seront fonction de l'étendue et de la localisation du déficit rétinien, mais également de l'âge du malade.

Rappelons brièvement les atteintes anatomiques de ces pathologies rétinienne cécitantes :

- La maladie de Stargardt est une maculopathie bilatérale due à une mutation génétique le plus souvent autosomique récessive qui se déclare pendant l'enfance avant l'adolescence (7-14 ans) (Kaplan, 1993). Les malades auront à terme une acuité visuelle inférieure à $1/10^e$ (Rozet, 2005).
- Le glaucome se caractérise par une destruction progressive du nerf optique à l'origine d'une réduction du champ visuel périphérique, qui survient généralement à partir de la quarantaine (Weinreb et al. 2014).
- La rétinopathie pigmentaire est une perte progressive des photorécepteurs associée à un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire, qui entraîne une baisse de l'acuité visuelle et une réduction du champ visuel périphérique. Cette maladie génétique se déclare principalement entre 10 et 30 ans.

L'impact de la DMLA sur le contrôle postural fut étudié par peu d'auteurs. Elliott et collaborateurs (1995) ont examiné le contrôle postural (oscillations antéro-postérieures et médio-latérales du CdP) chez des sujets atteints de DMLA (moyenne d'âge : 73 ans), en comparaison avec des sujets sains du même âge, sur une plateforme stable/instable en condition yeux ouverts/yeux fermés. Ils ont montré une instabilité posturale majorée chez les sujets avec DMLA lorsque l'information

proprioceptive était perturbée, et suggèrent qu'en condition debout standard les systèmes vestibulaires et proprioceptifs compensent le déficit visuel engendré par la DMLA. Notons que les auteurs ne donnent aucune indication sur le stade de DMLA et l'éventuelle asymétrie entre les deux yeux. Quelques années plus tard, Wood et collaborateurs (2009) ont étudié la stabilité posturale chez des sujets âgés atteints de DMLA (moyenne d'âge : 77 ans) afin d'identifier les facteurs visuels associés au contrôle postural et aux chutes. Les auteurs ont mis en évidence que la diminution de la sensibilité aux contrastes et la réduction du champ visuel favorisent l'instabilité posturale et les difficultés de mobilités. Il est important de noter que l'analyse statistique n'a pas pris en compte l'uni- *versus* bilatéralité de la maculopathie. En 2016, Agostini et collaborateurs ont étudié la stabilité posturale chez des sujets atteints d'une maladie de Stargardt (moyenne d'âge : 38 ans) en comparaison avec des sujets contrôles du même âge, et ont montré la mise en place de stratégies de compensation posturale efficaces chez ces malades. Cette étude est intéressante car la maladie de Stargardt engendre des atteintes anatomiques comparables à la DMLA (déficit du champ visuel central), mais affecte des sujets jeunes.

Parallèlement, quelques auteurs ont étudié l'influence du glaucome sur le contrôle postural chez des sujets âgés. Black et collaborateurs (2008) furent parmi les premiers à comparer la stabilité posturale sur surface rigide/mousse chez des sujets glaucomateux de plus de 65 ans et des sujets sains du même âge. Ils ont mis en évidence une augmentation de l'instabilité posturale chez les sujets glaucomateux sur les deux types de surface et suggèrent que ces malades ont une diminution de la contribution visuelle dans leur contrôle postural. Ces résultats ont été confirmés par la suite (Kotecha et al. 2012 ; Diniz-Filho et al. 2015).

Afin d'examiner l'importance du champ visuel central *versus* périphérique dans le contrôle postural chez le sujet âgé, certaines études ont comparé des sujets âgés atteints de DMLA à des sujets âgés atteints de glaucome. Kotecha et collaborateurs (2013) ont examiné l'effet d'une double tâche sur la stabilité posturale chez des sujets avec un déficit central du champ visuel (DMLA) ou périphérique (glaucome), en comparaison avec des sujets sains du même âge. Ils ont comparé deux conditions posturales : les yeux ouverts sur une surface rigide et sur une surface mousse. Les auteurs ont montré que durant une double tâche, les sujets avec DMLA sont moins stables que les sujets sains (sur les deux types de surface), alors que les sujets glaucomateux sont moins stables uniquement sur la surface mousse. Ils suggèrent que les sujets malvoyants augmentent la contribution somatosensorielle dans leur contrôle postural. Récemment, Timmis et collaborateurs

(2016) ont comparé chez de jeunes adultes sains l'impact d'un déficit central du champ visuel (10° versus 20°) sur le risque de chute. Les auteurs ont mis en évidence qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de chute en cas de déficit central de 10°, seulement lorsque le déficit est de 20° ; et suggèrent qu'un déficit central entraînera un risque de chute accru seulement à partir d'une certaine taille de scotome. O'Connell et collaborateurs (2017) ont comparé l'effet d'un déficit central et périphérique en conditions stable/instable sur le contrôle postural chez de jeunes adultes et des sujets âgés sans pathologies visuelles. Le déficit du champ visuel est provoqué grâce au port de lentilles de contact, dont le diamètre moyen est inférieur à 9 mm : le déficit central correspond à une opacification centrale de 8 mm sur la lentille, et le déficit périphérique par une vision centrale résiduelle d'1 mm sur la lentille. Leurs résultats indiquent que le déficit central et périphérique a plus d'impact sur la stabilité des sujets âgés, et notamment lorsque l'information proprioceptive est perturbée.

L'instabilité posturale engendrée par la malvoyance chez le sujet âgé peut s'expliquer certes par une perturbation de l'information visuelle, mais également par une augmentation de la sédentarité à l'origine d'une dégradation des performances physiques. Loprinzi et collaborateurs (2015) ont montré que les sujets atteints d'une DMLA sévère pratiquent moins d'activité physique que les sujets atteints d'une DMLA précoce ou les sujets sains du même âge. L'inactivité physique est responsable d'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes ménopausées (Chomistek et al. 2013). Néanmoins, da Silva et collaborateurs (2018) ont mis en évidence une amélioration des performances posturales chez des jeunes adultes malvoyants par la pratique régulière du sport.

En pratique clinique, le stade de DMLA et les atteintes anatomiques sont rarement symétriques entre les deux yeux ce qui engendre une disparité de l'acuité visuelle. Azen et collaborateurs (2002) ont mis en évidence que les sujets âgés de plus de 65 ans présentent une meilleure acuité visuelle en monovision qu'en vision binoculaire, contrairement aux sujets plus jeunes. En 2008, Vale et collaborateurs ont montré chez de jeunes adultes (moyenne d'âge : 25 ans), qu'une vision floue de l'œil dominant engendre une majoration du risque de chute, et suggèrent que les sujets âgés ayant une baisse de l'acuité visuelle monoculaire auront un risque de chute majoré.

Nous pouvons remarquer à travers cette revue de littérature que peu d'études existent malgré la prévalence de la DMLA. Nous suggérons que cela est dû notamment à la difficulté de recrutement des malades âgés qui ont souvent de nombreuses co-morbidités. Selon un rapport de l'Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014, les sujets de plus de 65 ans déclarent en moyenne six maladies chroniques.

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de travaux portant sur l'impact de la symétrie du stade de la maladie sur le contrôle postural. En effet, les études décrites précédemment ne précisent pas si les participants présentent une DMLA affectant les deux yeux ou un seul œil. Pour répondre à ce manque, nous avons étudié le contrôle postural chez des sujets atteints de DMLA unilatérale et des sujets atteints de DMLA bilatérale, toujours en comparaison avec des sujets sains du même âge ; examiné la corrélation entre la sévérité de la DMLA et le déficit postural ; et testé plusieurs conditions visuelles à savoir en vision binoculaire, en vision monoculaire (œil dominant puis œil non dominant) et les yeux fermés.

III.2. Risque de chute

Le déficit postural est le principal facteur de risque de chute (Piirtola & Era 2006 ; Mahoney et al. 2017). Selon Legood et collaborateurs (2002), les sujets âgés malvoyants présentent un risque de multiples chutes multiplié par 1.9 en comparaison avec des sujets du même âge sans déficit visuel.

Szabo et collaborateurs (2008) ont comparé le risque de chute chez 115 femmes âgées de plus de 70 ans atteintes d'une DMLA exsudative et une cohorte de femmes saines du même âge, en calculant le score du *Physiological Profile Assessment* (PPA) qui intègre différents paramètres tels que les performances posturales, la sensibilité visuelle aux contrastes, le temps de réaction motrice, la force musculaire et la sensibilité proprioceptive. Les auteurs ont mis en évidence un risque de chute significativement accru chez les femmes atteintes de DMLA. Dans le même temps, Lamoureux et collaborateurs (2008) ont examiné le risque de chute chez des sujets malvoyants âgés de 40 à 80 ans et des sujets sains du même âge. Ils ont montré qu'une malvoyance sévère sur le moins bon œil augmente le risque de chute, et qu'une malvoyance sévère uniquement sur un œil associée à une malvoyance modérée sur l'autre œil multiplie par deux le risque de chute. Quelques

années plus tard, van Landingham et collaborateurs (2014) ont évalué le risque de chute ressenti par des sujets atteints de DMLA, des sujets atteints de glaucome et des sujets sains du même âge, à l'aide d'un questionnaire. Les résultats indiquent que les sujets atteints de DMLA ressentent significativement plus de risque de chute que les sujets contrôles, et que le risque de chute ressenti est associé à une acuité visuelle basse.

Par ailleurs, la malvoyance engendre des restrictions de mobilité chez les sujets âgés (Swenor et al. 2015). Hassan et collaborateurs (2002) ont examiné l'impact de la DMLA sur la mobilité (vitesse de marche et nombre d'obstacles percutés), et ont montré une corrélation entre la taille du scotome en vision binoculaire et la vitesse de marche chez ces malades.

Notons également que les sujets âgés portent souvent des verres multifocaux du fait de la combinaison d'une amétropie en vision de loin et d'une presbytie en vision de près. Lord (2006) a mis en évidence dans une étude prospective que 56% des sujets sains âgés entre 63 et 90 ans sont porteurs d'une correction optique progressive, et que ces porteurs présentent une augmentation significative du risque de chute en comparaison avec des sujets du même âge porteurs de verres unifocaux. Certaines études rapportent entre 70 à 130% d'augmentation du risque de chute chez les sujets âgés porteurs de verres multifocaux (Lord et al. 2002 ; Gabmann et al. 2009). Ce point sur l'adaptation optique des sujets est important car les études sur le contrôle postural chez les sujets âgés commentent le plus souvent des enregistrements réalisés avec des verres unifocaux. Nous pouvons suggérer que l'instabilité posturale en « vraie vie » chez les sujets atteints de DMLA est ainsi supérieure à celle mesurée dans les protocoles de recherche. La prise en compte de ce paramètre en clinique pourrait améliorer la prévention des chutes chez les sujets malvoyants âgés.

III.3. Rééducation posturale

Très peu d'études ont objectivé l'impact de la rééducation posturale chez les sujets âgés malvoyants.

À notre connaissance, Radvay et collaborateurs (2007) sont les seuls à avoir comparé la stabilité posturale avant et après une rééducation, via une plateforme de force, chez des sujets atteints de DMLA. Ils ont testé l'impact de la rééducation posturale sur les fonctions visuomotrices et la lecture

chez des sujets atteints de DMLA en comparaison avec des sujets sains du même âge. La rééducation posturale était composée de cinq sessions de trente-cinq minutes, pendant lesquelles chacune des trois entrées sensorielles (somatosensorielle, visuelle et vestibulaire) étaient stimulées dans un ordre aléatoire. Le nombre de « chutes » (i.e. un contact de la main sur la barrière de sécurité) a été relevé. Les résultats mettent en évidence que les sujets atteints de DMLA utilisent davantage l'information somatosensorielle, et moins l'information vestibulaire pour contrôler leur stabilité, comparés aux sujets sains. Durant la rééducation, les sujets atteints de DMLA présentent une amélioration de la contribution vestibulaire seulement ; tandis que les sujets sains ont une amélioration de la contribution somatosensorielle, une diminution de la dépendance visuelle et une diminution du risque de chute.

Dans le même temps, d'autres auteurs ont comparé des protocoles de rééducation chez des sujets âgés malvoyants dont l'origine du déficit visuel est diverse. La principale limite de ces études est qu'aucune méthode objective n'a été utilisée pour quantifier la stabilité posturale via une plateforme de force. Campbell et collaborateurs (2005) ont randomisé 391 sujets malvoyants sévères âgés de plus de 75 ans en quatre groupes afin d'étudier leur risque de chute. Durant un an, les quatre programmes étaient : aménagement du domicile suite à des conseils d'un ergothérapeute (groupe I), pratique d'exercices physiques adaptés à domicile enseignés par un kinésithérapeute (plusieurs séances hebdomadaires de 30 minutes) (groupe II), combinaison de l'aménagement du domicile et des exercices physiques (groupe III), et visite d'un assistant social (groupe IV). L'efficacité du programme est évaluée en fonction du nombre de chutes rapporté par les sujets. Les sujets du groupe I présentent 41% de réduction du nombre de chute par rapport aux autres groupes. Les sujets du groupe II font d'autant moins de chutes qu'ils ont un nombre élevé de séances d'exercice hebdomadaire. Quelques années plus tard, Kovács et collaborateurs (2012) ont comparé l'effet de deux programmes d'entraînement postural réalisés pendant six mois chez des femmes âgées présentant une atteinte de la vision centrale: le groupe I a reçu un programme standard composé d'exercices adaptés à l'ostéoporose (quatre sessions hebdomadaires de trente minutes), et le groupe II a reçu un programme multimodal (deux sessions hebdomadaires de trente minutes) en plus du programme standard. Les résultats mettent en évidence que le groupe II a une réduction significative du *Timed Up and Go* associée à une diminution du risque de chute. Les auteurs suggèrent que les sujets âgés malvoyants ont besoin d'exercices posturaux adaptés pour

améliorer leur contrôle postural et réduire le risque de chute. La même année, Chen et collaborateurs (2012) ont mis en évidence une amélioration du contrôle postural chez des sujets malvoyants âgés de plus de 70 ans après un programme d'entraînement de Tai Chi durant seize semaines. Le contrôle postural a été évalué par un test de la proprioception et de la force musculaire du genou.

Enfin, Wiszominska et collaborateurs (2015) ont étudié l'impact d'un programme de stimulation vestibulaire durant trois mois, sur le contrôle postural de jeunes adultes malvoyants en comparaison avec des sujets sains du même âge, sur plateau stable et instable. Les résultats mettent en évidence une normalisation des performances posturales en condition yeux fermés chez les sujets malvoyants. Ce résultat est intéressant car il ouvre des perspectives sur des schémas de rééducation qui ne nécessiteraient pas ou peu d'exercices physiques, qui ne sont pas toujours réalisables chez les sujets âgés.

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de travaux portant sur l'impact de la rééducation posturale en fonction de la symétrie du stade de la maladie sur le contrôle postural. Pour répondre à ce manque, nous avons étudié le bénéfice de la rééducation posturale sur la stabilité chez des sujets atteints de DMLA unilatérale et des sujets atteints de DMLA bilatérale.

À RETENIR

- Les sujets âgés présentent une diminution de la sensibilité des récepteurs sensoriels.
- La priorisation des tâches pendant une double-tâche se modifie au cours du vieillissement.
- 33% des sujets de plus de 65 ans font au moins une chute par an.
- La rééducation posturale est efficace pour améliorer la stabilité posturale, sans limite d'âge.
- Les sujets atteints de DMLA sont moins stables que les sujets sains du même âge.
- La rééducation posturale chez le sujet âgé malvoyant est efficace pour réduire l'instabilité posturale.

CHAPITRE III : NEUROPHYSIOLOGIE DES MOUVEMENTS OCULAIRES

L'exploration de notre environnement visuel nous est permise entre autres par les mouvements oculaires. Chaque type de mouvement a une fonction bien précise et fait intervenir des structures cérébrales spécifiques. *Quid* de la physiologie de ces mouvements ?

Nous allons décrire dans ce chapitre les mécanismes impliqués dans la réalisation des saccades et durant une tâche de lecture, ainsi que les modifications induites au cours du vieillissement physiologique et pathologique chez les sujets atteints de DMLA.

I. Mouvements oculaires

I.1. Différents types de mouvements oculaires

Au début du XXe siècle, Dodge fut le premier à définir les mouvements oculaires (Dodge, 1919). Ces mouvements peuvent être classifiés selon leur fonction principale.

Les mouvements d'orientation sont volontaires et ont pour objectif d'orienter notre regard afin de stabiliser sur la fovéa l'image d'intérêt. Ces mouvements permettent d'explorer notre environnement.

- La *saccade* représente le mouvement oculaire conjugué le plus rapide chez l'Homme, et a pour but d'amener l'image d'un objet sur la fovéa. Ce mouvement sera décrit précisément dans la partie suivante (chapitre II, I.2.).

- La *poursuite oculaire* est également un mouvement conjugué. Son objectif est de maintenir l'image sur la fovéa d'une cible en mouvement lent (jusqu'à 30-40°/s). Le mouvement de poursuite peut être accompagné de saccades.

- Les *vergences* sont des mouvements durant lesquels les axes des globes oculaires se déplacent dans des directions opposées, se rapprochent (convergence) ou s'éloignent (divergence). Il existe plusieurs types de vergences : fusionnelle, tonique, accommodative et proximale.

- La *fixation* a pour objectif de maintenir l'objet d'intérêt sur la fovéa de manière stable. Elle a une durée d'environ 200-250 ms, ce qui représente la période nécessaire pour extraire l'information visuelle de l'objet qu'il est en train de regarder.

Les mouvements de stabilisation, involontaires, ont pour objectif de maintenir sur la fovéa l'image d'une cible lorsque la tête est en mouvement, ce qui permet de conserver une vision de qualité durant nos déplacements.

- Le *réflexe vestibulo-oculaire* apparaît lorsque la tête est soumise à un changement brusque et bref d'orientation. Il fait intervenir des informations vestibulaires, notamment des canaux semi-circulaires (Hess, 2011 ; Liversedge et al. 2011).

- *Le réflexe optocinétique* est un mouvement visuellement guidé qui apparaît lorsque l'environnement se met à défiler (ex : lorsque l'on regarde par la fenêtre dans un train en mouvement).

Nous allons détailler plus précisément les mouvements de saccades.

I.2. Description des mouvements de saccades

Le terme « saccade » fut utilisé dès la fin du XIXe siècle par Javal et Landolt (Javal, 1879 ; Landolt, 1891). La saccade est un mouvement conjugué des deux yeux qui permet de positionner l'image d'un objet sur la fovéa. Il s'agit d'un mouvement rapide (latence chez le sujet adulte d'environ 200 ms), dont la vitesse de déplacement du globe oculaire (pouvant atteindre 500°/s) est corrélée avec l'amplitude de déplacement (Fischer & Weber, 1993). Leigh & Zee (2015) explique cette latence par la mise en place de processus neuronaux.

Il existe plusieurs catégories de saccades, classifiées en fonction du type de déclenchement (Leigh & Zee, 2015): les *saccades réflexes* à un stimulus (visuel, auditif ou tactile) sont dites exogènes car elles sont générées par l'apparition brusque d'un stimulus, et les *saccades volontaires* vers un stimulus qui sont qualifiées d'endogènes car elles sont déclenchées par la propre volonté du sujet. Parmi ces dernières, on distingue les *saccades mémorisées* (générées en l'absence de stimulus) et les *anti-saccades* (effectuées dans la direction opposée de la cible).

Au-delà du type de saccades, le sens de réalisation de la saccade est également important : horizontal (droite-gauche/gauche-droite), vertical (vers le haut/vers le bas) ou oblique.

La saccade se caractérise par trois paramètres (Figure 3.1.) : la latence, la vitesse et la précision.



Figure 3.1.: Figure générique d'une saccade. D'après www.eyebraintpedia.com. La saccade se caractérise par trois paramètres: la latence, la vitesse et la précision.

I.2.1. Latence

La *latence* correspond à l'intervalle de temps entre la présentation du stimulus et le début du mouvement de saccade. Il est admis que la saccade débute lorsque la vitesse des mouvements oculaires atteint $30^\circ/s$ (Leigh & Zee, 2015). La latence dépend entre autres du type de saccade (Gaymard, 2012). Ainsi elle est généralement inférieure à 80 ms lors des saccades anticipées, comprise en 80 et 120 ms lors de saccades express (« *express saccades* ») déclenchées par le colliculus supérieur, et d'environ 200 ms lors de saccades visuellement guidées chez l'adulte sain (Fischer & Weber, 1993 ; Leigh & Zee, 2015 ; Dorris et al. 1997). Une fois programmée et déclenchée, l'exécution d'une saccade ne pourra être influencée par d'autres informations visuelles.

Il est important de noter que la latence dépend également de l'âge, des caractéristiques du stimulus (taille, complexité, etc.), de la présence ou non de distracteurs, des propriétés spatiales et temporelles (luminance, amplitude, contraste, etc.), ou du paradigme expérimental (Butler et al. 1999 ; Amlôt et al. 2003 ; Ludwig et al. 2004 ; Crawford et al. 2005).

I.2.2. Vitesse et durée

La *vitesse* d'une saccade peut atteindre 500°/s, et sa durée ne dépasse rarement 100 ms. Ce temps permet au système visuel de transformer l'information visuelle en commande motrice (Leigh & Zee, 2015). Notons que la vitesse et la durée d'une saccade ne sont pas contrôlées volontairement par le sujet.

Une des caractéristiques fondamentales de la saccade est la notion de séquence principale (« *main sequence* ») qui illustre la relation entre la taille, la vitesse maximale et la durée (Bahill et al. 1975) : la saccade est d'autant plus grande, qu'elle est rapide et dure longtemps. De même, plus l'amplitude augmente, plus la durée de la saccade est importante (Dodge & Cline, 1901). Leigh & Zee (2015) ont mis en évidence une relation linéaire entre les saccades d'amplitudes inférieures à 20° et leur vitesse maximale (Figure 3.2.). Au-delà de 20°, la vitesse maximale de la saccade tend vers un plateau de 500°/s.

Certains facteurs peuvent perturber la vitesse maximale : les saccades sont plus lentes à l'obscurité et plus rapides si elles sont associées à une tâche manuelle (Van Gelder et al. 1997 ; Epelboim et al. 1997). De même, la vitesse saccadique est plus élevée si les saccades sont dirigées vers le centre, en comparaison avec des saccades dirigées vers la périphérie, mais également plus élevée si les saccades sont dirigées vers le bas, en comparaison avec des saccades dirigées vers le haut (Collewyn et al. 1988).

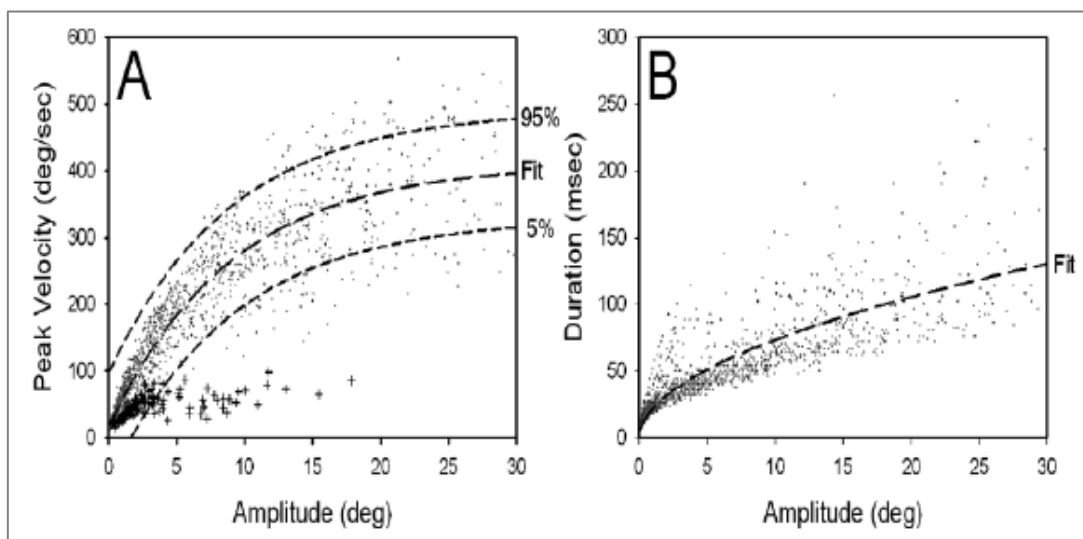


Figure 3.2.: Propriétés dynamiques d'une saccade. D'après Leigh & Zee (2015). Il existe une corrélation entre (A) le pic de vitesse (°/s) et l'amplitude (°) des saccades, ainsi qu'entre (B) la durée (ms) et l'amplitude (°) des saccades.

I.2.3. Gain ou précision

Le *gain* d'une saccade correspond à sa précision. Il s'agit du rapport entre l'amplitude de la saccade réalisée et l'amplitude du déplacement de la cible. Une saccade est d'autant plus précise que son gain est proche de 1 (Leigh & Zee, 2015) : elle est hypométrique pour un gain inférieur à 1 (manque la cible), et hypermétrique pour un gain supérieur à 1 (dépasse la cible) (Figure 3.3.). On considère que 10% des saccades réalisées par un sujet sain manquent leur cible (Troost et al. 1974; Becker & Jürgens, 1979). Dans ce cas, une saccade correctrice, d'une latence de 100-130 ms, sera nécessaire pour atteindre la cible (Carpenter, 1988 ; Becker & Fuchs, 1969).

Plusieurs paramètres influent sur la précision d'une saccade. Les sujets fatigués ont tendance à effectuer deux petites saccades rapprochées, plutôt qu'une unique saccade pour atteindre une cible. De même, les sujets âgés font davantage de saccades hypométriques (Abel et al. 1983 ; Huaman & Sharpe, 1993).

La finalité des mouvements des saccades est de réaliser un mouvement à la fois rapide et précis, or l'augmentation de la vitesse engendre une diminution de la précision. Abrahms et al. (1989) nomme cette balance vitesse/précision, le « *Speed-Accuracy trade-of* ».

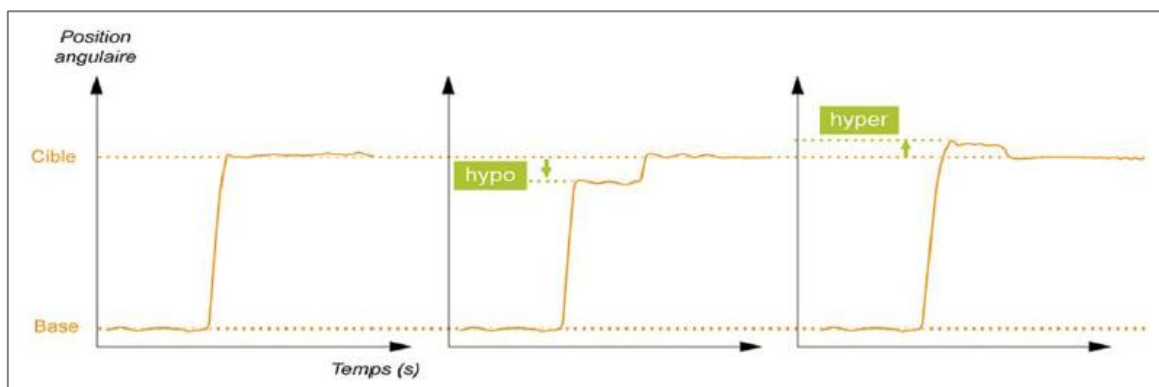


Figure 3.3. : Figure générique d'une saccade précise (à gauche), d'une saccade hypométrique (au centre) et d'une saccade hypermétrique (à droite). D'après www.eyebraintopia.com. Les pointillés verts représentent les imprécisions.

I.3.Rôle des structures corticales dans la neurophysiologie de la saccade : sélection de la cible visuelle et décision d'exécution de la saccade.

Chaque type de mouvement oculaire repose sur des bases neurales qui lui sont propres. On distingue une organisation commune selon le schéma suivant : voies visuelles, contrôle cortical, contrôle sous-cortical (principalement au niveau du tronc cérébral) et voie finale motrice. La voie rétino-géniculée-striée (décrite dans le chapitre I) permet de transmettre l'influx visuel du tissu rétinien à V1 via le CGLd, puis V1 projette vers les aires corticales et sous-corticales pour permettre la formation de la saccade au niveau de la formation réticulée génératrice des saccades du tronc cérébral. Les autres voies visuelles, et notamment la voie rétino-tectale, jouent un rôle mineur dans le contrôle des saccades chez l'Homme (Gaymard, 2012).

Les centres corticaux impliqués dans des mouvements de saccades se situent au niveau des lobes frontal et pariétal, et permettent la mise en place de la saccade (Figure 3.4.). Ces deux lobes présentent une connexion réciproque. Le lobe pariétal met en jeu le champ oculomoteur pariétal (*parietal eye field*, PEF). Dans le lobe frontal, les structures impliquées sont le champ oculomoteur frontal (*frontal eye field*, FEF), le champ oculomoteur supplémentaire (*supplementary eye field*, SEF) et le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC). A noter que le recrutement de ces différentes structures dépend du type de saccades requises.

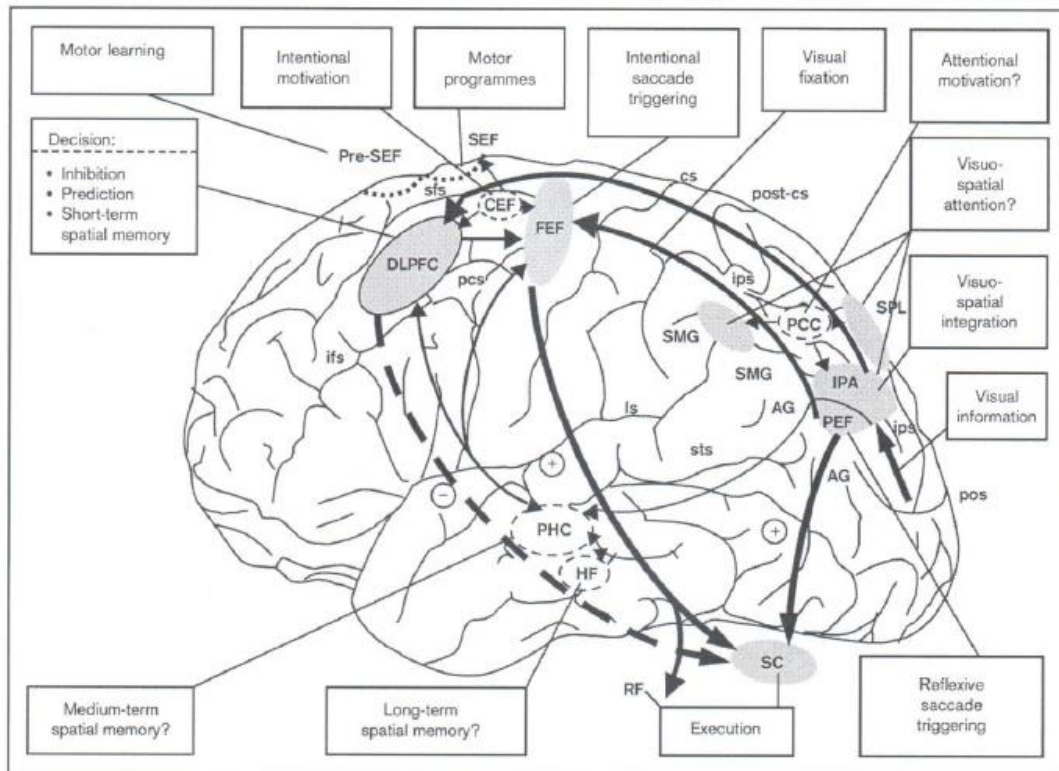


Figure 3.4. : Circuits corticaux des mouvements des saccades. D'après Pierrot-Deseilligny (2004). AG, gyrus angulaire; CEF, champ oculomoteur cingulaire; cs, sulcus central; DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral; FEF, champ oculomoteur frontal ; HF, formation hippocampique; ifs, sulcus frontal inférieur ; IPA, aires interpariétales ; ips, sulcus intrapariétal; ls, sulcus latéral; PCC, cortex cingulaire postérieur; pcs, sulcus précentral; PEF, champ oculomoteur pariétal; PHC, cortex parahippocampique; pos, sulcus parieto-occipital; RF, formation réticulaire ; SC, colliculus supérieur; SEF, champ oculomoteur supplémentaire ; sfs, sulcus frontal supérieur; SMG, gyrus supramarginal; SPL, lobe pariétal postérieur; sts, sulcus supérieur temporele.

I.3.1. Cortex pariétal

Le cortex pariétal intervient dans le processus de contrôle des saccades via deux voies : d'une part le cortex pariétal postérieur, et d'autre part le champ oculomoteur pariétal (PEF).

Le cortex pariétal postérieur permet le déplacement de l'attention visuelle.

Le PEF est localisé dans la paroi médiane de la moitié postérieure du sulcus intra-pariétal (Leigh & Zee, 2015). Il est responsable de l'attention visuo-spatiale et permet la transformation de l'influx visuel en commande motrice i.e. déclenche les saccades vers des stimuli visuels (Pierrot-Deseilligny et al. 1987, 1991; Lynch & McLaren, 1989, Müri et al. 1996 ; Gaymard et al. 1998). Le PEF reçoit des afférences des aires visuelles primaires, et projette préférentiellement vers le FEF et le colliculus supérieur (Lynch et al. 1985; Cavada & Goldman-Rakic, 1989).

I.3.2. Champ oculomoteur frontal (FEF)

Plusieurs équipes ont étudié la localisation du champ oculomoteur frontal ou FEF grâce à l'imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) chez l'adulte (Luna et al. 1998 ; Lobel et al. 2001). Ainsi, le FEF est localisé au niveau de la jonction entre le sillon précentral antérieur et le sillon frontal supérieur (Pierrot-Deseilligny et al. 1995 ; Amiez et al. 2006 ; Leigh & Zee, 2015). Son rôle réside dans la programmation et le déclenchement des saccades volontaires, des anti-saccades ainsi que des saccades mémorisées. Il permet notamment le désengagement de la fixation (Pierrot-Deseilligny et al. 1991).

Le FEF reçoit des afférences sensorielles de plusieurs structures que sont l'aire visuelle postérieure, le cortex pariétal postérieur, le PEF, le FEF controlatéral, les SEP, le DLPFC, le noyau dentelé du cervelet, le colliculus supérieur et le noyau thalamique inter-laminaire (Cavada & Goldman-Rakic, 1989 ; Schall et al. 1993). Par ailleurs, le FEF projette des efférences vers le FEF controlatéral, les SEF, les aires visuelles postérieures, le colliculus supérieur, le noyau interstitiel du raphé, le noyau caudé et le noyau réticulé du toit du pont (Stanton et al. 1988 ; Segraves, 1992).

I.3.3. Champ oculomoteur supplémentaire (SEF)

Le champ oculomoteur supplémentaire ou SEF est localisé au niveau de la face supérieure du sillon para-central i.e. dans la partie antérieure du cortex moteur correspondant à l'aire 6 de Brodman (Tehovnik et al. 2000). Il est impliqué dans la programmation et l'exécution motrice des saccades. Il reçoit des afférences sensorielles du FEF ainsi que des cortex cingulaire, pariétal, préfrontal et temporal. Puis il projette des efférences vers ces structures de même que vers le thalamus, le claustrum, le colliculus supérieur, les noyaux caudé, interstitiel du raphé, et réticulé du toit du pont (Shook et al. 1990 ; Schall et al. 1993).

I.3.4. Cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC)

Le cortex préfrontal dorsolatéral ou DLPFC correspond aux aires 46 et 9 de Brodman (Leigh & Kennard 2004; Leigh & Zee, 2015). Il intervient dans les tâches complexes de réalisation de saccades prédictives, des saccades mémorisées et des anti-saccades (Pierrot-Deseilligny et al. 2003).

Il reçoit des afférences du FEF, des cortex pariétal postérieur et limbique, du SEF, du pulvinar ainsi que du thalamus. Enfin, il projette vers le FEF, les cortex pariétal postérieur et limbique, le SEF, le colliculus supérieur, le putamen et le noyau caudé.

I.4. Neurophysiologie de la saccade : influence des structures sous-corticales

Différentes structures sous-corticales interviennent dans le contrôle des saccades : le colliculus supérieur, le thalamus, les ganglions de la base ainsi que le cervelet.

I.4.1. Colliculus supérieur (CS)

Le colliculus supérieur ou CS est une structure stratifiée en sept couches localisée dans la partie supérieure du tronc cérébral. Il reçoit dans ses couches dorsales des afférences notamment visuelles (directement de la rétine et indirectement du cortex strié), et dans ses couches ventrales des afférences préférentiellement motrices.

Deux types de neurones, localisés dans la partie intermédiaire du CS, interviennent dans le traitement des saccades. Si les neurones « build-up » permettent la préparation de la saccade, les neurones « burst » permettront son déclenchement en déchargeant environ 20 ms avant le début de la saccade (Munoz & Wurts, 1995 ; Munoz & Schall, 1997; Krauzlis, 2003).

Le CS reçoit des afférences sous-corticales des noyaux réticulaires et prégéniculés, du prétegmentum ainsi que de structures mésencéphaliques. Par ailleurs, le CS émet des efférences ascendantes vers les noyaux thalamiques, de même que des efférences descendantes vers la substance noire réticulée (SNr) ipsilatérale, la formation réticulaire mésencéphalique, la moëlle épinière, le pont, la médulla ainsi que les structures pontiques contralatérales (Segraves & Park, 1993; Gaymard, 2012) (Figure 3.5.).

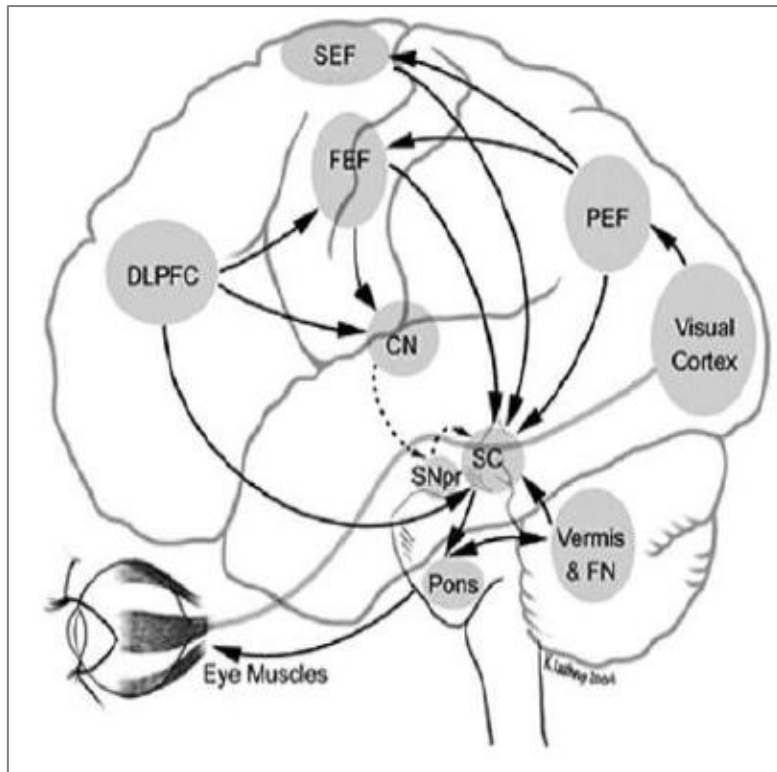


Figure 3.5. : Schéma, en coupe sagittale du du cortex cérébral et des projections au Colliculus Supérieur (SC). D'après Reilly et al. (2005). Les différentes aires (corticales et sous-corticales) impliquées dans le contrôle oculomoteur, avec des voies excitatrices (traits pleins) et inhibitrices (traits en pointillés). Les voies excitatrices directes vers le SC proviennent du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), du champ oculomoteur frontal (FEF), du champ oculomoteur pariétal (PEF) et du champ oculomoteur supplémentaire (SEF). L'apport cortical indirect de la part du DLPFC et du FEF se fait par le noyau caudé (CN), qui inhibe la substantia nigra pars reticulata (SNpr) et qui, à son tour, inhibe le SC. Le schéma visualise également les connexions cérébelleuses et les connexions pontines au SC.

I.4.2. Thalamus

Différentes structures thalamiques interviennent dans la mise en place des saccades, notamment des saccades volontaires (Ettinger et al. 2008): les noyaux centraux de la lame médullaire interne, les noyaux médiodorsal et ventrolatéral ainsi que le pulvinar (Leigh & Zee, 2015). Les neurones laminaires et pulvinaires interviennent également dans le processus décisionnel de réaliser ou non une saccade (Leigh & Zee, 2015).

I.4.3. Ganglions de la base

Cinq noyaux forment les ganglions de la base : le striatum, composé du noyau caudé et du putamen, la substance noire réticulée, les noyaux sous-thalamiques ainsi que le globulus palladium

(Leigh & Zee, 2015). Ces ganglions de la base, étant connectés à d'autres structures sous-corticales telles que le CS mais également à des structures corticales comme le FEF, le DLPFC et le PEF, interviennent dans la réalisation des saccades. Ils constituent un relai entre le lobe frontal et le centre générateur du tronc cérébral.

L'activité des ganglions de la base se résume en trois voies :

- la *voie nigro-colliculaire* (inhibitrice)
La substance noire réticulée (SNr) inhibe les neurones « burst » du CS (Hikosaka et al. 2000).
- la *voie caudo-nigrée* (inhibitrice)
Pour permettre la réalisation d'une saccade, le noyau caudé doit lever l'inhibition du SNr (Leigh & Zee, 2015).
- la *voie sous-thalamique nigrée* (excitatrice)
Les noyaux sous-thalamiques envoient des projections excitatrices vers le SNr (Krishnan et al. 2010 ; Nambu et al. 2012).

I.4.4. Cervelet

Nous avons vu dans le chapitre II que le cervelet a un rôle fondamental dans l'équilibre. Il permet également la programmation et la réalisation motrice des mouvements de saccades (Leigh & Zee, 2015). A noter que l'amplitude et la direction des saccades sont également codées par le noyau réticulé du toit du pont qui projette par la suite vers le cervelet, et s'active en début et fin de saccades (Voogd & Barmack, 2006).

Deux structures cérébelleuses principales interviennent dans la programmation des mouvements de saccades :

- *le vermis dorsal* (lobules VI et VII)

Le vermis dorsal est composé de cellules de Purkinje qui déchargent 15 ms avant la réalisation de la saccade (Ohtsuka & Noda, 1995). Ces neurones, sélectifs pour la direction, permettront à la saccade de s'arrêter précisément sur la cible donnée via des *feed-backs* cérébelleux. Ces derniers transmettent en temps réel au vermis dorsal des informations sur la position et la vitesse des yeux et de la cible, ainsi qu'une copie de la commande motrice réalisée. Le vermis dorsal reçoit des

afférences de différentes structures à savoir la formation réticulaire paramédiane pontique (PPRF), les noyaux réticulaires tegmentaux pontiques, le noyau périhypoglossal, et les noyaux olivaires inférieurs et pontiques. Le vermis dorsal projette sur le noyau fastigial.

- le *noyau fastigial*

Il permet aux deux yeux d'augmenter la vitesse dans le sens de la saccade à son déclenchement, puis dans le sens contraire de la saccade au moment d'atteindre la cible, afin d'arrêter le mouvement. Le noyau fastigial reçoit des afférences des noyaux olivaires inférieurs et des collatérales des axones entre le vermis dorsal et les noyaux pontiques. Il projette principalement vers la PPRF, le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian, le CS, la formation réticulaire médullaire ainsi que les noyaux interstitiels du raphé.

I.4.5. Le générateur de saccade dans le tronc cérébral

Le tronc cérébral, localisé à la face inférieure du cerveau en avant du cervelet, est composé de trois structures (de la partie rostrale à la partie caudale): le mésencéphale, le pont et le bulbe rachidien.

Il contient deux générateurs de pulse de saccades qui, grâce à leurs neurones phasiques, projettent vers les noyaux oculomoteurs : la formation réticulée paramédiane pontine (FRPP) située dans la partie caudale du pont, et le noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médian (riMLF) dans la partie rostrale du mésencéphale. Si les neurones du FRPP projettent principalement vers le noyau abducens (saccades horizontales), le riMFL permet l'activation du noyau oculomoteur commun (saccades verticales).

Nos travaux recherches se sont portés exclusivement sur les mouvements de saccades horizontales. Ainsi, nous décrivons seulement la PPRF.

Cette structure cérébrale est composée de plusieurs types de neurones, les *burst* et les *omnipauses* neurones:

- les *short-lead burst neurons* (SLBN) s'activent avant le début de la saccade. Leur activité est corrélée à deux paramètres de la saccade que sont l'amplitude et la vitesse.

- les *excitatory burst neurons* (EBN), localisés dans la PPRF, font synapses (excitatrices) avec les motoneurones du noyau abducens. Ils permettent le déplacement des globes oculaires. A noter que les EBN s'activent en même temps que les SLBN.

- les *inhibitory burst neurons* (IBN), localisés dans la formation réticulée bulbaire, font synapses avec les noyaux oculomoteurs contralatéraux pour inhiber la réalisation de mouvements oculaires opposés à la saccade, ce qui permet de maintenir les yeux dans leur position.
- les *long-lead burst neurons* (LLBN) s'activent principalement lors du déclenchement de la saccade. Ils reçoivent des afférences des couches profondes du CS puis font synapses avec les neurones omnipauses pour arrêter la saccade.
- les *omnipauses neurons* sont localisés dans le noyau interstitiel du raphé (partie médiane du pont) et permettent l'inhibition des neurones phasiques. Cette inhibition est levée pendant la saccade et les clignements palpébraux.

I.5. Voies finales communes

La voie finale commune est le lieu de convergence des afférences locales et corticales. Le noyau innervant chaque muscle oculomoteur est considéré comme une voie finale commune.

L'innervation des six muscles oculomoteurs fut décrite dans le chapitre I.

I.6. Mouvements de saccades pendant la lecture

La lecture est un processus complexe qui requiert de multiples mécanismes cognitifs : perception visuelle, mouvements oculaires, capacités linguistiques et sémantiques. Si l'un de ces mécanismes est perturbé, la lecture sera déficiente. Durant une tâche de lecture, le système nerveux central permet d'adapter la convergence des deux yeux en fonction de la distance de lecture, et de coordonner les mouvements horizontaux des yeux en réalisant plusieurs saccades entre-coupées de fixations (Leigh & Zee, 2015) (Figure 3.7.). La réalisation de mouvements de saccades durant une tâche de lecture fut mise en évidence au début du XXe siècle par l'ophtalmologiste Javal. Si les saccades permettent de positionner les deux yeux sur les mots, les temps de fixation jouent un rôle dans l'identification, la mémorisation et la compréhension des mots (Seassau & Bucci, 2013).

Lorsqu'un sujet lit un texte, il réalise une succession de saccades progressives (vers la droite), quelques saccades régressives (vers la gauche sur une même ligne, un « retour en arrière ») ainsi

que des saccades obliques vers le bas et à gauche pour le retour à la ligne. Ce schéma est valable pour la lecture d'une langue comme le français. Ces différentes saccades exécutées pendant une tâche de lecture n'ont pas la même durée. D'après O'Regan & Lévy-Schoen (1978), les saccades progressives et régressives ont une durée d'environ 10-30 ms, et les saccades de « retour à la ligne » 80 ms. Ainsi ces auteurs considèrent que, durant une tâche de lecture, seulement 10 % du temps est consacré aux mouvements oculaires et 90% à des temps stationnaires de fixation.

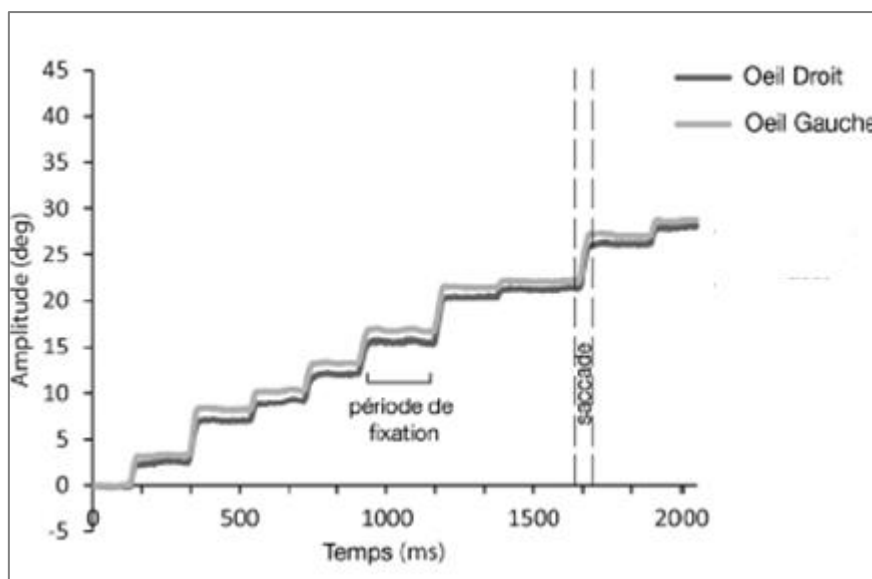


Figure 3.7. : Mouvements oculaires réalisés durant une tâche de lecture. D'après la thèse de Lions (2014).

Les scientifiques O'Regan et Levy-Schoen (1978), ont étudié les mouvements oculaires durant une tâche de lecture (deux séries de 48 phrases) chez 7 adultes. Les auteurs ont mis en évidence que l'amplitude moyenne des saccades est de 5-10 caractères pour les saccades progressives, et de 4-5 caractères pour les saccades régressives. De plus, les fixations ont une durée moyenne de 250 ms. Ce résultat est en accord avec des études récentes. Blythe et al. (2006) ont étudié grâce à un oculomètre les mouvements oculaires chez 12 jeunes adultes âgés de 18 à 21 ans durant une tâche de lecture de plusieurs phrases (chacune composée de 70-80 caractères), et ont mis en évidence une durée de fixation moyenne de 240 ms. Avec ce même oculomètre, Liversedge et al. (2006) ont analysé les mouvements oculaires chez 15 étudiants lors d'une lecture de phrase en contraste inversé (lettres blanches sur fond noir), et ont mis en évidence une durée de fixation de 287 ms.

À RETENIR

- La programmation et le déclenchement des saccades font intervenir différentes structures corticales (FEF, SEF, DLPFC et PEF) dont le rôle varie en fonction de la nature des saccades.
- Des structures sous-corticales (CS, thalamus, ganglions de la base et cervelet) contrôlent et transmettent les informations corticales au cervelet.
- La commande motrice d'exécution de la saccade est envoyée aux muscles oculomoteurs via le PPRF (centre générateur du tronc cérébral).
- La lecture est une tâche complexe qui associe saccades et fixations.

II. Vieillessement et mouvements oculaires

Comme nous l'avons mentionné dans les chapitres précédents, la physiologie musculaire se modifie au cours du vieillissement.

McKelvie et collaborateurs (1999) ont comparé les caractéristiques physiologiques des muscles oculomoteurs (muscles droit inférieur et droit médial) chez de jeunes adultes et des sujets âgés en condition post-mortem. Les résultats mettent en évidence notamment une réduction de la densité des myofibrilles, une variation de la taille des fibres, et une augmentation de la lipofuscine chez les sujets âgés.

II.1. Mouvements de saccades visuellement guidées chez le sujet âgé

Plusieurs études ont analysé l'évolution des performances de saccades au cours du vieillissement.

Abel et collaborateurs (1983) ont comparé la réalisation de saccades visuellement guidées de différentes amplitudes (1°, 3°, 5°, 10°, 15°, 20° et 30°) chez de jeunes adultes et des sujets âgés, et ont mis en évidence une augmentation de la latence chez les sujets âgés. Warabi et collaborateurs (1984) ont étudié des saccades visuellement guidées de différentes amplitudes de 10° et 20° chez de jeunes adultes et des sujets âgés. À l'inverse, ces auteurs ont certes montré une augmentation de la latence, mais également une diminution de la vitesse moyenne des saccades. Cette diminution de la vitesse de saccades fut confirmée par Tedeschi et collaborateurs (1989). Quelques années plus tard, Munoz et collaborateurs (1998) ont comparé les performances oculomotrices pendant des tâches de saccades (pro- et anti-saccades) chez 168 sujets répartis en trois groupes: de jeunes enfants (5-8 ans), de jeunes adultes (20-30 ans), et des sujets âgés (60-79 ans). Les paramètres analysés sont le pourcentage d'erreurs de direction, la latence, l'amplitude, la vitesse moyenne et la durée des saccades. Les auteurs ont mis en évidence une latence plus longue chez les sujets âgés que dans les deux autres groupes, et suggèrent une dégénérescence du système nerveux due au vieillissement. Plus récemment, Irving et collaborateurs (2006) ont étudié les performances de prosaccades visuellement guidées chez 185 sujets âgés de 3 à 86 ans. Les résultats indiquent une augmentation de la latence et une diminution de la vitesse moyenne chez les sujets âgés de plus de 80 ans en comparaison avec les sujets jeunes, ainsi qu'une interaction entre

l'amplitude des saccades et l'âge : avec l'âge, les saccades de grande amplitude ($>20^\circ$) sont davantage hypométriques. Les auteurs suggèrent une modification des aires corticales (diminution de la densité neuronale et de la quantité de substance grise) permettant le déclenchement des saccades, et une diminution de l'efficacité des mécanismes permettant la contraction musculaire.

La neuro-imagerie par IRMf a contribué à approfondir les connaissances à ce sujet. Raemaekers et collaborateurs (2006) ont analysé l'activation corticale induite lors de tâches de prosaccades et d'antiaccades chez des sujets âgés (55-72 ans) en comparaison de jeunes adultes (18-30 ans) et des adultes d'âge moyen (30-55 ans). Les résultats indiquent chez les sujets âgés une augmentation de l'activation des régions postérieures à savoir V1, V2, V5, le sulcus intra-pariétal et le lobe pariétal supérieur ; mais également une relative atténuation de l'activation corticale globale en comparaison avec les sujets plus jeunes. De même, Nelles et collaborateurs (2009) ont comparé l'activation corticale durant une tâche de saccades horizontales visuellement guidées de 21° d'amplitude chez de jeunes adultes et des sujets âgés. Les résultats mettent en évidence une suractivation des PEF bilatéraux, du FEF droit, et du cortex extra-strié droit chez les sujets âgés. Cela suggère que cette tâche cognitive nécessite davantage de processus attentionnels d'une part, et requiert la mise en jeu d'un volume cortical plus important du fait de la diminution de la densité neuronale dans la substance grise d'autre part.

Les modifications de ces performances de saccades induites par le vieillissement ont des conséquences fonctionnelles chez le sujet âgé notamment durant des activités de conduite automobile, sources d'autonomie. Lee et collaborateurs (2015) ont comparé les performances oculomotrices durant une activité de conduite chez de jeunes adultes et des sujets âgés, et ont montré que les sujets âgés réalisent des saccades plus petites que les sujets jeunes. Les sujets âgés présentent également une sensibilité accrue à la fatigabilité en comparaison avec les sujets jeunes, ce qui impacte leurs performances oculomotrices (Marandi et al. 2018).

II.2. Tâche de lecture chez le sujet âgé

Les performances de lecture se développent pendant l'enfance pour atteindre des performances comparables à l'adulte vers l'âge de 11 ans (Seassau & Bucci, 2013). Ces performances s'altèrent au cours du vieillissement.

Notons que plusieurs auteurs ont établi l'importance de la sensibilité aux contrastes chez les sujets âgés pour que la tâche de lecture soit efficiente. Lott et collaborateurs (2001) ont comparé l'impact des certains paramètres visuels (sensibilité aux contrastes et attention visuelle) durant une tâche de lecture chez 545 sujets sains âgés, et évalué les performances de lecture en utilisant le *Pepper Visual Skills for Reading Test* qui est un test de lecture orale en vision de près. Aucun système d'enregistrement oculaire objectif n'a été utilisé. Les auteurs ont mis en évidence une diminution du taux de lecture *reading rate* (*total number of correct items/time*) chez les sujets âgés de plus de 85 ans, de même qu'une corrélation entre le taux de lecture et respectivement l'acuité visuelle et la sensibilité aux contrastes chez tous les sujets âgés. Ils suggèrent que la qualité de la sensibilité aux contrastes est plus prédictive des performances de lecture que l'acuité visuelle chez le sujet âgé. Warrington et collaborateurs (2018) ont examiné les performances de lecture chez seize jeunes adultes et seize sujets âgés, en fonction de différentes qualités de stimulus (contraste et fréquence des mots), à l'aide d'un eye-tracker. Les résultats indiquent une augmentation de la durée de fixation et une diminution de la vitesse de lecture chez les sujets âgés, principalement lorsque le contraste est de bas niveau. Ces résultats sont intéressants car les sujets atteints de DMLA présentent une sensibilité aux contrastes déficitaires (Legge et al. 1992).

O'Regan (1990) puis McConkie & Rayner (1975) ont défini le concept d'empan visuel comme la portion d'un texte dont il est possible d'extraire une information sans mouvements de saccade. En 2009, Rayner et collaborateurs ont mis en évidence une réduction de la fenêtre attentionnelle ou empan visuel chez les sujets âgés, ce qui a pour conséquence une augmentation du nombre de prosaccades durant la lecture. Ce résultat fut confirmé par Liu et collaborateurs (2017) qui expliquent la lenteur de la lecture chez les sujets âgés par un rétrécissement de la fenêtre visuelle et par un élargissement de la zone d'encombrement chez ces patients. D'autres études réfutent cependant ces explications (Kliegl et al. 2004).

Plusieurs études enregistrent une augmentation des durées et du nombre de fixation chez les sujets âgés en comparaison avec des sujets jeunes via un eye-tracker (Kemper et al. 2004 ; Kemper & Liu 2007 ; Kemper et al. 2006 ; Kliegl et al. 2004 ; Laubrock et al. 2006 ; Rayner et al. 2006 ; Stine-Morrow et al. 2010 ; Choi et al. 2017). Rayner et collaborateurs (2006) suggèrent l'utilisation d'une *risky reading strategy* par les sujets âgés : ces sujets présentent des processus visuels et moteurs

plus lents qu'ils compensent par une sémantique intacte et un haut niveau de vocabulaire. La reconnaissance des mots est préservée chez les sujets âgés (Gordon et al. 2016).

Récemment, Li et collaborateurs (2019) ont comparé, durant une tâche de lecture, l'impact de l'espacement entre les mots et entre les lettres d'un même mot sur les performances chez de jeunes adultes et des sujets âgés de plus de 65 ans. Les résultats mettent en évidence que les sujets âgés ont une lecture davantage perturbée que les sujets jeunes lorsque le texte est condensé : ils présentent une diminution de la vitesse de lecture, ainsi qu'une augmentation du nombre et de la durée des fixations. Les auteurs expliquent leurs résultats par le fait que les sujets âgés sont plus sensibles à l'encombrement visuel.

Comme pour la compréhension de la neurophysiologie des saccades, la neuro-imagerie par IRMf a contribué à approfondir les connaissances sur les mécanismes de lecture. Provost et collaborateurs (2016) ont identifié les zones d'activation cérébrale durant une lecture à haute voix de mots réguliers, d'exception et de groupement de lettres sans signification, chez de jeunes adultes et des sujets âgés. Les résultats mettent en évidence une activation du lobe temporal antérieur gauche lors de la lecture des exceptions et des mots réguliers chez les sujets âgés, et de meilleures performances de lecture des exceptions chez les sujets âgés en comparaison avec de jeunes adultes. Les auteurs font l'hypothèse d'une modification du système de la perception visuelle avec l'âge, et/ou d'une implication accrue de mécanismes centraux tels que la sémantique.

Enfin, quelques auteurs ont étudié l'impact de la rééducation de la lecture chez les sujets âgés sains. Solan et collaborateurs (1995) ont comparé les performances de lecture avant et après un programme d'entraînement de lecture chez des sujets âgés de 62 à 75 ans dépourvus de déficience visuelle. Ils ont mis en évidence une amélioration globale des caractéristiques de la lecture incluant une réduction du nombre de fixations, et suggèrent une plasticité cérébrale suffisante pour perfectionner une tâche cognitive par l'entraînement.

À RETENIR

- La morphologie des muscles oculomoteurs se modifie au cours du vieillissement.
- Les sujets âgés présentent une augmentation de la latence durant une tâche de saccades visuellement guidés, probablement en raison d'une diminution de la densité neuronale.
- L'amélioration des performances de lecture est possible chez les sujets âgés grâce à un entraînement adapté.
- La lecture des sujets âgés se caractérise par une augmentation du nombre et des durées de fixation.

III. Impact de la DMLA sur les mouvements oculaires

III.1. Réorganisation corticale chez les sujets malvoyants

La plasticité du cortex visuel lors de lésions rétiniennes fut d'abord mise en évidence chez le modèle animal (Kaas et al. 1990 ; Heinen & Skavenski, 1991 ; Burnat et al. 2017).

Chez l'Homme, la réorganisation corticale induite par la malvoyance fut principalement observée grâce à l'IRMf qui s'appuie sur la détection du signal BOLD. L'activation d'une aire corticale engendre une augmentation locale du flux sanguin dont le but est de pallier aux besoins métaboliques. Le ratio local oxyhémoglobine/désoxyhémoglobine est ainsi modifié, ce qui témoigne de l'activation d'une aire corticale donnée (Andreelli & Mosbah, 2014).

Boucard et collaborateurs (2009) ont examiné l'impact de la perte partielle du champ visuel central (sujets atteints de DMLA) ou périphérique (sujets atteints de glaucome) sur l'épaisseur corticale de la LPZ associée (i.e. la zone de projection corticale de la lésion), en mesurant la densité de matière grise par IRMf. Les auteurs ont mis en évidence que la déprivation corticale induite par la lésion rétinienne engendre une diminution de la matière grise au niveau de la LPZ, localisée au pôle postérieur de la scissure calcarine chez les sujets atteints de DMLA. Notons qu'il existe une corrélation entre l'étendue de la lésion rétinienne et la perte de densité de matière grise au niveau du cortex visuel et l'atrophie le long des voies visuelles (Plank et al. 2011 ; Hernowo et al. 2014).

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre I, la fovéa et plus précisément la fovéola est le point de focalisation d'une image sur la rétine chez les sujets sains i.e. le point de fixation dit « de référence ». Les sujets atteints de DMLA présentant une macula pourvue d'aires atrophiques dont l'étendue et les localisations précises sont propres à chaque malade. Si la fovéola est incluse dans l'aire atrophique, le sujet devra s'adapter ; d'expérience clinique, certains malades « excentrent » leur fixation c'est-à-dire qu'ils utilisent une zone parafovéolaire saine que l'on nomme *preferred retinal locus* (PRL), afin d'optimiser leurs capacités visuelles résiduelles. Si certains sujets trouvent et utilisent spontanément leur PRL, d'autres auront besoin de séances de rééducation adaptées pour apprendre à l'utiliser. Certaines études ont mis en évidence une localisation préférentielle de

la PRL en position supérieure-droite (Greenstein et al. 2008 ; Riss-Jayle et al. 2008). L'analyse de la PRL a permis de mieux comprendre la réorganisation corticale induite par la DMLA. Par exemple, Baker et collaborateurs (2005, 2008) ont mis en évidence chez des sujets atteints d'une dystrophie maculaire congénitale (à l'origine d'un scotome central bilatéral absolu), qu'une stimulation visuelle de la fovéa n'engendre pas d'activation du cortex fovéolaire, mais qu'une stimulation de leur PRL engendre une activation du cortex fovéolaire. À l'inverse, chez les sujets sains, seule la stimulation visuelle de la fovéa est à l'origine d'une activation du cortex fovéolaire. Liu et collaborateurs (2010) ont également montré chez les sujets atteints de maculopathie (maladie de Stargardt ou DMLA) une activation de l'aire corticale correspondant à la vision centrale lorsque la PRL est stimulée : cette réorganisation corticale fonctionnelle est d'autant plus importante que l'âge d'apparition de la maladie est élevé.

D'autres chercheurs ont examiné l'activation corticale lors de tâches oculomotrices chez des sujets atteints de DMLA. Little et collaborateurs (2008) ont identifié, par IRMf, les aires corticales activées pendant des tâches de saccades visuellement guidées et des tâches de poursuite oculaire, chez six sujets atteints de DMLA bilatérale atrophique. En comparaison avec des sujets sains du même âge, les sujets atteints de DMLA utilisent davantage le cortex préfrontal et le sulcus intrapariétal, mais moins le cortex visuel durant la réalisation de ces deux tâches oculomotrices. De plus, durant la tâche de poursuite, les sujets atteints de DMLA utilisent des aires corticales d'habitude activées durant une tâche attentionnelle et d'effort (FEF et SEF). Ces résultats illustrent les mécanismes adaptatifs présents chez les sujets atteints de DMLA durant des tâches oculomotrices, témoignant d'une plasticité cérébrale chez les sujets âgés malvoyants. Cette plasticité est également confirmée par d'autres auteurs (Gilbert & Li, 2012). Schneider et collaborateurs (2013) ont étudié, chez cinq adultes atteints d'une malvoyance uni- ou bilatérale (congénitale ou acquise) âgés entre 29 et 83 ans, la stabilisation du regard et les performances de saccades visuellement guidées en condition visuelle monoculaire et binoculaire. En condition binoculaire, les résultats mettent en évidence que les sujets atteints d'une malvoyance unilatérale congénitale présentent une majoration de l'instabilité verticale du regard en comparaison avec les sujets contrôles, et que les sujets atteints d'une malvoyance unilatérale acquise ont une stabilité du regard similaire aux sujets contrôles. Les auteurs expliquent ces résultats par une modification des décharges neuronales durant les tâches de saccades, à l'origine d'une adaptation du contrôle visuel.

L'ensemble de ces études nous permet de mieux comprendre le handicap fonctionnel des sujets atteints de DMLA et les limites des techniques de prise en charge rééducative que nous allons examiner par la suite.

III.2. Performances oculomotrices chez les sujets atteints de DMLA

III.2.1. Saccades visuellement guidées

A notre connaissance il n'existe pas d'étude examinant les performances de saccades visuellement guidées chez des sujets atteints de DMLA avec un oculomètre.

Comme nous l'avons décrit précédemment, il n'est pas rare que les sujets atteints de DMLA développent l'utilisation d'une PRL pour optimiser leur fonction visuelle. La plupart des études analysant l'oculomotricité font intervenir la technique de la micropérimétrie, celle-ci permettant principalement d'entraîner la PRL. Nous ne détaillerons pas davantage ces études car cette technique nous semble peu représentative des conditions visuelles de « vraie vie », c'est pourquoi nous ne l'avons pas utilisée dans nos protocoles expérimentaux. Enfin, la littérature rapporte quasi-exclusivement des recherches sur des tâches oculomotrices de fixation (Bellman et al. 2004 ; Gonzalez et al. 2011 ; Tarita-Nistor et al. 2011 ; Mandelcorn et al. 2013).

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de travaux portant sur l'impact de la symétrie du stade de la maladie sur les performances durant une tâche de saccades visuellement guidées. Pour répondre à ce manque, nous avons choisi d'étudier les performances oculomotrices lors d'une succession de saccades visuellement guidées horizontales chez des sujets atteints de DMLA unilatérale et des sujets atteints de DMLA bilatérale, en comparaison avec des sujets sains du même âge.

III.2.2. Recherche visuelle chez les sujets atteints de DMLA

Thibaut et collaborateurs (2015) ont évalué l'aptitude de 20 sujets atteints de DMLA exsudative et cinq sujets atteints d'une maladie de Stargardt à nommer des objets dans des scènes données, en enregistrant les mouvements oculaires grâce à une eye-tracker. Les résultats mettent en évidence que les sujets avec maculopathie présentent un nombre plus élevé de saccades et des fixations plus courtes, et sont 30% plus lents que les sujets contrôles. Les auteurs suggèrent que la lenteur de ces

sujets pourrait être due à l'utilisation de la vision périphérique et l'instabilité de la fixation. Plus récemment, Taylor et collaborateurs (2017) ont comparé une tâche de recherche visuelle dans des scènes quotidiennes chez 31 sujets atteints de DMLA sèche avec des sujets contrôles du même âge, et ont mis en évidence des stratégies oculomotrices perturbées et un nombre plus élevé de saccades.

Auparavant, Seiple et collaborateurs (2013) avaient montré, avec la micropérimétrie, que les sujets atteints de DMLA présentent des capacités de fixation perturbées au cours d'une tâche de reconnaissance d'image, et suggèrent que l'anomalie du pattern oculomoteur pourrait contribuer à ces performances dégradées.

Notons également que l'encombrement visuel a un impact sur les performances de recherche visuelle. Thibaut et collaborateurs (2016) ont étudié la précision des sujets atteints de DMLA et ont mis en évidence que ces sujets passent d'autant plus de temps à rechercher un objet cible qu'il y a de distracteurs visuels.

III.2.3. Tâche de lecture

Il existe peu d'études évaluant les mouvements oculaires durant une tâche de lecture chez les sujets atteints de DMLA à l'aide d'un système d'enregistrement objectif. Crossland & Rubin (2006) ont mesuré les performances de lecture chez 18 sujets atteints de maculopathie (moyenne d'âge : 65 ans) en comparaison avec des sujets sains du même âge, au cours de deux sessions à un an d'intervalle. Seules les performances du moins bon œil ont été mesurées. Les résultats mettent en évidence une réduction de l'amplitude des saccades, et une corrélation entre le nombre de prosaccades et la vitesse de lecture chez les sujets atteints de DMLA. Lors de la seconde visite (un an plus tard), les sujets atteints de DMLA ont dupliqué leur vitesse de lecture et augmenté significativement l'amplitude des saccades. Ainsi, les sujets atteints de DMLA présentent des capacités d'adaptation ce qui leur permet d'améliorer leurs performances de lecture malgré leurs lésions anatomiques. Cheong et collaborateurs (2008) confirment la réduction de la fenêtre attentionnelle chez les sujets atteints de DMLA en comparaison avec des sujets sains du même âge. Enfin, Calabrèse et collaborateurs (2014), à l'aide d'un eye-tracker, ont exploré les caractéristiques de lecture chez 35 sujets atteints de DMLA sévère, et ont mis en évidence une corrélation entre la vitesse de lecture et la durée de fixation.

Par ailleurs, l'encombrement visuel a un impact sur les performances de lecture des sujets atteints de DMLA. Calabrèse et collaborateurs (2010) ont examiné l'impact d'un changement d'interligne (signe d'un encombrement visuel vertical) sur la vitesse de lecture chez 61 sujets atteints de DMLA et quatre adultes atteints d'une maladie de Stargardt à l'aide d'une micropérimétrie. Les résultats indiquent une augmentation de la vitesse lors d'un interligne double versus simple. Blackmore-Wright et collaborateurs (2013) ont montré une augmentation significative de la vitesse de lecture lors d'une modification de l'encombrement vertical (interligne) et horizontal (espacement entre les mots) chez 24 sujets atteints de DMLA bilatérale.

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de travaux portant sur l'impact de la DMLA sur les performances oculomotrices durant une tâche de lecture en condition binoculaire. Pour répondre à ce manque, nous avons choisi d'analyser les performances oculomotrices lors d'une tâche de lecture chez des sujets atteints de DMLA en comparaison avec des sujets sains du même, grâce à un système d'enregistrement précis. Fort de notre expérience clinique, nous avons utilisé un texte de lecture en contraste inversé (écriture blanche sur fond noir).

III.3. Rééducation oculomotrice

III.3.1. Performances oculomotrices

À notre connaissance, il n'existe pas d'études relatant l'impact d'une rééducation oculomotrice standardisée sur les performances de saccades visuellement guidées.

En routine clinique « basse-vision », les rééducateurs orthoptistes ont l'habitude d'entraîner les sujets via des exercices de motricité conjuguée à savoir des saccades, des poursuites et des fixations d'une part, ainsi que via des exercices de recherche visuo-attentionnelle sur planche papier d'autre part.

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de travaux portant sur l'impact de la symétrie du stade de la maladie sur les performances durant une tâche de saccades visuellement guidées. Pour répondre au manque d'études standardisées, nous avons choisi d'étudier l'impact d'entraînements oculomoteurs et visuo-attentionnels sur les saccades visuellement guidées chez des sujets atteints de DMLA unilatérale et bilatérale, en comparaison avec des sujets sains du même âge.

III.3.2. Performances de lecture

En routine clinique, plusieurs « astuces » peuvent être proposées aux malades pour limiter leur handicap fonctionnel. Tout d'abord, les aides visuelles (ex : loupe, téléagrandisseur, etc.) permettent aux sujets atteints de DMLA d'optimiser les capacités de lecture (Kaltenegger et al. 2019). Dans une étude rétrospective, Nguyen et collaborateurs (2009) ont évalué les performances de lecture avant et après l'apprentissage d'une aide optique grossissante chez 530 sujets atteints de DMLA (moyenne d'âge : 82 ans). Les auteurs ont mis en évidence une amélioration des performances de lecture (augmentation de la vitesse de lecture) et suggèrent le développement de leur utilisation. Par ailleurs, depuis quelques années existent des liseuses électroniques. Gill et collaborateurs (2013) ont comparé le confort, la précision et la vitesse de lecture lors de l'utilisation de ces liseuses *versus* livres classiques 27 sujets atteints de DMLA. Les résultats indiquent une augmentation de la vitesse de lecture avec les liseuses. De plus, il est recommandé aux sujets atteints de DMLA d'adapter la police d'écriture. Tarita-Nistor et collaborateurs (2014) ont comparé le rendement de la lecture (acuité visuelle, taille critique des caractères et vitesse maximale) chez 24 sujets atteints de DMLA bilatérale en utilisant les différentes polices d'écriture : Time New Roman, Arial, Courier et Andale Mono. Les résultats mettent en évidence une amélioration des performances avec la police Courier, et une dégradation avec la police Arial. Ce résultat va à l'encontre des conseils dispensés par les associations œuvrant pour les malvoyants, et du ressenti de confort visuel relaté par les malades. Enfin, une luminosité importante peut aider certains malades dans leurs performances de lecture (Seiple et al. 2018).

Depuis quelques années, plusieurs équipes de chercheurs ont développé des programmes de réadaptation "basse-vision" pour les sujets atteints de maculopathie afin d'améliorer leurs performances de lecture. Seiple et collaborateurs (2005) ont étudié l'impact d'un entraînement oculomoteur sur la vitesse de lecture chez seize sujets atteints de DMLA (65-87), en comparaison avec des sujets sains du même âge. Le programme d'entraînement (huit sessions hebdomadaires d'une à deux heures) était composé de trois exercices de saccades horizontales de difficulté croissante : plusieurs types de stimuli ont été utilisés comme des lettres simples, des paires de lettres et des mots de trois lettres. L'entraînement fut réalisé en condition monoculaire avec le meilleur œil, et la tâche de lecture enregistrée avant et après l'entraînement avec un eye-tracker de faible fréquence (60 Hz). Les résultats indiquent une augmentation de la vitesse de lecture après l'entraînement chez les sujets atteints de DMLA, et suggèrent que l'entraînement oculomoteur

peut améliorer la vitesse de lecture en cas de DMLA. Notons cependant que les auteurs n'émettent pas d'hypothèses explicatives sur les mécanismes sous-jacents. Quelques années plus tard, Seiple et collaborateurs (2011) ont quantifié les effets de différents types d'entraînement (six sessions hebdomadaires de deux heures) sur les performances de lecture chez 30 sujets atteints de DMLA (54-89), sans groupe contrôle. Trois programmes d'entraînement ont été testés chez chaque sujet : le *programme PRL* consistant à apprendre l'utilisation de la PRL ; le *programme oculomotricité* consistant à entraîner les saccades visuellement guidées ; et le *programme lecture* composé d'exercices de lecture. La tâche de lecture fut enregistrée à l'aide d'un eye-tracker en pré- et post chaque programme d'entraînement. Les auteurs ont mis en évidence une augmentation significative de la vitesse de lecture seulement après le *programme oculomotricité* tandis que les autres programmes améliorent seulement les capacités visuelles. Coco-Martin et collaborateurs (2013) ont évalué le bénéfice de l'entraînement de lecture sur les performances de lecture (sans eye-tracker) et sur la qualité de vie ressentie (grâce à un questionnaire) chez 41 sujets atteints de DMLA (moyenne d'âge : 76 ans), sans comparaison avec des sujets contrôles. L'entraînement était composé de quatre sessions réparties sur six semaines en laboratoire et de treize sessions à domicile, et était de difficulté croissante tant en termes de types que de tailles de police. Les auteurs ont montré une augmentation constante de la vitesse de lecture entre chaque session, de même qu'une corrélation entre l'amélioration des performances en lecture et la qualité de vie ressentie par les sujets. Les résultats suggèrent qu'un entraînement progressif, adapté à chaque sujet, pourrait être important pour optimiser les bénéfices de l'entraînement. Enfin, Kosengarth et collaborateurs (2013) ont mis en évidence par IRMf, les modifications de l'activation cérébrale, l'augmentation de la densité de matière grise et blanche dans le cervelet et l'amélioration de la vitesse de lecture lors de l'entraînement oculomoteur chez les sujets atteints de DMLA à court terme.

Au-delà du type d'entraînement, *quid* du nombre de séances et de leur durée nécessaires ? Pour répondre à cette question, Palmer et collaborateurs (2010) ont étudié, dans une analyse rétrospective, l'impact de l'entraînement (une séance hebdomadaire d'une heure) sur les performances de lecture chez 300 sujets atteints de DMLA. Le but de cet entraînement était d'apprendre à utiliser les aides optiques et la PRL. Le bénéfice a été évalué via les performances de lecture (vitesse de lecture, taille de la police, durée de lecture et de compréhension de la langue). Les résultats ont montré une amélioration des performances en lecture, un nombre moyen de

sessions requis de 3.8, et une absence d'amélioration des performances après cinq sessions. Les auteurs ont émis l'hypothèse que, du fait de la diminution des processus attentionnels au cours du vieillissement, il n'est pas nécessaire de faire de proposer des schémas d'entraînement sur une longue période pour les personnes âgées.

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de travaux portant sur l'impact de la maladie sur les performances oculomotrices durant une tâche de lecture. Pour répondre à ce manque, nous avons choisi d'étudier le bénéfice d'un entraînement combinant tâches oculomotrices et visuo-attentionnels sur les performances de lecture chez des sujets atteints de DMLA en comparaison avec des sujets sains du même âge.

À RETENIR

- L'impact de la DMLA sur les saccades visuellement guidées est peu connu.
- Durant une tâche de lecture, les sujets atteints de DMLA présentent une réduction de l'amplitude des saccades qui témoigne d'une réduction de la fenêtre attentionnelle.
- L'encombrement visuel perturbe les performances de recherche visuelle des sujets atteints de DMLA.
- Une rééducation oculomotrice adaptée permet de réduire le handicap fonctionnel de ces patients.

DEUXIÈME PARTIE

CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

OBJECTIFS DES TRAVAUX

La littérature scientifique décrite dans la première partie ce manuscrit rappelle que le contrôle postural est permis via l'intégration d'afférences sensorielles qui se perturbent au cours du vieillissement, à l'origine d'un risque de chute majoré. Par ailleurs, les sujets atteints de DMLA présentent une instabilité posturale accrue en comparaison avec des sujets sains du même âge. D'autre part, les performances oculomotrices se modifient au cours du vieillissement impactant notamment la latence des saccades. La DMLA est à l'origine d'une réduction de la fenêtre attentionnelle (impactant la performance des saccades oculaires), d'une dégradation des performances de lecture (augmentation du nombre et des durées de fixation) et plus généralement des capacités visuelles.

Nous émettons les hypothèses que les sujets atteints de DMLA uni- *versus* bilatérale présentent des performances posturales et oculomotrices spécifiques, en comparaison avec des sujets sains âgés, et mais qu'ils peuvent développer des mécanismes adaptatifs ; et qu'une rééducation spécifique (visuo-posturale, oculomotrice et visuo-attentionnelle) permettra d'améliorer les performances posturales et oculomotrices de ces deux populations.

Afin de répondre à ces hypothèses, cinq protocoles expérimentaux ont été réalisés :

- Nous avons d'abord évalué le contrôle postural chez les sujets atteints de DMLA uni- *versus* bilatérale en comparaison avec des sujets sains du même âge, grâce à une analyse spatiale puis temporelle, dans différentes conditions visuelles : en vision binoculaire, en vision monoculaire (œil dominant puis œil non dominant ouvert) et les yeux fermés.
- Nous avons mesuré l'impact d'un entraînement visuo-postural sur la stabilité posturale des sujets atteints de DMLA uni- *versus* bilatérale, en comparaison avec des sujets sains du même âge.
- Nous avons enregistré les mouvements oculaires pendant une tâche de saccades visuellement guidées chez les sujets atteints de DMLA uni- *versus* bilatérale en comparaison avec des sujets sains du même âge, puis entraîné ces mouvements via des exercices oculomoteurs et visuo-attentionnels.

- Nous avons mesuré les mouvements oculaires pendant une tâche de lecture chez les sujets atteints de DMLA uni- et bilatérale en comparaison avec des sujets sains du même âge, puis entraîné cette tâche grâce à des exercices oculomoteurs et visuo-attentionnels.
- Nous avons comparé les performances de recherche visuelle lors des tâches visuo-attentionnelles chez de jeunes adultes sains et des sujets âgés, ainsi que chez des sujets atteints de DMLA.

En objectivant les mouvements oculomoteurs ainsi que le déplacement du centre de pression chez les sujets atteints de DMLA uni- et bilatérale, en comparaison avec des sujets sains du même âge, nous avons cherché à confirmer notre hypothèse initiale : le déficit visuel des sujets atteints de DMLA, à l'origine d'une malvoyance, entraîne la mise en place de mécanismes adaptatifs qui, grâce à une rééducation adaptée, permettent de réduire les restrictions fonctionnelles posturales et oculomotrices.

Avec notre protocole expérimental, nous espérons apporter des solutions pour mieux prévenir et rééduquer ces déficits fonctionnels, grâce à des outils innovants.

MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Les études expérimentales ont fait l'objet de six articles scientifiques : trois publiés, un accepté et deux en cours de révision dans des revues internationales.

CONTRÔLE POSTURAL CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE DMLA

Etude I: Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, Aussems A, Allieta A, Beydoun T, Salah S, & Bucci MP. (2017). *Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway*. Front. Hum. Neurosci. 11:158. Doi: 10.3389/fnhum.2017.00158

Etude II: Chatard H, & Bucci MP. (2018). *Postural Training in Age-Related Macular Degeneration Subjects: Issues and Impact*. Biomed J Sci& Tech Res. 9(3). Doi: 10.26717/BJSTR.2018.09.001816

Etude III: Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, & Bucci MP. *Short postural training affects stability in age-related macular degeneration subjects* (en soumission).

MOUVEMENTS OCULAIRES CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE DMLA

Etude IV: Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, & Bucci MP. *Effect of visual-attentional training on saccades in age-related macular degeneration subjects*. Curr Aging Sci. 2019. Doi: 10.2174/1874609812666190913125705 (sous-presse).

Etude V: Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, Mohand-Said S, & Bucci MP. (2019). *Effect of saccadic movements and visual-attentional training on reading task in age-related macular degeneration subjects*. J Surg 13: 1239. Doi : 10.29011/2575-9760.001239

Etude VI: Caldani S, Chatard H, Wiener-Vacher S, & Bucci MP. (2019). *Visual searching in subjects with age-related macular degeneration*. Appl Neuropsychol Adult. 18:1-8. Doi: 10.1080/23279095.2019.1678158

I. Participants

I.1. Recrutement

98 sujets ont participé aux différentes études décrites dans cette thèse, dont 23 sujets atteints de DMLA unilatérale, 28 sujets atteints de DMLA bilatérale, 26 sujets âgés contrôles du même âge et 21 sujets jeunes contrôles. Le recrutement s'est effectué dans le Service d'Ophtalmologie du Centre d'Investigation Clinique (CIC) du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingt à Paris dirigé par le Pr José-Alain Sahel, dans le Service d'Ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu à Paris dirigé par le Pr Antoine Brézin, ainsi que dans le centre d'ophtalmologie OPH95 à Osny. Les participants ont été sélectionnés sur la base des critères d'inclusion et de non-inclusion décrits ci-dessous.

I.2. Evaluation clinique

L'ensemble des participants a bénéficié d'un bilan ophtalmologique complet comprenant une mesure de la réfraction pour chaque œil séparément en vision de loin (échelle de Monoyer ou échelle ETDRS) et en vision de près (échelle de Parinaud), une mesure du tonus intra-oculaire, ainsi qu'un examen approfondi du fond d'œil. Ce bilan a été réalisé dans le service d'ophtalmologie de recrutement de chaque participant.

Le choix d'utiliser une échelle de Monoyer ou ETDRS fut fonction des moyens matériels disponibles en consultation ophtalmologique. Une table de correspondance nous a permis de convertir les scores en échelle ETDRS (Figure 4.1.).

Equivalent Notations		True SNELLEN Fractions (numerator = test distance)						Magnification Requirement		Visual acuity score
Decimal	US	6.3 m	6 m	5 m	4 m	1 m	Monoyer	MAR (1/v)	LogMAR	Letter count
1.6	20/12.5	6.3/4	6/3.8	5/3.2	4/2.5	1/0.63	16/10	0.63	-0.2	95
1.25	20/16	6.3/5	6/4.8	5/4	4/3	1/0.8	12.5/10	0.8	-0.1	90
1.0	20/20	6.3/6.3	6/6	5/5	4/4	1/1	10/10 (9/10)	1.0	0	85
0.8	20/25	6.3/8	6/7.5	5/6.3	4/5	1/1.25	8/10 (7/10)	1.25	0.1	80
0.63	20/32	6.3/10	6/9.5	5/8	4/6.3	1/1.6	6.3/10	1.6	0.2	75
0.5	20/40	6.3/12.5	6/12	5/10	4/8	1/2	5/10	2.0	0.3	70
0.4	20/50	6.3/16	6/15	5/12.5	4/10	1/2.5	4/10	2.5	0.4	65
0.32	20/63	6.3/20	6/19	5/16	4/12.5	1/3.2	3.2/10	3.2	0.5	60
0.25	20/80	6.3/25	6/24	5/20	4/16	1/4	2.5/10	4	0.6	55
0.2	20/100	6.3/32	6/30	5/25	4/20	1/5	2/10	5	0.7	50
0.16	20/125	6.3/40	6/38	5/32	4/25	1/6.3	1.6/10	6.3	0.8	45
0.125	20/160	6.3/50	6/48	5/40	4/32	1/8	1.25/10	8	0.9	40
0.10	20/200	6.3/63	6/60	5/50	4/40	1/10	1/10	10	+1.0	35
0.08	20/250	6.3/80	6/75	5/63	4/50	1/12.5	1/12	12.5	1.1	30
0.063	20/320	6.3/100	6/95	5/80	4/63	1/16	1/16	16	1.2	25
0.05	20/400	6.3/125	6/120	5/100	4/80	1/20	1/20	20	1.3	20
0.04	20/500	6.3/160	6/150	5/125	4/100	1/25	1/25	25	1.4	15
0.03	20/630	6.3/200	6/190	5/160	4/125	1/32	1/30	32	1.5	10
0.025	20/800	6.3/250	6/240	5/200	4/160	1/40	1/40	40	1.6	5

Figure 4.1. : Table de correspondance entre les différentes échelles de mesure d'acuité visuelle en vision de loin. D'après le Laboratoire Bayer®. Nous avons effectué une conversion de l'échelle de Monoyer en échelle ETDRS (Visual acuity score). Plus le *visual acuity score* est élevé, meilleure est l'acuité visuelle.

La détermination du stade de DMLA s'effectue pour chaque œil séparément selon la classification de l'*Age-Related Eye Disease Study* (AREDS, 2001). Pour cela, un OCT (*Optical Coherence Tomography*) a été réalisé grâce au Spectralis® (produit par la société Heidelberg, Allemagne) (Figure 4.2.). Il s'agit d'une technique d'imagerie sans contact et non invasive, qui permet de réaliser *in vivo* des coupes transversales du tissu rétinien de haute résolution (5-10 µm), comparable à des coupes histologiques. Nous avons détaillé cette technique dans le chapitre I.

Il est important de noter que, pour un même sujet, le stade de DMLA n'est pas toujours symétrique entre les deux yeux.



Figure 4.2. : Spectralis[®]. D'après Heidelberg Engineering©. Le sujet se positionne sur la mentonnière et a pour consigne de fixer une cible lumineuse. L'examineur visualise en temps réel les clichés rétiniens.

I.3. Détermination de l'œil dominant

Nous avons considéré comme œil dominant, l'œil qui possède la meilleure acuité visuelle corrigée. En cas d'isoacuité, la technique du « *hole-in-card* » a été utilisée. Le sujet doit viser une cible placée à une distance de cinq mètres à l'aide d'une carte (tenue avec les deux bras tendus) possédant un petit orifice en son centre (Figure 4.3.). L'examineur occlu successivement chaque œil afin de déterminer celui qui est dans le même axe que l'orifice. Etant impossible d'effectuer l'alignement œil-orifice-cible simultanément avec les deux yeux, ce test nécessite obligatoirement le choix inconscient d'un œil, que l'on nomme œil dominant. Cette technique est considérée comme la plus fiable et reproductible pour déterminer la dominance oculaire (Handa et al. 2004 ; Seijas et al. 2007).

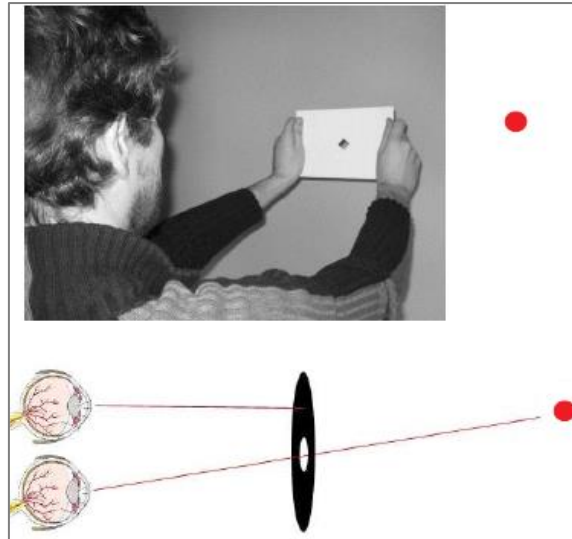


Figure 4.3. : Détermination de l'œil dominant par la technique du « hole-in-card ». D'après la thèse de Chaumillon (2015). Le sujet a pour consigne de viser une cible placée à une distance de cinq mètres à l'aide d'une carte possédant un petit orifice en son centre. Afin de déterminer l'œil dominant, l'examineur occlu successivement chaque œil : lors de l'occlusion de l'œil dominant, le sujet n'aura plus la cible dans son champ de vision.

I.4. Critères d'inclusion pour les sujets contrôles

Les sujets contrôles sont des volontaires recrutés auprès des proches des patients atteints de DMLA et dans l'Association des Blouses Roses de l'Hôpital Robert Debré (Etudes I, III, IV, V et VI), ainsi que dans les étudiants du service d'ORL de l'Hôpital Robert Debré (Etude VI). Les critères d'inclusion des sujets contrôles sont : une absence d'anomalie ophtalmologique, une acuité visuelle corrigée de 20/20 pour chaque œil séparément, et un âge compris entre 55 et 85 ans (Etudes I, III, IV, V et VI) ou entre 20 et 32 ans (Etude VI).

I.5. Critères d'inclusion pour les sujets atteints de DMLA

Les critères d'inclusion des sujets atteints de DMLA sont : une DMLA uni- ou bilatérale diagnostiquée en stade 3 ou 4 (selon la classification de l'AREDS), et un âge compris entre 55 et 85 ans. Il est important de préciser que l'acuité visuelle corrigée n'est pas un critère d'inclusion pour les sujets atteints de DMLA. Nous avons fait ce choix afin que notre échantillon soit le plus représentatif de la population globale des malades.

I.6. Critères de non-inclusion pour les sujets atteints de DMLA et les sujets contrôles

Les critères de non-inclusion pour l'ensemble des participants sont : une amétropie supérieure à cinq dioptries (en équivalent sphérique), un antécédent de chirurgie ou de laser oculaire, une autre pathologie ophtalmologique, un diabète, un déclin cognitif connu, une anomalie vestibulaire connue et une anomalie ou chirurgie orthopédique.

I.7. Ethique

Les expérimentations réalisées dans cette thèse adhèrent aux principes de la Déclaration d'Helsinki et ont été approuvées par le Comité de Protection des Personnes d'Ile-de-France V, Hôpital Saint-Antoine. Un consentement écrit, libre et éclairé, a été recueilli pour chaque participant après une explication minutieuse du protocole.

II. Système d'enregistrement postural

II.1. Plateforme TechnoConcept®

La plateforme de force TechnoConcept® (Céreste, France) est un appareil homologué par l'Association Française de Posturologie (AFP 10/16) (Figure 4.4.). Elle est formée de deux sabots (un pour chaque pied) chacun composé d'une partie avant, correspondant au métatarse, et d'une partie arrière, au talon. La position de chaque sabot répond aux normes de l'AFP à savoir : les pieds écartés de trente degrés de façon symétrique par rapport à l'axe sagittal du participant et les talons séparés de quatre centimètres. La plateforme de force est stable, et a une résolution analogique digitale de 16 bit qui permet d'acquérir la position du CdP à une fréquence de 40Hz. L'acquisition des données a été réalisée via le logiciel Posturewin®.

Cette plateforme de force TechnoConcept® a été utilisée pour notre Etude I.



Figure 4.4. : Plateforme TechnoConcept®. Le dispositif est composé de deux sabots. Le sujet a pour consigne de positionner un pied sur chaque sabot sans chaussures.

II.1.1. Procédure expérimentale

Les sujets se tenaient sur la plateforme de force dans une pièce sombre, en position orthostatique et sans chaussures. Ils avaient pour consigne de rester le plus immobile possible, sans mouvement volontaire, tout en fixant une cible située à une distance de 150 cm devant eux. La cible était une croix de dimension 3×3cm, identique pour l'ensemble des participants.

Nous avons testé quatre conditions visuelles distinctes : les deux yeux ouverts, l'œil dominant ouvert, l'œil non-dominant ouvert, ainsi que les yeux fermés. Pour chaque condition visuelle, trois mesures successives de 25.6 secondes ont été enregistrées. La durée d'enregistrement a été déterminée d'après les études de Pinsault & Vuillerme (2009). Les données issues des trois

enregistrements d'une même condition ont été moyennés afin d'augmenter la fiabilité. L'ordre de réalisation des conditions a été randomisé.

II.1.2. Paramètres posturaux analysés

La plateforme de force TechnoConcept® permet de mesurer l'excursion du CdP via le logiciel Posturewin®.

Nous avons évalué les paramètres posturaux décrits par Gagey et Weber (Gagey et al. 1993 ; Gagey & Weber, 1999), à savoir la surface, la longueur et la vitesse de déplacement du CdP, ainsi que l'écart des oscillations antéro-postérieures et médio-latérales du CdP. Ces paramètres permettent une analyse spatiale du CdP (Vuillerme et al. 2008 ; Tanabe et al. 2012).

- La surface (mm²) de déplacement du CdP est une mesure efficace de l'excursion du CdP (Vuillerme et al. 2008) qui permet d'apprécier la qualité de la stabilité globale du corps. La surface recouvre 90% des positions instantanées du CdP les plus proches de la position moyenne (Gagey & Weber 2004 ; Chiari et al. 2002) (Figure 4.5.).



Figure 4.5. : Surface du statokinésigramme. Le tracé noir correspond au déplacement du CdP. La surface de ce déplacement est représentée par le tracé rouge.

- La longueur de déplacement du CdP
- La vitesse moyenne de déplacement du CdP (mm/s) est un indicateur pertinent pour mesurer le travail neuromusculaire nécessaire au contrôle postural (Maki et al. 1990 ; Geurts et al. 1993).
- Les écarts des oscillations médio-latérales et antéro-postérieures représentent respectivement les variations du déplacement du CdP dans les plans médiolatéral (X) et antéropostérieur (Y).

Des valeurs élevées de ces paramètres témoignent d'une instabilité posturale accrue.

II.2. Plateforme Multitest Equilibre Framiral®

La plateforme de force Multitest Equilibre Framiral® (Multitest Equilibre from Framiral®, by Micromedical Technologies, www.framiral.fr) a été utilisée pour notre Etude III (Figure 4.6.). Elle est composée d'un plateau stable et enregistre le déplacement du CdP avec une résolution analogique digitale de 16 bit qui permet d'acquérir la position du CdP à une fréquence de 50Hz.



Figure 4.6. : Plateforme de force Multitest Equilibre Framiral®. Le dispositif est composé d'un plateau stable. Les pieds du sujet doivent être positionnés dans les empreintes visibles afin d'assurer une position conforme aux normes de l'AFP. Une barrière de protection assure la sécurité du sujet.

II.2.1. Procédure expérimentale

Les sujets se tenaient sur la plateforme de force dans une pièce sombre, en position orthostatique et sans chaussures. Ils avaient pour consigne de rester le plus immobile possible, sans mouvement volontaire, tout en fixant une cible lumineuse rouge (identique pour l'ensemble des participants) située à une distance de 2.5 mètres devant eux.

Nous avons testé sept conditions visuelles distinctes (Figure 4.7.): en condition « yeux ouverts » durant laquelle le patient doit maintenir son équilibre en fixant une cible visuelle située à 2.5 mètres devant lui dans l'axe de son regard (les deux yeux ouverts, œil dominant ouvert, œil non dominant ouvert), en condition « yeux fermés » ainsi qu'en condition « vision perturbée » par une

stimulation optocinétique (les deux yeux ouverts, œil dominant ouvert, œil non dominant ouvert). La stimulation optocinétique était réalisée via la rotation d'une boule optocinétique à 158°/s (Ionescu et al. 2006) qui entraîne la projection de petites lumières mobiles sur l'écran à 2.5 mètres du sujet. Cette condition est à l'origine d'une profonde perturbation de l'afférence visuelle, et donne à l'examineur les moyens d'évaluer la manière dont le sujet utilise son entrée vestibulaire dans le maintien efficace de sa posture. La durée de chaque enregistrement est de trente secondes, avec une pause de quinze secondes entre chaque condition pour limiter l'effet possible de la fatigue. L'ordre de réalisation des conditions a été randomisé.

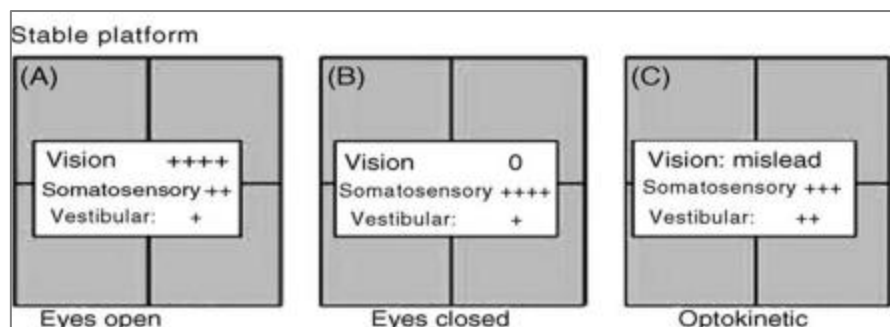


Figure 4.7. : Rôle des différentes entrées sensorielles selon la condition visuelle. D'après Ionescu (2006).

Dans la condition « yeux ouverts » (*eyes open*), l'entrée visuelle est fortement stimulée, et les entrées somatosensorielle et vestibulaire ne les sont que partiellement. Les « yeux fermés » (*eyes closed*), l'entrée visuelle est nulle et la stimulation sensorielle est principalement somatosensorielle. En condition « vision perturbée par des stimuli optocinétiques » (*optokinetic*), les entrées somatosensorielle et vestibulaire sont partiellement stimulées, et l'entrée visuelle est perturbée.

II.2.2. Paramètres posturaux analysés

La spécificité de la plateforme Multitest Equilibre Framiral® est sa capacité à réaliser une analyse à la fois spatiale et temporelle des données enregistrées, grâce au logiciel PosturoPro®.

Dans un premier temps, nous avons effectué une analyse spatiale de l'excursion du CdP avec les paramètres posturaux décrits par Gagey et Weber (Gagey et al. 1993 ; Gagey & Weber, 1999), à savoir la surface et la vitesse de déplacement du CdP. La surface de déplacement du CdP est exprimée en cm², et la vitesse en mm/s.

Dans un second temps, nous avons effectué une analyse temporelle de l'excursion du CdP grâce à un découpage fréquentiel du signal. Cette technique nous renseigne sur les différents processus

jouant un rôle dans le contrôle postural, qu'ils soient physiologiques ou pathologiques (Yelnik & Bonan 2008, Ghulyan et al. 2005 ; Lacour et al. 2008).

Pour cela, le paramètre indice d'instabilité posturale (IIP) est calculé à partir de la mesure dans deux directions (antéro-postérieure et médio-latérale) de l'indice de puissance spectrale et temps d'annulation (Figure 4.8.).

- L'indice de puissance spectrale est l'intégrale de l'aire comprise en-dessous de la courbe des oscillations du CdP (exprimé en logarithme) : plus cet indice est faible, plus le sujet est stable. Cet indice mesure la stabilité posturale du sujet ainsi que le coût énergétique.
- Le temps d'annulation équivaut au temps pendant lequel la puissance des oscillations est nulle (exprimé en seconde) : plus ce temps est élevé, plus le sujet est stable. Ce temps d'annulation témoigne l'activité des différents processus permettant une bonne stabilité posturale.

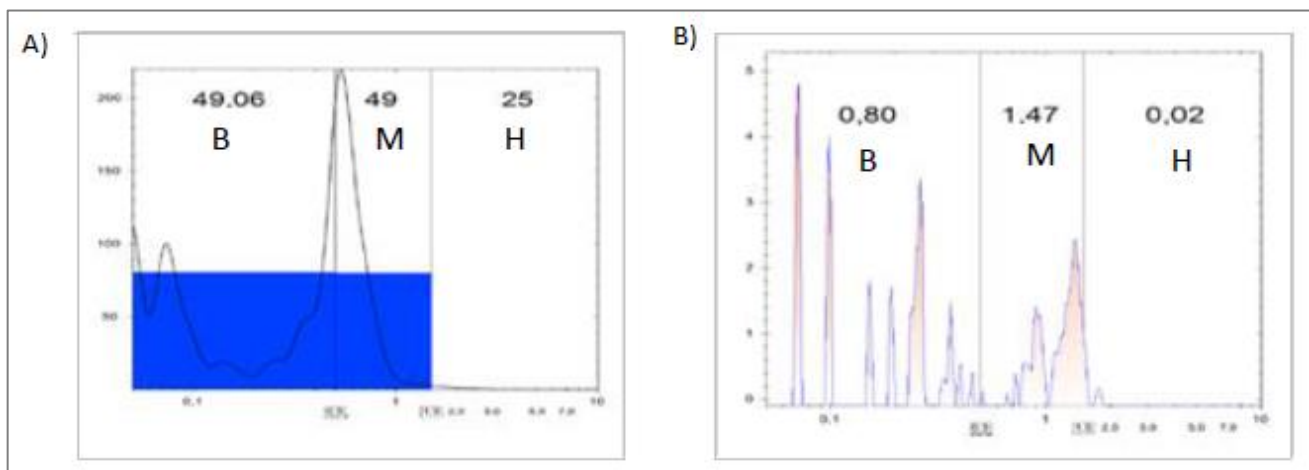


Figure 4.8.: Représentation graphique des paramètres posturaux enregistrés lors d'une analyse temporelle de l'excursion du CdP. L'indice de puissance spectrale (A) et le temps d'annulation (B) sont calculés pour les trois catégories de bandes de fréquence (B, basse fréquence ; M, moyenne fréquence ; H, haute fréquence).

Ces deux paramètres sont calculés en fonction de trois bandes de fréquence : haute fréquence (H : >1.5 Hz), moyenne fréquence (M : 0.5-1.5 Hz) et basse fréquence (B : 0.05-0.5 Hz). Selon certains auteurs, chaque catégorie de bande de fréquence se rapporte à une afférence donnée : l'afférence proprioceptive pour les hautes fréquences (Lacour et al. 2008 ; Bernard-Demanze et al. 2009), l'intégration cérébelleuse pour les moyennes fréquences (Paillard et al. 2002), et l'afférence visuo-

vestibulaire pour les bandes de basses fréquence (Nashner 1979 ; Kohen-Raz et al. 1996 ; Paillard et al. 2002).

En routine clinique, le logiciel Posturo Pro® propose une analyse temporelle qualitative du CdP par une décomposition en ondelette, à l'aide d'une cartographie en 3D (Figure 4.9.). Celle-ci représente la puissance des oscillations en fonction du temps (seconde) et de la fréquence (Hz). Peuvent apparaitre sur cette cartographie des zones blanches ovoïdes correspondant à une annulation temporaire de la puissance des oscillations pour une fréquence donnée.

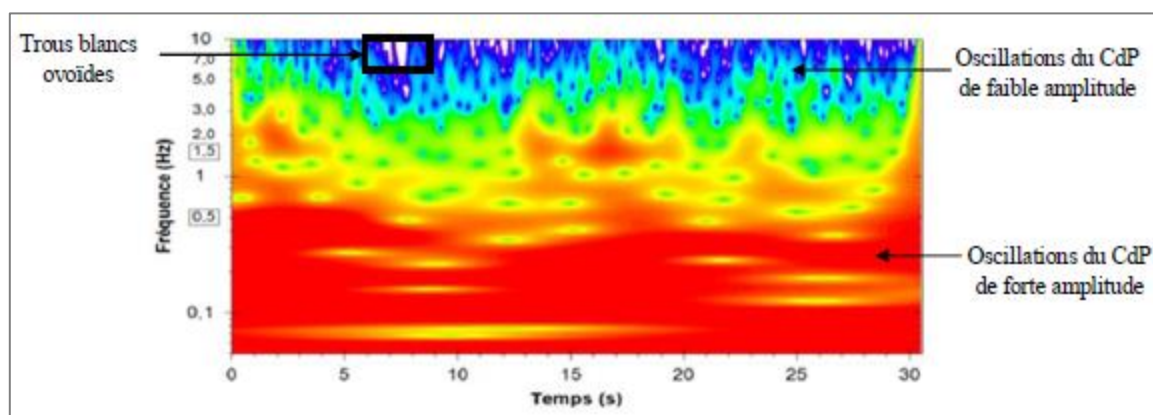


Figure 4.9.: Exemple de cartographie 3D obtenue lors d'une analyse temporelle qualitative du CdP. D'après le logiciel PosturoPro® de Framiral. La cartographie représente la puissance des oscillations (couleur chaude pour une puissance élevée et couleur froide pour une puissance faible) en fonction du temps (seconde, abscisse) et de la fréquence (Hz, ordonnée).

Des valeurs élevées de ces différents paramètres témoignent d'une instabilité posturale majorée.

II.2.3. Programme d'entraînement visuo-postural

Le programme d'entraînement visuo-postural est fourni par la plateforme de force Multitest Equilibre Framiral®, et propose une dizaine de modules différents. Notre choix s'est porté sur deux modules en particulier en raison de leurs caractères écologiques et représentatifs des difficultés fonctionnelles rencontrées par les sujets atteints de DMLA.

La session d'entraînement est ainsi composée de deux étapes distinctes, chacune durant trois minutes et ayant été expliquée au préalable pendant trente secondes avant afin de vérifier la bonne compréhension des instructions.

- La première étape se nomme « Cercles » (Figure 4.10.). Le sujet est debout sur la plateforme devant un écran (340 x 170 cm) situé à 2.5 mètres en face de lui projetant une bouée. En bougeant son corps, tout en gardant les pieds immobiles, le sujet déplace une cible verte. L'objectif est de positionner la cible verte sur des portions spécifiques de la bouée : cette cible verte change de position au fil de l'exercice.

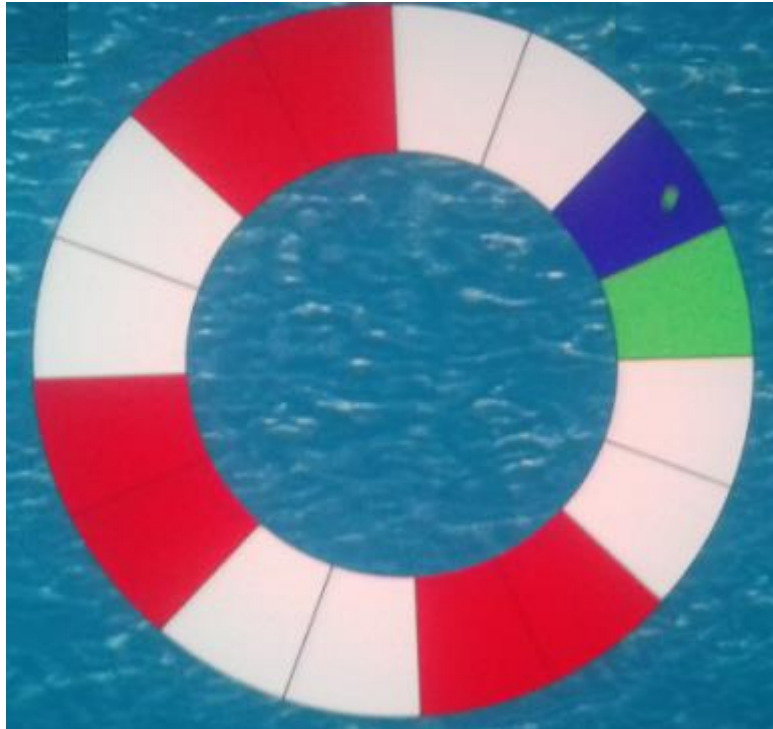


Figure 4.10.: Programme d'entraînement intitulé « Cercles ». D'après Framiral®. Le sujet visualise sur une bouée sur un écran situé à 2.5 mètres en face de lui. Le point vert représente la localisation du CdP du sujet. En bougeant son corps, tout en gardant les pieds immobiles, le sujet déplace le point vert. L'objectif de l'exercice est de positionner le point vert sur la portion verte de la bouée. Les portions bleues correspondent aux portions déjà validées.

- La seconde étape est un simulateur de foule, déjà utilisé par Goulème et al. (2015) (Figure 4.11.). Le sujet est debout sur la plateforme devant un écran (340 x 170 cm) situé à 2.5 mètres en face de lui projetant des passants qui se déplacent vers lui à une vitesse pouvant varier. Le sujet doit bouger son corps pour éviter de rentrer en collision avec les passants, tout en gardant les pieds immobiles. Le nombre de collisions avec d'autres passants est relevé.



Figure 4.11. : Programme d'entraînement intitulé « Simulateur de foule ». D'après Framiral®. Le sujet visualise une rue piétonne sur un écran situé à 2.5 mètres en face de lui. En bougeant son corps, tout en gardant les pieds immobiles, le sujet se déplace dans la rue. L'objectif de l'exercice est d'avancer dans la rue tout en évitant de rentrer en collision avec les autres passants mobiles.

Afin de mesurer l'effet de cet entraînement visuo-postural sur les performances posturales, un enregistrement postural complet (décrit ci-dessus, II.1.1) a été effectué avant et après la session d'entraînement. Une pause de cinq minutes a été respectée entre ces différentes mesures afin de limiter l'effet possible de la fatigue.

III. Système d'enregistrement oculomoteur

L'eye-tracker eyeBRAIN T2® (Figure 4.12.) a été utilisé pour enregistrer les mouvements oculomoteurs dans l'étude IV. Cet outil médical était initialement produit par la société EyeBrain, puis commercialisé par la société SuriCog. Il s'agit d'un système infrarouge non invasif sous forme de casque, utilisant des caméras de haute définition qui détecte la localisation de la pupille de chaque œil. La fréquence d'acquisition est de 300Hz et la précision de 0.25°. Ce casque est raccordé à un ordinateur, un écran pour l'acquisition (examineur) et un écran pour la projection des stimuli. La résolution des écrans est de 1920 x 1080 pixels à 60 Hz. L'enregistrement des mouvements oculomoteurs se fait en temps réel et indépendamment pour chaque œil (Figure 4.13.).

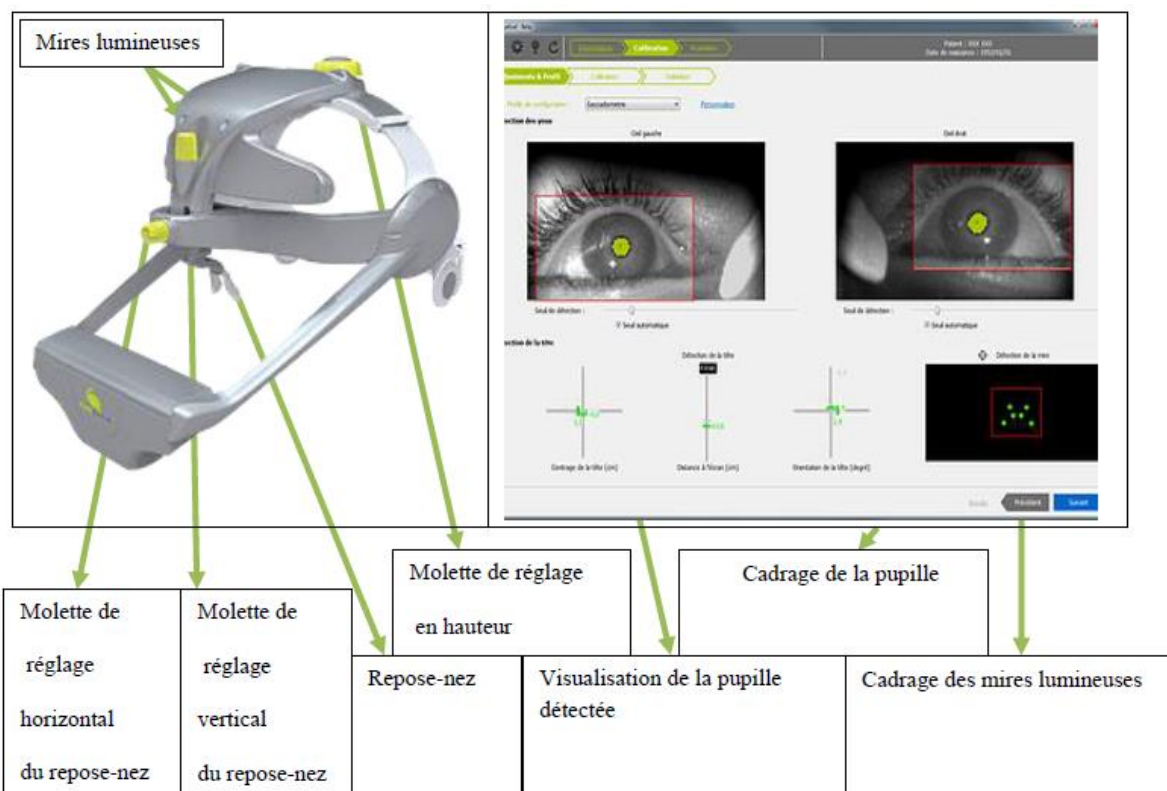


Figure 4.12.: Eye-tracker eyeBRAIN T2®. Le dispositif est composé d'un casque et d'un système d'enregistrement de mouvements oculaires positionnés en avant/bas du casque. Il est possible d'orienter précisément le système d'enregistrement pour obtenir un bon centrage du dispositif sur les reflets pupillaires.

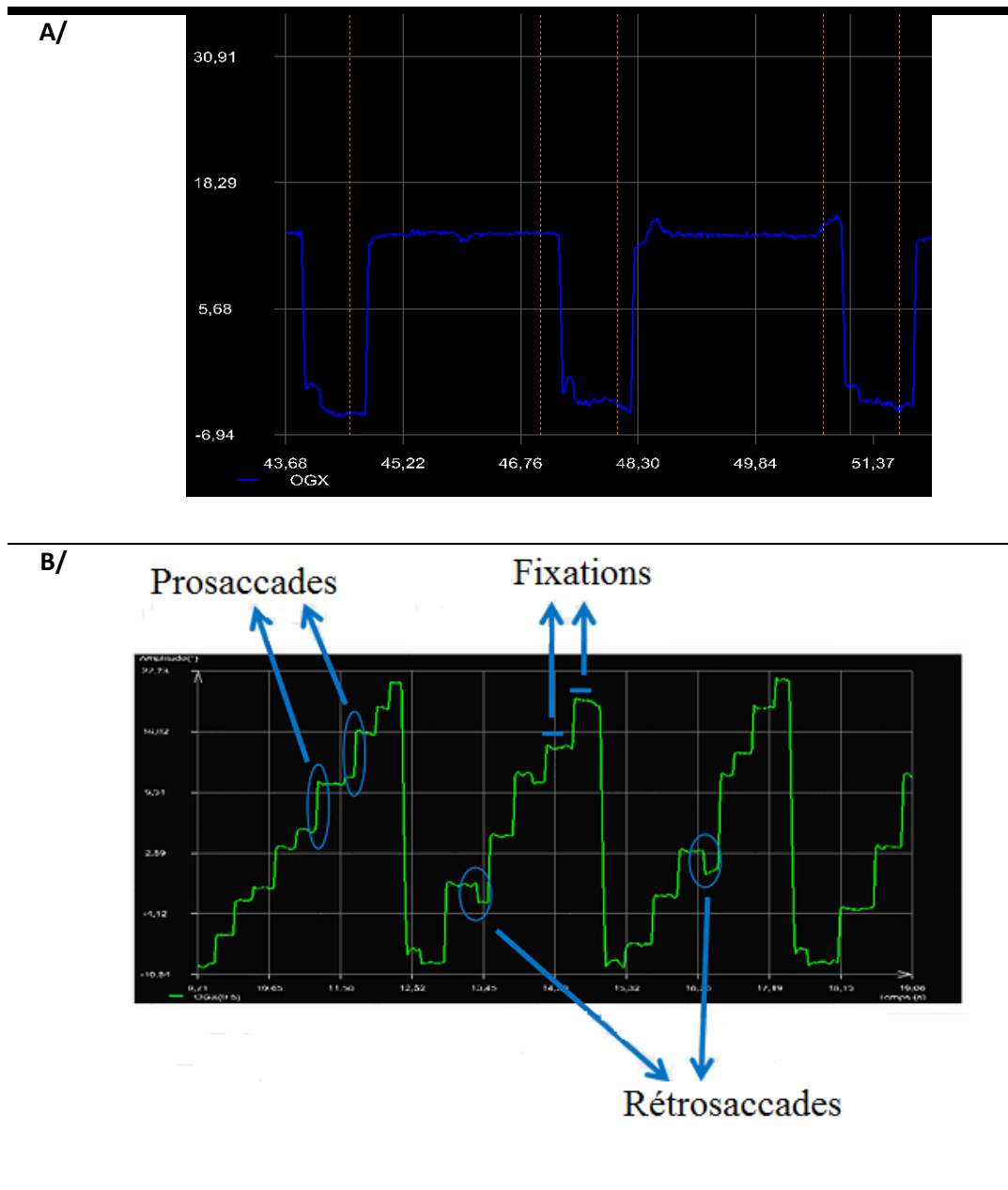


Figure 4.13.: Tracé d'enregistrement obtenu avec le dispositif eye-tracker eyeBRAIN T2®. Le tracé A est obtenu pendant la réalisation d'un paradigme « step » et correspond aux mouvements enregistrés pour un seul œil. De même le tracé B représente les mouvements oculaires d'un seul œil réalisés pendant une tâche de lecture.

III.1. Procédure expérimentale

Avant chaque paradigme, une étape de calibration en vision binoculaire est réalisée afin de s'assurer de la faisabilité du test. Certains sujets atteints de DMLA ont dû être exclus de l'étude car

leur acuité visuelle et/ou leur lésion rétinienne ne leur permettait pas de valider cette étape de calibration.

Durant cette étape, le sujet devait fixer successivement 13 points (diamètre : 0.5°) qui étaient projetés sur l'écran de stimulation, et répartis sur les plans horizontal et vertical de la manière suivante : -20.9°/12.2° ; 0°/12.2° ; 20.9°/12.2° ; -10.8°/6.2° ; 10.8°/6.2° ; -20.9°/0° ; 0°/0° ; 20.9°/0° ; -10.8°/-6.2° ; 10.8°/-6.2° ; -20.9°/-12.2° ; 0°/-12.2° ; 20.9°/-12.2°. La validation de chaque point requiert une fixation d'au moins 250 ms. Afin d'adapter les données d'étalonnage et estimer les angles visuels, une fonction polynomiale à cinq paramètres est utilisée. L'étape de calibration a été validée si le facteur de calibration atteignait une valeur supérieure ou égale à 0.8.

La passation s'effectuait dans une pièce en ambiance scotopique. Le sujet était assis, positionné sur une mentonnière située à 60 cm de l'écran de projection sur lequel étaient présentés les stimuli. La présentation des stimuli s'est effectuée via le logiciel *MeyeParadigmePlayer*®.

Deux tâches oculomotrices ont été évaluées :

- Tests de saccades horizontales visuellement guidées (Etude IV) : paradigme « *step* » (Figure 4.14.)

Un point de fixation est présenté au centre de l'écran, après un intervalle de temps de 1000 ms, le point central disparaît et un nouveau point apparaît à droite ou à gauche à 20°, 15°, 10° ou 5° de la position initiale. Les yeux doivent se déplacer sur la nouvelle cible.

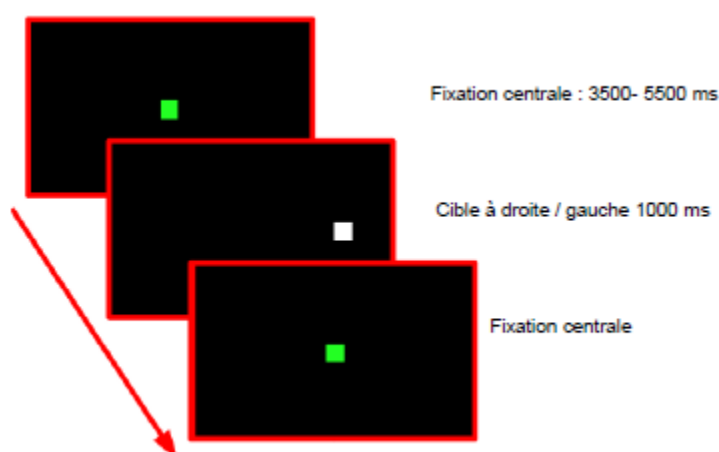


Figure 4.14.: Paradigme « *step* ».

- Test de lecture (Etude VI) :

Le sujet est invité à lire un texte est composé de quatre lignes dont quarante-et-un mots, au format Arial 14, en contraste inversé (caractères blancs sur fond noir) (Figure 4.15.).

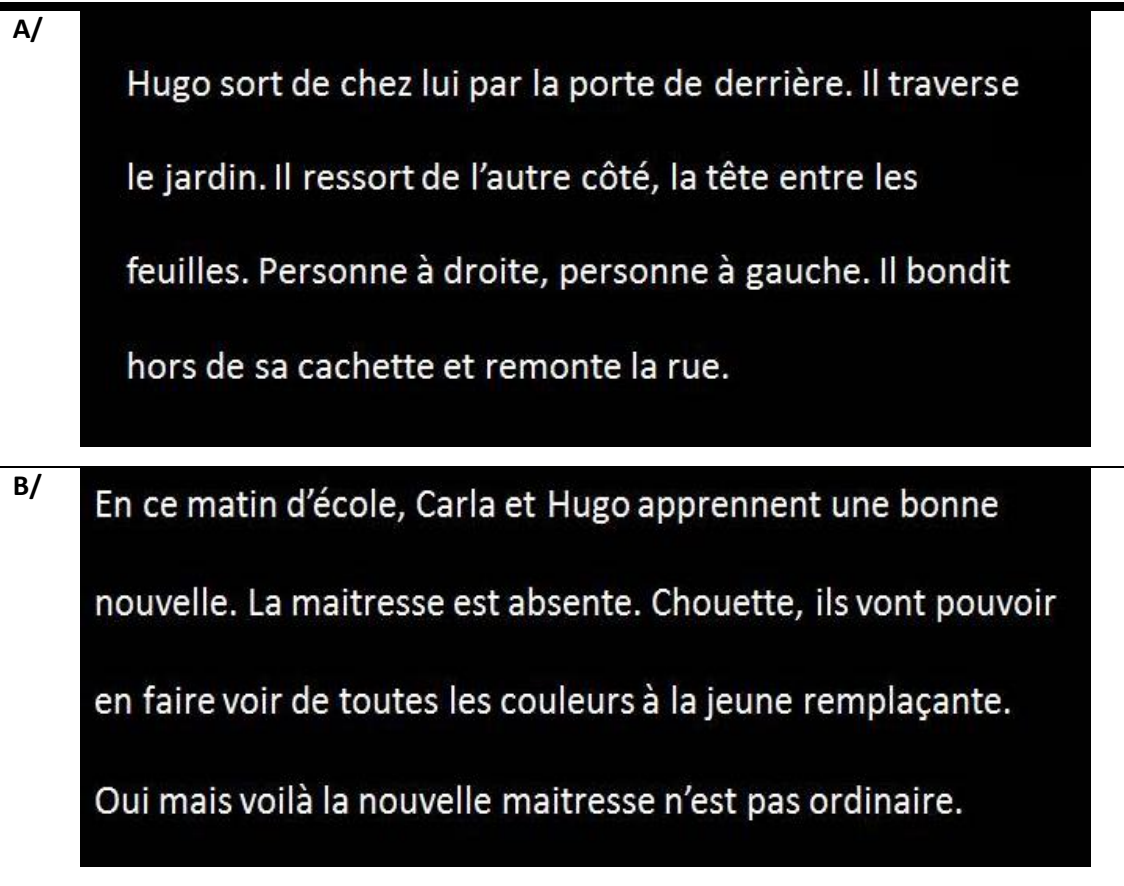


Figure 4.15.: Textes de lecture (A/ avant entraînement visuo-attentionnel et saccadique ; B/ après entraînement visuo-attentionnel et saccadique)

III.2. Paramètres oculomoteurs analysés

L'enregistrement oculomoteur a été réalisé grâce au logiciel MeyeAnalysis®.

Les paramètres oculomoteurs analysés sont : la latence (ms) et le gain (précision) des saccades, ainsi que la durée de fixation (ms), la vitesse moyenne (°/s), le nombre et l'amplitude (°) des pro-saccades (vers la droite) et rétro-saccades (vers la gauche) lors d'une tâche de lecture.

IV. Programme d'entraînement visuo-attentionnel : logiciel Metrisquare®

Le logiciel Metrisquare® permet la passation de tests visuo-attentionnels évaluant les fonctions cognitives. Il est composé d'une tablette (dimension A4) et d'un stylet connecté (Figure 4.16.).

Nous avons utilisé ce dispositif pour les études IV, V et VI.

IV.1. Procédure expérimentale

Parmi les nombreux tests proposés par le logiciel, nous avons retenu trois exercices pour notre session d'entraînement, en raison de leurs difficultés croissantes et de leur ressemblance avec les exercices « classiques » réalisés durant les séances de rééducation orthoptique basse-vision proposées aux sujets atteints de DMLA. Les images présentées sur la tablette testent différentes caractéristiques visuelles spécifiques : couleurs - noir/blanc, forme géométrique - dessinés, nombreux détails -dessin schématique, etc.

Durant la passation de chaque test, le sujet est assis devant une table sur laquelle repose la tablette, porte la correction optique adaptée pour sa vision de près, et tient le stylet avec sa main graphique. Dans un premier temps, la figure modèle est présentée sur la tablette afin que le patient puisse en prendre connaissance. Puis, le test commence quand apparaît sur l'ensemble de la tablette une série de différentes figures (dont la figure modèle). Le sujet doit alors barrer, à l'aide du stylet connecté, toutes les figures modèles sans erreurs ni omissions.

Les trois exercices sont :

- Le premier est composé de plusieurs dessins schématiques différents en noir et blanc (tête de chat, soleil, arbre). La figure modèle est la tête de chat.
- Le second est composé de maison en couleurs, avec ou sans flammes. La figure modèle est la maison sans flammes.
- Le troisième est composé de plusieurs fusées en noir et blanc présentant de nombreux détails. La figure modèle est présentée en même temps que le test.

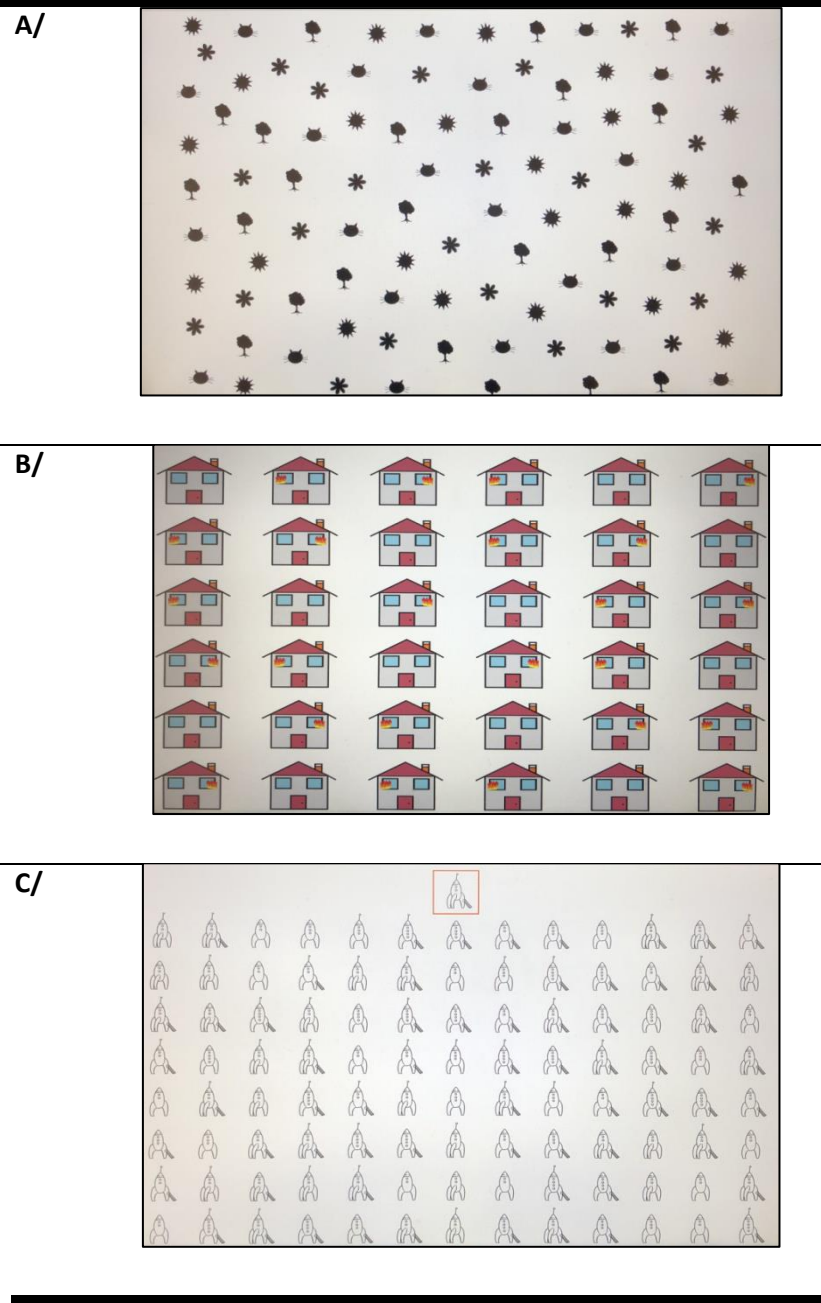


Figure 4.16. : Paradigmes visuo-attentionnels : Cat (A), House (B) et *Space rockets cancellation* (C). D'après Metrisquare®

IV.2. Paramètres analysés

Pour chaque test, les paramètres analysés étaient : le temps de réalisation (ms), le nombre de réponses correctes, le nombre d'erreurs, ainsi que le nombre d'omissions.

V. **Analyse statistique**

Les différentes analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Statistiqua®.

Pour l'ensemble des études, les variables indépendantes étaient les trois groupes de sujets inclus (Contrôle, DMLA unilatérale et DMLA bilatérale), et les variables dépendantes étaient les différents paramètres posturaux et oculomoteurs analysés dans chaque étude, ainsi que l'effet de l'entraînement (Pré/Post).

Pour les Etudes III, IV et VI, nous avons réalisé une analyse ANOVA à mesures répétées. Les comparaisons post-hoc ont été testées grâce au test Bonferroni (Etudes III et IV) et LSD de Fisher (Etude VI).

Pour l'Etude V, nous avons réalisé un test de Kruskal-Wallis, suivi d'une analyse post-hoc.

Les analyses de corrélation ont été réalisées via le coefficient de corrélation de Pearson.

Nous avons considéré qu'il existait un effet significatif lorsque la valeur de p était inférieure ou égale à 0.05.

PRÉSENTATION DES TRAVAUX

Etude I : Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway

Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue Frontiers in Human Neurosciences (Chatard et al. 2017).

Elle a été présentée sous forme de communication orale lors du congrès annuel de la *Société Française d'Ophtalmologie* en mai 2017 à Paris et du colloque *Optometry and Vision Science* en septembre 2017 à Paris, ainsi que sous forme de communication affichée lors du congrès *SILMO Academy* 2017 à Paris (Lauréate du Prix de poster).

I.1.Introduction

Pour la première fois, nous avons étudié le contrôle postural chez des sujets atteints de DMLA en fonction de l'uni- *versus* bilatéralité de la maladie, au-delà de l'acuité visuelle et de la sévérité de la DMLA.

L'objectif de cette première étude était de comparer l'impact de la DMLA unilatérale *versus* bilatérale sur le contrôle postural, et l'influence de différentes conditions visuelles. Nous avons émis l'hypothèse que les sujets atteints de DMLA unilatérale ou bilatérale ont un contrôle postural différent, en comparaison avec des sujets sains du même âge.

I.2.Méthodologie

Dans cette étude, nous avons analysé les paramètres posturaux « standards » (surface, vitesse et longueur de déplacement du CdP, ainsi que les oscillations antéro-postérieures et médio-latérales du CdP) dans trois groupes composés chacun de dix sujets (DMLA unilatérale ($71,1 \pm 4,6$ ans), DMLA bilatérale ($70,8 \pm 6,1$ ans) et contrôle ($69,8 \pm 6,3$ ans)). Quatre conditions visuelles ont été testées : les deux yeux ouverts (BEV), l'œil dominant ouvert (DEV), l'œil non dominant ouvert (NDEV) et les yeux fermés (EC).

Les enregistrements posturaux ont été réalisés via la plateforme de force TechnoConcept®.

I.3.Résultats

Les résultats ont mis en évidence une augmentation de l'écart des oscillations antéro-postérieures chez les sujets atteints de DMLA (uni- ou bilatérale), ainsi qu'une augmentation de la surface du CdP des uniquement chez les sujets atteints de DMLA bilatérale, en comparaison avec des sujets sains du même âge.

D'autre part, les sujets atteints de DMLA (uni- ou bilatérale) sont plus instables que les sujets sains du même âge en condition yeux fermés.

I.4.Discussion

Tout d'abord, nos résultats sont en accord avec la littérature (Elliott et al. 1995 ; Kotecha et al. 2013), et justifient l'importance de l'entrée visuelle dans le contrôle postural chez les sujets âgés.

De plus, notre hypothèse initiale est confirmée: les sujets atteints de DMLA unilatérale ont des capacités de compensation posturale différentes des sujets atteints de DMLA bilatérale. Certains paramètres posturaux étant plus sensibles, leur évaluation en début de maladie serait prédictive des futures difficultés posturales.

Les capacités de compensations posturales sont limitées chez les sujets atteints de DMLA. Agostini et collaborateurs (2016) affirment que les sujets jeunes atteints d'une maladie de Stargardt (entraînant les mêmes anomalies visuelles que la DMLA) ont de bonnes stratégies de compensation posturale. Ainsi, la diminution de la plasticité cérébrale chez le sujet âgé (Qiu et al. 2012) expliquerait la capacité de compensation posturale limitée des sujets atteints de DMLA.

Enfin, en accord avec la littérature (Chomistek et al. 2013 ; Loprinzi et al. 2015), nous expliquons l'instabilité posturale majorée chez les sujets atteints de DMLA en condition « yeux fermés » en comparaison avec les sujets sains du même âge, par une dégradation des performances physiques liée à la sédentarité accrue chez les sujets malvoyants.

Ces premiers résultats intéressants seront approfondis dans l'étude III.



Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway

Hortense Chatard^{1,2,3*}, Laure Tepenier⁴, Olivier Jankowski³, Antoine Aussems³, Alain Allieta³, Talal Beydoun⁴, Sawsen Salah⁴ and Maria P. Bucci^{1,2}

¹ UMR 1141, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale—Université Paris 7, Robert Debré University Hospital, Paris, France, ² Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit, ENT Department, Robert Debré University Hospital, Paris, France, ³ Centre Ophtalmologique du Val-d'Oise (OPH95), Osny, France, ⁴ Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel-Dieu, Department of Ophthalmology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

Purpose: To compare the impact of unilateral vs. bilateral age-related macular degeneration (AMD) on postural sway, and the influence of different visual conditions. The hypothesis of our study was that the impact of AMD will be different between unilateral and bilateral AMD subjects compared to age-matched healthy elderly.

Methods: Postural stability was measured with a platform (TechnoConcept®) in 10 elderly unilateral AMD subjects (mean age: 71.1 ± 4.6 years), 10 elderly bilateral AMD subjects (mean age: 70.8 ± 6.1 years), and 10 healthy age-matched control subjects (mean age: 69.8 ± 6.3 years). Four visual conditions were tested: both eyes viewing condition (BEV), dominant eye viewing (DEV), non-dominant eye viewing (NDEV), and eyes closed (EC). We analyzed the surface area, the length, the mean speed, the anteroposterior (AP), and mediolateral (ML) displacement of the center of pressure (CoP).

Results: Bilateral AMD subjects had a surface area ($p < 0.05$) and AP displacement of the CoP ($p < 0.01$) higher than healthy elderly. Unilateral AMD subjects had more AP displacement of the CoP ($p < 0.05$) than healthy elderly.

Conclusions: We suggest that ADM subjects could have poor postural adaptive mechanisms leading to increase their postural instability. Further studies will aim to improve knowledge on such issue and to develop reeducation techniques in these patients.

Keywords: age-related macular degeneration, postural sway, elderly, visual condition, balance

INTRODUCTION

Age-Related Macular Degeneration (AMD) is the first cause of blindness after fifty years old in developed countries (Kocur and Resnikoff, 2002; Augood et al., 2006). This pathology is characterized by uni- or bi-lateral photoreceptor degeneration, which generates a large scotoma including central vision (Leveziel et al., 2009). Peripheral vision is conserved. AMD is a multifactorial and polygenic pathology with three main risk factors: age, environment and genetics (Chakravarthy et al., 2007; Wang et al., 2008, 2009). AMD represents a true public health issue because of the prevalence (1.6% before 64 years old and 27.9% after 85 years old; Ferris, 1983; Hyman and Neborsky, 2002; Friedman et al., 2004), the cost of care (which increases with disease severity; Bandello et al., 2008), psychological impact and functional disability (difficulty reading,

OPEN ACCESS

Edited by:

Gilles Allali,
Geneva University Hospitals,
Switzerland

Reviewed by:

Valentina Agostini,
Politecnico di Torino, Italy
Ann Hallems,
University of Antwerp, Belgium

*Correspondence:

Hortense Chatard
chatardhortense@gmail.com

Received: 09 December 2016

Accepted: 17 March 2017

Published: 31 March 2017

Citation:

Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, Aussems A, Allieta A, Beydoun T, Salah S and Bucci MP (2017) Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway. *Front. Hum. Neurosci.* 11:158. doi: 10.3389/fnhum.2017.00158

driving restriction, difficulty of stereoscopic vision, difficulty recognizing faces, etc.; Augustin et al., 2007; Christoforidis et al., 2011; Hochberg et al., 2012; Sengupta et al., 2014; McCloud and Lake, 2015). This pathology affects more than one million people in France.

According to HAS (*Haute Autorité de Santé*) and other authors, 33% of subjects older than 65 years have experienced at least one fall per year (Tinetti et al., 1988; Campbell et al., 1989; Wood et al., 2011). It is a real public health problem because of autonomy loss and of the medical cost (\$6–8 billion by year in the United States alone; Carroll et al., 2005).

Postural control is an elaborated process which allows a coordinated relationship of body segments (static and dynamic positions; Paillard, 1971; Gurfinkel and Shik, 1973). It is controlled by vestibular, proprioceptive, and visual information (Nashner, 1979; Horak and Shupert, 1994; Fetter and Dichgans, 1996). The vestibular system contributes to postural stability with eyes open (Fitzpatrick and McCloskey, 1994). Vision and proprioception participate to the detection of slow movements in the visual environment. When the visual or the vestibular system is affected, subjects need to compensate with other sensorial inputs (Brandt, 2003).

Some studies examined the impact of AMD on postural control (Elliott et al., 1995; Wood et al., 2009; Kotecha et al., 2013). Elliott et al. (1995) explored balance control (anterior-posterior sways of CoP) in AMD subjects compared to age-matched control subjects on a stable/unstable platform. They showed that postural stability in AMD subjects was poor when the inputs of kinesthetic sensory system were disrupted. The authors suggested that in normal standing condition, the vestibular and kinesthetic systems compensated for the lack of visual information in AMD subjects. Wood et al. (2009) studied postural stability in older adults with age-related maculopathy in order to identify the visual factors associated with postural control and falls. They proved that diminution of contrast sensitivity and visual field loss lead to postural instability and mobility difficulties. Kotecha et al. (2013) examined the effect of a secondary task on standing balance in elderly subjects with central visual field loss (AMD) or peripheral visual field loss (glaucoma) compared with age-matched healthy subjects. They compared two standing conditions: eyes open on a firm or a foam surface. These authors found that during the secondary task, AMD subjects were more unstable than healthy elderly on a firm and foam surface, while glaucoma subjects were more unstable on the foam surface only. Authors suggested that when subjects have visual impairment, they have to increase somatosensory contribution to obtain a good postural stability, and that peripheral vision is important when somatosensory inputs are disturbed.

The role of central vs. peripheral vision information in control of movements and posture was examined in numerous studies (i.e., Berencsi et al., 2005; Marigold and Patla, 2007). These authors suggested that peripheral vision is used for postural control and most particularly for stabilization of fore-aft sways; central vision is more used for foot trajectory planning, targeting, obstacle avoidance, and for stabilization of lateral sways.

Taken together all these findings showed poor postural stability in patients with AMD, particularly under eyes open condition; the novelty of the present study was to explore further AMD pathology (i) unilateral vs. bilateral AMD (ii) and the effect of different visual condition (both eyes open, and one eye alternatively open, dominant and non-dominant).

The hypothesis of our study was that the impact of AMD could be different between unilateral and bilateral AMD subjects compared with age-matched healthy elderly, and that postural sways could be different for different eye viewing conditions.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A total of 10 unilateral AMD patients between 62.8 and 76.7 years old (mean age: 71.1 ± 4.6 years) and 10 bilateral AMD patients between 57.1 and 78.5 years old (mean age: 70.8 ± 6.1 years) participated in the study. We also tested 10 age-matched healthy controls (mean age: 69.8 ± 6.3 years). All participants were recruited from the Department of Ophthalmology, Hôtel-Dieu Hospital in Paris and from the *Centre Ophthalmologique du Val-d'Oise* (France). Their participation was voluntary.

All participants had to fulfill criteria: ametropia inferior to five dioptres (spherical equivalent), no ocular surgery background, no retina laser treatment, no other ophthalmology pathologies, no diabetes, no known cognitive loss, no known vestibular abnormality, and no known orthopedic surgeries and abnormalities.

The investigation adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by our Institutional Human Experimentation Committee (*Comité de Protection des Personnes CPP, Ile de France V*). Written informed consent was obtained from each participant after an explanation of the experimental procedure.

Ophthalmologic and Orthoptic Evaluation

All AMD subjects underwent ophthalmologic and orthoptic examination to evaluate their visual function. Clinical data of each AMD patients are shown in **Tables 1, 2**. Clinical data of healthy elderly subjects are shown in **Table 3**.

Visual acuity was measured separately for each eye at far distance (5 m) with the Monoyer chart. Next we have translated to ETDRS with an adapted scale. Stereoscopic acuity was measured by TNO test (Test of Netherlands Organization for Applied Scientific Research; Walraven, 1975). Unilateral AMD patients have a corrected monocular visual acuity between 20/125 and 20/20, and bilateral AMD patients a corrected monocular acuity between 20/800 and 20/25. Only eight of the ten AMD participants have a stereoscopic acuity <480 s of arc. Visual functions are also evaluated for control subjects. They have a monocular corrected visual acuity of 20/20 and stereoscopic acuity for 120 s of arc.

Age-related macular degeneration severity scale of AREDS was used for each eye (AREDS, 2001). SD-OCT (Spectralis®, Heidelberg Engineering) for each eye allows identifying AMD level by locating geographic atrophies (deterioration of the photoreceptors) and choroidal neovascularization (growth of

TABLE 1 | Clinical characteristics of unilateral AMD subjects.

Patient (Age, years)	ETDRS	Glasses correction	AMD level	Type of AMD	Scotoma	Stereoacuity (TNO)	Eye dominant
S1 (62.8)	RE: 20/40 LE: 20/20	RE: +1.75 (−0.75) 100° LE: +1.5 (−1.75) 85°	RE: 3 LE: 1	CNV /	RE: Perimacular LE: /	200"	LE
S2 (63.8)	RE: 20/125 LE: 20/20	RE: +2.25 (−0.25) 130° LE: +2 (−0.5) 60°	RE: 4 LE: 1	GA /	RE: Perimacular LE: /	/	LE
S3 (63.5)	RE: 20/20 LE: 20/32	RE: +1.25 (−0.25) 80° LE: +1.5 (−0.25) 85°	RE: 2 LE: 4	/ CNV	RE: / LE: /	/	RE
S4 (70.5)	RE: 20/40 LE: 20/25	RE: +0.75 (−0.75) 40° LE: +2.5 (−0.75) 160°	RE: 4 LE: 2	CNV /	RE: Perimacular LE: /	/	LE
S5 (72.4)	RE: 20/20 LE: 20/32	RE: −0.5 (−0.5) 105° LE: +0.5 (−0.75) 80°	RE: 1 LE: 4	/ CNV	RE: / LE: Paramacular	/	RE
S6 (72.5)	RE: 20/25 LE: 20/20	RE: +4.75 LE: +4.75 (−0.75) 130°	RE: 3 LE: 2	GA /	RE: / LE: /	480"	LE
S7 (72.7)	RE: 20/20 LE: 20/50	RE: +2.5 (−1) 90° LE: +2.75 (−1.5) 100°	RE: 1 LE: 4	/ CNV	RE: / LE: Perimacular	/	RE
S8 (73.4)	RE: 20/40 LE: 20/40	RE: +1.75 (−0.75) 80° LE: +2 (−1)110°	RE: 4 LE: 3	CNV /	RE: Perimacular LE: /	480"	LE
S9 (76.3)	RE: 20/32 LE: 20/20	RE: +3 (−0.75) 95° LE: +3.25 (−0.75) 125°	RE: 3 LE: 1	CNV /	RE: / LE: /	480"	LE
S10 (76.7)	RE: 20/20 LE: 20/40	RE: +0.75 (−0.75) 115° LE: +0.75 (−0.75) 60°	RE: 1 LE: 4	/ CNV	RE: / LE: Paramacular	480"	RE

Data are reported for each participant with unilateral AMD. Their corrected visual acuity (ETDRS), glasses correction, AMD level, type of AMD (GA, geographic atrophy; CNV, choroidal neovascularization), stereoscopic acuity (seconds of arc, TNO test) and dominant eye are reported (LE, left eye; RE, right eye).

pathologic blood vessels from the choroid into the subretinal space).

Among participants, 60% of bilateral AMD and 80% of unilateral AMD are choroidal neovascularization. Other studies have reported that there is two AMD with choroidal neovascularization for one AMD with geographic atrophy (Chakravarthy et al., 2007).

The eye with the better corrected visual acuity is considered as the dominant eye.

Posturography

A force platform (AFP40/16 Stabilotest, principle of strain gauge) consisting of two dynamometric clogs was used to measure and quantify postural stability (Standards by *Association Française de Posturologie*, produced by TechnoConcept®, Céreste, France; Figure 1). Foot position is standardized with footprints. This platform included a 16-bit analog-digital and acquisition frequency was 40 Hz. The excursion of center of pressure was measured during 25.6 s. Postural parameters were calculated following Gagey's standards (Gagey et al., 1993; Gagey and Weber, 1999).

Postural Recording Procedure

In a dark room, participants stood on the platform and fixed a target (3 × 3 cm; identically for all subjects) in front of their eye level (150 cm). Four visual conditions were tested: binocular eye viewing (BEV), dominant eye viewing (DEV), non-dominant eye viewing (NDEV), and eyes closed (EC). We choose to test postural control separately for each eye in order to compare the impact of level of AMD on postural stability in order to develop training techniques for these subjects, even if these conditions are not physiological. Subjects were instructed to stay as still as possible with their arms along their body, to fix the target and stand quietly on the platform. Three randomized trials were performed for each visual condition successively. A short break was done between each condition. The total duration of the trial was 10 min.

Data Processing

To quantify the effect of AMD and visual conditions on postural control we analyzed the surface area (mm²), the length (mm), the mean speed (mm/s), and the anteroposterior (AP) and mediolateral (ML) displacements (mm) of the CoP that are the standard deviation of the displacement. Surface area is an

TABLE 2 | Clinical characteristics of bilateral AMD subjects.

Patient (Age, years)	ETDRS		Glasses correction		AMD level		Type of AMD	Scotoma	Stereoacuity (TNO)	Dominant eye	
S11 (57.1)	RE:	20/40	RE:	+5 (−0.5) 80°	RE:	4	CNV	RE:	Perimacular	/	LE
	LE:	20/20	LE:	+3.5 (−0.5) 105°	LE:	3	CNV	LE:	Paramacular		
S12 (65.9)	RE:	20/800	RE:	+1.75 (−0.5) 110°	RE:	4	CNV	RE:	Perimacular	/	LE
	LE:	20/100	LE:	+1 (−0.75) 150°	LE:	4	CNV	LE:	Perimacular		
S13 (69.6)	RE:	20/20	RE:	+2 (−0.5) 130°	RE:	3	GA	RE:	Perimacular	480"	RE
	LE:	20/25	LE:	+2 (−0.5) 50°	LE:	3	GA	LE:	Perimacular		
S14 (69.8)	RE:	20/800	RE:	/	RE:	4	CNV	RE:	Paramacular	/	LE
	LE:	20/50	LE:	/	LE:	3	CNV	LE:	Perimacular		
S15 (69.9)	RE:	20/25	RE:	+0.5 (−0.75) 95°	RE:	3	CNV	RE:	/	480"	RE
	LE:	20/63	LE:	+0.75 (−0.5) 90°	LE:	4	CNV	LE:	/		
S16 (71.7)	RE:	20/800	RE:	/	RE:	4	GA	RE:	Para- and perimacular	/	RE
	LE:	20/320	LE:	/	LE:	4	GA	LE:	Paramacular		
S17 (74.1)	RE:	20/125	RE:	/	RE:	3	GA	RE:	Perimacular	/	RE
	LE:	20/20	LE:	+0.5 (−0.25) 145°	LE:	3	CNV	LE:	Paramacular		
S18 (74.8)	RE:	20/25	RE:	+1.25 (−0.75) 100°	RE:	3	GA	RE:	/	480"	RE
	LE:	20/32	LE:	+1.25 (−0.75) 70°	LE:	3	GA	LE:	Paramacular		
S19 (76.4)	RE:	20/800	RE:	/	RE:	4	CNV	RE:	Perimacular	/	LE
	LE:	20/32	LE:	/	LE:	3	GA	LE:	Paramacular		
S20 (78.5)	RE:	20/63	RE:	/	RE:	3	CNV	RE:	Perimacular	/	RE
	LE:	20/63	LE:	/	LE:	4	CNV	LE:	/		

Data are reported for each participant with bilateral AMD. Their corrected visual acuity (ETDRS), glasses correction, AMD level, type of AMD (GA, geographic atrophy; CNV, choroidal neovascularization), stereoscopic acuity (seconds of arc, TNO test) and dominant eye are reported (LE, left eye; RE, right eye).

effective measurement of CoP variability and corresponds to an ellipse with 90% of CoP (Chiari et al., 2002; Gagey and Weber, 2004; Vuillerme et al., 2008). Length is a path of CoP. Mean speed is an efficient indicator to quantify the neuro-muscular activity required to regulate postural control (Geurts et al., 1993).

Statistical Analysis

Data were analyzed with ANOVA/MANOVA using the three groups of subjects (unilateral, bilateral AMD subjects, and control subjects) as inter-subject factor, and the four visual conditions (both eyes opens, dominant and non-dominant eye open, and both eyes closed) as within-subject factor.

In the case of significant effects *post-hoc* Bonferroni test was performed. The effect of a factor was considered as significant when the *p*-value was below 0.05.

RESULTS

ANOVA test failed to show significant age differences between the three groups [$F_{(2,27)} = 0.66, p = 0.54$].

Figure 1 shows the surface area of the CoP (mm²) for each visual condition tested (BEV, DEV, NDEV, EC) for the three

groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD). The analysis of variance (ANOVA) indicated a group effect [$F_{(2,27)} = 3.28, p < 0.05$]. *Post-hoc* comparison showed a significant difference between “Control” and “Bilateral AMD” ($p < 0.05$): bilateral AMD subjects had a larger surface area than control subjects. There was a significant effect of visual condition [$F_{(3,81)} = 3.04, p < 0.03$]. *Post-hoc* comparison showed that surface area of CoP was significantly smaller under DEV with respect to EC ($p < 0.02$). ANOVA did not show any significant interaction between group and visual condition [$F_{(6,81)} = 0.69, p = 0.65$].

Figure 2 shows the length of the CoP (mm) for each visual condition tested (BEV, DEV, NDEV, EC) for the three groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD). ANOVA did not show a significant group effect [$F_{(3,81)} = 2.29, p = 0.1$] but indicated a significant effect of visual condition [$F_{(3,81)} = 18.69, p < 10^{-6}$]. *Post-hoc* comparison showed that the length of the CoP was significantly smaller under BEV than under NDEV ($p < 0.03$) and under EC ($p < 10^{-6}$). The length of the CoP was also significantly larger under EC than under DEV ($p < 10^{-6}$) and NDEV ($p < 10^{-4}$). ANOVA did not show a significant interaction between group and visual condition [$F_{(6,81)} = 0.64, p = 0.67$].

TABLE 3 | Clinical characteristics of age-matched healthy subjects.

Patient (Age, years)	ETDRS	Glasses correction	AMD level	Scotoma	Stereoacuity (TNO)	Dominant eye
S21 (60.1)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: (−0.75) 88° LE: (−0.75) 100°	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	LE
S22 (63.2)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: +1.50 (−0.25) 65° LE: +2.50 (−1.5) 160°	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	LE
S23 (64.9)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: +3.25 (−0.5) 105° LE: +3.25 (−0.5) 80°	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	RE
S24 (66.5)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: +0.50 (−0.5) 80° LE: +0.25	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	LE
S25 (67.8)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: +2.50 (−0.5) 60° LE: +3 (−0.75) 105°	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	RE
S26 (69.8)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: +0.25 (−0.5) 10° LE: (−0.25) 150°	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	LE
S27 (69.9)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: +1.25 LE: +1.25	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	LE
S28 (77.2)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: +3 LE: +3	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	RE
S29 (79.2)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: −1.5 LE: −1.75	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	LE
S30 (79.5)	RE: 20/20 LE: 20/20	RE: +2.75 (−2) 5° LE: +0.5 (−1.5) 20°	RE: 1 LE: 1	RE: / LE: /	480''	RE

Data are reported for each healthy age-matched participant. Their corrected visual acuity (ETDRS), glasses correction, AMD level, stereoscopic acuity (seconds of arc, TNO test) and dominant eye are reported (LE, left eye; RE, right eye).

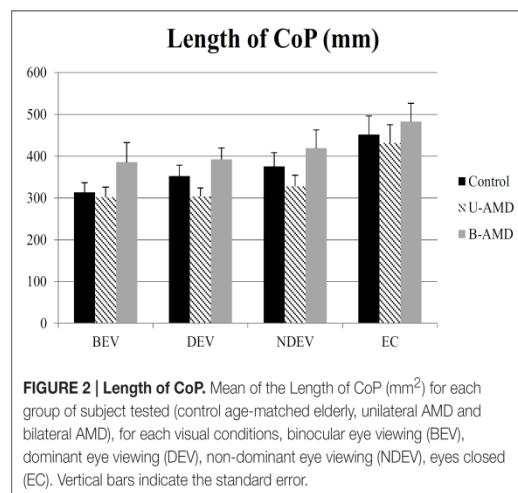
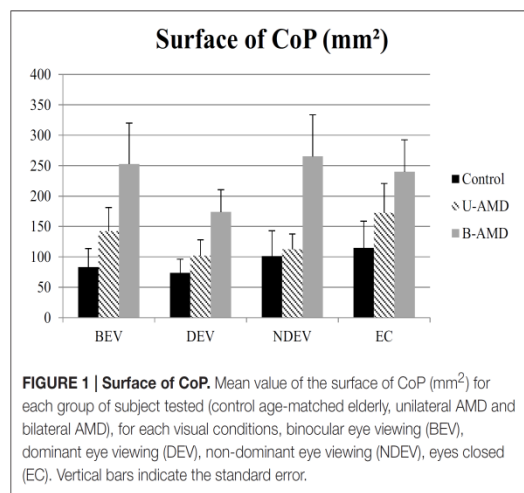


Figure 3 shows the mean speed of the CoP (mm/s) for each visual condition tested (BEV, DEV, NDEV, EC) in the three groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD). The analysis of variance (ANOVA) did not show a significant

group effect [$F_{(2, 27)} = 2.88, p = 0.07$] but indicated an effect of visual condition [$F_{(3, 81)} = 9.68, p < 10^{-4}$]. *Post-hoc* comparison showed that the mean speed of the CoP was higher under EC than

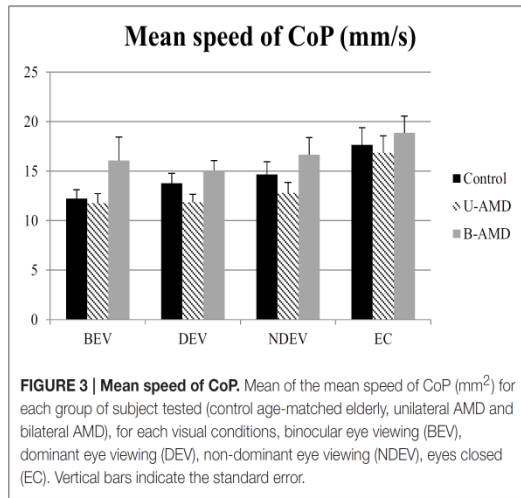


FIGURE 3 | Mean speed of CoP. Mean of the mean speed of CoP (mm²) for each group of subject tested (control age-matched elderly, unilateral AMD and bilateral AMD), for each visual conditions, binocular eye viewing (BEV), dominant eye viewing (DEV), non-dominant eye viewing (NDEV), eyes closed (EC). Vertical bars indicate the standard error.

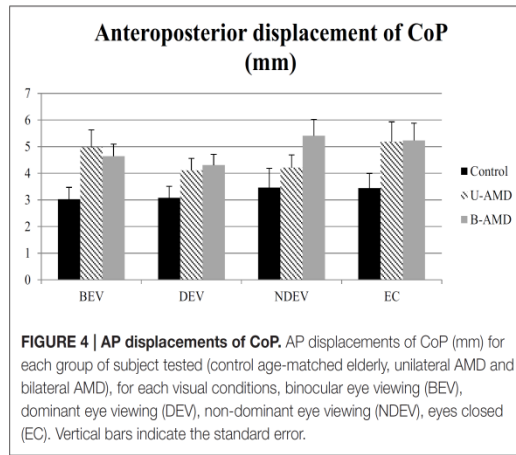


FIGURE 4 | AP displacements of CoP. AP displacements of CoP (mm) for each group of subject tested (control age-matched elderly, unilateral AMD and bilateral AMD), for each visual conditions, binocular eye viewing (BEV), dominant eye viewing (DEV), non-dominant eye viewing (NDEV), eyes closed (EC). Vertical bars indicate the standard error.

under BEV ($p < 10^{-4}$), under DEV ($p < 10^{-4}$), and under NDEV ($p < 10^{-2}$). There was no significant interaction between group and visual condition [$F_{(6, 81)} = 0.42, p = 0.85$].

Figure 4 shows the AP displacements of the CoP (mm) for each visual condition tested (BEV, DEV, NDEV, EC) in the three groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD). The analysis of variance (ANOVA) indicated a significant group effect [$F_{(2, 27)} = 3.43, p < 0.04$]. The AP displacement was larger in AMD subjects than in healthy control age-matched subjects: *post-hoc* comparison showed that AP displacement of the CoP was shorter in control subjects than in bilateral AMD subjects ($p < 0.01$) and unilateral AMD subjects ($p < 0.05$). There was no significant effect of visual condition [$F_{(2, 27)} = 2.51, p = 0.06$] or interaction between group and visual condition [$F_{(6, 81)} = 1.4, p = 0.22$].

Figure 5 shows the ML displacements of the CoP (mm) for each visual condition tested (BEV, DEV, NDEV, EC) in the three groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD). The analysis of variance (ANOVA) did not show any significant group effect [$F_{(2, 27)} = 2.64, p = 0.08$], or any effect of visual condition [$F_{(3, 81)} = 1.94, p = 0.1$], or any interaction between group and visual condition [$F_{(6, 81)} = 0.50, p = 0.8$].

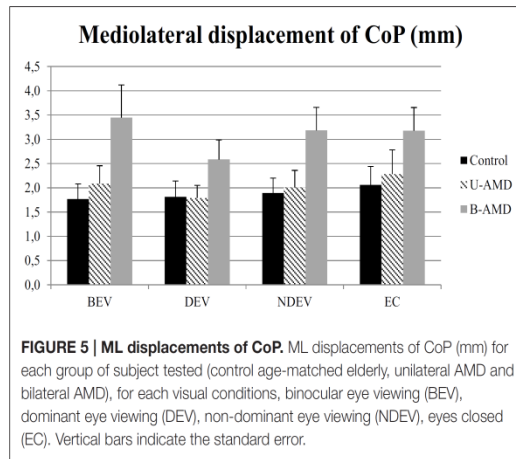


FIGURE 5 | ML displacements of CoP. ML displacements of CoP (mm) for each group of subject tested (control age-matched elderly, unilateral AMD and bilateral AMD), for each visual conditions, binocular eye viewing (BEV), dominant eye viewing (DEV), non-dominant eye viewing (NDEV), eyes closed (EC). Vertical bars indicate the standard error.

DISCUSSION

The main findings of this study are as follows: (i) the surface area and the AP displacement of the CoP are larger in bilateral AMD subjects than in unilateral AMD subjects; (ii) postural stability in elderly subjects depends on visual conditions. These findings are discussed individually below.

Bilateral AMD Subjects Are More Unstable than Unilateral AMD Subjects

In this study we found that AMD subjects had poor postural stability with respect to controls. This finding is in agreement with others studies (Elliott et al., 1995; Kotecha et al., 2013). Moreover, two postural parameters (surface area and AP

displacement of CoP) were significantly different in bilateral AMD subjects compared with healthy elderly, and the AP displacement of CoP was significantly affected in unilateral AMD only.

Based on this finding we could assume that a postural evaluation, particularly of the surface area of the CoP, at the beginning of the AMD diagnosis may be predictive of future postural difficulties in these patients. An early postural rehabilitation care would prevent the risk of falling and in the future, studies leading with postural, and/or visual training will be necessary to improve the everyday life.

Postural balance changes throughout life. Qiu et al. (2012) studied the somatosensory system during aging and the impact of age on postural stability. Elderly patients (mean age: 72 years) have an augmentation of surface area and length of the CoP, and an augmentation of AP and ML sways, in comparison with young adults (mean age: 27 years). These authors suggested that mechanoreceptors sensibility decreases with aging as well as the capacity of treatment of sensorial information by the central nervous system. According to Faraldo-García et al. (2016), older subjects could have poor ability of adapt their body to disturbed

sensory situations. Note that in younger subjects with loss of central vision (Stargardt disease) Agostini et al. (2016) found that compensatory strategies are used to control their postural stability. Such adaptive mechanisms are working well also in children with strabismus (see works of our groups, i.e., Lions et al., 2014; Bucci et al., 2016); we could make the hypothesis that in older subjects with AMD pathologies such compensations are not well developed, most likely because at this age plasticity occurs less frequently.

Postural Stability in Elderly Subjects Depends on Visual Conditions

Our results proved that AP displacements of CoP was higher in AMD subjects than controls in closed eyes condition, most likely because AMD subjects have low mobility and degraded physical performance. Such hypothesis is confirmed by previous studies (Rovner et al., 2009; Chomistek et al., 2013; Loprinzi et al., 2015). These authors suggested that physical inactivity facilitated the progression of vision loss (Chomistek et al., 2013) and cognitive loss like depressive disorders (Rovner et al., 2009). Moreover, (Loprinzi et al., 2015) showed that AMD subjects, and more generally subjects with low visual acuity increased sedentary behavior, leading to increase of risk of developing metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular diseases.

Few studies examined postural stability under monocular viewing. (Moraes et al., 2009), studied the impact of binocular vs. monocular viewing in controlling posture in quiet stance in young adults without visual abnormalities (mean age: 22.7 years). They suggested that binocular viewing allowed a greater postural control.

Note that even if our results failed to show any interaction effect between subjects and visual condition data on monocular viewing, they suggested that AMD subjects are more stable under dominant eye viewing than under both eyes viewing condition. Studies with more patients are needed to confirm this result. We made the hypothesis that monocular visual field of the dominant eye is less disturbed than binocular visual field in AMD subjects. The confirmation of this result would open perspectives of developing of training techniques without replacing the standard follow-up of the AMD subjects by clinical ophthalmological examination. In fact, in theory, neutralization process is expected to erase some of the scotoma (no view area) in the binocular visual field. But this process is difficult for elderly people due to the age-related decrease of brain plasticity.

The role of central vs. peripheral vision information in control balance was examined in several studies. Marigold and Patla (2007) examined the role of central or peripheral vision to avoid an obstacle. These authors reported that peripheral vision was sufficient for successful obstacle avoidance during locomotion. Moreover, more recently, Timmis et al. (2016) proved, in young adults, the impact of visual field loss (to 10° compared 20°) on risk of falls. They showed that only visual field loss to 20° increased risk of falls. We could hypothesize that the size of scotoma in AMD subjects may be predictive of postural instability. According to Berencsi et al. (2005), in young adults,

central, and peripheral vision contributes to maintaining a stable standing posture. They suggested that peripheral vision control more the AP than ML displacements of CoP. Actually our result contrast this one, AP displacement of CoP is larger in AMD subjects with central field loss could be due to the different age of subjects tested in the two studies. Indeed, it is well-known that older subjects used more hip strategies to maintain postural control whereas young adults used ankle strategies (Daubney and Culham, 1999). Further studies comparing young and old subjects with poor vision are needed to explore postural strategies.

LIMITATIONS

It is important to note that in this study we used a platform with a frequency of 40 Hz and this could explain the small displacement and mean speed values reported here comparing to others studies. Secondly, a larger number of subjects with AMD will be necessary to explore further their postural instability in relationship with their scotoma measures.

CONCLUSION

The present study showed that AMD subjects, suffering from visual impairment in the central but not in the peripheral field, had worse postural performance than healthy age-matched control subjects, especially in the surface area (unilateral and bilateral AMD subjects) and AP displacements of the CoP (bilateral AMD subjects only). Because of aging, AMD subjects could have poor postural adaptive mechanisms which increase instability and risk of falls. Further studies will aim to improve knowledge and to develop reeducation techniques in these patients.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

HC, LT, OL, AnA, AlA, TB, SS, MB: substantial contributions to the conception of the work, logistic support for the recruitment of participants, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting the work and revising critically for important intellectual content, final approval of the version to be published, Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was conducted as part of Master's 2 "Recherche et Organisation en Santé *spécialité* Recherche en Réadaptation" (UPMC) of HC. The authors gratefully acknowledge the orthoptists, nurses, and secretaries of *Centre Ophtalmologique du Val-d'Oise* (OPH95) and Department of Ophthalmology, Hôtel-Dieu Hospital in Paris for their participation and their logistics support. The authors also wish to thank all participants for their kind participation.

- Tinetti, M. E., Speechley, M., and Ginter, S. F. (1988). Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.* 319, 1701–1707. doi: 10.1056/nejm198812293192604
- Vuillerme, N., Chenu, O., Pinsault, N., Fleury, A., Demongeot, J., and Payan, Y. (2008). Can a plantar pressure-based tongue-placed electro-tactile biofeedback improve postural control under altered vestibular and neck proprioceptive conditions? *Neuroscience* 155, 291–296. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.05.018
- Walraven, J. (1975). Amblyopia screening with random-dot stereograms. *Am. J. Ophthalmol.* 80, 893–900. doi: 10.1016/0002-9394(75)90286-x
- Wang, J. J., Rochtchina, E., Smith, W., Klein, R., Klein, B. E. K., Joshi, T., et al. (2009). Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption, and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am. J. Epidemiol.* 169, 633–641. doi: 10.1093/aje/kwn358
- Wang, J. J., Ross, R. J., Tuo, T., Burlutsky, G., Tan, A. G., Chan, C. C., et al. (2008). The LOC387715 polymorphism, inflammatory markers, smoking, and age-related macular degeneration. A population-based case-control study. *Ophthalmology* 115, 693–699. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.05.038
- Wood, J. M., Lacherez, P., Black, A. A., Cole, M. H., Boon, M. Y., and Kerr, G. K. (2011). Risk of falls, injurious falls, and other injuries resulting from visual impairment among older adults with age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 5088–5092. doi: 10.1167/iovs.10-6644
- Wood, J. M., Lacherez, P. F., Black, A. A., Cole, M. H., Boon, M. Y., and Kerr, G. K. (2009). Postural stability and gait among older adults with age-related maculopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 482–487. doi: 10.1167/iovs.08-1942

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2017 Chatard, Tepenier, Jankowski, Aussems, Allieta, Beydown, Salah and Bucci. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Etude II : Postural training in age-related macular degeneration subjects : issues and impact

Cet article a fait l'objet d'une publication dans la revue Biomedical Journal of Scientific & Technical Research (Chatard & Bucci, 2018).

II.1.Introduction

L'objectif de cet article est de faire un état des lieux concernant l'intérêt et la nécessité d'une prise en charge rééducative des difficultés posturales mises en évidence chez les sujets atteints de DMLA.

Dans un premier temps, nous rappelons les solutions thérapeutiques actuelles uniquement palliatives : il n'existe aucun traitement curatif pour la DMLA en 2019. Pour autant, les restrictions fonctionnelles des malades sont majeures et le risque de chute en fait partie.

Dans un second temps, nous expliquons le rôle de la vision dans le contrôle postural, et l'impact de la DMLA sur la stabilité posturale (Elliott et al. 1995 ; Kotecha et al. 2013 ; Chatard et al. 2017).

Dans un troisième temps, nous justifions l'intérêt d'une prise en charge rééducative adaptée afin de réduire l'instabilité posturale des sujets atteints de DMLA.

Opinion

Open Access 

Postural Training in Age-Related Macular Degeneration Subjects: Issues and Impact

**Hortense Chatard*^{1,2} and Maria Pia Bucci^{1,2}**¹UMR 1141, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Université Paris 7, France²Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit, Robert Debré University Hospital, France**Received:**  September 27, 2018; **Published:**  October 03, 2018***Corresponding author:** Hortense Chatard, UMR 1141, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Université Paris 7, Robert Debré University Hospital, Paris, France, Email: chatardhortense@gmail.com**Abbreviations:** AMD: Age-Related Macular Degeneration; IVT: Intravitreal Injection; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; CdP: Center of Pressure

Opinion

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of visual impairment and blindness after fifty years old in developed countries [1,2]. It is estimated AMD will affect 288 million of elderly in 2040 [3]. This pathology is defined by a uni- or bilateral progressive degeneration of photoreceptors in macular area, peripheral vision is conserved. The early level of AMD is characterized by an accumulation of extracellular material ("drusen") underneath the retinal pigment epithelium and/or irregularities of retinal pigment epithelium. At the advanced level of AMD, the disease gets complicated with a geographic atrophy in dry AMD, or a choroidal neovascularization (growth of pathologic blood vessel from the choroïde into the subretinal space) in the wet AMD. This one just affects 10-15% of AMD subjects but emerges and progresses quickly to blindness without intravitreal injection (IVT) of anti-VEGF [4]. Thus, the majority of patients (dry AMD) has no curative treatment, loses visual acuity and his autonomy step by step [5]. AMD gives functional disability (risk of falls, difficulty reading, driving restriction, etc). Some authors evaluated that 33% of subjects older than 65 years have experienced at least one fall per year [6,7]. The loss of autonomy in elderly subjects generates also an augmentation of some pathologies (anxiety and depressive disorders, cardiovascular and metabolic diseases, etc) with a high medical cost [8-10]. One of the solutions to reduce the functional disability and preserve the autonomy of AMD subjects is the development of low-vision rehabilitation. Nowadays, this coverage lacks of evidence and studies while the functional benefit seems admitted by patients.

Postural control is an elaborated process which allows a coordinated relationship of body segments [11,12], and is controlled by vestibular, proprioceptive, and visual information [13-15]. The vestibular system contributes to postural stability with eyes

open [16]. Vision and proprioception participate to the detection of slow movements in the visual environment. When the visual or the vestibular system is affected, subjects need to compensate with other sensorial inputs [17]. Some visual factors have a high impact of postural stability and falls: contrast sensitivity and visual field loss [18]. The visual impairment subjects due to increase their somatosensory contribution in order to conserve a good postural stability [19]. However, mechanoreceptors sensibility decreases with aging as well as the capacity of treatment of sensorial information by the central nervous system [20]. Thus, AMD subjects have a deficit of postural control and poor postural adaptive mechanisms [21]. Few studies investigate the impact of AMD on postural control probably because of difficulty of recruitment (age, comorbidities, etc). Most of them use the visual acuity like inclusion criteria. In our past study, we choose to compare the impact of unilateral vs. bilateral AMD on postural sway, and the influence of different visual conditions [21]. Our results showed that postural parameters (surface area and the antero-posterior displacement of the center of pressure, CdP) are larger in bilateral AMD subjects than in unilateral AMD subjects; and that in eyes closed condition, AMD subjects are more instable than healthy age-matched subjects. We explained this result by the low mobility and degraded physical performances observed in AMD subjects. Such hypothesis is confirmed by previous studies [9,22]. With aging, we note a muscular deterioration. Moreover, the body stability needs interactions between skeletal muscles and sensorial inputs hence a postural instability [23].

There is no age limit to train visual and postural capacities, even if cerebral plasticity decreases. Some studies investigate the impact of visual and/or postural training in AMD subjects [24,25]. Our previous study seemed shown that postural stability was better

in dominant eye viewing condition than in binocular eye viewing condition in AMD subjects [21]. This result could be explained by a worse binocular visual acuity than dominant eye visual acuity when there is a difference between visual acuity of each eye for instance due to AMD [26]. Park et al. (2011) showed that in elderly subjects there is a statistical difference between postural stability in dominant eye viewing vs non-dominant eye viewing, which is not found in young subjects [27]. These authors suggested that elderly subjects have a high dependency on the dominant eye. Moreover, in clinical observation, few AMD patients closed their non-dominant eye for some activities (for instance during reading). This comment is a line of thought of new rehabilitation techniques development. We know also that oculomotor training (for instance, eccentric viewing training, microperimetric feedback) improves reading speed in AMD subjects [28,29]. Based on all these findings, we make the hypothesis that oculomotor training, improving the accuracy of visual input capture, could improve postural stability. Please note that a first step in oculomotor training should be the wearing adapted glasses because of the pathology. Unfortunately, many AMD subjects have multifocal glasses, which increase postural instability and fatigability during a reading task [30]. To conclude, we need evidence of the impact of postural training on AMD subjects in order to decrease the functional disability and to give more autonomy to patients. One of our ongoing study aims to develop efficient postural rehabilitation.

References

- Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, et al. (2006) Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 124(4): 529-535.
- Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, et al. (2011) Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 129(1): 75-80.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, et al. (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2(2): e106-e116.
- Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, et al. (2008) The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 115(1): 116-126.
- Schmidt Erfurth U, Waldstein SM (2016) A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 50: 1-24.
- Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF (1989) Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol* 44(4): 112-117.
- Wood JM, Lacherez P, Black AA, Cole MH, Boon MY, et al. (2011) Risk of falls, injurious falls, and other injuries resulting from visual impairment among older adults with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52(8): 5088-5092.
- McCloud C, Lake S (2015) Understanding the patient's lived experience of neovascular age-related macular degeneration: a qualitative study. *Eye* 29(12): 1561-1569.
- Loprinzi PD, Swenor BK, Ramulu PY (2015) Age-Related macular degeneration is associated with less physical activity among US adults: cross-sectional study. *PLoS ONE* 10: e0125394.
- Carroll NV, Slattum PW, Cow FM (2005) The cost of falls among the community-dwelling elderly. *J Manag Care Pharm*. 11(4): 307-316.
- Paillard J (1971) Les déterminants moteurs de l'organisation de l'espace. *Cah Psychol* 14: 261-316.
- Gurfinkel VS, Shik ML (1973) *Motor Control* Boston, MA: Springer.
- Nashner LM (1979) Organization and programming of motor activity during posture control. *Prog Brain Res* 50: 177-184.
- Horak FB, Shupert CL (1994) Role of the vestibular system in postural control. *Vestib Rehabil* 13: 69-81.
- Fetter M, Dichgans J (1996) Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain J Neurol* 119: 755-763.
- Fitzpatrick R, McCloskey DI (1994) Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans. *J Physiol* 478 (Pt1): 173-186.
- Brandt T (2003) *Vertigo: Its Multisensory Syndromes*. London; New York, NY: Springer.
- Wood JM, Lacherez PF, Black AA, Cole MH, Boon MY, et al. (2009) Postural stability and gait among older adults with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50(1): 482-487.
- Kotecha A, Chopra R, Fahy RT, Rubin GS (2013) Dual tasking and balance in those with central and peripheral vision loss. *Invest Ophthalmol VisSci*.54(8): 5408-5415.
- Qiu F, Cole MH, Davids KW, Hennig EM, Silburn PA, et al. (2012) Enhanced somatosensory information decreases postural sway in older people. *Gait Posture* 35(4): 630-635.
- Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, Aussems A, Allieta A, et al. (2017) Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway. *Front Hum Neurosci* 11:158.
- Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, Lu B, Sands Lincoln M, et al. (2013) Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol* 61(23): 2346-2354.
- Shumway Cook A, Taylor CS, Matsuda PN, Studer MT, Whetten BK, et al. (2013) Expanding the scoring system for the Dynamic Gait Index. *Phys Ther* 93(11): 1493-1506.
- Radvay X, Duhoux S, Koenig Supiot F, Vital Durand F (2007) Balance training and visual rehabilitation of age-related macular degeneration patients. *J Vestib Res* 17(4): 183-193.
- De Vries A, Faber G, Jonkers I, Van Dieen JH, Verschueren SMP (2017) Virtual reality balance training for elderly: Similar skiing games elicit different challenges in balance training. *Gait Posture* 59: 111-116.
- Azen SP, Varma R, Preston Martin S, Ying Lai M, Globe D, et al. (2002) Binocular visual acuity summation and inhibition in an ocular epidemiological study: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(6):1742-1748.
- Park RY, Kee HS, Kang JH, Lee SJ, Yoon SR, et al. (2011) Effect of Dominant Versus Non-dominant Vision in Postural Control. *Ann Rehabil Med* 35(3): 427-431.
- Hamade N, Hodge WG, Rakibuz Zaman M, Malvankar Mehta MS (2016) The effects of low-vision rehabilitation on reading speed and depression in age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PlosOne* 11(7): e0159254.
- Ramírez Estudillo JA, León Higuera MI, Rojas Juárez S, Ordaz Vera ML, Pablo Santana Y, et al. (2017) Visual rehabilitation via microperimetry in patients with geographic atrophy: a pilot study. *Int J Retina Vitreous* 3: 21.
- Lord SR (2006) Visual risk factors for falls in older people. *Age Ageing* 35-52: ii42-ii45.

ISSN: 2574-1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2018.09.001816

Hortense Chatard. Biomed J Sci & Tech Res



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Submission Link: <https://biomedres.us/submit-manuscript.php>



Assets of Publishing with us

- Global archiving of articles
- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous Peer Review Process
- Authors Retain Copyrights
- Unique DOI for all articles

<https://biomedres.us/>

Etude III : Short postural training affects stability in age-related macular degeneration subjects

Cette étude est actuellement en cours de soumission dans la revue Frontiers in Human Neurosciences.

Elle a été présentée sous forme de communication orale lors du congrès annuel de la *Société Française d'Ophtalmologie (SFO)* en mai 2019 à Paris, ainsi que sous forme de communication affichée lors du congrès de la *Société Francophone Posture, Equilibre et Locomotion (SOFPEL)* à Amiens en décembre 2018 (Lauréate du Prix de recherche-Professionnel de Santé) et lors du congrès de l'*International Society of Posture and Gait Research (ISPGR)* à Edinbourg en juillet 2019.

III.1.Introduction

Pour la première fois, nous avons étudié le contrôle postural chez des sujets atteints de DMLA en fonction de l'uni- *versus* bilatéralité de la maladie grâce à une analyse temporelle, ainsi qu'analysé la corrélation entre la sévérité de la DMLA et l'instabilité posturale. De même, une session d'entraînement postural chez des sujets atteints de DMLA a permis de comparer le bénéfice fonctionnel entre les sujets atteints de DMLA unilatérale et ceux atteints de DMLA bilatérale.

L'objectif de cette troisième étude était double : d'une part affiner la compréhension de l'instabilité posturale des sujets atteints d'une DMLA unilatérale *versus* bilatérale grâce à une analyse temporelle des oscillations du CdP (L'Etude I se limitait à une analyse spatiale); et d'autre part, mettre en évidence l'amélioration des performances posturales chez les sujets atteints de DMLA après un court entraînement postural.

Fort des résultats de nos précédentes études, nous avons émis les hypothèses que les sujets atteints de DMLA unilatérale ou bilatérale ont des stratégies de compensations posturales différentes, et qu'un entraînement postural même court permet de réduire l'instabilité posturale des sujets atteints de DMLA.

III.2.Méthodologie

Trois groupes de sujets ont participé à un court entraînement postural : treize sujets atteints de DMLA unilatérale (72.5 ± 1.9 ans), dix-huit sujets atteints de DMLA bilatérale (74.0 ± 1.0 ans) et seize sujets contrôles du même âge (70.3 ± 1.4 ans).

Les performances posturales ont été mesurées avant et après une session d'entraînement à l'aide de la plateforme de force Multitest Equilibre Framiral®, dans sept conditions visuelles : en condition « yeux ouverts » durant laquelle le patient doit maintenir son équilibre en fixant une cible visuelle située à 2.5 mètres devant lui dans l'axe de son regard (les deux yeux ouverts (EV), œil avec l'acuité visuelle la plus élevée ouvert (BEV), œil avec l'acuité visuelle la plus faible (WEV), en condition « yeux fermés » (EC) ainsi qu'en condition « vision perturbée » par une stimulation optocinétique (les deux yeux ouverts (OPTO), œil avec l'acuité visuelle la plus élevée ouvert (B-OPTO), œil avec l'acuité visuelle la plus faible (W-OPTO)).

Les paramètres posturaux analysés sont: la surface et la vitesse de déplacement du CdP, et l'indice d'instabilité posturale. Le nombre de collisions effectuées durant la session d'entraînement a également été relevé.

III.3.Résultats

Les résultats confirment l'étude I, à savoir que les sujets atteints de DMLA bilatérale sont plus instables que les sujets sains du même âge.

Par ailleurs, les performances posturales des sujets atteints de DMLA s'améliorent après la session d'entraînement. On note après l'entraînement, une réduction de la vitesse du CdP. De plus, il existe une interaction entre l'entraînement et les conditions visuelles : la surface du CdP et l'IIP diminuent après entraînement dans certaines conditions visuelles, respectivement BEV, WEV et EC, ainsi que EV, OPTO et W-OPTO.

Il existe une corrélation entre la sévérité de la DMLA et l'instabilité posturale.

III.4.Discussion

Nos résultats illustrent les difficultés posturales des sujets atteints de DMLA. Des performances physiques dégradées seraient responsables d'un risque de chute accru.

L'amélioration des performances posturales des sujets atteints de DMLA ainsi que les sujets sains du même âge témoigne d'une plasticité cérébrale bien présente. En accord avec d'autres études (Prasertsakul et al. 2018 ; Schättin et al. 2016), nous suggérons que le choix d'un programme mêlant tâche motrice et cognitive favorise l'efficacité de l'entraînement.

Dans le futur, il serait intéressant d'observer le maintien du bénéfice postural dans le temps après un programme d'entraînement composé de plusieurs séances.

Short postural training affects stability in age-related macular degeneration subjects

**Hortense Chatard^{1,2}, Laure Tepenier³, Talal Beydoun³, Olivier Offret³, Sawsen Salah³, José-Alain Sahel⁴,
Saddek Mohand-Said⁴ and Maria Pia Bucci^{1,2}**

¹UMR 1141, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale- Université Paris 7, Robert Debré University Hospital, Paris, France.

²Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit, ENT Department, Robert Debré University Hospital, Paris, France.

³Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel-Dieu, Department of Ophthalmology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France.

⁴Sorbonne Universités, University Pierre et Marie Curie (UPMC), Institut de la Vision, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts, Paris, France.

Correspondence to:

Hortense Chatard. Email: chatardhortense@gmail.com

Number phone: +33 6 33 15 46 18

ORCID: 0000-0001-9905-6722

HIGHLIGHTS

- Bilateral AMD subjects are more unstable than healthy elderly.
- Postural training improves postural stability in elderly subjects (AMD and healthy).
- There is a positive correlation between postural instability and the severity of AMD.

ABSTRACT

Purpose: This study explored the impact of unilateral *versus* bilateral age-related macular degeneration (AMD) on postural sway with a wavelet analysis, and examined the effect of a short postural training on postural stability in AMD subjects.

Methods: 13 unilateral AMD subjects, 18 bilateral AMD subjects, and 16 healthy age-matched controls participated to a short postural training. Postural performance was recorded before/after training with a force platform (Framiral®) in seven visual conditions. Parameters analyzed were: the surface area and the mean speed of the center of pressure (CoP), the postural instability index (PII), and the number of collision during postural training.

Results: Bilateral AMD subjects are more unstable than healthy controls. In both groups mean velocity of CoP decreases after training, and there is an interaction between visual conditions and training for the surface of CoP and PII parameters. There is a positive correlation between postural instability and the severity of AMD.

Conclusions: Our study confirms that AMD subjects are more unstable than healthy elderly. Short training improves postural performances in elderly (healthy and AMD subjects). Adaptive mechanisms are slower in older: it will be better to employ a longer postural training exercises to find improvement in all postural parameters.

Keywords: AMD; Training; Postural control; Adaptive mechanisms; Elderly.

INTRODUCTION

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of visual impairment and blindness in elderly in developed countries (Klein et al. 2011). According to Wong et al. (2014), AMD will affect 288 million of elderly in 2040 (Wong et al. 2014). This pathology is defined by a uni- or bilateral progressive degeneration of photoreceptors of the central retina. It can get complicated with a geographic atrophy (dry AMD) or a choroidal neovascularization (wet AMD). Nowadays, besides intravitreal injection of anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) for subjects with wet AMD (concerning only 10-15% of AMD subjects) slowing down the disease, there is no curative treatment for AMD (Wong et al., 2008; Colijn et al., 2017). In some specific cases, laser therapies could be proposed. Nevertheless, AMD subjects lose visual acuity and autonomy step by step (risk of falls, driving restriction, difficulty of reading, etc). One of the solutions to reduce the functional disability and to conserve the autonomy of AMD subjects is the development of low-vision rehabilitation that was investigated in our research (Chatard and Bucci, 2018).

Postural stability is controlled by three sensorial inputs (somatosensory, visual and vestibular) and allows, especially with cerebellum, a coordinated relationship of body segments (Paillard, 1971; Brandt, 2003). Elderly people with visual impairment depend more on somatosensory and vestibular inputs than healthy older people (Kovács et al., 2012). Visual impairment decreases postural control especially in elderly (Harwood, 2001). Poor postural stability is the main risk factor of risk for falling (Piirola and Era, 2006; Mahoney et al., 2017). Lamoureux et al. (2008) studied the impact of visual impairment on risk of falls in elderly aged between 40 and 80 years old, with a moderate or severe visual impairment in one or both eye, in comparison with age-matched controls (Lamoureux et al., 2008). They showed that severe visual impairment in the worse eye increased the risk of falling, and that severe visual impairment in one eye and moderate visual impairment in the other eye doubled the risk of falls. In our previous study (Chatard et al., 2017), we reported that AMD subjects were more unstable than healthy age-matched control subjects, most likely due to the poor postural adaptive mechanisms.

Few studies explained the impact of postural training in visual impairment elderly subjects. Radvay et al. (2007) tested the impact of balance training in visuomotor functions and reading speed in AMD subjects in comparison with age-matched elderly subjects. Balance training was composed with five sessions of twenty-five minutes (Radvay et al., 2007). Each of three sensorial inputs was stimulated randomly (somatosensory, visual and vestibular). The number of "falls" was evaluated (hand contact with the safety barrier). The results showed that AMD subjects used more somatosensory inputs, and less vestibular inputs to control their stability than

healthy subjects. The authors suggested a compensatory effect for the low vestibular input. During training, AMD subjects had an improvement of the vestibular input only; and control subjects had an improvement of the somatosensory input, a diminution of visual dependency and a reduction of number of falls. But these results were not maintained over time. All these results confirm the importance to develop rehabilitation techniques in order to prevent the risk of falls.

The goal of this study was firstly to explore the impact of unilateral vs bilateral AMD on postural sway with a wavelet analysis. Secondly, we wanted to examine the effect of short postural training exercises on postural stability in AMD subjects. We decided to test postural control separately for each eye to refine our previous results (Chatard et al., 2017). Our aim is to understand the impact of AMD level on postural stability in order to develop new training techniques.

We hypothesized that unilateral or bilateral AMD subjects had specific compensatory strategies, and that a short postural training could improve postural performances in AMD subjects.

MATERIALS AND METHODS

Participants

A total of 13 unilateral AMD (mean age: 72.5 ± 1.36 years), 18 bilateral AMD (mean age: 74.0 ± 1.02 years) and 16 age-matched healthy controls (mean age: 70.3 ± 1.36 years) were included in this study. All participants were recruited from the Department of Ophthalmology in Hôtel-Dieu Hospital (Paris, France) and from Department of Ophthalmology in Quinze-Vingts Hospital (Paris, France). Their participation was voluntary and free. All participants were caucasians: this was recruitment bias probably because of the prevalence of AMD was higher in Caucasians than Blacks, Hispanics or Asiatics (Bressler et al., 2008; Kawasaki et al., 2010).

All participants with these criteria were excluded: ametropia superior to five dioptries (spherical equivalent), history of ocular surgery, retina laser treatment, other ophthalmologic pathologies (for instance glaucoma or cataract), diabetes, known cognitive loss, known vestibular abnormality, and known orthopedic surgeries and abnormalities.

The investigation adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by our Institutional Human Experimentation Committee (ID-RCB: 2016-A01728-23, CPP Ile-de-France: 16187). Written informed consent was obtained from each participant after the nature of experimental procedure was explained.

Ophthalmologic evaluation

All participants underwent standard ophthalmologic evaluation (intraocular pressure, anterior segment and dilated fundus examination) to evaluate their visual function. Clinical data of each AMD participants are shown in Tables 1 and 2.

Visual acuity was measured separately for each eye at far distance (5 m) with the Monoyer chart then translated to ETDRS with an adapted-scale. Unilateral and bilateral AMD subjects have a corrected monocular visual acuity between 10 and 85. Control subjects have a corrected monocular visual acuity of 85.

Age-related macular degeneration severity scale of AREDS was used for each eye (AREDS 2001). SD-OCT (Spectralis®, Heidelberg Engineering) for each eye allows identifying AMD level by locating anatomic lesions (geographic atrophies or choroidal neovascularization). Among forty-nine AMD eyes included, we had twenty-nine eyes with choroidal neovascularization AMD and twenty eyes with atrophic AMD. Some authors have reported that choroidal neovascularization affects 10-15% of AMD subjects (Wong et al., 2008). This difference could be due to recruitment bias: choroidal neovascularization AMD needs more controls than geographic atrophy AMD.

INSERT TABLES 1 AND 2 ABOUT HERE

Posturography

A force platform (Multitest Equilibre from Framiral®, by Micromedical Technologies (www.framiral.fr)) was used to evaluate control performance. The displacement of the CoP was sampled at 40 Hz and digitized with 16-bit precision. Several studies from our (Goulème et al., 2015; Bucci et al., 2014; Bucci et al., 2016) and other groups (Dumistrescu and Lacour, 2006; Lacour et al., 2008) used this platform to objectify postural balance.

Postural recording procedure

In a dark room, participants stood on the Framiral platform, positioned bare feet on the platform footprints, to fix a small red bright target (identically for all subjects) at a distance of 2.5 m. Participants were instructed to stay as still as possible with their arms along their body and to fix the target. We tested seven visual conditions: eyes open fixating a target (both eye viewing (EV), better eye viewing (BEV) and worse eye viewing (WEV)), eyes closed (EC) and eyes open with perturbed vision by optokinetic stimulation (both eye viewing (OPTO), better eye viewing (B-OPTO) and worse eye viewing (W-OPTO)). The duration of each postural recording was

30 s, with a 15 s rest period between conditions to reduce the possible effects of tiredness. The order of the conditions was randomized. These measures were realized before and after the training stimulation.

Note that for healthy elderly, we considered the better eye viewing like the dominant eye viewing. We used the “hole-in-card” technique to determine the dominant eye which is considered like the most reliable (Handa et al., 2004; Seijas et al., 2007). The optocinetic stimulation was realized with an optocinetic ball that was projected on a wall at a distance of 2.5 m in front the participant’s eyes and turned with 158° per second angular speed. Please note that we choose these visual conditions in order to analyze the specific impact of vision. For instance, we compared EV and BEV because AMD subjects needed to close their worse eye for lot of daily activities.

Training stimulation

After the first postural recording, participants had a break of five minute before starting the training stimulation. The protocol of the each training type (two different tasks) was explained and a test of 30 s was performed to verify that the participant had understood the instructions. Then the training duration was of 3 minutes for each type of training. Participant stood on the Framiral® platform and looked at a screen (340 cm x 170 cm) projected at a distance of 2.5 m. A buoy (130 cm x 130 cm) in the sea is projected on the screen (Figure 1A). The body movements of participant are expressed by a green point on the buoy. The goal is to move his/her body (that is the green point) on specific portions of the buoy and to avoid going on the buoy. The second training type consisted on a crowd simulator which consisted in avoiding people who walked towards the subject (see Goulème et al., 2015) (Figure 1B). The number of collision was also recorded. After the training, participants had again a break of five minute before repeating another postural recording.

We choose this postural training type according to previous studies (Goulème et al., 2015). Moreover, these postural exercises were ecological and represent difficulties which are felt daily by subjects. Thus, we hope that the transfer of benefits will be easier.

INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE

Data processing: spatial domain analysis

To quantify the effect of AMD and visual conditions on postural control we analyzed the surface area covered by the displacement of center of pressure (CoP) (cm²) and its mean speed (mm/s). Surface area is an effective measurement of CoP variability and corresponds to an ellipse with 90% of CoP (Chiari et al., 2002;

Gagey and Weber, 2004; Vuillerme et al., 2008). Mean velocity is an efficient indicator to quantify the neuromuscular activity required to regulate postural control (Geurts et al., 1993).

Data processing: wavelet analysis

A wavelet non-linear analysis using Morlet waves was applied to CoP displacements in order to elaborate a time-frequency chart of body sways (Bernard-Demanze et al., 2009; Goulème et al., 2015). This analysis allows evaluated temporal fluctuations in the body sway spectrum and the postural instability index (PII) was measured which quantifies the postural stability by using the spectral power index (PI) and the cancelling time (CT) for both medio-lateral (x) and antero-posterior (y) directions. It was calculated as follows: $PII = \frac{\sum_x \sum_y PI(F1, F2, F3)}{CT(F1, F2, F3)}$, where PI and CT are the spectral power index and cancellation time for each of the three frequency (low: F1; medium: F2 and high: F3). Please note that this parameter is a global postural index used during routine test by clinicians. When PII is higher, the postural stability is poor (Bucci et al., 2017).

Data processing: correlation between AMD level and postural stability.

We tested the correlation between AMD level of the impaired eye (AREDS's classification) and each postural parameter in both eyes viewing condition (surface area and mean velocity of CoP, and PII) for all participants (controls, unilateral AMD subjects and bilateral AMD subjects). The level 1 means "normal macula (no AMD)", the level 2 "beginning AMD", the level 3 "moderate AMD" and the level 4 "serious AMD".

Data processing: correlation between visual acuity and postural stability.

We tested the correlation between the visual acuity of better seeing eye (ETDRS chart) and each postural parameter in both eye viewing condition (surface area and mean velocity of CoP, and PII) for all participants (controls, unilateral AMD subjects and bilateral AMD subjects).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with the Statistica software. Firstly, data were also analyzed with ANOVA/MANOVA using the three groups of participants (unilateral AMD subjects, bilateral AMD subjects, and control subjects) as inter-subject factor, and the seven visual conditions (EV, BEV, WEV, EC, OPTO, B-OPTO and W-OPTO) and training effect (Before/After) as within-subject factors. In the case of significant effects *post-hoc* Bonferroni was performed.

Secondly, a linear regression model (Pearson correlation) was used in which the dependent variables were the surface area of CoP, the mean velocity of CoP and the postural instability index, and the predictor variable was the AMD level (1 to 4) of the impaired eye.

Thirdly, a linear regression model (Pearson correlation) was used in which the dependent variables were the surface area of CoP, the mean velocity of CoP and the postural instability index, and the predictor variable was the visual acuity (ETDRS chart) of the better seeing eye. The effect of a factor was considered as significant when the p-value was below 0.05.

RESULTS

There was no significant age difference between the three groups ($F_{(2,44)}=1.61$, $p=0.21$).

Surface of the CoP

Figure 2 shows the surface of the CoP (cm²) for each visual condition tested (EV, BEV, WEV, EC, OPTO, B-OPTO, W-OPTO) for the three groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD) before and after the postural training.

The analysis of variance (ANOVA) indicated a group effect ($F_{(2,42)}=4.05$, $p<0.02$). Post-hoc comparison showed a significant difference between “Control” and “Bilateral AMD” ($p<0.04$): bilateral AMD subjects had a larger surface area of CoP than control subjects. Moreover, there was a significant effect of visual condition ($F_{(6,252)}=2.17$, $p<0.04$): post-hoc comparison did not show significant comparison. The ANOVA showed a significant interaction between visual condition and training ($F_{(6,252)}=4.00$, $p<0.0007$): after training, the surface of the CoP was reduced in BEV, WEV and EC conditions. ANOVA did not show any significant effect of training ($F_{(1,42)}=1.08$, $p=0.30$), interaction between group and visual condition ($F_{(12,252)}=1.36$, $p=0.18$), between training and group ($F_{(2,42)}=2.00$, $p=0.14$), neither between training, visual condition and group ($F_{(12,252)}=1.23$, $p=0.25$).

INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE

Mean velocity of CoP

Figure 3 shows the mean velocity of the CoP (mm/s) for each visual condition tested (EV, BEV, WEV, EC, OPTO, B-OPTO, W-OPTO) for the three groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD) before and after the postural training.

The analysis of variance (ANOVA) indicated an effect of visual condition ($F_{(6,246)}=6.21$, $p<10^{-5}$): post-hoc comparison showed a mean velocity higher in OPTO and W-OPTO conditions. Moreover, there was a significant effect of training ($F_{(1,41)}=6.51$, $p<0.01$): the mean velocity was smaller after training. The analysis also indicated a significant interaction between training and visual condition ($F_{(2,246)}=2.27$, $p<0.03$). Post-hoc comparison showed that the training induced a decrease of mean velocity in EV, BEV, EC and OPTO conditions. ANOVA did not show any significant group effect ($F_{(2,41)}=1.18$, $p=0.31$), interaction between group and visual condition ($F_{(12,246)}=1.30$, $p=0.21$), between training and group ($F_{(2,41)}=0.21$, $p=0.80$), neither between training, visual condition and group ($F_{(12,246)}=0.97$, $p=0.47$).

INSERT FIGURE 3 ABOUT HERE

PII

Figure 4 shows the PII for each visual condition tested (EV, BEV, WEV, EC, OPTO, B-OPTO, W-OPTO) for the three groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD) before and after the postural training.

The analysis of variance (ANOVA) indicated a group effect ($F_{(2,38)}=5.66$, $p<0.007$). Post-hoc comparison showed a significant difference between “Control” and “Bilateral AMD”: bilateral AMD subjects had an IIP higher than control subjects. There was also a significant effect of visual condition ($F_{(6,228)}=5.60$, $p<0.00002$): post-hoc comparison showed that PII was higher in OPTO condition. Moreover, the analysis indicated a significant interaction between training and visual condition ($F_{(6,228)}=2.45$, $p<0.02$). Post-hoc comparison showed a significant effect of training in EV, OPTO and W-OPTO conditions: after training, PII was lower in these visual conditions. ANOVA did not show any significant effect of training ($F_{(1,38)}=0.26$, $p=0.60$), interaction between group and visual condition ($F_{(12,228)}=0.75$, $p=0.69$), between training and group ($F_{(2,38)}=0.96$, $p=0.39$), neither between training, visual condition and group ($F_{(12,228)}=1.11$, $p=0.34$).

INSERT FIGURE 4 ABOUT HERE

Number of collision

About the number of collision during postural training, the analysis of variance (ANOVA) indicated a group effect ($F_{(2,44)}=3.32$, $p<0.04$). Post-hoc comparison showed a significant difference between “Control” and “Bilateral AMD” ($p<0.01$): bilateral AMD subjects have done more collisions than control subjects (Table 3).

INSERT TABLE 3 ABOUT HERE

Correlation between AMD’s level and instability postural

Figure 5 shows the surface area of CoP in both eye viewing condition as function of the AMD level of impaired eye of each elderly subjects tested (respectively controls, unilateral AMD subjects and bilateral AMD subjects) and the regression line. We found a significant correlation of the surface area of CoP with AMD level ($R^2=0.31$, $p < 10^{-3}$): the surface area of CoP increased with the increasing of AMD level.

INSERT FIGURE 5 ABOUT HERE

Figure 6 shows the mean velocity of CoP in both eye viewing condition as function of the AMD level of impaired eye of each elderly subjects tested (respectively controls, unilateral AMD subjects and bilateral AMD subjects) and the regression line. There was not a significant correlation of mean velocity of CoP with respect to AMD level ($R^2=0.05$, $p =0.13$).

INSERT FIGURE 6 ABOUT HERE

Figure 7 shows the PII in both eye viewing condition as function of the AMD level of impaired eye of each elderly subjects tested (respectively controls, unilateral AMD subjects and bilateral AMD subjects) and the regression line. We found a significant correlation of PII with AMD level ($R^2=0.24$, $p < 10^{-3}$): the PII increased with the increasing of AMD level.

INSERT FIGURE 7 ABOUT HERE

Correlation between AMD’s level and visual acuity

Figure 8 shows the surface area of CoP (A), the mean velocity of CoP (B) and the PII (C) in both eye viewing condition as function of the visual acuity of better seeing eye of each elderly subjects tested (respectively controls, unilateral AMD subjects and bilateral AMD subjects) and the regression line. We found no significant correlation between the postural parameters (surface area of CoP, mean velocity of CoP and PII) and the visual acuity of better seeing eye (respectively, $R^2=0.21$, $p=0.12$; $R^2=0.01$, $p=0.64$ and $R^2=0.16$, $p=0.19$).

INSERT FIGURE 8 ABOUT HERE

DISCUSSION

The main findings of this study are as follows: (i) bilateral AMD subjects, are more unstable than healthy age-matched subjects; (ii) elderly (healthy as well as AMD subjects) improve their postural performances after training in EV, BEV, WEV, EC, OPTO and W-OPTO conditions; (iii) there is a significant positive correlation between postural instability and the severity of AMD, and not between postural parameters and visual acuity values. Each of these findings will be discussed below.

Bilateral AMD subjects are more unstable than healthy age-matched subjects

In this study, we found that bilateral AMD subjects had a higher surface area of CoP than age-matched healthy subjects. This finding is an agreement with previous study from our group (Chatard et al., 2017) and from other researchers (Elliott et al., 1995; Kotecha et al., 2013). Moreover, the wavelet analysis of postural control (done for the first time in this study) showed that bilateral AMD subjects had a higher PII than healthy subjects.

Baltich et al. (2015) showed that elderly had more frequent postural adjustments during a quiet stance, which increased the oscillations of CoP, suggesting an impaired central and/or peripheral neuromuscular control mechanism (Baltich et al., 2015).

Hassan et al. (2002) investigated the impact of AMD on mobility performance (walking speed and number of obstacle contacts on a mobility course) and they showed a correlation between the size of a binocular central scotoma and the speed of working of these patients (Hassan et al., 2002). In line with this study, Loprinzi et al. (2015) examining 1600 patients with AMD (40-85 years old) reported that the majority of these patients significantly reduced their physical activity, leading to a decrease of their postural stability and to an increase of the risk of fall (Loprinzi et al., 2015). Our data on high number of collisions during training for bilateral AMD subjects with respect to controls confirm the results of these two studies. Based on these findings we could suggest that poor postural control in AMD subjects could be due to their disrupted visual capabilities that are strictly linked to their poor physical activity. On the other hand, AMD subjects, because of their central scotoma could perform more saccades in order to fixate the target. Consequently we could consider that these subjects were doing a dual task (posture as well as a secondary saccades task). As suggested by Kotecha et al. (2013),

older subjects with scotoma decreased their stability when they were performing a dual task (Kotecha et al., 2013). Consequently, poor postural control in AMD subjects could be also due to difficulty to share attention between the two tasks.

Reminder that others visual impairment pathologies generated a postural instability. For instance, Agostini et al. (2016) compared the impact of central visual deficit in AMD subjects (elderly) and Stargardt's subjects (young adults) on the postural stability. The authors found a postural instability in these two groups, but showed that Stargardt's subjects had compensatory strategies more efficient than AMD subjects. This point confirmed that a similar visual deficit had different impact on postural stability among the age of the subject. Moreover, some authors proved that glaucoma (peripheral deficit in elderly) generated a postural instability (Black et al., 2008; Kotecha et al., 2012). In 2013, Kotecha et al. compared the postural stability in AMD subjects and glaucoma subjects with age-matched healthy elderly. The analysis of balance during a double task (foam and firm surface) confirmed that subjects with visual impairment needed more somatosensory inputs to keep an efficient postural stability.

Thus, we could suggest that the postural instability generated by a visual deficit depends of the localization of anatomic lesions (visual or peripheral deficit) and of the age of the subjects. In addition, we could think that the type of photoreceptors disturbed is another predictive factor. In the future, it could be interesting to compare the postural instability in Best's disease, Stargardt's disease and cone dystrophias' subjects for instance.

Effect of short postural training

Our results showed after training, independently to the types of subjects a decrease of the mean velocity of CoP. Moreover, there was an interaction between visual condition and training for the surface of CoP and PII. After training, the surface of CoP decreased in BEV, WEV and EC conditions, and the PII was lower in EV, OPTO and W-OPTO conditions.

Some authors studied the impact of long period of balance training in healthy elderly people. Prasertsakul et al. (2018) compared the effect of conventional exercise or virtual reality on postural control in ten healthy subjects (53 years old) in a randomized preliminary study (Prasertsakul et al., 2018). The training was composed by twelve sessions of forty-five minutes (one per week). Their results showed an increasing of postural stability higher with the virtual reality training than with conventional exercise. Schättin et al. (2016) compared the effect of conventional longer period of balance training (group I) or video game-based physical exercise (group II) on executive function, on prefrontal brain activity and on gait performance in healthy elderly subjects (79.2 years

old) (Schättin et al., 2016). The training was composed by twenty-four sessions (three times of thirty minutes per week). Their results showed that executive function and gait parameters improved only for the group II, and that prefrontal activity decreases for both groups. According to Segev-Jacobovski et al. (2011), these two studies reported the importance to combine cognitive and motor training in older subjects in order to optimize the benefit (Segev-Jacobovski et al., 2011).

At our knowledge, only a few studies explored the impact of postural training in visual impaired elderly subjects, and there were no studies which measure the impact of this training with objective techniques. Kovács et al. (2012) compared the effects of two exercise programs on balance in older women with age-related visual dysfunction during six months: group I received a standard osteoporosis exercise program (four sessions of thirty minutes per week), and the group II received a tailored multimodal exercise program (two sessions of thirty minutes per week), in addition to the standard program (two sessions of thirty minutes per week) (Kovács et al., 2012). Their results showed in group II a significant reduction of Timed Up and Go score associated with a decrease of risk of falls. The authors suggested that older visual impaired subjects need to specific strength and balance exercises to improve their postural control and to reduce their risk of falls.

In our study, we choose a short period of postural training program composed by one training session only lasting six minutes which needed both cognitive as well as motor tasks and we reported an improvement of the mean velocity of the CoP for all subjects. Moreover, we found a decrease of surface of the CoP and PII for some visual conditions.. This result could be due to brain plasticity occurred in older subjects. However, the evidence that postural improvement was not found for all parameters examined suggests that such adaptive mechanisms are less efficient in elderly subjects (healthy and AMD). Probably, a longer period of postural training could facilitate the improvement of postural control for the other parameters. In the future it will be interesting to do more training sessions and a follow up in order to optimize the benefit of training and to evaluate the maintaining after training of the postural improvement.

Postural instability is positively correlated with the severity of AMD only

Our results showed a significant positive correlation between AMD level and respectively the surface area of CoP and PII: both postural parameters increased with the increasing of AMD level. In contrast, there was no significant correlation between the visual acuity and postural parameters. This could be due to the fact that AMD level is an objective measure while the visual acuity measure depends to the subject cooperation. Consequently, in clinical practice, we think that the AMD level could be a better indicator of postural deficit than visual acuity.

CONCLUSION

Our study confirms that AMD subjects (uni- and bilateral) are more instable than healthy elderly. Moreover, postural training affects the postural performances in elderly. Further studies will aim to prove the improvement of postural control after a specific training and to explore the benefit of training over time.

AUTHOR CONTRIBUTION

Conceptualization: HC and MPB

Selection of patients: HC, LT, OO, TB, SS, JS, SM

Postural measure, data and statistical analysis: HC

Investigation: MPB

Writing original draft: HC and MPB

Review and editing: LT, OO, TB, SS, JS, SM

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully acknowledge the orthoptists, nurses, and secretaries of Departments of Ophthalmology in Hôtel-Dieu Hospital and Quinze-Vingts Hospital in Paris for their participation and their logistics support. The authors also wish to thank all participants for their kind participation, and especially the “Blouses roses” association.

FUNDING

H Chatard was supported by SOFPEL 2018 (“*Professionnel de Santé*” Grant).

CONFLICT OF INTEREST

Authors have no financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence or bias their work in this study, especially with Framiral®.

ETHICAL APPROVAL

The Institutional Human Experimentation Committee approved the protocol (ID-RCB: 2016-A01728-23, CPP Ile-de-France: 16187).

INFORMED CONSENT

All participants gave their informed consent.

REFERENCES

Age-Related Eye Disease Study Research Group (AREDS). (2001). The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol.* 132: 668–681. doi: 10.1016/S0002-9394(01)01218-1

Agostini, V., Sbröllini, A., Cavallini, C., Busso, A., Pignata, G., and Knaflitz, M. (2016). The role of central vision in posture: Postural sway in Stargardt patients. *Gait&Posture.* 43:233-238. doi: 10.1016/j.gaitpost.2015.10.003

Azen, S.P., Varma, R., Preston-Martin, S., Ying-Lai, M., Globe, D., and Hahn, S. (2002). Binocular visual acuity summation and inhibition in an ocular epidemiological study: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 43(6):1742-1748.

Baltich, J., von Tscharnar, V., and Nigg, B.M. (2015). Degradation of postural control with aging. *Proc Inst Mech Eng H.* 229(9):638-644. doi:10.1177/0954411915596013

Bernard-Demanze, L., Dumitrescu, M., Jimeno, P., Borel, L., and Lacour, M. (2009). Age-related changes in posture control are differentially affected by postural and cognitive task complexity. *Curr Aging Sci.* 2(2):139–149.

Black, A.A., Wood, J.M., Lovie-Kitchin, J.E., and Newman, B.M. (2008). Visual impairment and postural sway among older adults with glaucoma. *Optom Vis Sci.* 85(6): 489-497. doi: 10.1097/OPX.0b013e31817882db

Brandt, T. (2003). *Vertigo: Its Multisensory Syndromes.* London; New York, NY: Springer.

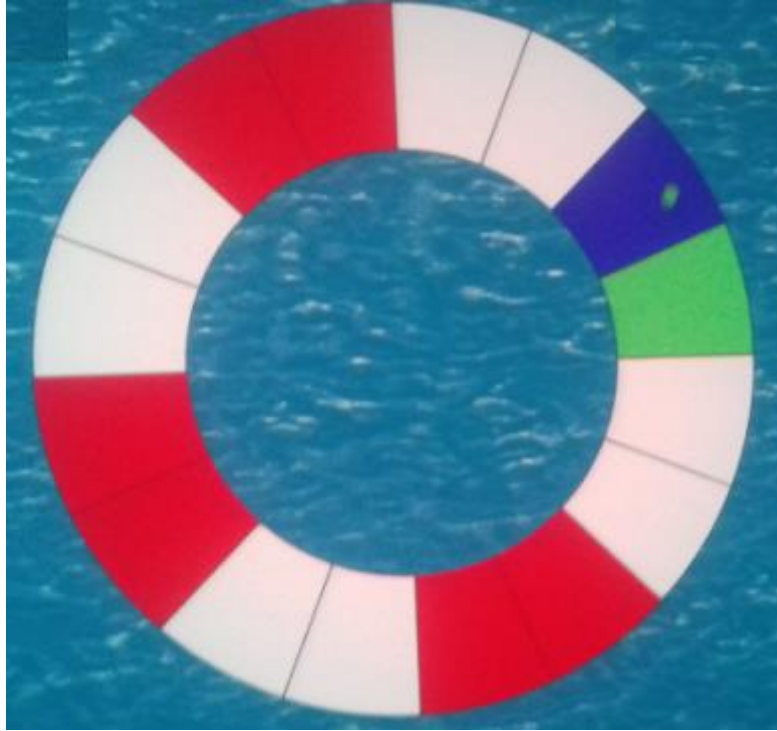
Bressler, S.B., Munoz, B., Solomon, S.D., and West, S.K. (2008). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol.* 126:241–245. doi: 10.1001/archophthalmol.2007.53

- Bucci, M.P., Stordeur, C., Acquaviva, E., Peyre, H., and Delorme, R. (2016). Postural Instability in Children with ADHD Is Improved by Methylphenidate. *Front Neurosci.* 10:163. doi :10.3389/fnins.2016.00163
- Bucci, M.P., Goulème, N., Stordeur, C., Acquaviva, E., Scheid, I., Lefebvre, A., et al. (2017). Discriminant validity of spatial and temporal postural index in children with neurodevelopmental disorders. *Int J Dev Neurosci.* 61:51-57. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.06.010
- Bucci, M.P., Seassau, M., Larger, S., Bui-Quoc, E., and Gerard, C.L. (2014). Effect of visual attention on postural control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil.* 35(6):1292-1300. doi: 10.1016/j.ridd.2014.03.029
- Chatard, H., and Bucci M.P. (2018). Postural Training in Age-Related Macular Degeneration Subjects: Issues and Impact. *Biomed J Sci&Tech Res.* 9(3)-2018. doi: 10.26717/BJSTR.2018.09.001816
- Chatard, H., Tepenier, L., Jankowski, O., Aussems, A., Allieta, A., Beydoun, T., et al. (2017). Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway. *Front Hum Neurosci.* 11:158. doi: 10.3389/fnhum.2017.0015.
- Chiari, L., Rocchi, L., and Cappello, A. (2002). Stabilometric parameters are affected by anthropometry and foot placement. *Clin Biomech.* 17: 666–677.
- Colijn, J.M., Buitendijk, G.H.S., Prokofyeva, E., Alves, D., Cachulo, M.L., Khawaja, A.P., et al. (2017). Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology.* 124(12):1753-1763. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.035
- Dumistrescu, M., and Lacour, M. (2006). Nouveaux critères quantitatifs d'analyse du contrôle postural In: Pérennou D, Lacour M, editors. *Efficience et déficiences du contrôle postural.* Marseille: Solal éditeur. 65– 75.
- Elliott, D.B., Patla, A.E., Flanagan, J.G., Spaulding, S., Rietdyk, S., Strong, G., et al.. (1995). The Waterloo Vision and Mobility Study: postural control strategies in subjects with ARM. *Ophthalmic Physiol Opt.* 15: 556–559. doi: 10.1016/0275-5408(95)00025-9
- Gagey, P.M., and Weber, B. (2004). *Posturologie: Régulation et Dérèglements de la Station Debout.* Paris: Masson.
- Geurts, A.C., Nienhuis, B., and Mulder, T.W. (1993). Intrasubject variability of selected force-platform parameters in the quantification of postural control. *Arch Phys Med Rehabil.* 74 (11):1144–1150.

Figure 1: Postural training

Paradigm of postural training: buoy (A) and crowd simulator (B).

A



B



Figure 2: Surface area of CoP

Surface area of CoP (cm²) for each group of subject tested (control age-matched elderly before training (Control BT) , unilateral AMD before training (U-AMD BT), bilateral AMD before training (B-AMD BT), control age-matched elderly after training (Control AT), unilateral AMD after training (U-AMD AT) and bilateral AMD after training (B-AMD AT)), for each visual conditions (binocular eye viewing (EV), dominant eye viewing (BEV), non-dominant eye viewing (WEV), eyes closed (EC), perturbed vision by optocinetic stimulation (both eye viewing (OPTO), dominant eye viewing (B-OPTO) and non-dominant eye viewing (W-OPTO)). Vertical bars indicate the standard error.

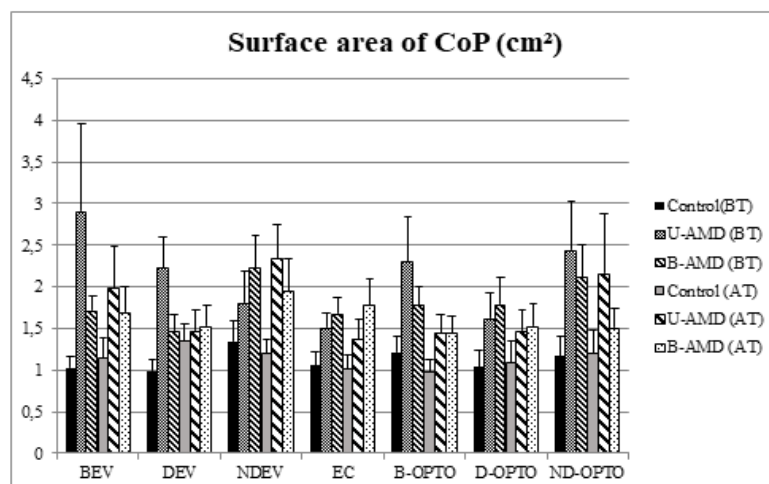


Figure 3: Mean velocity of CoP

Mean velocity of CoP (mm/s) for each group of subject tested (control age-matched elderly before training (Control BT) , unilateral AMD before training (U-AMD BT), bilateral AMD before training (B-AMD BT), control age-matched elderly after training (Control AT) , unilateral AMD after training (U-AMD AT) and bilateral AMD after training (B-AMD AT), for each visual conditions (binocular eye viewing (EV), dominant eye viewing (BEV), non-dominant eye viewing (WEV), eyes closed (EC), perturbed vision by optocinetic stimulation (both eye viewing (OPTO), dominant eye viewing (B-OPTO) and non-dominant eye viewing (W-OPTO)). Vertical bars indicate the standard error.

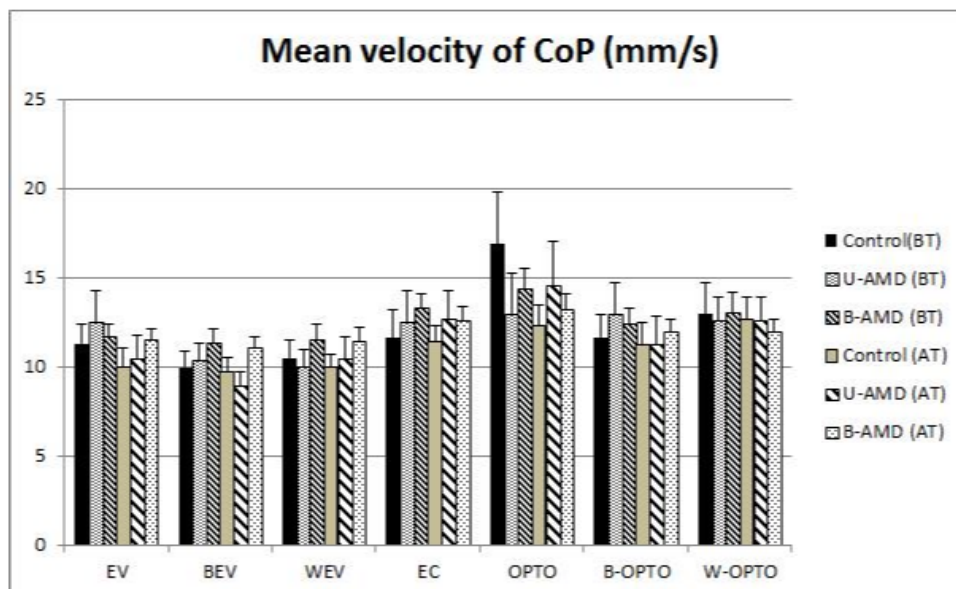


Figure 4: PII

PII for each group of subject tested (control age-matched elderly before training (Control BT), unilateral AMD before training (U-AMD BT), bilateral AMD before training (B-AMD BT), control age-matched elderly after training (Control AT) , unilateral AMD after training (U-AMD AT) and bilateral AMD after training (B-AMD AT)), for each visual conditions (binocular eye viewing (EV), dominant eye viewing (BEV), non-dominant eye viewing (WEV), eyes closed (EC), perturbed vision by optocinetic stimulation (both eye viewing (OPTO), dominant eye viewing (B-OPTO) and non-dominant eye viewing (W-OPTO)). Vertical bars indicate the standard error.

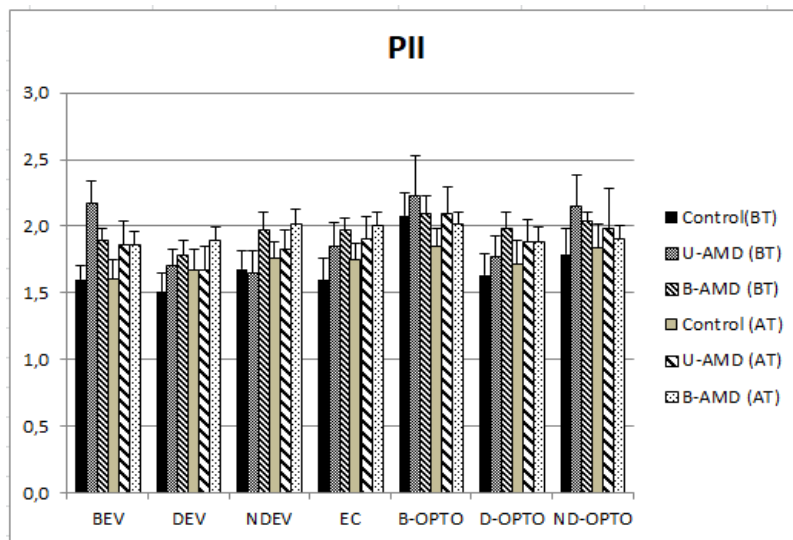


Figure 5

Surface area of CoP for each subject examined (AMD level of impaired eye). Line represents the corresponding regression.

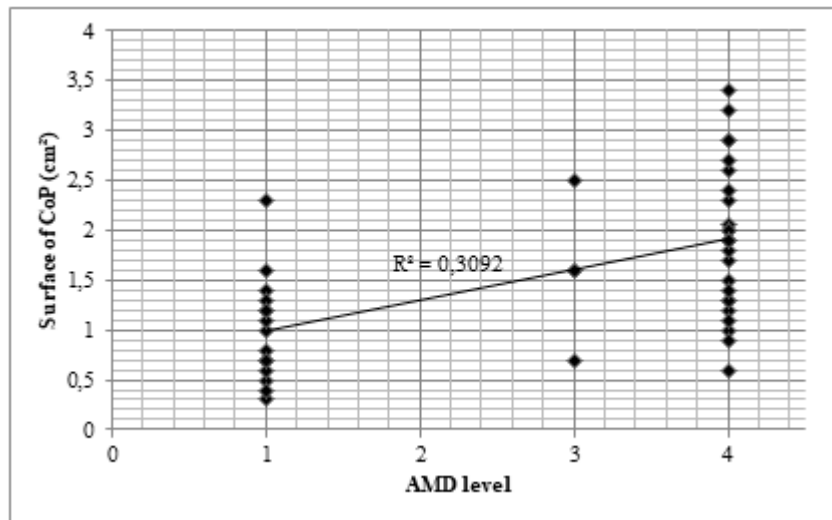


Figure 6

Mean velocity of CoP for each subject examined (AMD level of impaired eye). Line represents the corresponding regression.

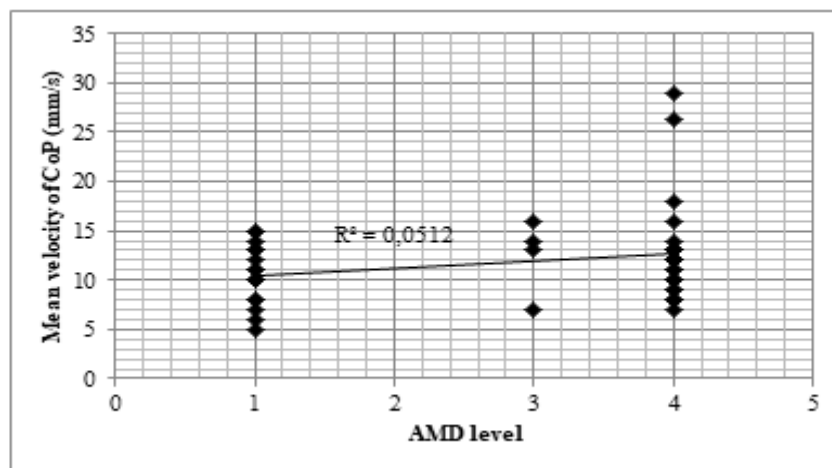


Figure 7

PII for each subject examined (AMD level of impaired eye). Line represents the corresponding regression.

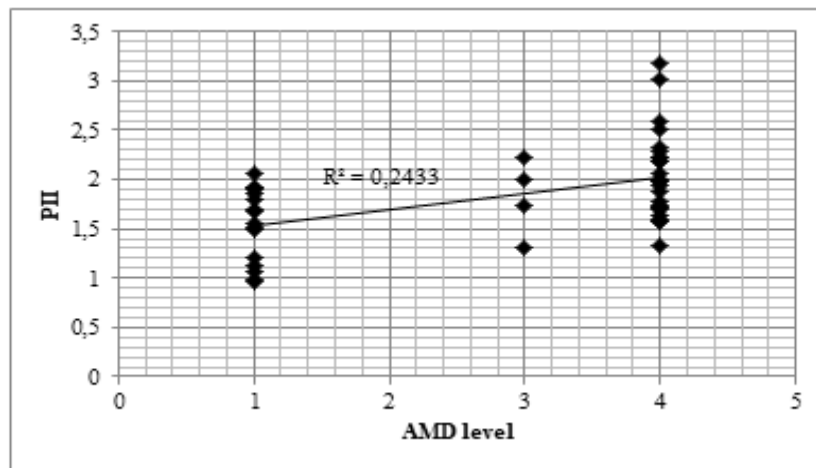
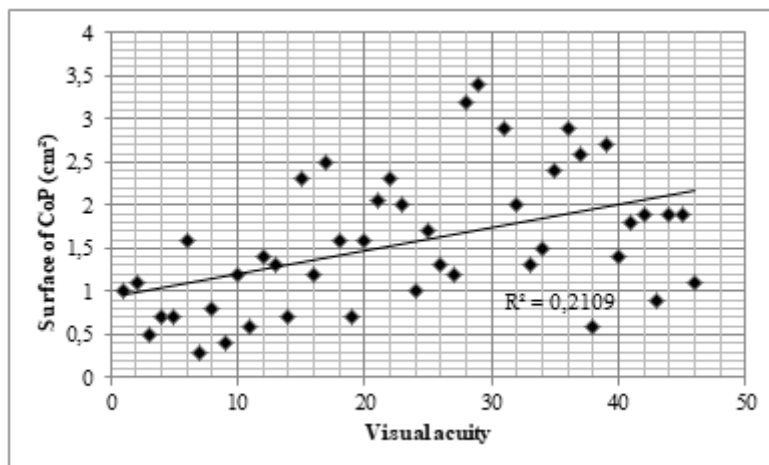


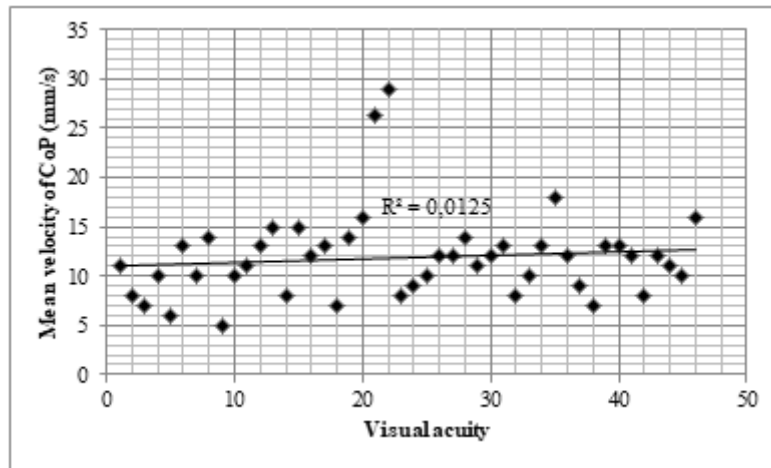
Figure 8

Surface area of CoP (A), mean velocity of CoP (B) and PII (C) for each subject examined (visual acuity of better seeing eye, ETDRS chart). Line represents the corresponding regression.

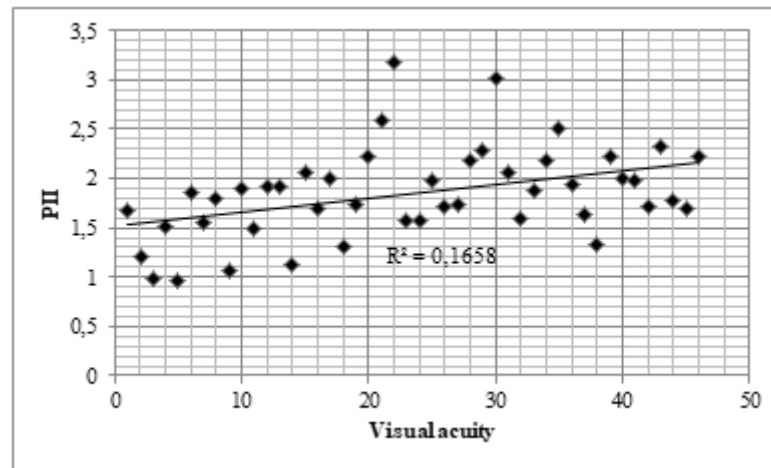
A



B



C



**Etude IV : Visual searching capabilities in age-related macular degeneration
subjects**

Cette étude a été publiée dans la revue Applied Neuropsychology : Adult (Caldani et al. 2019).

IV.1. Introduction

Pour la première fois, nous avons étudié l'impact de l'entraînement visuo-attentionnel, couramment utilisé en clinique, sur les performances oculomotrices chez les sujets atteints de DMLA.

L'objectif de cette étude est d'explorer la perception visuelle chez des sujets atteints d'une DMLA, et de comparer leurs performances avec celles retrouvées chez des sujets âgés sains et des jeunes adultes sains.

Nous émettons l'hypothèse que les sujets avec DMLA présenteront un temps d'exécution plus lent, avec plus d'erreurs et d'omissions que les sujets sains âgés et jeunes. De plus, nous espérons différencier les performances des sujets sains en fonction de l'âge.

IV.2. Méthodologie

Trois groupes ont participé à cette tâche recherche visuelle: vingt et un sujets atteints de DMLA (72.3 ± 1.1 ans), vingt et un sujets sains âgés (72.6 ± 1.1 ans), et vingt et un jeunes adultes (28.9 ± 0.6 ans).

Les exercices de recherche visuelle ont été effectués et analysés par le logiciel Metrisquare®.

Pour chaque participant, les paramètres évalués sont : le temps nécessaire de réalisation de l'exercice, ainsi que le nombre d'omissions et d'erreurs réalisées.

IV.3. Résultat

Les sujets atteints de DMLA présentent un temps d'exécution de même qu'un nombre d'omissions et d'erreurs plus élevés que les jeunes adultes sains, mais identiques à ceux retrouvés chez les sujets sains âgés.

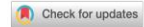
De plus, les résultats mettent en évidence une interaction : les sujets atteints de DMLA ont un temps de réalisation plus long et font plus d'erreurs que les jeunes adultes sains pour le test space rocket.

IV.4. Discussion

Nos résultats diffèrent de ceux retrouvés dans la littérature (Thibaut et al. 2016 ; Taylor et al. 2017) et suggèrent que les sujets atteints de DMLA et les sujets sains âgés présentent des stratégies visuelles similaires.

Les performances de recherche visuelle diffèrent entre les sujets sains jeunes et âgés probablement en raison du vieillissement (Malavita et al. 2017).

La perturbation des performances de recherche visuelle chez les sujets atteints de DMLA est probablement due à la dégradation de capacités de fixation chez ces derniers. La plasticité cérébrale leur permet de compenser cette perturbation.



Visual searching capabilities in Age-Related Macular Degeneration (AMD) subjects

Simona Caldan^{a,b}, Hortense Chatard^{a,b}, Sylvette Wiener-Vacher^{a,b}, and Maria Pia Bucci^{a,b}

^aUMR 1141 Inserm - Université de Paris, Robert Debré Hospital, Paris, France; ^bEFEE - Center for Functional Exploration of Balance in Children, ENT Département, Robert Debré Hospital, Paris, France

ABSTRACT

A decrease in visual perception with age was observed due to a decline in neurocognitive and visual functions. Previous studies showed that aging affects visual processes and contextual perceptual phenomena. The aim of our study was to explore the effect of age as well as the effect of Age-Related Macular Degeneration (AMD) on the visual searching task. Three groups of twenty-one subjects were recruited: AMD subjects (mean age 72.29 ± 4.83 years); healthy elderly (72.55 ± 4.95); and young healthy volunteers (28.38 ± 2.77). Visual perception functions were evaluated with a modified barrage test developed by Metrisquare. Our results showed that AMD patients and elderly do not differ in terms of time, omissions and errors. However both were slower to perform the visual perception tests when compared with young adults. Regarding the number of errors and omissions, we only found significant differences between the young and the AMD subjects, the later making more omissions and errors respect to young healthy volunteers. Despite AMD patients made more errors likely because to their poor fixation capability, we could conclude that AMD patients, as well as healthy elderly subjects, could compensate their altered visual strategies by taking more time to perform the visual searching tasks, probably due to cortical plasticity.

HIGHLIGHTS

- AMD patients and healthy elderly subjects do not differ in terms of time, omissions and errors.
- AMD patients, as well as healthy elderly subjects could compensate their visual difficulties by taking more time to perform the visual searching tasks when compared to young healthy volunteers. It is probably due to cortical plasticity.
- Note, however that AMD patients could make more errors when compared to young healthy volunteers, probably due to their poor fixation capability.
- The number of omissions and errors not different in healthy young and in elderly subjects.

KEYWORDS

AMD subjects; elderly; visual searching

Introduction

Age-Related Macular Degeneration (AMD) is considered as the first cause of visual impairment (Augood et al., 2006). This pathology is a multifactorial degenerative retinal disease, which occurs after fifty years old. Physiologically, it affects the macula, inducing the retinal visual cells degeneration (Haute Autorité de Santé, 2012). According to Levezuel et al. (2009), it generates a unilateral or bilateral photoreceptor decay creating a scotoma that first impairs the central vision while the peripheral vision remains stable. Then, AMD evolves undoubtedly into visual impairment; indeed it is considered as the first cause of visual impairment in industrialized countries, and it is an international public health issue. Nowadays, it concerns 8.7% of the worldwide population but it is predicted to affect around 196 million in 2020, increasing to 288 million in 2040 (Wong et al., 2014). In spite of that, there is nowadays no curative

treatment. The effects can be delayed but it is not possible to cure AMD yet (Schmidt-Erfurth & Waldstein, 2016).

Visual search is an important everyday visual function and in patients with AMD this function search is very impaired. As observed by Crabb and Taylor (2017) in the literature, some studies reported that during visual searching task patients with AMD, when compared to controls, presented altered eye movement's strategies, particularly a larger number of saccades, shorter fixation durations and a larger scan path. These authors reported also that patients with AMD showed impaired performance in identification of objects and scenes' tasks; suggesting that lower accuracy observed for these patients could be due to the use of peripheral vision and instability of fixation. Aspinall et al. (2014), in order to analyze gaze function and pupil diameter recruited a group of patients with AMD and a group of controls. They simulated a walking journey using video

CONTACT Simona Caldan  simona.caldani@gmail.com  UMR 1141 Inserm - Université de Paris, Hôpital Robert Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

Color versions of one or more of the figures in the article can be found online at www.tandfonline.com/hapn.

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

projection and recorded eye movements of participants using an eye-tracker. These authors reported that pupil diameters were significantly greater in the AMD group in front of the control group and that the number of fixations were significantly higher for the AMD group. They suggested that the quality of fixation could be used as marker of difficult situations for subjects with AMD. Seiple, Rosen, and Garcia (2013) also observed poor fixation capability in individuals with AMD, when compared to controls, during a task in which subject have to observe an image of a face. These authors suggested that abnormal eye movement patterns and fixations may contribute to deficits in face perception in AMD patients.

Visual strategies could be also altered in elderly. Recently, Malavita, Vidyasagar, and McKendrick (2017) explored how aging affects visual processes by using crowding and surround suppression in peripheral vision and they showed that aging did not affect visual crowding but did increase surround suppression of contrast, suggesting that crowding and surround suppression are distinct visual phenomena at least at peripheral vision. Although the neurobiological basis for such different perceptual capabilities with aging is still not well understood, a clear pattern emerges from the literature: aging alters contextual perceptual phenomena. These authors pointed out the importance of the different perceptual ability in patients with fovea damages (such as age-related Macular Degeneration, AMD) who have to use peripheral vision.

Visual perception depends not only on the physiological maturity of the visual system (both eyes as well as cortical areas), but also relies on the visual strategies developed by the person during his life, setting up eye movements needed to the visual analysis of objects, movements and situations. Moreover, as reported by Roda, Vilaseca, Ondategui, Aguirre, and Pujol (2016) visual perception in healthy subjects did not show significant decline until the age of 50 years old. Particularly, after 60 years old, contrast sensitivity loss increased along with the increase of spatial frequency in healthy subjects, whereas low frequency sensitivity was only minimally impacted by aging. These authors suggested that visual deficits could be compensated during the first decade of adult life by using both sensory and perceptual factors.

Perceptual and attentional processes are also used during the life to localize objects of interest in the natural environment. Hommel, Li, and Li (2004) explored visual research ability in a population of 298 subjects from 6 to 89 years old. They found that elderly's searching performance was particularly impaired when the target was not evident and the search set size was large, suggesting that searching capability in these kinds of subjects is characterized by a neuro-cognitive decline together with compensatory mechanism leading to a more careful search style. Poor visual perception in elderly could also be related to the decline of visual function (Faubert, 2002).

The contribution of neuroimaging studies improved the knowledge on such issues and allowed a better understanding of age related differences in visual perception. Indeed,

Madden et al. (2002) in a positron emission tomography (PET) study, explored age-related changes in cerebral structures during a lexical task (word/nonword discrimination) and nonsemantic task (simple visual search) in a group of twelve young adults (20–29 years) and in twelve older adults (62–79 years). They reported that the performance in both visual search as well as lexical decision tasks was similar for younger and older adults: visual word identification was related to occipito-temporal and inferior prefrontal areas of the left hemisphere. Moreover, the similar activation in prefrontal structures suggests that, unlike episodic memory tasks (Cabeza et al., 1997; Madden et al., 1999), semantic memory task does not lead older subjects to activate additional prefrontal structures via compensatory mechanisms. The PET reported also that older adults showed higher level of activity in the left striate cortex as well as in left inferior temporal cortex (depending of the task used) involving differential activation within the occipito-temporal regions. In a review of Owsley (2011) has been reported performances of everyday visual tasks for older subjects and is has been showed poor spatial contrast sensitivity, low vision ability under low luminance, and impairment in temporal sensitivity, motion perception, and visual processing speed in older subjects.

In the present study our aim was to explore visual perception skills in a group of AMD subjects and we compared their performance with those obtained from a group of young healthy adults and a group of healthy elderly.

We have decided to include a control group (young subjects) in order to study not only the effect of age but also the effect of AMD on the visual searching task. Note that visual searching tests used in the present study were not validated/standardized yet, however, they were able to give objective measures of visual searching capabilities of patients.

We made the hypothesis that healthy elderly and AMD subjects would execute visual searching tasks more slowly and maybe commit more omissions and errors when compared to healthy young adults.

Materials and methods

Participants

Clinical characteristics

Visual searching capabilities were explored in sixty-three adults subjects: Group 1, twenty-one AMD subjects (mean 72.3 age \pm 4.83 years); Group 2, twenty-one age-matched healthy elderly subjects (mean 72.1 age \pm 4.95 years); Group 3, twenty-one young healthy subjects (mean 28.4 \pm 2.77 years). Elderly participants were recruited from the Department of Ophthalmology in Hôtel-Dieu Hospital (Paris, France) and from Department of Ophthalmology in Quinze-Vingts Hospital (Paris, France). Their participation was voluntary and free. Young subjects were recruited from the students of the Department of ORL in Robert Debré Hospital (Paris, France). The inclusion and exclusion criteria were the same than our previous study (Chatard et al.,

Table 1. Clinical data of AMD subjects.

Patient (age,years)	Visual acuity		AMD level		AMD type	
	RE	LE	RE	LE	RE	LE
S1 (74,7)	85	10	2	3	-	GA
S2 (68,9)	85	70	2	4	-	CNV
S3 (76,0)	85	69	2	3	-	GA
S4 (67,2)	54	85	4	2	GA	-
S5 (69,1)	43	85	4	2	CNV	-
S6 (75,6)	85	55	2	4	-	CNV
S7 (56,7)	45	85	4	2	CNV	-
S8 (72,3)	55	85	4	2	CNV	-
S9 (72,2)	67	85	2	2	-	-
S10 (65,1)	78	15	3	4	GA	CNV
S11 (75,9)	25	63	3	4	GA	CNV
S12 (75,7)	85	60	3	3	GA	GA
S13 (69,8)	10	10	3	4	GA	GA
S14 (78,0)	78	75	3	4	GA	CNV
S15 (75,7)	45	63	4	4	CNV	CNV
S16 (74,5)	61	52	4	4	GA	CNV
S17 (75,8)	15	20	4	4	GA	GA
S18 (71,4)	67	65	4	4	CNV	CNV
S19 (71,4)	54	10	4	4	CNV	GA
S20 (72,7)	50	41	4	4	CNV	GA
S21 (70,1)	61	52	4	4	GA	CNV

Corrected visual acuity (ETDRS), AMD level and type of AMD (GA: geographic atrophy; CNV: choroidal neovascularization) for each AMD subject.

2017). Note that only two patients refused to participate to the study, and few potential participants ($n=4$ subjects) were not included because they had a cataract.

All participants underwent ophthalmologic evaluation to evaluate their visual function. Clinical data of each AMD participants are shown in Table 1. Visual acuity was measured separately for each eye at far distance (5m) with the Monoyer chart then translated to ETDRS with an adapted-scale. Unilateral and bilateral AMD subjects had a corrected monocular visual acuity between 10 and 85; elderly group had corrected monocular visual acuity between 67 and 85 and young group had a corrected monocular visual acuity between 80 of 85.

For AMD subjects, age-related macular degeneration severity scale of AREDS was used for each eye in order to make the diagnosis by an ophthalmologist (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001). This scale classified the anatomic lesions in four levels: 1 (no lesion), 2 (earlier AMD), 3 (moderate AMD), and 4 (severe AMD). In order to be representative on the real life, we choose to include unilateral AMD subjects and bilateral AMD subjects, and atrophic AMD and choroidal neovascularization AMD. The imaging technique named SD-OCT (Spectralis®, Heidelberg Engineering) was used for each eye and allowed identifying AMD level by locating anatomic lesions (geographic atrophies or choroidal neovascularization). With this technique, the diagnosis was made by an ophthalmologist: AMD subjects had a level 3 or 4. Note that we did not know the AMD duration because the majority of our patients have been diagnosed several month or years after the beginning of the disease.

The investigation adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by our Institutional Human Experimentation Committee (Comité de Protection des Personnes CPP, Ile de France V, Hôpital Saint-Antoine). After the nature of the procedure had been explained a written informed consent was obtained from the participants.

Visual searching task

For this study we used Metrisquare®, a computer software in which neuropsychological tests and other instruments for measuring cognitive functions are developed. Among them, we took three visual searching tests: the space rocket, the cat and the house (see Figure 1).

The space rocket test is an assemblage of 104 black and white space rockets drawings. All the space rockets have the same size: 2 cm length and 1 cm width. They are strictly organized in thirteen columns and height lines. The instruction was to cross out as fast as possible the space rockets which are identical to the given model made of two port-holes, three rocket motor propellers, one ladder and an antenna. Sixteen are identical; the 88 others have different details. The model was framed in orange and always visible on top of the other space rockets during all the duration of the test (Figure 1(A)).

The cat test is a set of four different drawings: a head of cats (0.5×1 cm), a flower (0.7×0.7 cm), a sunshine (0.7×0.7 cm) and a tree (1×0.5 cm). Each type is represented 24 times. The 96 drawings are randomly arranged although the distribution is fairly homogeneous. The assignment was to cross out as fast as possible all, and only the cat heads (Figure 1(B)).

The house test is an assortment of 36 houses of same colorful details: two blue windows, a violet roof, a violet front door and a yellow and orange chimney. They also have the same size: 2 cm length and 2 cm width. They are strictly organized in six vertical lines and six horizontal lines. Among the houses, 12 of them have a flame coming out of the right window, 12 of them have a flame coming out of the left window and the last 12 ones don't have any flame. The rule was to cross out all and only the houses without flames as fast as possible (Figure 1(C)).

The three tests were presented on a Wacom tablet and subject performed the test using a digital stylus allowing us to record his/her performance. The visual searching tests associated with Metrisquare are a part of a new battery for evaluation of visuo-spatial abilities used for deaf patients (Lacroix, Deggouj, & Edwards, 2017) for stroke patients (Vaes et al., 2015) and for AMD patients (Chatard et al., 2019). We analyzed the time needed to do the test, the number of omissions and the number of errors made by each subject.

Statistical analysis

The normality of data was calculated using the test of Kolmogorov-Smirnov with the correction of Lilliefors. The analysis of variance ANOVA was performed to compare the different visual performance (time, number of omission and number of errors) in the 3 groups of subjects in 3 different visual searching tasks. When necessary, Bonferroni post-hoc comparisons were employed. Analyses were performed using the Statistica® software and the level of significance was kept at 0.05.

Table 2. Means and standard deviations of the time (sec), number of omissions and number of errors for the three tests for the three groups of subjects.

	Space rockets			Cats			Houses		
	AMD	Elderly	Young	AMD	Elderly	Young	AMD	Elderly	Young
Time (sec)	123 ± 12	105 ± 6.9	61.2 ± 3.47	55 ± 3.8	49 ± 4.1	31 ± 2.4	29 ± 1.6	24 ± 1.55	17 ± 0.95
Number of omissions	1 ± 0.5	0 ± 0.4	0 ± 0.12	0 ± 0.1	0 ± 0.16	0 ± 0.1	0 ± 0.1	0 ± 0.05	0 ± 0.00
Number of errors	3 ± 1.2	2 ± 0.5	0 ± 0.24	0 ± 0.05	0 ± 0.0	0 ± 0.0	0 ± 0.05	0 ± 0.00	0 ± 0.00

The ANOVA reported a test effect ($F_{(2,120)} = 201.32$, $p < .0001$, $\eta = 0.7$); Bonferroni test showed that the time needed to perform the three tests was respectively longer for space rockets, cats and houses (all $p < .0001$). The ANOVA showed also an interaction effect (GxT) ($F_{(4,120)} = 8.70$, $p < .0001$, $\eta = 0.2$). Bonferroni reported that AMD subjects had longer time than younger in space rockets test ($p < .0001$).

Secondly, as regards the mean of the number of omissions made in the three searching tests for the three groups of subjects, The ANOVA showed a group effect ($F_{(2,60)} = 3.03$, $p < .05$, $\eta = 0.2$). Bonferroni post hoc test showed that the AMD subjects made more omissions when compared to the young adults ($p < .04$). Further, Bonferroni didn't show any difference neither between AMD subjects and the elderly nor between the elderly and the young adults. The ANOVA reported a test effect ($F_{(2,120)} = 8.21$, $p < .0004$, $\eta = 0.1$); Bonferroni test showed that the number of omissions was higher in the space rockets test when compared to the houses ($p < .0002$). Besides, there is no significant difference between the cats and the houses or between the space rockets and the cats. We did not find any significant interaction between Group and Task.

Finally, regarding the mean of the number of errors made in the three searching tests for the three groups of subjects: the ANOVA showed a group effect ($F_{(2,60)} = 3.93$, $p < .02$, $\eta = 0.1$). Bonferroni post hoc test showed that the AMD subjects made more errors than the young adults ($p < .02$). Otherwise, there are any differences neither between the AMD subjects and the elderly nor between the elderly and the young adults. The ANOVA reported a test effect ($F_{(2,120)} = 20.30$, $p < .0001$, $\eta = 0.2$); Bonferroni test showed that the number of errors in the space rockets was significantly higher when compared to the cats ($p < .0001$) and to the houses ($p < .0001$). Besides, there was no significant difference between the cats and the houses. The ANOVA showed also an interaction effect (GxT) ($F_{(4,120)} = 3.51$, $p < .009$, $\eta = 0.1$). Bonferroni reported only a significant difference between the AMD subjects and the young adults in the space rockets. It showed that AMD subjects made more errors than the young adults in the space rockets ($p < .0005$).

Discussion

The present study reports that AMD patients and elderly do not differ in terms of time, omissions and errors. However they were slower to perform the visual perception tests when compared with young adults. Regarding the number of errors and omissions, we only found significant differences between the young and the AMD subjects group, the

later making more mistakes. Each finding will be discussed below.

No difference between AMD patients and elderly

Differently to the recent literature (Taylor, Smith, & Crabb, 2017; Thibaut, Delerue, Boucart, & Tran, 2016) in this study we did not find differences between AMD patients and elderly concerning the number of time, omissions and errors. Several theories try to explain the visual strategies in patients with scotoma. According to some authors patients with scotoma could increase fixation times (Murphy & Foley-Fisher, 1989), however in the others studies this finding is not reported (Crossland & Rubin, 2006). This latter study suggested, for example, that patients with scotoma could increase the number of their saccade. Concerning elderly subjects, as reported in the introduction of this study, visual function decline with aging (Faubert, 2002).

Concerning ours findings we could suggest that AMD patients and elderly subjects might have similar visual strategies. However in our study we did not use eye tracker, therefore further studies are necessary in order to explore visual searching strategy could improve after visual searching rehabilitation in this kind of patients.

Difference in performing visual searching tasks in AMD patient versus younger

In this study we found that AMD patients, as well as elderly, were longer to perform the searching task. However, only AMD patients made more omissions and errors when compared to the healthy young adults, particularly during the space rockets task. As evoked in the introduction, visual strategies could be also altered by aging (Malavita et al., 2017). Moreover, visual search is a complex process in which subject has to be able to locate a target and to perform a rapid saccadic movement in order to detect the object of interest on the fovea (Senger, da Silva, De Moraes, Messias, & Paula, 2019). In the literature it has been showed that subjects with visual impairment as glaucoma (Smith, Crabb, & Garway-Heath, 2011), or visuospatial neglect (Ricci et al., 2016), had more difficulties to locate and recognize target objects. Concerning AMD pathology, it had been reported that the capability to process fine details in a visual scene is compromised (Boucart et al., 2008). Furthermore, Taylor et al. (2017) reported that AMD patients were slower when they are compared to controls during visual searching task in which participants have to search a target on everyday scenes. These authors reported also smaller saccadic amplitudes for AMD patients when compared to controls; this could be due to a specific visual searching strategy in

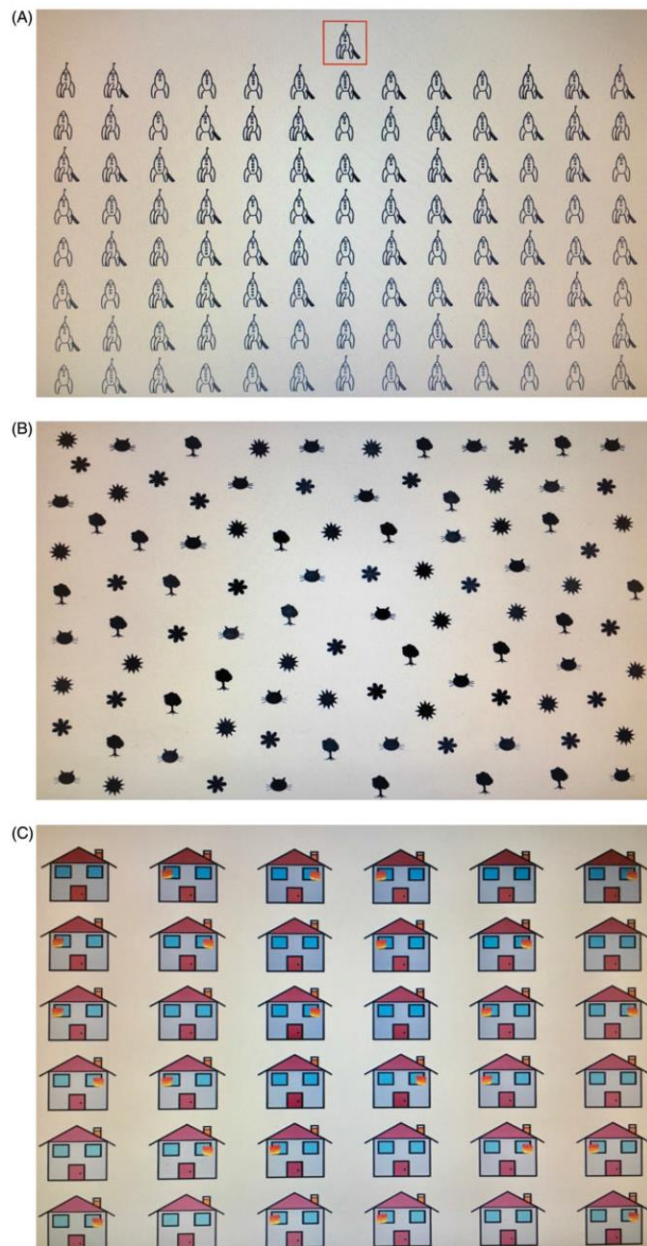


Figure 1. Visual attentional exercises by Metrisquare ©: space rockets (A), cats (B) and house (C).

Results

Table 2 shows the mean of the time (sec), the number of omissions and the number of errors in the three searching tests for the three groups of subjects.

Firstly, regarding the time needed to perform the three test, the ANOVA showed a group effect ($F_{(2,60)} = 22.14$,

$p < .000$, $\eta = 0.4$). Bonferroni post hoc test showed that the time needed was longer for AMD subjects when compared to the healthy young adults ($p < .0001$). It also showed that the time needed was longer for the elderly when compared to the young adults ($p < .001$). Besides, the Bonferroni test showed no difference between the AMD subjects and the elderly.

Table 2. Means and standard deviations of the time (sec), number of omissions and number of errors for the three tests for the three groups of subjects.

	Space rockets			Cats			Houses		
	AMD	Elderly	Young	AMD	Elderly	Young	AMD	Elderly	Young
Time (sec)	123 ± 12	105 ± 6.9	61.2 ± 3.47	55 ± 3.8	49 ± 4.1	31 ± 2.4	29 ± 1.6	24 ± 1.55	17 ± 0.95
Number of omissions	1 ± 0.5	0 ± 0.4	0 ± 0.12	0 ± 0.1	0 ± 0.16	0 ± 0.1	0 ± 0.1	0 ± 0.05	0 ± 0.00
Number of errors	3 ± 1.2	2 ± 0.5	0 ± 0.24	0 ± 0.05	0 ± 0.0	0 ± 0.0	0 ± 0.05	0 ± 0.00	0 ± 0.00

The ANOVA reported a test effect ($F_{(2,120)}=201.32$, $p < .0001$, $\eta=0.7$); Bonferroni test showed that the time needed to perform the three tests was respectively longer for space rockets, cats and houses (all $p < .0001$). The ANOVA showed also an interaction effect (GxT) ($F_{(4,120)}=8.70$, $p < .0001$, $\eta=0.2$). Bonferroni reported that AMD subjects had longer time than younger in space rockets test ($p < .0001$).

Secondly, as regards the mean of the number of omissions made in the three searching tests for the three groups of subjects, The ANOVA showed a group effect ($F_{(2,60)}=3.03$, $p < .05$, $\eta=0.2$). Bonferroni post hoc test showed that the AMD subjects made more omissions when compared to the young adults ($p < .04$). Further, Bonferroni didn't show any difference neither between AMD subjects and the elderly nor between the elderly and the young adults. The ANOVA reported a test effect ($F_{(2,120)}=8.21$, $p < .0004$, $\eta=0.1$); Bonferroni test showed that the number of omissions was higher in the space rockets test when compared to the houses ($p < .0002$). Besides, there is no significant difference between the cats and the houses or between the space rockets and the cats. We did not find any significant interaction between Group and Task.

Finally, regarding the mean of the number of errors made in the three searching tests for the three groups of subjects: the ANOVA showed a group effect ($F_{(2,60)}=3.93$, $p < .02$, $\eta=0.1$). Bonferroni post hoc test showed that the AMD subjects made more errors than the young adults ($p < .02$). Otherwise, there are any differences neither between the AMD subjects and the elderly nor between the elderly and the young adults. The ANOVA reported a test effect ($F_{(2,120)}=20.30$, $p < .0001$, $\eta=0.2$); Bonferroni test showed that the number of errors in the space rockets was significantly higher when compared to the cats ($p < .0001$) and to the houses ($p < .0001$). Besides, there was no significant difference between the cats and the houses. The ANOVA showed also an interaction effect (GxT) ($F_{(4,120)}=3.51$, $p < .009$, $\eta=0.1$). Bonferroni reported only a significant difference between the AMD subjects and the young adults in the space rockets. It showed that AMD subjects made more errors than the young adults in the space rockets ($p < .0005$).

Discussion

The present study reports that AMD patients and elderly do not differ in terms of time, omissions and errors. However they were slower to perform the visual perception tests when compared with young adults. Regarding the number of errors and omissions, we only found significant differences between the young and the AMD subjects group, the

later making more mistakes. Each finding will be discussed below.

No difference between AMD patients and elderly

Differently to the recent literature (Taylor, Smith, & Crabb, 2017; Thibaut, Delerue, Boucart, & Tran, 2016) in this study we did not find differences between AMD patients and elderly concerning the number of time, omissions and errors. Several theories try to explain the visual strategies in patients with scotoma. According to some authors patients with scotoma could increase fixation times (Murphy & Foley-Fisher, 1989), however in the others studies this finding is not reported (Crossland & Rubin, 2006). This latter study suggested, for example, that patients with scotoma could increase the number of their saccade. Concerning elderly subjects, as reported in the introduction of this study, visual function decline with aging (Faubert, 2002).

Concerning our findings we could suggest that AMD patients and elderly subjects might have similar visual strategies. However in our study we did not use eye tracker, therefore further studies are necessary in order to explore visual searching strategy could improve after visual searching rehabilitation in this kind of patients.

Difference in performing visual searching tasks in AMD patient versus younger

In this study we found that AMD patients, as well as elderly, were longer to perform the searching task. However, only AMD patients made more omissions and errors when compared to the healthy young adults, particularly during the space rockets task. As evoked in the introduction, visual strategies could be also altered by aging (Malavita et al., 2017). Moreover, visual search is a complex process in which subject has to be able to locate a target and to perform a rapid saccadic movement in order to detect the object of interest on the fovea (Senger, da Silva, De Moraes, Messias, & Paula, 2019). In the literature it has been showed that subjects with visual impairment as glaucoma (Smith, Crabb, & Garway-Heath, 2011), or visuospatial neglect (Ricci et al., 2016), had more difficulties to locate and recognize target objects. Concerning AMD pathology, it had been reported that the capability to process fine details in a visual scene is compromised (Boucart et al., 2008). Furthermore, Taylor et al. (2017) reported that AMD patients were slower when they are compared to controls during visual searching task in which participants have to search a target on everyday scenes. These authors reported also smaller saccadic amplitudes for AMD patients when compared to controls; this could be due to a specific visual searching strategy in

order to avoid the scotoma. In an fMRI study, Ramanoël et al. (2018) investigated the residual abilities and functional brain changes of spatial frequency processing in visual scenes using a categorization task in AMD patients and in controls. These authors reported that only AMD patients made more errors particularly when these scenes were filtered with high spatial frequencies. Moreover a lower activity in the occipital areas and the parahippocampal area, which are respectively dedicated to central and peripheral visual fields and for scene perception, was found for AMD patients only. However, when the contrast was improved the activity of occipital cortex increased for AMD patients. These authors underlined the importance of new perspectives for rehabilitation procedures for AMD patients.

Differences in performing visual searching tasks in elderly versus younger

In this study we found that elderly subjects are slower than the young adults to complete the visual searching task, even if they did not make more omissions or errors. In the literature similar findings had already been reported by Rush, Panek, and Russell (1987), which showed, using a cognitive task (Stroop Color-Word Interference test), that with age, the time to perform cognitive task could increase, and that the older subjects could become more cautious and more skilled to encode and retrieve the stimulus information's. Ellis, Goldberg, and Detweiler (1996) also, studying the age effect on the visual search founded an age-related decrement capability for selective attention. They suggested that if younger subjects processed task information with a two-channel parallel system, older participants could be more serial processors for perceiving visual information, making more difficult for these latter to divide attention between several tasks. Moreover, in the literature it has been suggested that age differences in visual searching task could be the result of a generalized age-related capability slowing information processing as it has been reported by neuroimaging studies (see Introduction). Interestingly, it has been showed that the slowed visual processing speed in older adults could have a negative implication for their everyday life (Ball et al., 2006). In fact mobility problems have been associated to slow visual processing in elderly. Cross et al. (2009) studying the link between visual and medical risk factors and the motor vehicle collisions (MVC), founded a presence of positive association between restricted useful field of view and a high frequency of MVC in subjects with cataract or impaired field of view. These results indicated that during dual task in which attentional system has to focus on two tasks, postural stability, ambulation, and other types of movement could be altered as reported also in the literature (see review of Woollacott & Shumway-Cook, 2002).

Moreover, as reported in the literature, aging could have an effect on visual strategies. Munoz, Broughton, Goldring, and Armstrong (1998) comparing saccadic performances in three groups of participants (young children; young adults and elderly) reported that the latency of saccades for elderly

was longer when they are compared to young children and young adults. They explained these findings suggesting the presence of degeneration of nervous system with aging. Irving et al. (2006), investigating visually guided horizontal prosaccades in a group of subjects aged between 3 and 86 years old, showed a decreasing of latency and peak velocity as well as the presence of saccades that were more hypometric in elderly subjects. These authors suggested that with age cortical areas responsible of saccade triggering is modified.

In line with these findings we could suggest that our participants could compensate their visuo-attentional or visual scanning difficulties by taking more time to perform the visual searching tasks.

However, the slower performance observed in AMD patients and elderly could be explained by the fact that psychomotor speed could become worse with aging, in line with other studies (i.e., Michely et al., 2018).

Searching task in AMD patients

In this study we found that AMD patients, when performed the space rockets visual searching task, made more errors with respect to the young healthy group only. As reported in the Introduction, we could suggest that AMD patients could make more errors, probably due to poor fixation capability or altered eye movement's strategies. Concerning processing speed, when AMD patients were compared to elderly we did not found any differences. This finding could suggest that AMD, as well as healthy elderly subjects could compensate their dysfunctional visual strategies by taking more time to perform the visual searching tasks probably due to cortical plasticity.

Note, however, that in elderly subjects it has been demonstrated that processing speed could be improved through practice using, for example, nonverbal exercises in which visual targets were presented very briefly and the subjects had to detect, identify, discriminate, and localize visual targets (Ball, Edwards, & Ross, 2007; Edwards et al., 2002). Further studies are necessary in AMD patients in order to explore whether visual searching strategy could improve after visual searching rehabilitation in this kind of patients.

Limits

This study has potential limitations. One of the limits of our study is that we didn't assess subjects' visual attention and psychomotor speed. Further studies using the Reaction Time test (RTI), the Rapid Visual Information Processing (RVP) as well as the Motor Screening Task (MOT) will allow us to assess reaction time, movement time and vigilance of AMD patients. Moreover, concerning methodological statement, we underline that we used invalid and standard measures.

Conclusion

Our findings showed that AMD as well as healthy elderly subjects could compensate their altered visual strategies by

taking more time to perform the visual searching tasks, most likely due cortical plasticity. Note however that, since AMD patients made more errors than young healthy volunteers and that elderly subjects do not differ from the AMD group, we could conclude that the fixation capability for these two groups is altered; for AMD patients this could be due to their pathology and for elderly subjects to aging degenerating processes.

In conclusion, even if several types of experimental setup have been already used for testing visual searching capabilities in humans, we think that the present study shows a new apparatus (Metrisquare[®]), allowing to give us objective measures of some variables of the visual searching performance. This kind of system could be further employed to develop new visual reeducation exercises for patients.

Acknowledgments

The authors thank the subjects who participated in the study, Ben Vaessen for lending the Metrisquare[®] system, Emilie Lacroix for leading the visual searching tests and Maud Tisné for collecting some data from older subjects.

Disclosure statement

The authors have no financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence or bias their work in this study.

References

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2001). The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *American Journal of Ophthalmology*, 132(5), 668–681.
- Aspinall, P. A., Boroah, S., Al Alouch, C., Roe, J., Laude, A., Gupta, R., ... Dhillon, B. (2014). Gaze and pupil changes during navigation in age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 98(10), 1393–1397. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305032
- Augood, C. A., Vingerling, J. R., de Jong, P. T., Chakravarthy, U., Seland, J., Soubrane, G., ... Fletcher A. E. (2006). Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Archives of Ophthalmology*, 124(4), 529–535. doi: 10.1001/archophth.124.4.529
- Ball, K., Edwards, J. D., & Ross, L. A. (2007). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions. *The Journals of Gerontology: Series B*, 1, 19–31. doi:10.1093/geronb/62.special_issue_1.19
- Ball, K. K., Roenker, D., McGwin, G., Wadley, V. G., Edwards, J. D., Raleigh, R., ... Dube, T. (2006). Can high-risk older drivers be identified through performance-based measures in a Department of Motor Vehicles setting? *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(1), 77–84. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00568.x
- Boucart, M., Dinon, J. F., Despretz, P., Desmettre, T., Hladiuk, K., & Oliva, A. (2008). Recognition of facial emotion in low vision: A flexible usage of facial features. *Visual Neuroscience*, 25(4), 603–609. doi:10.1017/S0952523808080656
- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., ... Craik, F. I. M. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A positron emission tomography study. *The Journal of Neuroscience*, 17(1), 391–400. doi:10.1523/JNEUROSCI.17-01-00391.1997
- Chatard, H., Tepenier, L., Beydoun, T., Offret, O., Salah, S., Sahel, J. A., ... Bucci, M. P. (2019). Effect of saccadic movements and Visual-Attentional training on reading task in Age-Related macular degeneration subject. *Journal of Surgery*, 13, 1239. doi:10.29011/2575-9760.001239
- Chatard, H., Tepenier, L., Jankowski, O., Aussems, A., Allieta, A., Beydoun, T., ... Bucci, M. P. (2017). Effects of Age-Related macular degeneration on postural sway. *Front Hum Neurosci*, 31, 11–158.
- Crabb, D. P., & Taylor, D. J. (2017). Searching for unity: Real-world versus item-based visual search in age-related eye disease. *Behavioral and Brain Sciences*, 40, e135. doi:10.1017/S0140525X16000054
- Cross, J. M., McGwin, G. Jr, Rubin, G. S., Ball, K. K., West, S. K., Roenker, D. L., & Owsley, C. (2009). Visual and medical risk factors for motor vehicle collision involvement among older drivers. *British Journal of Ophthalmology*, 93(3), 400–404. doi:10.1136/bjo.2008.144584
- Crossland, M. D., & Rubin, G. S. (2006). Eye movements and reading in macular disease: Further support for the shrinking perceptual span hypothesis. *Vision Research*, 46(4), 590–597. doi:10.1016/j.visres.2005.05.015
- Edwards, J., Wadley, V., Myers, R., Roenker, D., Cissell, G., & Ball, K. (2002). Transfer of a speed of processing intervention to near and far cognitive functions. *Gerontology*, 48(5), 329–340. doi:10.1159/000065259
- Ellis, R. D., Goldberg, J. H., & Detweiler, M. C. (1996). Predicting age-related differences in visual information processing using a two-stage queuing model. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 51(3), 155–165.
- Faubert, J. (2002). Visual perception and aging. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue Canadienne de Psychologie Expérimentale*, 56(3), 164–176. doi:10.1037/h0087394
- Haute Autorité de Santé. (2012). Dégénérescence maculaire liée à l'âge: Prise en charge diagnostique et thérapeutique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire Scientifique.
- Hommel, B., Li, K. Z., & Li, S. C. (2004). Visual search across the life span. *Developmental Psychology*, 40(4), 545–558. doi:10.1037/0012-1649.40.4.545
- Irving, E. L., Steinbach, M. J., Lillakas, L., Babu, R. J., & Hutchings, N. (2006). Horizontal saccade dynamics across the human life span. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(6), 2478–2484. doi:10.1167/iovs.05-1311
- Lacroix, E., Deggouj, N., & Edwards, M. (2017). VSAD: A new battery for the evaluation of visuo-spatial abilities in deafness. 6th International Conference on Auditory Cortex, Banff, Canada.
- Levezil, N., Delcourt, C., Zerbib, J., Dollfus, H., Kaplan, J., Benlian, P., ... Soubrane, G. (2009). Epidemiology of age related macular degeneration. *Journal Français D'ophtalmologie*, 32(6), 440–451. doi: 10.1016/j.jfo.2009.04.009
- Madden, D. J., Langley, L. K., Denny, L. L., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., & Coleman, R. E. (2002). Adult age differences in visual word identification: Functional neuroanatomy by positron emission tomography. *Brain and Cognition*, 49(3), 297–321. doi:10.1006/brcg.2001.1502
- Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Denny, L. L., Hawk, T. C., Gottlob, L. R., & Coleman, R. E. (1999). Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Human Brain Mapping*, 7(2), 115–135. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1999)7:2<115::AID-HBM5>3.0.CO;2-N
- Malavita, M. S., Vidyasagar, T. R., & McKendrick, A. M. (2017). The effect of aging and attention on visual crowding and surround suppression of perceived contrast threshold. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 58, 860–867. doi:10.1167/iovs.16-20632
- Michely, J., Volz, L. J., Hoffstaedter, F., Tittgemeyer, M., Eickhoff, S. B., Fink, G. R., & Grefkes, C. (2018). Network connectivity of motor control in the ageing brain. *Neuroimage: Clinical*, 3(18), 443–455. doi:10.1016/j.nicl.2018.02.001
- Munoz, D. P., Broughton, J. R., Goldring, J. E., & Armstrong, I. T. (1998). Age related performance of human subjects on saccadic eye

- movement tasks. *Experimental Brain Research*, 121(4), 391–400. doi:10.1007/s002210050473
- Murphy, K. S. J., & Foley-Fisher, J. (1989). Effect of a scotoma on eye movements during visual search. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 9(3), 317–321. doi:10.1111/j.1475-1313.1989.tb00915.x
- Owsley, C. (2011). Aging and vision. *Vision Research*, 51(13), 1610–1622. doi:10.1016/j.visres.2010.10.020
- Ramanoël, S., Chokron, S., Hera, R., Kauffmann, L., Chiquet, C., Krainik, A., & Peyrin, C. (2018). Age-related macular degeneration changes the processing of visual scenes in the brain. *Visual Neuroscience*, 35, E006. doi:10.1017/S0952523817000372
- Ricci, R., Salatino, A., Garbarini, F., Ronga, I., Genero, R., Berti, A., & Neppi-Mòdona, M. (2016). Effects of attentional and cognitive variables on unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia*, 92, 158–166. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.004
- Roda, J., Vilaseca, M., Ondategui, J. C., Aguirre, M., & Pujol, J. (2016). Effects of aging on optical quality and visual function. *Clinical and Experimental Optometry*, 99(6), 518–525. doi:10.1111/cxo.12369
- Rush, M. C., Panek, P. E., & Russell, J. E. (1987). Cautiousness and visual selective attention performance among older adults. *The Journal of Genetic Psychology*, 148(2), 225–235. doi:10.1080/00221325.1987.9914552
- Schmidt-Erfurth, U., & Waldstein, S. M. (2016). A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 50, 1–24. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.07.007
- Seiple, W., Rosen, R. B., & Garcia, P. M. T. (2013). Abnormal fixation in individuals with age-related macular degeneration when viewing an image of a face. *Optometry and Vision Science*, 90(1), 45–56. doi:10.1097/OPX.0b013e3182794775
- Senger, C., da Silva, M. J. L., De Moraes, C. G., Messias, A., & Paula, J. S. (2019). Spatial correlation between localized decreases in exploratory visual search performance and areas of glaucomatous visual field loss. *Graefé's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257(1), 153–160. doi:10.1007/s00417-018-4164-9
- Smith, N. D., Crabb, D. P., & Garway-Heath, D. F. (2011). An exploratory study of visual search performance in glaucoma. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 31(3), 225–232. doi:10.1111/j.1475-1313.2011.00836.x
- Taylor, D. J., Smith, N. D., & Crabb, D. P. (2017). Searching for objects in everyday scenes: Measuring performance in people with dry Age-Related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 58(3), 1887–1892. doi:10.1167/iovs.16-21122
- Thibaut, M., Delerue, C., Boucart, M., & Tran, T. H. C. (2016). Visual exploration of objects and scenes in patients with age-related macular degeneration. *Journal Français D'ophtalmologie*, 39(1), 82–89. doi:10.1016/j.jfo.2015.08.010
- Vaes, N., Lafosse, C., Nys, G., Schevernels, H., Dereymaeker, L., Oostra, K., ... Vingerhoets, G. (2015). Capturing peripersonal spatial neglect: An electronic method to quantify visuospatial processes. *Behavior Research Methods*, 47(1), 27–44. doi:10.3758/s13428-014-0448-0
- Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M. G., Klein, R., Cheng, C., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2, 106–116.
- Woollacott, M., & Shumway-Cook, A. (2002). Attention and the control of posture and gait: A review of an emerging area of research. *Gait Posture*, 16(1), 1–14. doi:10.1016/S0966-6362(01)00156-4

**Etude V : Effect of visual search on saccades in age-related macular degeneration
subjects**

Cette étude a été acceptée (le 9 août 2019) dans la revue Current Aging Science (DOI :
10.2174/1874609812666190913125705).

V.1. Introduction

Pour la première fois, nous avons étudié l'impact de l'entraînement visuo-attentionnel, couramment utilisé en clinique, sur les performances oculomotrices chez les sujets atteints de DMLA.

Les objectifs de cette étude sont doubles : étudier les capacités de réalisation des saccades horizontales des sujets atteints de DMLA en fonction de l'uni- *versus* bilatéralité de la maladie, ainsi que mettre en évidence le bénéfice de l'entraînement visuo-attentionnel sur leurs performances.

Nous émettons l'hypothèse que les sujets avec DMLA, unilatérale *versus* bilatérale, présentent des saccades horizontales perturbées. De même, nous pensons que l'entraînement visuo-attentionnel améliorera les performances de ces saccades chez les sujets atteints de DMLA.

V.2. Méthodologie

Trois groupes ont participé à cet entraînement visuo-attentionnel: treize sujets atteints de DMLA unilatérale (74.6 ± 1.6 ans), quinze sujets atteints de DMLA bilatérale (74.2 ± 1.2 ans), et quinze sujets contrôles (70.9 ± 1.3 ans).

Les mouvements de saccades horizontales visuellement guidés ont été mesurés, grâce au Mobile Eye Tracker (Mobile EBT®), avant et après l'entraînement visuo-attentionnel (Metrisquare®).

Les paramètres oculomoteurs analysés sont : la latence, la vitesse moyenne et le gain. De même, les performances visuo-attentionnelles sont évaluées pour chaque exercice via le temps d'exécution, le nombre d'omissions et le nombre d'erreurs.

V.3. Résultat

Les résultats de cette étude mettent en évidence une latence de saccades significativement plus longue chez les sujets atteints de DMLA en comparaison avec les sujets contrôles.

De plus, l'entraînement visuo-attentionnel permet aux sujets avec une DMLA de normaliser leurs performances de saccades.

Par ailleurs, chez les sujets âgés, les performances oculomotrices dépendent de l'amplitude des saccades.

IV.4. Discussion

Les sujets avec DMLA ont des mouvements de saccades perturbés avec seule une latence allongée. Ainsi, la fonction visuelle dégradée des sujets atteints de DMLA n'altère pas la capacité de réalisation du mouvement de saccade mais nécessite un temps de préparation majoré.

Si les structures corticales sont responsables de la programmation du mouvement de saccade, son exécution est permise par des structures sous-corticales (Leigh & Zee, 2015). La normalisation des performances de saccades chez les sujets atteints d'une DMLA témoigne d'une plasticité cérébrale efficace.

Nos résultats sont en accord avec Irving et collaborateurs (2006) qui ont mis en évidence que les saccades sont d'autant plus hypométriques, que leur amplitude est grande.

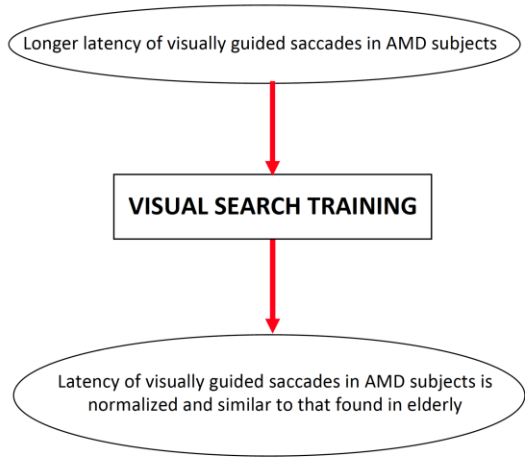
Graphical Abstract

Current Aging Science; Vol. 12, 2019, 1

Effect of Visual Search Training on Saccades in Age-related Macular Degeneration Subjects

Hortense Chatard*, Laure Tepenier, Talal Beydoun, Olivier Offret, Sawsen Salah, José-Alain Sahel, Saddek Mohand-Said and Maria Pia Bucci

*Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit, ENT Department, Robert Debré University Hospital, Paris, France



RESEARCH ARTICLE

Effect of Visual Search Training on Saccades in Age-related Macular Degeneration Subjects

Hortense Chatard^{1,2,*}, Laure Tepenier³, Talal Beydoun³, Olivier Offret³, Sawsen Salah³, José-Alain Sahel⁴, Saddek Mohand-Said⁴ and Maria Pia Bucci^{1,2}

¹UMR 1141, INSERM- Université Paris 7, Robert Debré University Hospital, Paris, France; ²Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit, ENT Department, Robert Debré University Hospital, Paris, France; ³Groupe Hospitalier Cochin-Hôtel-Dieu, Department of Ophthalmology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France; ⁴Sorbonne Universités, University Pierre et Marie Curie (UPMC), Institut de la Vision, Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts, Paris, France

Abstract: Objective: To compare the impact of unilateral *versus* bilateral age-related macular degeneration (AMD) on saccadic movements, and to show the effect of visual search training on these eye movement performances in AMD subjects. We hypothesized that unilateral and bilateral AMD subjects had abnormal saccadic performances, and that visual search training could improve their performances.

Methods: Three groups participated in visual search training: 13 elderly unilateral AMD subjects (mean age: 74.6 ± 1.6 years), 15 elderly bilateral AMD subjects (mean age: 74.2 ± 1.2 years), and 15 healthy age-matched control subjects (mean age: 70.9 ± 1.3 years). Horizontal saccadic performances were recorded before and after visual search training (Metrisquare[®]) with the Mobile Eye Tracker (Mobile EBT[®]). We analyzed the saccadic movement performances: latency, mean velocity and gain. We measured the training performances for each exercise: the time, the number of omissions and the number of errors. We analyzed the performances with Kruskal-Wallis and *post-hoc* tests.

Results: The latency of saccades in AMD subjects is significantly longer compared to healthy elderly for 15° ($p < 0.03$), 10° ($p < 0.003$) and 5° ($p < 10^{-3}$). Unilateral and bilateral AMD subjects normalized their latency of saccades after training for small saccades (respectively $p = 0.30$ and $p = 0.23$ for 10° , and $p = 0.09$ and $p = 0.52$ for 5°). In elderly, performances depend on the saccade's amplitude.

Conclusion: AMD subjects' saccadic movements are disrupted: the execution needs more time but is efficient. The visual search training improved the saccadic performances in AMD subjects. Further studies will aim to improve knowledge on such issues and to explore the benefit of training over time in unilateral AMD subjects.

ARTICLE HISTORY

Received: June 19, 2019
Revised: August 06, 2019
Accepted: August 08, 2019

DOI:

10.2174/1874609812666190913125705

Keywords: AMD, saccades, visual search, training, elderly, visual impairment.

1. INTRODUCTION

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness after fifty years old in developed countries [1, 2] and should affect 288 million of elderly in 2040 [3]. It is characterized by an uni- or bilateral progressive degeneration of photoreceptors in central retina, but peripheral vision is conserved. At the advanced level of AMD, the pathology gets complicated with geographic atrophy in "dry" AMD, or a choroidal neovascularization in "wet" AMD. Nowadays, there is no curative treatment for AMD but only palliative treatments (for "wet" AMD) which slows down the disease

[4]. In fact, AMD people lose visual acuity and autonomy step by step (difficulty in reading, driving restriction, recognizing faces, *etc.*). One of the solutions to reduce the functional disability and to conserve the autonomy of AMD subjects is the development of low vision rehabilitation [5].

Some authors studied the saccadic performances from healthy elderly. Munoz et al. (1998) compared the saccadic task performances in three groups (young children (5-8 years old), young adults (20-30 years old) and elderly (60-79 years old))⁶. The authors showed that the latency of saccades for the elderly was longer than for young children and young adults and explained these results by the nervous system degeneration with aging. Irving et al. (2006) investigated visually guided horizontal prosaccades in one-hundred ninety-five subjects aged between 3 and 86 years old. They

*Address correspondence to this author at the Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit, ENT Department, Robert Debré University Hospital, Paris, France; E-mail: chatardhortense@gmail.com

showed a decreasing latency and an increasing velocity in elderly subjects (after 80 years old) as well as, an interaction between the amplitude of saccades and age: with aging, larger saccades (> 20 deg) were more hypometrics [7]. The authors suggested a modification of cortical areas with age responsible for saccade triggering.

Other studies showed the cortical and behavioral impact of AMD. Little et al. (2008) identified by functional MRI, the cortical areas activated during visually guided saccades and smooth-pursuit tasks, in six patients with bilateral atrophic AMD subjects [8]. Compared to healthy elderly controls, AMD subjects used more prefrontal cortex and intraparietal sulci and less visual cortex during these visual tasks. During smooth pursuits, these AMD subjects used more cortical areas usually activated in attention and effort (frontal eye field and supplementary eye fields). These results illustrated that AMD subjects used adaptive mechanisms for oculomotor tasks, suggesting a cortical plasticity in elderly visual impairment subjects. Schneider et al. (2013) studied, in five unilateral and bilateral visually impaired adults (congenital or acquired) aged between 29 and 83 years old, the gaze stability and visually guided saccades performances under monocular and binocular viewing [9]. Under binocular viewing, they showed that congenital unilateral visual subjects had higher instability of vertical gazes than control subjects, and that unilateral visual subjects had similar gaze stability than control subjects. The authors explained these results by a modification of the neuronal discharges during a saccadic task, at the origin of an adaptive visual control.

Visual search exercises are used in clinical routine to train visual function especially in visual impairment subjects. There are few studies which objective the impact of these methods probably because of the non-computerized tests leading a variability inter-examiner. Vaes et al. (2014) illustrated, with a neglected subject case study, the benefit of the utilization of the Visuospatial Neglect Test Battery produced by Metrisquare® (composed by an electronic pen display with specific software) compared with “classical” non-computerized tests [10]. This method is composed especially of cancellation tests, allowing to automatize scoring and to improve the monitoring performances, facilitating the research and clinical practice. Based on these findings, we choose to use in our study a similar digital technique for visual search training in order to show the benefit of training in AMD subjects.

The aim of our study was to compare the impact of unilateral versus bilateral AMD on saccadic movements. Secondly, we wanted to show the effect of visual search training on these eye movement performances in AMD subjects.

We hypothesized that unilateral and bilateral AMD subjects had abnormal saccadic performances and that visual search training could improve AMD subjects' performances

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Participants

Thirteen unilateral AMD subjects (mean age: 74.6 ± 1.6 years), fifteen bilateral AMD subjects (mean age: 74.2 ± 1.2 years) and fifteen age-matched healthy control subjects

(mean age: 70.9 ± 1.3 years) participated in this study, and were recruited from the Department of Ophthalmology in Quinze-Vingts Hospital (Paris, France) and from the Department of Ophthalmology in Hôtel-Dieu Hospital (Paris, France). Their participation was free and voluntary. The number of participants was defined by our previous studies [11, 12].

Each participant with these criteria was excluded: ametropia superior to five diopters (spherical equivalent), ocular surgery background, retina laser treatment, other ophthalmologic pathologies, blindness rehabilitation background, diabetes, know cognitive loss, know vestibular abnormality, and know orthopedic surgeries and abnormalities.

The investigation adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by our Institutional Human Experimentation Committee (ID-RCB: 2016-A01728-23, CPP Ile-de-France: 16187). Each participant signed a written informed consent after the procedure was explained.

2.2. Ophthalmologic Evaluation

An ophthalmologic evaluation for each participant allowed to assess their visual function. Clinical data of each AMD participants are shown in Tables 1 and 2. Visual acuity was measured separately for each eye at far distance (5 meters) with the Monoyer chart, then translated to ETDRS with an adapted scale. Unilateral and bilateral AMD subjects have a corrected monocular visual acuity between 20/630 and 20/20. Please note that bilateral AMD subjects were not severely affected and had not a very low vision. Actually, eye movements recording was not possible when visual acuity was too low. Control subjects have a corrected monocular visual acuity of 20/20.

To evaluate the level of AMD for each eye, age-related macular degeneration severity scale of AREDS was used (AREDS, 2001) [13]. The imaging technique named *Spectral Domain – Optical Coherence Tomography* (Spectralis®, Heidelberg Engineering) was used for each eye and informed about the localization of anatomic lesions e.g. geographic atrophies or choroidal neovascularization. Among forty-three AMD eyes included, we had twenty-six eyes with choroidal neovascularization AMD and seventeen eyes with atrophic AMD.

2.3. Eye Movement Recording

To record eye movements, we used the Mobile Eye Tracker (Mobile EBT®, SuriCog), a CE-marked medical eye tracking device. It is composed of cameras allowing to capture each eye's movements independently, and has a frequency of 300 Hz, and a precision of 0.25° .

Every participant was seated in a dark room, with the head stabilized by a headrest supporting both forehead and chin. Before starting the recording, a calibration was done: participant fixed a grid of 9 points (diameter 0.5°) mapping the screen. A fixation of 250 ms was necessary to validate each calibration point. A polynomial function with five parameters was used to fit the calibration data and to determine the visual angles.

Table 1. Clinical data of unilateral AMD subjects.

Patient (Age, Years)	ETDRS		AMD Level		Type of AMD		Dominant Eye
	RE	LE	RE	LE	RE	LE	
S1 (69,3)	RE	20/25	RE	4	RE	CNV	RE
	LE	20/630	LE	2	LE	/	
S2 (79,4)	RE	20/20	RE	1	RE	/	RE
	LE	20/40	LE	4	LE	CNV	
S3 (84,8)	RE	20/20	RE	1	RE	/	RE
	LE	20/20	LE	4	LE	GA	
S4 (77,1)	RE	20/25	RE	1	RE	/	RE
	LE	20/100	LE	4	LE	CNV	
S5 (70,8)	RE	20/20	RE	1	RE	/	RE
	LE	20/40	LE	3	LE	CNV	
S6 (74,7)	RE	20/630	RE	3	RE	CNV	LE
	LE	20/20	LE	2	LE	/	
S7 (68,9)	RE	20/40	RE	4	RE	CNV	LE
	LE	20/20	LE	2	LE	/	
S8 (76,1)	RE	20/50	RE	3	RE	CNV	LE
	LE	20/20	LE	2	LE	/	
S9 (67,2)	RE	20/80	RE	4	RE	GA	LE
	LE	20/20	LE	2	LE	/	
S10 (75,6)	RE	20/20	RE	2	RE	/	RE
	LE	20/80	LE	4	LE	CNV	
S11 (69,1)	RE	20/20	RE	2	RE	/	RE
	LE	20/160	LE	4	LE	CNV	
S12 (56,7)	RE	20/20	RE	2	RE	/	RE
	LE	20/125	LE	4	LE	CNV	
S13 (72,3)	RE	20/80	RE	4	RE	CNV	LE
	LE	20/20	LE	2	LE	/	

Data are reported for each subject with unilateral AMD. Their corrected visual acuity (ETDRS), AMD level, type of AMD (GA, geographic atrophy; CNV, choroidal neovascularization) and dominant eye are reported (LE, left eye; RE, right eye).

Table 2. Clinical data of bilateral AMD subjects.

Patient (Age, Years)	ETDRS		AMD Level		Type of AMD		Dominant Eye
	RE	LE	RE	LE	RE	LE	
S1 (83,7)	RE	20/32	RE	3	RE	GA	RE
	LE	20/630	LE	4	LE	CNV	
S2 (80,4)	RE	20/63	RE	3	RE	CNV	RE
	LE	20/630	LE	4	LE	CNV	
S3 (78,0)	RE	20/32	RE	3	RE	GA	RE
	LE	20/32	LE	3	LE	GA	

(Table 2) Contd...

Patient (Age, Years)	ETDRS		AMD Level		Type of AMD		Dominant Eye
	RE	LE	RE	LE	RE	LE	
S4 (65,2)	RE	20/32	RE	3	RE	GA	RE
	LE	20/500	LE	4	LE	CNV	
S5 (75,9)	RE	20/320	RE	4	RE	CNV	LE
	LE	20/63	LE	4	LE	CNV	
S6 (75,7)	RE	20/20	RE	3	RE	GA	RE
	LE	20/63	LE	3	LE	GA	
S7 (71,5)	RE	20/200	RE	4	RE	GA	LE
	LE	20/100	LE	4	LE	CNV	
S8 (74,5)	RE	20/63	RE	4	RE	GA	RE
	LE	20/100	LE	4	LE	GA	
S9 (75,7)	RE	20/125	RE	4	RE	GA	LE
	LE	20/63	LE	4	LE	GA	
S10 (75,8)	RE	20/400	RE	4	RE	GA	RE
	LE	20/500	LE	4	LE	GA	
S11 (71,1)	RE	20/200	RE	4	RE	GA	RE
	LE	20/200	LE	4	LE	GA	
S12 (74,8)	RE	20/40	RE	4	RE	CNV	LE
	LE	20/125	LE	3	LE	CNV	
S13 (71,4)	RE	20/63	RE	4	RE	CNV	RE
	LE	20/50	LE	4	LE	CNV	
S14 (71,4)	RE	20/80	RE	4	RE	CNV	LE
	LE	20/630	LE	4	LE	CNV	
S15 (72,7)	RE	20/160	RE	4	RE	CNV	LE
	LE	20/100	LE	4	LE	CNV	

Data are reported for each subject with bilateral AMD. Their corrected visual acuity (ETDRS), AMD level, type of AMD (GA, geographic atrophy; CNV, choroidal neovascularization) and dominant eye are reported (LE, left eye; RE, right eye).

2.4. Visually-guided Saccades Paradigm

Horizontal visually-guided saccades were presented on a PC screen of 22" placed 60 cm in front of the participant, with a resolution of 1920×1080 and a refresh rate of 60 Hz. The stimulus (both central and eccentric target) was composed of a red filled circle subtending a visual angle of 0.5 deg. After a variable fixation period ranged between 2,000 and 3,500 ms, the central target disappeared and a target at the left or at the right side of the screen appeared simultaneously for 1.000 ms. Thereafter, the central fixation target reappeared, notifying the beginning of the next trial. Each participant performed two blocks of different types of visually-guided saccades of different amplitudes (5 deg, 10 deg, 15 deg and 20 deg), separated by a few minutes of rest. Each block was composed of 30 trials randomly presented to the left and to the right side.

The goal for each participant was to look at the target as accurately and as rapidly as possible. Note that we evaluated

the impact of visual search training by the comparison of visually-guided saccades performances recorded before and after training.

2.5. Data Analysis

According to Bucci *et al.* (2012), calibration factors for each eye were defined from the eye positions during the calibration procedure [14]. The algorithm allowed to detect saccades is an adaption of what described Nyström and Holmqvist (2010) [15]. We used the MeyeAnalysis software (provided with the eye tracker) in order to extract the defining parameters of saccadic eye movements from the data. For each saccade, we examined its latency in ms (*i.e.* the time between the onset of the target and the beginning of the eye movements), its gain (*i.e.* the ratio of the amplitude of the total movement) and its mean velocity in deg/s. The paradigm was composed of the same number of saccades of different amplitudes (5 deg, 10 deg, 15 deg and 20 deg) before and after training.

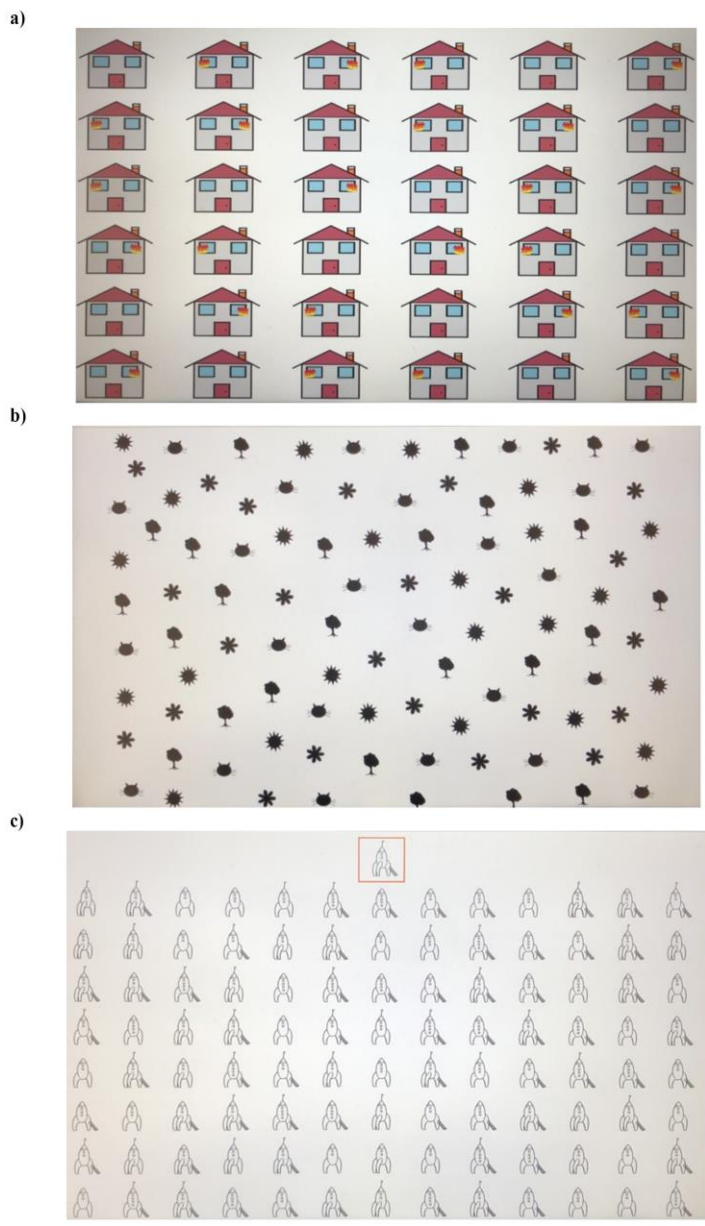


Fig. (1). Metrisquare® software: Visual attentional exercises by Metrisquare©: house (A), cats (B) and space rockets (C).

Two types of visual training were run: visually-guided saccades and visual-attentional exercises lasting about 8-10 minutes depending on the subject. Visually-guided saccades training was composed of the same exercises as the visually-guided saccades paradigm described previously.

2.6. Visual-attentional Training Exercises

Metrisquare® software was used for visual search training exercises (Fig. 1a, b and c). Three exercises were used

“house”, “cat”, and “space rocket” having difficulty of visual attention. “House” exercise (the easiest) is based on a house picture with color but without details: some houses presented fire and some houses did not show fire. “Cat” exercise (intermediate) is based on little cat pictures without color or details among other pictures. “Space rocket” (the hardest) exercise is based on a little space rocket picture with more or less details but without color.

During each exercise, the participant was seated in front of a table with a digital tablet size A4. The goal was to check, with the digital pen connected, all the pictures were strictly identical to the model among a number of types of pictures: the digital pen was connected with the tablet and allowed to measure the time of execution. The exercises were done in binocular viewing, with a viewing distance of 40 cm. Metrisquare software recorded the time (ms) needed to do the exercise as well as the number of omissions and the number of errors.

2.7. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with the Statistica software. Firstly, data were analyzed with Kruskal-Wallis test using the six groups of participants (unilateral AMD subjects, bilateral ADM subjects and control subjects, respectively before and after training). In the case of significant effects *post-hoc* analysis was performed.

Secondly, the time used to execute the three exercises of the visual search training as well as, the number of omissions and the number of errors were analyzed with Kruskal-Wallis test for the three groups of participants (unilateral AMD subjects, bilateral AMD subjects, and healthy age-matched con-

trols).

The effect of a factor was considered significant when the p-value was below 0.05.

3. RESULTS

There were no significant age differences between the three groups ($H_{(2,43)}=4.59$, $p=0.10$).

Figs. (2, 3 and 4) showed the distribution of latency of saccades (ms) for the three groups of subjects (control, unilateral AMD, bilateral AMD) tested before (BT) and after training (AT), respectively for each 15°, 10° and 5°.

The Kruskal-Wallis analysis showed a significant group effect for saccades of 15° ($H_{(5,77)}=11.78$, $p<0.03$), 10° ($H_{(5,76)}=17.45$, $p<0.003$) and 5° ($H_{(5,76)}=22.91$, $p<10^{-3}$). However, there was no significant group effect for saccades of 20° ($H_{(5,76)}=9.02$, $p=0.11$). For saccades of 15°, *post-hoc* comparison showed a significant difference between “Control (after training)” and “Bilateral AMD (before training)” ($p<0.02$). For saccades of 10°, *post-hoc* comparison showed a significant difference between “Control (before training)” and “Unilateral AMD (before training)” ($p<0.02$) and between “Control (before training)” and “Bilateral AMD (before training)” ($p<0.01$). However, *post-hoc* comparison did

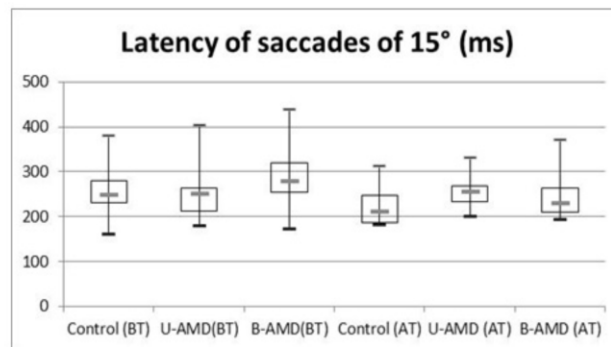


Fig. (2). Latency (ms) of saccades of 15° for each group of subject tested (control age-matched elderly before training (Control BT), unilateral AMD before training (U-AMD BT), bilateral AMD before training (B-AMD BT), control age-matched elderly after training (Control AT), unilateral AMD after training (U-AMD AT) and bilateral AMD after training (B-AMD AT). Median and quartiles were indicated.

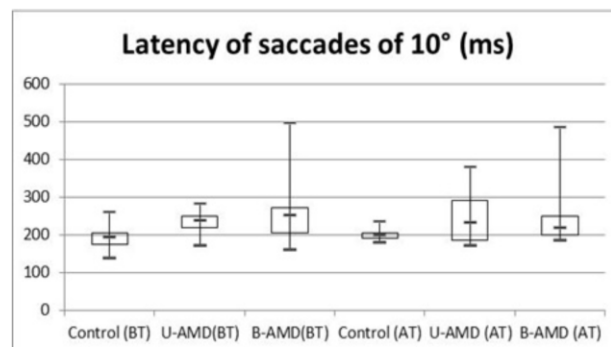


Fig. (3). Latency (ms) of saccades of 10° for each group of subject tested (control age-matched elderly before training (Control BT), unilateral AMD before training (U-AMD BT), bilateral AMD before training (B-AMD BT), control age-matched elderly after training (Control AT), unilateral AMD after training (U-AMD AT) and bilateral AMD after training (B-AMD AT). Median and quartiles were indicated.

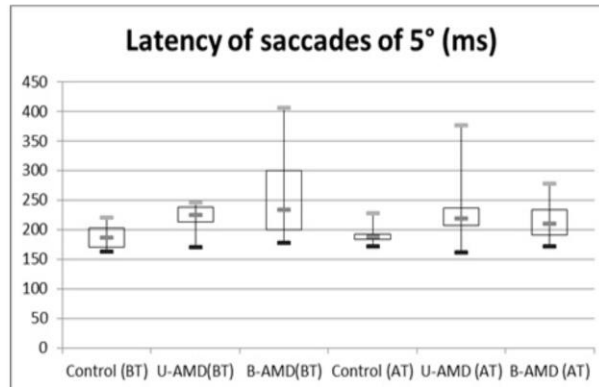


Fig. (4). Latency (ms) of saccades of 5° for each group of subject tested (control age-matched elderly before training (Control BT), unilateral AMD before training (U-AMD BT), bilateral AMD before training (B-AMD BT), control age-matched elderly after training (Control AT), unilateral AMD after training (U-AMD AT) and bilateral AMD after training (B-AMD AT). Median and quartiles were indicated.

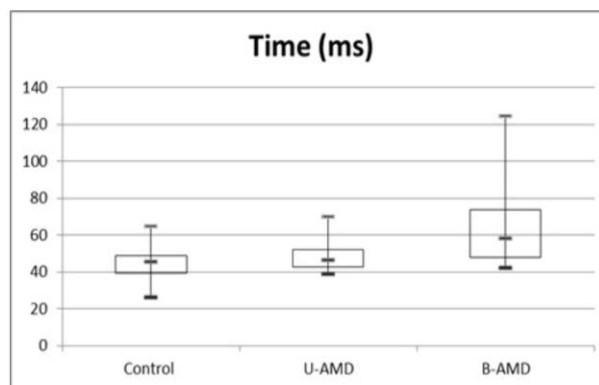


Fig. (5). Time (ms) for each group of subject tested (controls, unilateral AMD, and bilateral AMD), needed for executing the “cat” visual search exercise. Median and quartiles were indicated.

not show a significant difference between “Control (before training)” and “Unilateral AMD (after training)” ($p=0.30$), neither between “Control (before training)” nor “Bilateral AMD (after training)” ($p=0.23$). For saccades of 5°, *post-hoc* comparison showed a significant difference between “Control (before training)” and “Unilateral AMD (before training)” ($p<0.009$), between “Control (before training)” and “Bilateral AMD (before training)” ($p<0.003$), and between “Control (after training)” and “Bilateral AMD (before training)”. Furthermore, *post-hoc* comparison did not show a significant difference between “Control (before training)” and “Unilateral AMD (after training)” ($p=0.09$), neither between “Control (before training)” and “Bilateral AMD (after training)” ($p=0.52$).

About the velocity of saccades, the Kruskal-Wallis analysis did not show a significant group effect for saccades of 20° ($H_{(5,76)}=2.03$, $p=0.84$), 15° ($H_{(5,76)}=4.00$, $p=0.54$), 10° ($H_{(5,76)}=1.74$, $p=0.88$) and 5° ($H_{(5,76)}=1.40$, $p=0.92$). Moreover, the statistical analysis did not show a significant group effect for the gain of saccades of 20° ($H_{(5,76)}=3.98$, $p=0.55$), 15° ($H_{(5,76)}=4.50$, $p=0.49$), 10° ($H_{(5,76)}=3.01$, $p=0.69$) and 5° ($H_{(5,76)}=4.30$, $p=0.50$).

The performance of the visual search training was expressed as the time needed to execute each exercise (showed in Fig. 5).

The “space rocket” exercise was more discriminant than the other exercises. That is why, the recording was impossible for two bilateral AMD subjects because of their lack of visual acuity.

The Kruskal-Wallis analysis reported a significant group effect for the “cat” ($H_{(2,30)}=5.93$, $p<0.05$), but not for “house” ($H_{(2,30)}=4.40$, $p=0.11$) and “space rocket” exercises ($H_{(2,30)}=3.53$, $p=0.71$). Our results suggested that the bilateral AMD subjects needed more time to do the “cat” exercise with respect to control subjects ($p=0.06$).

Moreover, the analysis did not show a significant group effect of the number of omission for the “house” ($H_{(2,30)}=1.30$, $p=0.52$), “cat” ($H_{(2,30)}=5.07$, $p=0.07$), and “space rocket” ($H_{(2,30)}=1.90$, $p=0.38$) exercises.

Hence, Kruskal-Wallis analysis did not show a significant group effect of the number of error for the “house” ($H_{(2,30)}=1.44$, $p=0.48$), “cat” ($H_{(2,30)}=0.16$, $p=0.92$), and “space rocket” ($H_{(2,29)}=0.17$, $p=0.0.91$) exercises.

4. DISCUSSION

The main findings of this study are as follows: (i) The latency of saccades in AMD subjects is significantly longer compared to healthy elderly; (ii) AMD subjects normalized latency of saccades after training; (iii) Saccadic performances **depend on** amplitude of saccades in elderly. Each of these findings will be discussed below.

4.1. Latency of Saccades in AMD Subjects is Longer Compared to Healthy Elderly

Our results showed that the latency of saccades was significantly longer in unilateral and bilateral AMD subjects than control subjects. In contrast, the mean velocity and gain were similar between AMD subjects and control subjects. These results suggested that AMD subjects have the capacity to do correct horizontal saccades, but they need more time to prepare saccades. Note that our results were significant for small saccades (15°, 10° and 5°).

It is important to keep in mind that the latency of eye movements is the preparation time for performing saccades and it needs several processes: shift of the attention to the visual target, disengagement of oculomotor fixation and computation of the movement parameters [16, 17]. Cortical areas control the preparation of saccadic movement while the execution of saccadic movement is realized by sub-cortical areas [18].

According to Munoz et al. (1998), the elderly had longer latency of saccades than young adults [6]. Irving et al. (2006) studied the visually guided horizontal saccades performances in subjects aged between 3 and 86 years old and showed a decrease of latency and an increase of velocity in elderly subjects (after 80 years old) compared to young subjects [7]. The authors explained their results with the loss of contractibility or mechanical efficiency of the muscle and the decrease of neuronal density and cortical gray matter with aging [19-22].

To the best of our knowledge, there were no studies exploring the characteristic of visually guided saccades in AMD subjects. That is why, our study is innovative. Previous studies showed the impact of visual deficit, especially in glaucoma, on saccadic performances. Glaucoma is an ophthalmologic pathology which generates, in young adults and elderly subjects, a reduction of peripheral visual field, with a conservation of central visual field and a good visual acuity: in other words, the visual deficit due to glaucoma is the opposite of AMD. Najjar et al. (2015) explored the characteristics of prosaccades with a "gap" paradigm in elderly subjects with bilateral glaucoma compared with healthy elderly [23]. They showed that there was a significant reduction of velocity and gain of saccades, but no difference latency between glaucoma subjects and healthy elderly. The authors suggested a reduction of burst neurons in the pontine reticular formation, where is located the horizontal saccade generator. Contrary to our study in which a "step" paradigm was used, Najjar et al. used a "gap" paradigm of saccades allowing shorter saccades latencies.

All these findings suggested the importance of visual attention to initiate the saccadic movements and proved that the decrease of visual input caused a perturbation of sac-

cadés' preparation (triggering or execution). Thus, in the future, it would be interesting to explore the impact of different saccades paradigms in AMD subjects, in order to increase the comprehension of eye movements' physiology in this pathology.

4.2. AMD Subjects Normalized Latency of Saccades After Training

Our findings showed that, after training, there was no difference of latency of saccades between control subjects (before training) and respectively bilateral and unilateral AMD subjects (after training): AMD subjects normalized their saccades latency. Interestingly, our findings showed that bilateral AMD subjects needed more time to perform training exercises than control subjects, but they did not make more errors or omissions.

Our study is innovative **because its objectives have an impact on** training in AMD subjects.

Knowing that the preparation of saccadic movement is controlled by cortical areas [18], our results suggest a cerebral plasticity efficient in AMD subjects. However, we think **that** severe visual deficit encourages the subject to develop adaptive mechanisms in order to reduce their visual disability.

4.3. Saccadic Performances Depend on the Amplitude of Saccade in the Elderly

Our results showed that the impact of AMD on saccades performances depends on the amplitude of saccades: for small amplitude (5°), there was a significant difference between AMD subjects and controls. This difference reduced **with a** larger amplitude (20°).

Our results are in agreement with previous studies. Irving et al. (2006) explored the impact of different amplitudes of prosaccades in subjects aged between 3 and 86 years old and showed an increased number of hypometric saccades along with age and saccade size increase [7]. Najjar et al. (2017) compared the impact of different amplitudes (20°, 15°, 10° and 5°) of visually guided horizontal prosaccades in glaucoma subjects and healthy elderly and they showed, in both groups, an effect of the amplitude on latency (the latency was longer with 15° and 20° than 5° and 10°), and an increase of velocity with larger amplitude [23].

This result is interesting and suggests possibilities to develop visual support adapted for AMD subjects by **using a** limited visual field.

CONCLUSION

Our study **showed that** in AMD subjects (uni- and bilateral) latency values of visually guided saccades are significantly lengthened with respect to healthy elderly. Moreover, we prove for the first time that visual search training improves saccade latency in AMD subjects. Additional studies will be necessary to explore further saccades performances (reflexive and volitional saccade type) in AMD subjects and to test the effect of visual search training in these subjects over time.

AUTHOR CONTRIBUTION**Conceptualization:** HC and MPB**Selection of patients:** LT, OO, TB, SS, JS, SM**Oculomotor measure and data analysis:** HC.**Investigation:** MPB.**Writing original draft:** HC and MPB.**Review and editing:** LT, OO, TB, SS, JS, SM**ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE**

The Institutional Human Experimentation Committee approved the protocol (ID-RCB: 2016-A01728-23, CPP Ile-de-France: 16187).

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

No Animals/Humans were used for studies that are base of this research.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

The data supporting the findings of the article is available and has been detailed in the "Materials and Method" section.

FUNDING

H Chatard was supported by SOFPEL 2018 ("Professionnel de Santé" Grant).

CONFLICT OF INTEREST

Authors have no financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence or bias their work in this study.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully acknowledge the orthoptists, nurses, and secretaries of Departments of Ophthalmology in Quinze-Vingts Hospital and Hôtel-Dieu Hospital in Paris for their participation and their logistics support. They thank all participants for their kind participation, and especially the "Blouses roses" association, Ben Vaessen for lending the Metrisquare© system and Maud Tisné for revising the English version of the manuscript.

REFERENCES

- [1] Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006; 124(4): 529-35. [http://dx.doi.org/10.1001/archophth.124.4.529] [PMID: 16606879]
- [2] Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(1): 75-80. [http://dx.doi.org/10.1001/archophthol.2010.318] [PMID: 21220632]
- [3] Wong WL, Su X, Li X, *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2(2): e106-16. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1] [PMID: 25104651]
- [4] Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016; 50: 1-24. [http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.07.007] [PMID: 26307399]
- [5] Chatard H, Bucci MP. Postural Training in Age-Related Macular Degeneration Subjects: Issues and Impact. *Biomed J Sci and Tech Res* 2018; 9(3)
- [6] Munoz DP, Broughton JR, Goldring JE, Armstrong IT. Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp Brain Res* 1998; 121(4): 391-400. [http://dx.doi.org/10.1007/s002210050473] [PMID: 9746145]
- [7] Irving EL, Steinbach MJ, Lillakas L, Babu RJ, Hutchings N. Horizontal saccade dynamics across the human life span. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6): 2478-84. [http://dx.doi.org/10.1167/iovs.05-1311] [PMID: 16723459]
- [8] Little DM, Thulborn KR, Szlyk JP. An fMRI study of saccadic and smooth-pursuit eye movement control in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(4): 1728-35. [http://dx.doi.org/10.1167/iovs.07-0372] [PMID: 18385097]
- [9] Schneider RM, Thurtell MJ, Eisele S, Lincoff N, Bala E, Leigh RJ. Neurological basis for eye movements of the blind. *PLoS One* 2013; 8(2): e56556 [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056556] [PMID: 23441203]
- [10] Vaes N, Lafosse C, Nys G, *et al.* Capturing peripersonal spatial neglect: an electronic method to quantify visuospatial processes. *Behav Res Methods* 2015; 47(1): 27-44. [http://dx.doi.org/10.3758/s13428-014-0448-0] [PMID: 24567147]
- [11] Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, *et al.* Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway. *Front Hum Neurosci* 2017; 11: 158. [http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2017.00158] [PMID: 28408876]
- [12] Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, Sahel JA, *et al.* Effect of Saccadic Movements and Visual-Attentional Training on Reading Task in Age-Related Macular Degeneration Subject. *J Surg (Northborough)* 2019; 13: 1239.
- [13] The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(5): 668-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(01)01218-1] [PMID: 11704028]
- [14] Bucci MP, Nassibi N, Gerard CL, Bui-Quoc E, Seassau M. Immaturity of the oculomotor saccade and vergence interaction in dyslexic children: evidence from a reading and visual search study. *PLoS One* 2012; 7(3): e33458 [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033458] [PMID: 22438934]
- [15] Nyström M, Holmqvist K. An adaptive algorithm for fixation, saccade, and glissade detection in eyetracking data. *Behav Res Methods* 2010; 42(1): 188-204. [http://dx.doi.org/10.3758/BRM.42.1.188] [PMID: 20160299]
- [16] Fischer B. The preparation of visually guided saccades. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1987; 106: 1-35. [PMID: 3112911]
- [17] Findlay JM, Walker R. A model of saccade generation based on parallel processing and competitive inhibition. *Behav Brain Sci* 1999; 22(4): 661-74. [http://dx.doi.org/10.1017/S0140525X99002150] [PMID: 11301526]
- [18] Leigh RJ, Zee DS V, Eds. *The Neurology of Eye Movements*. Oxford 2015. [http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199969289.001.0001]
- [19] McKelvie P, Friling R, Davey K, Kowal L. Changes as the result of ageing in extraocular muscles: a post-mortem study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27(6): 420-5. [http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1606.1999.00244.x] [PMID: 10641901]
- [20] Clark RA, Demer JL. Effect of aging on human rectus extraocular muscle paths demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(6): 872-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01695-1] [PMID: 12470756]

- [21] Anokhin AP, Birbaumer N, Lutzenberger W, Nikolaev A, Vogel F. Age increases brain complexity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99(1): 63-8. [[http://dx.doi.org/10.1016/0921-884X\(96\)95573-3](http://dx.doi.org/10.1016/0921-884X(96)95573-3)] [PMID: 8758971]
- [22] Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163(2): 195-205. [[http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4)] [PMID: 427544]
- [23] Najjar RP, Sharma S, Drouet M, *et al.* Disrupted eye movements in preperimetric primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(4): 2430-7. [<http://dx.doi.org/10.1167/iovs.16-21002>] [PMID: 28448671]

DISCLAIMER: The above article has been published in Epub (ahead of print) on the basis of the materials provided by the author. The Editorial Department reserves the right to make minor modifications for further improvement of the manuscript.

Etude VI : Effect of saccadic movements and visual-attentional training on reading task in age-related macular degeneration subjects

Cette étude a été publiée dans la revue Journal of Surgery (Chatard et al. 2019).

VI.1. Introduction

Pour la première fois, nous avons étudié l'impact de l'entraînement visuo-attentionnel, associé à un entraînement oculomoteur, sur les performances de lecture chez les sujets atteints de DMLA.

Nous émettons l'hypothèse que les sujets avec DMLA présentent des performances de lecture perturbées, mais qu'un entraînement adapté permettra d'améliorer leurs performances.

VI.2. Méthodologie

Deux groupes ont participé à cet entraînement visuo-attentionnel et de saccades oculaires horizontales visuellement guidées: vingt sujets atteints de DMLA (72.6 ± 0.9 ans), et dix sujets atteints sains (69.3 ± 1.1 ans). L'entraînement fut composé de deux temps : des exercices visuo-attentionnels (Metrisquare®) et des saccades horizontales visuellement guidées (Mobile EBT®).

Les performances de lecture ont été mesurées, grâce au Mobile Eye Tracker (Mobile EBT®), avant et après l'entraînement visuo-attentionnel.

Les paramètres oculomoteurs analysés sont : la durée de fixation, le temps de lecture, le nombre et l'amplitude des pro- et rétrosaccades.

VI.3. Résultat

Avant entraînement, les sujets atteints d'une DMLA présentent une durée de fixation plus longue que les sujets âgés sains. Cependant, le nombre et l'amplitude des pro- et des rétrosaccades de même que le temps de lecture sont similaires entre les deux groupes.

L'entraînement visuo-attentionnel combiné à l'entraînement oculomoteur permettent aux sujets atteints d'une DMLA de normaliser leurs performances de lecture.

VI.4. Discussion

En accord avec la littérature (Seassau & Bucci, 2013), nous savons que les saccades permettent de focaliser les mots lus, et les temps de fixation, d'identifier, de mémoriser et de comprendre ces

mots lus. Ainsi, l'allongement de la durée de fixation chez les sujets atteints d'une DMLA est probablement dû à l'entrée visuelle perturbée (lésions anatomiques rétinienne).

De plus, les sujets atteints de DMLA, de même que les sujets âgés sains, ont eu un apprentissage correct de la lecture pendant l'enfance : ceci explique l'absence de différence du nombre et de l'amplitude des pro- et rétrosaccades pendant une tâche de lecture entre ces deux groupes.

D'après Rizzolatti et collaborateurs (1987), l'attention visuelle et la réalisation de tâches oculomotrices font intervenir les mêmes aires corticales. La normalisation des performances de lecture chez les sujets atteints de DMLA témoigne d'une plasticité cérébrale dans ces mêmes aires corticales, et de ce fait, du développement rapide de mécanismes compensatoires après seulement 8-10 minutes d'entraînement.

Case Report

Effect of Saccadic Movements and Visual-Attentional Training on Reading Task in Age-Related Macular Degeneration Subject

Hortense Chatard^{1,2*}, Laure Tepenier³, Talal Beydoun³, Olivier Offret³, Sawsen Salah³, José-Alain Sahel⁴, Saddek Mohand-Said⁴, Maria Pia Bucci^{1,2}

¹UMR 1141, INSERM- University of Paris, Robert Debré University Hospital, Paris, France

²Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit, Robert Debré University Hospital, Paris, France

³Department of Ophthalmology, Groupe Hospital Cochin-Hôtel-Dieu, Public Assistance-Paris Hospitals, University of Paris, Paris, France

⁴Sorbonne Universities, Pierre and Marie Curie University (UPMC), Institute of Vision, National Hospital of Ophthalmology (CHNO) of Quinze-Vingts, Paris, France

*Corresponding author: Hortense Chatard, Vestibular and Oculomotor Evaluation Unit, Robert Debré University Hospital, 48 bd Sérurier, 75019 Paris, France. Email: chatardhortense@gmail.com

Citation: Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, et al. (2019) Effect of Saccadic Movements and Visual-Attentional Training on Reading Task in Age-Related Macular Degeneration Subject. J Surg 13: 1239. DOI: 10.29011/2575-9760.001239

Received Date: 09 July, 2019; Accepted Date: 18 July, 2019; Published Date: 22 July, 2019

Abstract

Purpose: To study the impact of AMD on reading, and to prove the effect of saccadic movements and visual-attentional training on reading capability in AMD subjects. We hypothesized that AMD subjects had abnormal reading task performances, and that a specific training could change oculomotor pattern during reading in AMD subjects.

Methods: Two groups participated to visual-attentional training: 20 AMD subjects (mean age: 72.6 ± 0.9 years) and 10 healthy age-matched control subjects (mean age: 69.3 ± 1.1 years). Reading performances were recorded before and after horizontal saccadic movements and visual-attentional training (Metrisquare®) with the Mobile Eye Tracker (Mobile EBT®). We analyzed the duration of fixations and the number and the amplitude of pro- and backward saccades during reading a text.

Results: Before training, the fixation duration in AMD subjects was significantly longer compared to healthy elderly. The number and the amplitude of prosaccades and backward saccades were similar in AMD subjects and in healthy elderly. After training, AMD subjects normalized the fixation duration.

Conclusions: Longer fixation duration in AMD subjects could be due to their abnormal visual input (retinal anatomic lesions). A short visual-attentional training could be able to develop in AMD subject's adaptive mechanisms leading to change oculomotor pattern during reading. Additional studies will be necessary to explore the effect over time of visual attentional training in these subjects.

Keywords: AMD; Elderly; Fixation; Reading; Saccades; Visual-attentional training

- A visual-attentional training period normalizes fixation duration in AMD subjects.
- AMD subjects develop rapidly adaptive mechanisms.

Highlights

- AMD subjects have longer fixation duration than healthy elderly.
- The numbers of pro- and back saccades are similar between AMD subjects and elderly.

Introduction

Reading is a process requiring multiple psychophysical and cognitive mechanisms: sensorial perception, eye movements, linguistic and semantic capacities. When one of these processes is

disturbed, reading is defective. During reading, the central nervous system has to converge the two eyes to the distance of the text and to coordinate the two eyes in the horizontal direction of the text (to the right) by making several saccades and fixations. Saccades allow to bring the eyes on the words and during fixation period identification, memorization and comprehension of the word occur [1]. In the literature it has been showed that reading capabilities change with aging. Lott, et al. (2001) compared the impact of vision characteristics during a reading task in 545 healthy elderly and evaluated the reading performances using an oral test of reading at near vision, without using any objective eye movement recording [2]. The authors showed a decrease of the reading rate (total number of correct items/time) for the older group of subjects only (85+), and a correlation between reading rate and respectively the visual acuity and the contrast sensitivity for all subjects tested, and they suggested that the best predictor of reading capability in elderly was the contrast acuity and not the visual acuity. In addition, Rayner, et al. (2009) reported that the perceptual span named also visual span (corresponding to the section of text from which a subject can extract useful information from reading) was reduced in older subjects, leading to do smaller rightward saccades during reading in older subjects [3]. This result was confirmed by Liu, et al. (2017), which suggested that the slower reading in older subjects could be due to shrinkage of the visual span and to enlargement of crowding zone in these patients [4]. Moreover, several studies explored eye movement performance in elderly with an eye-tracker (see [5]). Indeed, it has been showed that older subjects tend to have longer and more frequent fixations during reading with respect to young adults (for a recent review, see [6]). Recently, Choi, et al. (2017) compared reading capabilities in 34 young adults (19-25) and 24 older adults (67-80) by recording objectively eye movements [7]. They found that elderly had longer fixation durations, made more fixations per sentence, and showed longer reading times compared to young adults.

Furthermore, they reported also that there were no age differences in skipping rates in contrast to previous studies from Rayner's group [3,8]. In elderly subjects, some pathology could generate visual disabilities, which affect reading performances like Age-Related Macular Degeneration (AMD). AMD is the first cause of visual impairment after fifty years old in developed countries that should affect 288 million of elderly in 2040 [9,10]. It is characterized by progressive degeneration of photoreceptors in macula (central retina) and AMD subjects lose visual acuity and autonomy progressively [11]. Because there is no curative treatment, one of the solutions to slow down their functional disability, is the development of low-vision rehabilitation [12]. In this pathology reading is the most common disability [13,14]. At our knowledge, a few research studies explored eye movements during reading task in AMD subjects. Calabrèse, et al. (2014), using an eye tracker, explored the reading characteristics in 35

advanced level AMD subjects [15]. They showed a negative correlation between the reading speed and the duration of fixations. In another study, Crossland and Rubin (2006) measured, with an SMI eye tracker the reading performances in 18 macular disease subjects (mean age: 65.1 years) compared to 7 controls (mean age: 55.4 years) on two sessions separated by up to one year [16]. Only the worse eye was recorded for each subject. The authors found that AMD subjects had smaller saccade amplitude than healthy elderly during reading. Moreover, a correlation between the number of forwards saccades and reading speed in AMD subjects was also observed. Interestingly after the second visit, some AMD subjects had duplicated reading speed (with respect to their previous examination) and the amplitude of saccades increased significantly. Then AMD subjects had an adaptation capacity to improve their reading performances despite their anatomic retinal lesion. Moreover, Cheong, et al. (2008) confirmed the reduction of visual span in AMD subjects compared to age-matched controls [17].

In current practice, low-vision aids (for example magnification requirement, video magnifier, etc) were suggested by medical clinicians to AMD subjects in order to optimize their reading abilities [18]. For instance, Nguyen, et al. (2009) evaluated, in a retrospective study, the reading ability before and after providing appropriate magnification for low vision aids in 530 AMD subjects (age mean: 82 years) [19]. The authors showed an improvement of reading ability (increased reading speed) only by using low vision aids and proposed to develop their utilization in order to limit AMD subjects' disability. Moreover, for several years, a few researchers developed low-vision rehabilitation program in maculopathy subjects to improve their reading performances [20]. Oculomotor training has been also tested in AMD subject in order to improve their reading capabilities. Seiple, et al. (2005) studied the impact of oculomotor training on the reading speed in 16 AMD subjects (65-87), without comparison with healthy age-matched elderly [21]. The training program (eight weekly sessions between one and two hours) was composed of three exercises of horizontal saccades with an increasing difficulty: different types of stimuli were use as single letters, pairs of letters and three-letter words. The training was performed monocularly, with the better eye viewing, and reading task was recorded before and after the training with an eye-tracker system with a low simple frequency (of 60 Hz only). The results showed that the reading speed increased after the training program in AMD subjects. They suggested that oculomotor training can improve reading speed in AMD subjects; note however, that these authors did not explain the mechanisms underlying such improvement. Later on, Seiple, et al. (2011) quantified the effects of different types of training (six weekly sessions of two hours) on reading performances in 30 AMD subjects (54-89) without a group of control subjects for comparison [22]. Three training types were tested for each AMD

subjects: *Preferred Retinal Locus* training consisting in learning to use for reading the better functional zone of the retina; *Oculomotor training* consisting in making visually guided saccades; and *Reading* consisting in several reading exercises. A reading task was performed before and after each training program in order to evaluate possible reading improvement of the subjects by using an eye tracker. The authors showed a significant increase in reading speed only for oculomotor training type while the other two training types were useful to improve visual capabilities only. Coco-Martin, et al. (2013) evaluated the benefit of a reading training on reading performances (without objective eye movements recording) and on the quality of life (evaluated by a questionnaire) in 41 AMD subjects (mean age: 76.1 years) without comparison with control subjects [23]. The training was composed by four sessions over six weeks done in the laboratory as well as thirteen sessions made at home, and the difficulty of reading training increased progressively in term of type of font and font size. These authors showed a constant increase of reading speed between each session, and a correlation between the improvement of reading performances and the quality of life felt by subjects, suggesting that a progressive training, adapted to each subject, could be important to optimize the benefit of the training. Importantly, Kosengarth, et al. (2013) using functional MRI reported modifications of brain activation (that is an increase of gray and white matter density in cerebellum), and improvements of reading speed during oculomotor training in AMD subjects [24], suggesting that adaptive mechanism take place in these kinds of subjects. In the present study we wonder to explore further reading performance in AMD subjects and the eventual benefit of a visual-attentional training by recording eye movements before and after training with a system with higher simple frequency (300 Hz). Finally, these results were compared with those obtained by a healthy age-matched elderly group. In line with previous studied here cited, we hypothesized that AMD subjects' reading performance will be poorer than control subjects and that visual-attentional training could improve their reading capabilities.

Materials and Methods

Participants

Twenty AMD subjects (mean age: 72.6 ± 0.9 years) and ten age-matched healthy control subjects (mean age: 69.3 ± 1.1 years) participated in this study, and were recruited from the Department of Ophthalmology in Quinze-Vingts Hospital (Paris, France) and from the Department of Ophthalmology in Hôtel-Dieu Hospital (Paris, France). Their participation was voluntary and free.

The exclusion criteria were the same that our previous study (see [25]) and all participants were native French speakers. Indeed, no participant was benefit of visual training before this study. In order to be comparable with a real life situation, the visual acuity

was not an inclusion criterion. However, the calibration step was not validated for half of AMD participant probably because of their low visual acuity and/or the disturbed visual field (Figure 1). Moreover, in clinical routine, we observed that some AMD patients used (without learning session) a preferred retinal locus named PRL (to move their fixation in a healthy retinal area) to optimize their visual capabilities, and others AMD patients yet used the fovea. The first group validated the calibration step, and the second one did not validate it, consequently they were excluded by the study. The investigation adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by our Institutional Human Experimentation Committee (ID-RCB: 2016-A01728- 23, CPP Ile-de-France: 16187). Written informed consent was obtained from each participant after the procedure was explained.

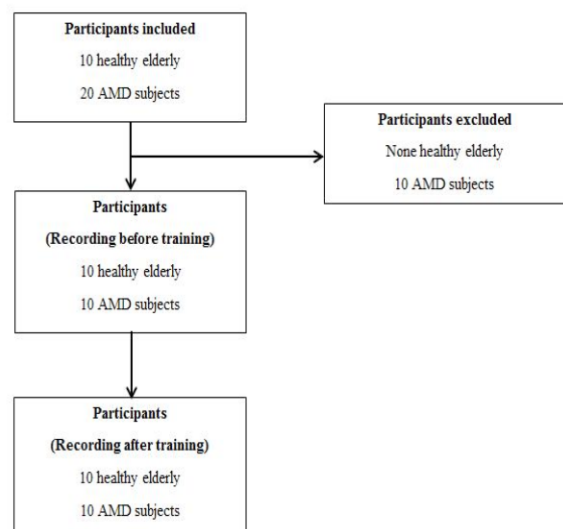


Figure 1: Flow-chart.

Ophthalmologic evaluation

All participants underwent ophthalmologic evaluation to evaluate their visual function. Clinical data of each AMD participants are shown in Table 1. We measured separately for each eye the visual acuity at far distance (5 m) with the Monoyer chart then translated to ETDRS and LogMAR with an adapted-scale. AMD subjects have a corrected monocular visual acuity between 10 (ETDRS) and 85 (ETDRS). All healthy elderly had normal visual acuity (≥ 85 (ETDRS)). We used the age-related macular degeneration severity scale of AREDS in order to identify the AMD level for each eye [26], using the SD-OCT (Spectralis®, Heidelberg Engineering). This imaging technique allowed observing the anatomic lesions (geographic atrophies or choroidal

neovascularization). Among ten AMD subjects, we had eight subjects with choroidal neovascularization AMD and two subjects with atrophic AMD. Furthermore, we observed the presence or not of scotoma which can be absolute (no visual input) or relative (visual input disturbed).

Patient (Age, years)	Visual acuity		AMD level	Scotoma	Type of AMD			
	ETDRS	LogMAR						
S1 (69)	RE	80	0.1	RE	4	relative	RE	CNV
	LE	10	1.5	LE	2	/	LE	/
S2 (71)	RE	85	0	RE	1	/	RE	/
	LE	70	0.3	LE	3	relative	LE	CNV
S3 (75)	RE	10	1.5	RE	3	relative	RE	CNV
	LE	85	0	LE	2	/	LE	/
S4 (69)	RE	70	0.3	RE	4	relative	RE	CNV
	LE	85	0	LE	2	/	LE	/
S5 (75)	RE	85	0	RE	3	absolute	RE	GA
	LE	60	0.5	LE	3	absolute	LE	GA
S6 (67)	RE	54	0.7	RE	4	absolute	RE	GA
	LE	85	0	LE	2	/	LE	/
S7 (75)	RE	85	0	RE	2	/	RE	/
	LE	55	0.6	LE	4	relative	LE	CNV
S8 (69)	RE	85	0	RE	2	/	RE	/
	LE	43	0.9	LE	4	relative	LE	CNV
S9 (56)	RE	85	0	RE	2	/	RE	/
	LE	45	0.8	LE	4	relative	LE	CNV
S10 (72)	RE	55	0.6	RE	4	relative	RE	CNV
	LE	85	0	LE	2	/	LE	/

Table 1: Clinical data of AMD subjects. Corrected visual acuity (ETDRS and LogMAR), AMD level, presence of scotoma (relative or absolute) and type of AMD (GA, geographic-atrophy; CNV, choroidal neovascularization) for each AMD subject.

Reading task

The reading task consisted of reading a four lines paragraph containing forty-one words (Figure 2). Because contrast sensitivity decreases with aging and AMD [27,28], we choose to use a text which was written in white “Arial” font on a black background. In order to test specifically reading processes, participants were asked to read the text silently and raise one finger when they finished. However, in order to verify the reading comprehension by participants, we asked two questions after the reading task. Reading recording was realized before and after training. Note that the text used in the two reading tasks (before and after training) was different but comparable in term of words frequency and number of words (see Figure 2A and B).

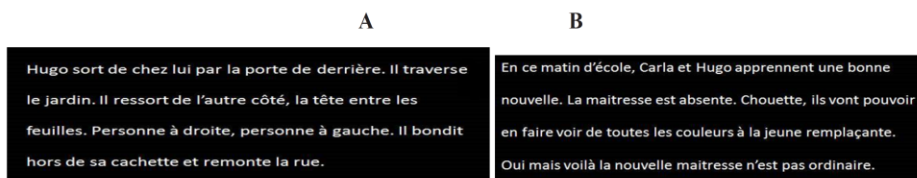


Figure 2: Reading task used for participants (a/ before training; b/after training).

Eye Movements Recording

The Mobile Eye Tracker (Mobile EBT[®], SuriCog), was used to record eye movements. It is a CE-marked medical eye tracking device which is composed of cameras allowing the capture of movements for each eye independently. The frequency of this system was of 300 Hz, and the precision of 0.25°.

Each participant was seated in a dark room, with the head stabilized by a headrest supporting both forehead and chin. Before to start the recording, a calibration was done: participant fixed a grid of 9 points (diameter 0.5 deg) mapping the screen. Each calibration point required a fixation of 250 ms to be validated. A polynomial function with five parameters was used to fit the calibration data and to determine the visual angles (see [29]).

Data Analysis

Calibration factors for each eye were determined from the eye positions during the calibration procedure (see [30]). The algorithm used to detect saccades is an adaption of what described by Nyström and Holmqvist (2010) [31]. MeyeAnalysis software (provided with the eye tracker) was used to extract the defining parameters of reading movements from the data for each participant before and after training. The duration of fixations, the number and the amplitude of progressive saccades (prosaccades, from left to right) and regressive saccades (backward saccades, from right to left) were analyzed. Two types of visual training were run: visually-guided saccades and visual attentional exercises lasting about 8-10 minutes depending of the subject.

Visually-guided saccadic paradigm

Visually-guided saccades were elicited on a PC screen of 22" placed 60 cm in front of the participant. The central fixation

target was a white filled circle subtending a visual angle of 0.5. After a variable fixation period ranged between 2000 and 3500 ms, the central target was disappeared and a target at the left or at the right side of the screen appeared for 1000 ms. The central fixation target then reappeared, signaling the beginning of the next trial. Each participant performed two blocks of different types of visually-guided saccades of different amplitude (5 deg, 10 deg, 15 deg and 20 deg); each block was separated by a few minutes of rest. Each block contained 30 trials randomly presented to the left and to the right side. Participant was invited to look at the target as accurately and as rapidly as possible. Examination looked the eyes position of participant throughout the test in order to verify the good realization of the test.

Visual-attentional training exercises

Metrisquare[®] software was used for visual-attentional training exercises (Figure 3). We used three exercises named "House", "Cat", and "Space rocket". The difficulty of visual- attentional task is different between each exercise: "house" exercise is composed by colored houses; some of these houses presented flame coming out from a window (Figure 3A). The instruction was to cross out as soon as possible all and only the houses without flames. The "Cat" exercise is composed by four different black drawings: a head of cats a flower, a sunshine and a tree (Figure 3B). Participant had to cross out as fast as possible all, and only the cat heads. The third exercise the "space rockets" there are black and white space rockets drawings (Figure 3C). Participant was invited to cross out as soon as possible the space rockets which are identical to the given model visible on top of the other space rockets during all the duration of the exercise. The three exercises were presented on a Wacom tablet and participant used a digital stylus allowing us to record his/her performance. Difficulty of test increases from the first one to the third.

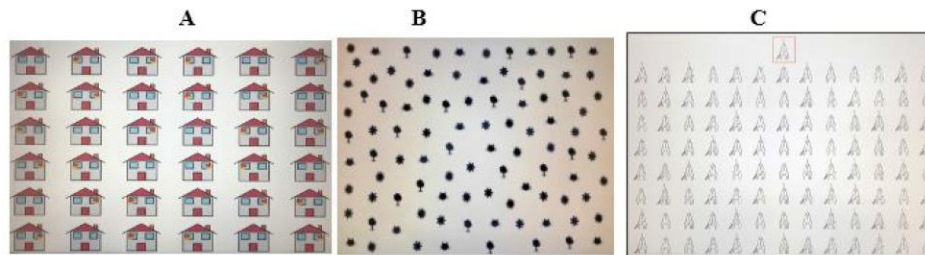


Figure 3: Visual-attentional exercises by Metrisquare® software: house (A), cats (B) and space rocket (C).

After these two training sections, participant made a short break of few minutes before the second reading recording, in order to reduce the impact of tiredness.

Statistical Analysis

Statistical analysis using the GLM (General Linear Models) in STATISTICA®. ANOVA was performed with the four groups of participants (AMD subjects and control age-matched subjects, respectively before and after training) as between-subject factors and the individual means of eye movements as within-subject factors. In the case of significant effects post-hoc Fisher's test (LSD) was performed. The effect of a factor was considered significant when the p-value was below 0.05.

Results

There was no significant age difference between the two groups ($F_{(1,18)}=3.53, p=0.76$).

Duration of fixations

Figure 4 shows the duration of fixation (ms) during reading for the two groups (control age-matched subjects and AMD subjects) tested before (BT) and after training (AT). The Analysis of Variance (ANOVA) indicated a significant group effect ($F_{(3,32)}=5.07, p<0.005$). Post-hoc comparison showed a significant difference between "Control (before training)" and "AMD subjects (before training)" ($p<0.0005$): without training, AMD subjects had longer duration of fixations than control subjects. Furthermore, post-hoc comparison did not show a significant difference between "Control

(after training)" and "AMD subjects (after training)" ($p=0.50$): after training, AMD subjects normalized their duration of fixations during reading the text.

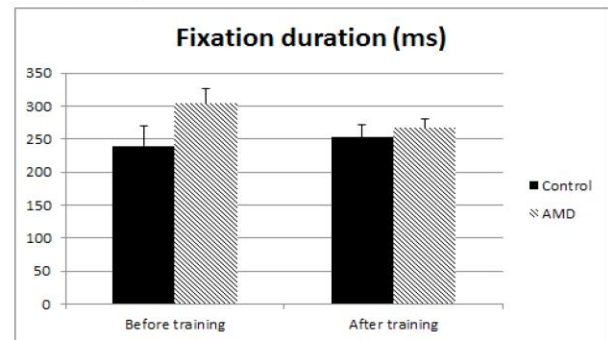


Figure 4: Mean of duration of fixations (ms) for each group of subject tested (control age-matched elderly before training, AMD before training, control age-matched elderly after training, and bilateral AMD after training). Vertical bars indicate the standard error.

Number and amplitude of pro- and backward saccades (Tables 2,3)

The Analysis of Variance (ANOVA) failed to show any significant group effect in the number of pro- and backward saccades ($F_{(3,32)}=0.12, p=0.9$ and $F_{(3,32)}=0.48, p=0.69$, respectively) neither in their amplitude ($F_{(3,32)}=0.21, p=0.88$ and $F_{(3,32)}=1.40, p=0.25$, respectively).

		AMD subjects	Controls	p value	Percentage differences (%)
Number	BT	25.90 ± 4.23	28.40 ± 2.31	0.92	9
	AT	27.87 ± 3.22	24.50 ± 1.40		13
Amplitude (°)	BT	4.81 ± 1.13	4.20 ± 0.26	0.88	14
	AT	4.17 ± 0.60	3.95 ± 0.56		5

Table 2: Mean and standard error of the number and amplitude (°) of prosaccades in AMD subjects and controls Before (BT) and After Training (AT), and percentage differences between the two groups.

		AMD subjects	Controls	p value	Percentage differences (%)
Number	BT	8.40 ± 2.01	10.40 ± 2.54	0.69	20
	AT	8.50 ± 1.72	6.50 ± 0.67		30
Amplitude (°)	BT	4.22 ± 0.70	2.92 ± 0.40	0.25	44
	AT	3.05 ± 0.57	5.02 ± 0.70		40

Table 3: Mean and standard error of the number and amplitude (°) of backward saccades in AMD subjects and controls Before (BT) and After Training (AT), and percentage differences between the two groups.

Time of reading task (Table 4)

The Analysis of Variance (ANOVA) did not indicate a significant group effect ($F_{(1,18)}=0.77, p=0.38$).

	AMD subjects	Control
BT	13.53 ± 2.07	8.2 ± 0.58
AT	12.53 ± 1.92	9.23 ± 0.78

Table 4: Time of reading task (s) in AMD subjects and controls Before (BT) and After Training (AT).

Discussion

The main findings of this study are as follows: (i) During reading a text, the fixation duration in AMD subjects was significantly longer compared to healthy elderly, while the number and the amplitude of prosaccades and backward saccades, and the time of reading task were similar between the two groups; (ii) AMD subjects only normalized their duration of fixations after training. Each of these findings will be discussed below.

Oculomotor pattern in AMD subjects during reading

This study showed that during reading a text, AMD subjects had longer duration fixations than healthy elderly; in contrast, the number and the amplitude of prosaccades and backward saccades were similar between two groups. This is on line with studies cited in Introduction section [15,16].

Recall that during reading, subject had to make saccades to bring their eyes on the words, and fixations to identify, memorize and understand the word. When visual input is disturbed, reading is defective. As reported for strabismic subjects [30,32], duration of fixations is abnormally longer in these subjects with respect to normal subjects probably due to the incorrect visual inputs coming from the deviated eye. Then, the increase of fixation duration in AMD subjects could be due to the wrong visual inputs from the sick eye leading to more time needed to fixate and focus the word to be read.

Interestingly, in the literature there are few studies exploring reading performance in subjects with glaucoma (a visual pathology

which affects the peripheral visual field in elderly). For instance, Murata, et al. (2017) compared, with an eye-tracker, silent reading performance of Japanese text written horizontally in 50 glaucoma subjects (mean age: 52.2 years) and 20 age-matched controls, and they showed an increase of fixation duration in glaucoma subjects compared to controls, and a correlation between the increase of fixation duration and the visual field deficit of these patients [33]. Rolle, et al. (2019) also compared the loudly reading performances of Italian text in 80 glaucoma subjects (mean age: 62.5 years) and 60 healthy age-matched controls, without objective eye movements recording [34]. They showed a correlation between the severity of visual field deficit and the slow reading speed, and several mistakes during reading in glaucoma subjects. The authors suggested that glaucoma, like other visual pathologies, could reduce perceptual span requiring more attention to fixate the target. Then, the longer duration fixation found in AMD subjects in our study could be due to abnormal visual input: low visual acuity as well as central visual field deficit. Secondly, in our study, we reported that there was no significant difference in the number and amplitude of prosaccades and backward saccades between AMD subjects and healthy elderly subjects. This finding would be explained by the fact that both AMD and elderly subjects had acquired during their childhood correctly reading capabilities, consequently their ability to bring the two eyes on the text to read remains intact.

AMD subjects normalized the fixation duration after training

Our results showed, for the first time, an improvement of fixation duration after a short period (8-10 minutes) of oculomotor and visual-attentional training in AMD subjects. This finding enlarges the previous studies exploring the benefit of oculomotor training type in reading capabilities in AMD subjects using a long training period (see in Introduction section [21,22]). We suggest that the combination of two types of training (oculomotor and visual- attentional) improves the benefit of training. There are some techniques to train successfully the reading performances in AMD subjects [35]. In a retrospective analysis, Palmer, et al. (2010) studied the impact of training (one weekly session of one hour) on reading performances in 300 AMD subjects [36]. The goal of this training was to learn to use the preferred retinal locus and magnifier low-vision aids. The benefit was evaluated by reading

performances (reading speed, font size, duration of comfortable reading and comprehension). The results showed an improvement of reading performance, that the mean number of sessions required was 3.8, and that there was no evidence that more five sessions improved performances. The authors made the hypothesis that attentional process decreased with aging, consequently it would not be necessary to make a long training period in elderly. We thought that short training sessions daily would be more efficient than longer sessions weekly. This hypothesis, however, need to be further explored. According to Rizzolatti, et al. (1987), attention is strictly linked with saccades, consequently our training type activated cortical areas responsible in triggering both attention and saccades leading to develop compensatory mechanisms in order to change in oculomotor pattern during reading in AMD subjects [37]. Such adaptive mechanisms could develop rapidly, after 10 minutes of training.

Please note that the impact of oculomotor and visual-attentional training was examined directly after the training session. In the future, it could be interesting to evaluate maintain of this impact in long time (few days or weeks after the training).

Finally, we must notice that we did not observe any modification in oculomotor pattern during reading in healthy elderly after visual-attentional training. We hypothesized that a longer training duration (several training sessions) will need to affect oculomotor performance during reading in healthy elderly. This hypothesis needs to be tested further. In the future, it could be interesting to do a follow up study to explore the benefit of training in time. Most studies trained reading performances by using a reading training type; we suggest that a visual-attentional training could be is a better strategy and could be easily develop by specialist of vision for helping AMD subjects.

Conclusion

The present study shows that in AMD subjects the duration fixation during a reading task is significantly longer with respect to healthy elderly, but it normalizes after visual- attentional training type. Additional studies will be necessary to explore further the effect over time of visual attentional training in these subjects.

References

1. Seassau M, Bucci MP (2013) Reading and visual search: a developmental study in normal children. *PLoS One* 8: 70261.
2. Lott LA, Schneck ME, Haegerström-Portnoy G, Brabyn JA, Gildengorin GL, et al. (2001) Reading performance in older adults with good acuity. *Optom Vis Sci* 78: 316-324.
3. Rayner K, Castelano MS, Yang J (2009) Eye movements and the perceptual span in older and younger readers. *Psychology and Aging* 24: 755-760.
4. Liu R, Patel BN, Kwon M (2017) Age-related changes in crowding and reading speed. *Sci Rep* 7: 8271.
5. Clifton CE Jr, Ferreira F, Henderson JM, Inhoff AW, Liversedge S, et al. (2016) Eye movements in reading and information processing: Keith Rayner's 40 year legacy. *Journal of Memory and Language* 86: 1-19.
6. Gordon PC, Lowder MW, Hoedemaker RS (2016) Reading innormally aging adults. In H. Wright (Ed.), *Cognition, language and aging* (pp. 165-191). Amsterdam, the Netherlands: John Benjamins 2016.
7. Choi W, Lowder MW, Ferreira F, Swaab TY, Henderson JM (2017) Effects of word predictability and preview lexicality on eye movements during reading: a comparison between young and older adults. *Psychol Aging* 32: 232-242.
8. Rayner K, Reichle ED, Stroud MJ, Williams CC, Pollatsek A (2006) The effect of word frequency, word predictability, and font difficulty on the eye movements of young and older readers. *Psychology and Aging* 21: 448-465.
9. Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, et al. (2011) Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 129: 75-80.
10. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, et al. (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2: 106-116.
11. Hochberg C, Maul E, Chan ES, Van Landingham S, Ferrucci L, et al. (2012) Association of vision loss in glaucoma and age-related macular degeneration with IADL disability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 3201.
12. Chatard H, Bucci MP (2018) Postural Training in Age-Related Macular Degeneration Subjects: Issues and Impact. *Biomed J Sci&Tech Res* 9.
13. Elliott DB, Trukolo-lic M, Strong JG, Pace R, Plotkin A, et al. (1997) Demographic characteristics of the vision-disabled elderly. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 2566-2575.
14. Crossland MD, Gould ES, Helman CG, Feely MP, Rubin GS (2007) Expectations and perceived benefits of a hospital-based low vision clinic: Results of an exploratory, qualitative research study. *Visual Impairment Research* 9: 59-66.
15. Calabrèse A, Bernard JB, Faure G, Hoffart L, Castet E (2014) Eye movements and reading speed in macular disease: the shrinking perceptual span hypothesis requires and is supported by a mediation analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55: 3638-3645.
16. Crossland MD, Rubin GS (2006) Eye movements and reading in macular disease: further support for the shrinking perceptual span hypothesis. *Vision Res* 46: 590-597.
17. Cheong AM, Legge GE, Lawrence MG, Cheung SH, Ruff MA (2008) Relationship between visual span and reading performance in age-related macular degeneration. *Vision Res* 48: 577-588.
18. Kaltenecker K, Kuester S, Altpeter-Ott E, Eschweiler GW, Cordey A, et al. (2019) Effects of home reading training on reading and quality of life in AMD- a randomized and controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257:1499-1512.
19. Nguyen NX, Weismann M, Trauzettel-Klosinski S (2009) Improvement of reading speed after providing of low vision aids in patients with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 87: 849-853.
20. Tarita-Nistor L, Brent MH, Steinbach MJ, Markowitz SN, González EG (2014) Reading training with threshold stimuli in people with central vision loss: a feasibility study. *Optom Vis Sci* 91: 86-96.

Citation: Chatard H, Tepenier L, Beydoun T, Offret O, Salah S, et al. (2019) Effect of Saccadic Movements and Visual-Attentional Training on Reading Task in Age-Related Macular Degeneration Subject. *J Surg* 13: 1239. DOI: 10.29011/2575-9760.001239

21. Seiple W, Szlyk JP, McMahon T, Pulido J, Fishman GA (2005) Eye-movement training for reading in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 2886-2896.
22. Seiple W, Grant P, Szlyk JP (2011) Reading Rehabilitation of Individuals with AMD: Relative Effectiveness of Training Approaches. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52: 2938-2944.
23. Coco-Martín MB, Cuadrado-Asensio R, López-Miguel A, Mayo-Isacar A, Maldonado MJ, et al. (2013) Reading Rehabilitation Program for Patients with Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 120: 151-159.
24. Rosengarth K, Keck I, Brandl-Rühle S, Frolo J, Hufendiek K, et al. (2013) Functional and structural brain modifications induced by oculomotor training in patients with age-related macular degeneration. *Front Psychol* 4: 428.
25. Chatard H, Tepenier L, Jankowski O, Aussems A, Allieta A, et al. (2017) Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway. *Front Hum Neurosci* 11: 158.
26. Age-Related Eye Disease Study Research Group (AREDS) (2001) The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol* 132: 668-681.
27. Legge GE, Ross JA, Isenberg LM, LaMay JM (1992) Psychophysics of reading. Clinical predictors of low-vision reading speed. *Investigative Ophthalmology and Vision Science* 33: 677-687.
28. Warrington KL, McGowan VA, Paterson KB, White SJ (2018) Effects of aging, word frequency, and text stimulus quality on reading across the adult lifespan: Evidence from eye movements. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 44: 1714-1729.
29. Bucci MP, Nassibi N, Gerard CL, Bui-Quoc E, Seassau M (2012) Immaturity of the Oculomotor Saccade and Vergence Interaction in Dyslexic Children: Evidence from a Reading and Visual Search Study. *PLoS One* 7: e33458.
30. Lions C, Bui-Quoc E, Seassau M, Bucci MP (2013) Binocular coordination of saccades during reading in strabismic children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 620-628.
31. Nyström M, Holmqvist K (2010) An adaptive algorithm for fixation, saccade, and glissade detection in eyetracking data. *Behav Res Methods* 42: 188-204.
32. Perrin Fievez F, Lions C, Bucci MP (2018) Preliminary Study: Impact of Strabismus and Surgery on Eye Movements When Children are Reading. *Strabismus* 26: 96-104.
33. Murata N, Miyamoto D, Togano T, Fukuchi T. (2017) Evaluating Silent Reading Performance with an Eye Tracking System in Patients with Glaucoma. *PLoS One* 12: e0170230.
34. Rolle T, Dallorto L, Cafasso R, Mazzocca R, Curto D, et al. (2019) Reading Ability in Primary Open-angle Glaucoma: Evaluation with Radner Reading Charts. *Optom Vis Sci* 96: 55-61.
35. Pijnacker J, Verstraten P, van Damme W, Vandermeulen J, Steenbergen B (2011) Rehabilitation of reading in older individuals with macular degeneration: a review of effective training programs. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 18: 708-732.
36. Palmer S, Logan D, Nabil S, Dutton GN (2010) Effective rehabilitation of reading by training in the technique of eccentric viewing: evaluation of a 4-year programme of service delivery. *Br J Ophthalmol* 94: 494-497.
37. Rizzolatti G, Riggio L, Dascola I, Umiltà C (1987) Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia* 25: 31-40.

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les travaux menés au cours de cette thèse nous ont permis de mieux comprendre les déficits fonctionnels posturaux et oculomoteurs des sujets atteints de DMLA. Notre raisonnement fut élaboré à partir des questions suivantes :

- Les sujets atteints de DMLA sont-ils moins stables que les sujets sains âgés du même âge ?
- Le comportement postural est-il différent entre les sujets atteints de DMLA unilatérale ou bilatérale ?
- Les sujets atteints de DMLA unilatérale ou bilatérale présentent-ils des mécanismes posturaux adaptatifs spécifiques ? La rééducation visuo-posturale leur permet-elle de les mettre en place ?
- Le comportement oculomoteur durant une tâche de saccades visuellement guidées est-il différent entre les sujets atteints de DMLA unilatérale ou bilatérale ? La rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle permet-elle d'améliorer ces performances de saccades ?
- Quelles sont les caractéristiques des performances de lecture chez les sujets atteints de DMLA ? La rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle permet-elle d'améliorer le pattern oculomoteur durant une tâche de lecture ?
- La perception visuelle est-elle différente chez les sujets atteints de DMLA et les sujets sains âgés ? Se modifie t-elle au cours en vieillissement ?

I. Contrôle postural

I.1. Déficit postural

I.1.1. Instabilité posturale accrue des sujets atteints de DMLA

Dans l'Etude I, nos analyses statistiques mettent en évidence que les sujets atteints de DMLA sont moins stables que les sujets sains du même âge. Plus précisément, si les sujets atteints de DMLA bilatérale présentent une augmentation de la surface du CdP et des oscillations antéro-postérieures, les sujets atteints de DMLA unilatérale ont uniquement une augmentation de la surface du CdP. Dans l'Etude III, nous avons réalisé une analyse spatiale mais aussi temporelle des variations du CdP. Nos résultats confirment que la surface du CdP est plus élevée chez les sujets atteints de DMLA unilatérale ou bilatérale, en comparaison avec des sujets sains du même âge. De plus, l'analyse temporelle indique que l'indice d'instabilité posturale est également plus élevé dans nos deux populations de DMLA (DMLA unilatérale ou bilatérale) en comparaison avec des sujets sains du même âge. Rappelons que le déficit postural est le principal facteur de risque de chute (Piirtola & Era 2006 ; Mahoney et al. 2017), et que les sujets âgés adoptent préférentiellement une stratégie de hanche (Daubney & Culham, 1999). Les oscillations antéro-postérieures majorent de ce fait le risque de chute: les sujets atteints de DMLA bilatérale présentent un risque de chute plus important que les sujets atteints d'une DMLA unilatérale. Ces résultats sont en accord avec la littérature (Elliott et al. 1995 ; Wood et al. 2001 ; Kotecha et al. 2013) qui suggère que les sujets atteints de DMLA compensent leur déficit postural grâce aux systèmes vestibulaires et proprioceptifs en position debout standard, que la réduction du champ visuel engendré par la DMLA favorise l'instabilité posturale et les difficultés de mobilités, et que les sujets malvoyants augmentent la contribution somatosensorielle dans leur contrôle postural.

Comme nous l'avons expliqué dans le Chapitre I de la première partie, la DMLA se déclare classiquement sur un premier œil pour ensuite se bilatéraliser. Lorsque l'on interroge ces malades en routine clinique, si les sujets atteints de DMLA bilatérale témoignent généralement d'une instabilité ou d'une appréhension de chuter, les sujets atteints de DMLA unilatérale ressentent rarement de déficit postural alors que nos études prouvent qu'il est bien présent. Ainsi, nous suggérons qu'il serait nécessaire de réaliser une évaluation posturale dès le début de la maladie, et

notamment une analyse de la surface de déplacement du CdP, afin de prévenir le risque de chute. Cette prévention passe par la mise en place de rééducation adaptée que nous allons détailler par la suite, mais également par des conseils simples d'ergonomie du domicile, et le port de verres correcteurs unifocaux plutôt que multifocaux (Lord et al. 2002 ; Gabmann et al. 2009).

Le contrôle postural évolue au cours du vieillissement. Qiu et collaborateurs (2012) ont mis en évidence une augmentation de différents paramètres posturaux (surface, longueur, et oscillations antéro-postérieures et médio-latérales) chez les sujets âgés, et suggèrent une diminution de la sensibilité des mécanorécepteurs ainsi que de la capacité d'intégration des informations sensorielles par le système nerveux central. Baltich et collaborateurs (2015) ont montré que les sujets âgés ont une instabilité posturale accrue en raison d'une augmentation des réajustements posturaux en position debout, et suggèrent une perturbation des mécanismes centraux et périphériques de contrôle neuromusculaires. En accord avec Faraldo-Garcia et collaborateurs (2016) et Agostini et collaborateurs (2016), les sujets âgés, et de surcroît les sujets âgés atteints de DMLA, présentent de faibles capacités d'adaptation posturale qui s'expliquent par la dégradation de la plasticité cérébrale au cours du vieillissement.

I.1.2. Incidence de la condition visuelle

Le second résultat notable issu de nos travaux, est que les oscillations antéro-postérieures du CdP sont plus élevées chez les sujets atteints de DMLA (uni- ou bilatérale) que chez les sujets sains en condition yeux fermés : les sujets atteints de DMLA sont donc plus instables que les sujets sains du même âge dans cette condition (Etude I). Nous suggérons que l'instabilité posturale engendrée par la malvoyance chez le sujet âgé peut s'expliquer certes par une perturbation de l'information visuelle, mais également par une augmentation de la sédentarité à l'origine d'une dégradation des performances physiques. Ceci est en accord avec la littérature. En effet, Loprinzi et collaborateurs (2015) ont montré que les sujets atteints d'une DMLA sévère sont plus sédentaires que les sujets atteints d'une DMLA précoce ou les sujets sains du même âge. Or, l'inactivité physique est responsable d'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes ménopausées (Chomistek et al. 2013), et plus généralement des maladies métaboliques, cérébrovasculaires et cognitives (Rovner et al. 2009). Ainsi, la pratique régulière d'un sport adapté

pourrait améliorer le contrôle postural chez les sujets âgés atteints de DMLA comme c'est le cas chez les jeunes adultes malvoyants (da Silva et al. 2018).

I.1.3. Rôle du champ visuel central *versus* périphérique

La question du rôle du champ visuel central *versus* périphérique sur le contrôle postural ne fait pas consensus à ce jour. Dans la littérature, nous retrouvons plusieurs types de protocoles expérimentaux pour étudier ce paramètre important.

Certains auteurs ont comparé la stabilité posturale chez des sujets âgés atteints de DMLA (atteinte centrale du champ visuel) et des sujets âgés atteints de glaucome (atteinte périphérique du champ visuel). En 2013, Kotecha et collaborateurs ont évalué l'effet d'une double tâche sur la stabilité posturale chez des sujets avec une DMLA ou un glaucome, en comparaison avec des sujets sains du même âge. Ils ont comparé deux conditions posturales : les yeux ouverts sur une surface rigide et sur une surface mousse. Les auteurs ont montré que durant une double tâche, les sujets avec DMLA sont moins stables que les sujets sains (sur les deux types de surface), alors que les sujets glaucomateux sont moins stables uniquement sur la surface mousse. Ils suggèrent que les sujets malvoyants augmentent la contribution somatosensorielle dans leur contrôle postural.

D'autres auteurs ont comparé le rôle du champ visuel chez de jeunes adultes sains en stimulant spécifiquement la rétine centrale ou périphérique. En 2005, Berencsi et collaborateurs examinent l'impact de la vision centrale (4° centraux) et périphérique (au-delà des 7° centraux) sur la stabilité posturale sur un plateau stable chez sept jeunes adultes sains, et suggèrent que la vision périphérique contrôle davantage les oscillations antéro-postérieures que médio-latérales du CdP. Par la suite, Marigold & Patla (2007) ont montré que la rétine périphérique permet aux adultes sains, quelque soit leur âge, d'éviter les obstacles pendant une activité de marche. Uchiyama & Demura (2008) ont mis en évidence chez de jeunes adultes l'impact de l'acuité visuelle sur le contrôle des oscillations antéro-postérieures et médio-latérales lorsque seule la rétine centrale (2.5° centraux) est stimulée, et uniquement antéro-postérieures lorsque la rétine périphérique est stimulée. Ils suggèrent que la taille du champ visuel n'interviendrait pas lorsque l'on mesure l'influence de l'acuité visuelle sur le contrôle postural, mais qu'une baisse de vision affecterait le contrôle des oscillations antéro-postérieures. Quelques années plus tard, Timmis et collaborateurs (2016) ont comparé chez de jeunes adultes sains l'impact d'un déficit central du champ visuel (10°

versus 20°) sur le risque de chute. Les auteurs ont mis en évidence qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de chute en cas de déficit central de 10°, seulement lorsque le déficit est de 20° ; et suggèrent qu'un déficit central entraînera un risque de chute accru seulement à partir d'une certaine taille de scotome. En 2017, O' Connell et collaborateurs ont comparé l'effet d'un déficit central et périphérique en conditions stable/instable sur le contrôle postural chez de jeunes adultes et des sujets âgés sans pathologies visuelles. Le déficit du champ visuel est provoqué grâce au port de lentilles de contact, dont le diamètre moyen est inférieur à neuf millimètres : le déficit central correspond à une opacification centrale de huit millimètres sur la lentille, et le déficit périphérique par une vision centrale résiduelle d'un millimètre sur la lentille. Leurs résultats indiquent que ces déficits du champ visuel ont plus d'impact sur la stabilité des sujets âgés, et notamment lorsque l'information proprioceptive est perturbée.

Tous ces résultats apportent quelques éléments à notre réflexion. Premièrement, nous savons que la taille, la profondeur (scotome absolu ou relatif) et la localisation précise du scotome sont variables chez les sujets atteints de DMLA. Ainsi, en accord avec les études citées précédemment, ce paramètre pourrait être prédictif de l'instabilité posturale. Deuxièmement, contrairement à nos résultats, Berencsi et collaborateurs (2005) et Marigold & Patla (2007) en étudiant de jeunes adultes sains suggèrent que la rétine périphérique contrôle davantage les oscillations antéro-postérieures afin d'éviter les collisions avec les obstacles. La déficience visuelle acquise chez nos sujets âgés atteints de DMLA laisse penser que ces sujets présentent des mécanismes adaptatifs et qu'ainsi le rôle de la rétine périphérique est différent des jeunes adultes sains. Troisièmement, en accord avec Uschiyama et collaborateurs (2008), la baisse de l'acuité visuelle expliquerait les oscillations antéro-postérieures accrues chez les sujets atteints de DMLA, d'où une majoration du risque de chute.

I.1.4. Rôle de la vision binoculaire *versus* monoculaire

En routine clinique, les patients atteints de DMLA ont tendance à occlure l'œil le plus atteint dans les tâches de la vie quotidienne qui demandent plus de précision. Nous avons fait le choix de comparer la stabilité posturale en condition binoculaire *versus* monoculaire dans nos Etudes I et III afin d'essayer d'apporter une explication à ce comportement visuel. Nos résultats mettent en

évidence une tendance : les sujets atteints de DMLA seraient plus stables en condition vision monoculaire avec l'œil dominant plutôt qu'en vision binoculaire.

L'impact de la condition visuelle est différent chez le sujet âgé. Chez les jeunes adultes, la littérature met en évidence une meilleure stabilité posturale en condition monoculaire œil dominant *versus* œil non-dominant (Lê & Kapoula, 2006) ainsi qu'en condition binoculaire *versus* monoculaire (Moraes et al. 2009 ; Wu & Lee, 2015). En revanche, Park et collaborateurs (2011) rapportent une différence de stabilité posturale entre les conditions visuelles uniquement chez les sujets âgés, et suggèrent une dépendance visuelle à l'œil dominant plus élevée chez les sujets âgés.

Comment expliquer ce résultat ? Tout d'abord, si les jeunes adultes ont une meilleure acuité visuelle en condition binoculaire plutôt qu'en condition monoculaire œil dominant, ce n'est pas le cas pour les sujets âgés de plus de 65 ans (Azen et al. 2002) : l'acuité visuelle en vision binoculaire est ainsi plus faible qu'en vision œil dominant. De plus, en raison d'une plasticité cérébrale efficiente, le champ visuel binoculaire du sujet jeune déficient visuel est souvent meilleur que son champ visuel monoculaire car le mécanisme de neutralisation permet de « gommer » partiellement ou totalement les zones de scotome (i.e. zones non vues du champ visuel). Chez le sujet âgé, ce mécanisme est plus difficile à mettre en place : en vision binoculaire, le scotome sera moins profond (relatif) mais de taille plus grande, tandis qu'en vision monoculaire, le scotome sera plus profond (absolu) mais de petite taille. Nous suggérons que ce dernier cas est moins perturbant.

I.1.5. Impact de la sévérité de la maladie sur le contrôle postural

Le troisième résultat novateur de nos travaux est que nous avons pour la première fois établi une corrélation entre la sévérité de la DMLA et l'instabilité posturale (Etude III) : la surface du CdP et l'indice d'instabilité posturale augmentent avec le stade de DMLA. *A contrario*, nos résultats n'indiquent pas de corrélation significative entre l'acuité visuelle et l'instabilité posturale.

Ce résultat est intéressant pour plusieurs raisons. Premièrement, la détermination du stade de DMLA s'effectue avec la classification de l'AREDS basée sur les caractéristiques des lésions anatomiques (le type et le nombre de drusen, la taille et la localisation des plages atrophiques, et la présence de néovaisseaux choroïdiens) : cette méthode est de ce fait objective. Deuxièmement, la détermination de l'acuité visuelle dépend de la coopération volontaire du sujet, mais également de

sa capacité (consciente ou inconsciente) à utiliser sa PRL qui lui permettra d'augmenter son score. Ainsi, la mesure de l'acuité visuelle n'est pas une technique objective. Troisièmement, les patients atteints de DMLA ne sont adressés en rééducation fonctionnelle le plus souvent qu'une fois la bilatéralité de la maladie acquise, et l'acuité visuelle inférieure à 3/10. Cette limite des 3/10 détermine selon l'OMS le seuil de la malvoyance. C'est pourquoi, nous pensons qu'il serait préférable de se baser sur le stade de DMLA, plutôt que de l'acuité visuelle, pour discuter de l'intérêt d'adresser un patient pour une prise en charge rééducative.

I.2. Bénéfice de la rééducation visuo-posturale

Rappelons que 85-90% des sujets atteints de DMLA n'ont aucune solution thérapeutique (Wong et al. 2008; Schmidt-Erfurth & Waldstein, 2016). D'un point de vue de Santé Publique, il est urgent d'apporter une solution à ces patients pour limiter leur handicap, et notamment le risque de chute bien présent (Lamoureux et al. 2008 ; Szabo et al. 2008 ; van Landingham et al. 2014). Le coût engendré pour la Société est d'autant plus grand que le stade de DMLA est élevé en raison des IVT, des pathologies induites et de la dépendance associée (Carroll, 2005 ; McCloud et al. 2015 ; Loprinzi et al. 2015).

Dans l'Etude III, nos résultats statistiques indiquent une réduction de la vitesse du CdP après l'entraînement chez les sujets sains et les sujets atteints de DMLA. De même on note une interaction entre la condition visuelle et l'entraînement pour la surface du CdP et l'IIP respectivement pour les conditions BEV, WEV et EC, et les conditions EV, OPTO et W-OPTO.

La littérature rapporte plusieurs schémas de rééducation posturale pour les sujets âgés malvoyants (Campbell et al. 2005 ; Chen et al. 2012 ; Kovács et al. 2012). Pourquoi avoir choisi ce protocole expérimental visuo-postural? Tout d'abord, les résultats de plusieurs études comparant l'impact de programme de prévention des chutes chez les sujets âgés laissent penser que la combinaison d'un entraînement cognitif et moteur permet d'optimiser le bénéfice postural (Segev-Jacobovski et al. 2011 ; Schättin et al. 2016 ; Prasertsakul et al. 2018). Par ailleurs, la réalisation de notre protocole visuo-postural impose aux sujets d'utiliser les informations visuelles pour adapter leur comportement postural. Nos résultats statistiques indiquent que les sujets atteints de DMLA bilatérale font davantage de collisions que les sujets sains du même âge, probablement en raison

des difficultés d'anticipation dues aux scotomes centraux. Enfin, le protocole est écologique ce qui laisse espérer un bon transfert des acquis dans le quotidien des sujets.

Nos résultats ne mettent pas en évidence de différence d'impact de la rééducation visuo-posturale chez les sujets atteints de DMLA unilatérale ou bilatérale. Nous suggérons que plusieurs séances de rééducation seraient nécessaires pour distinguer les sujets avec DMLA unilatérale ou bilatérale. Comme nous l'avons expliqué dans la partie précédente, le champ visuel binoculaire des sujets atteints de DMLA unilatérale présente des scotomes relatifs de grande taille, tandis que le champ visuel binoculaire des sujets atteints de DMLA bilatérale se caractérise par des scotomes absolus de petite taille. D'après Hassan et collaborateurs (2002), il existe une corrélation entre la taille du scotome et la vitesse de marche des sujets atteints de DMLA. De plus, les sujets atteints de DMLA unilatérale ayant tendance à occlure un œil pour réaliser certaines activités, nous suggérons que les sujets atteints de DMLA bilatérale sont davantage habitués à solliciter leur PRL.

Enfin, deux principales questions se posent en clinique quant à la mise en place du projet de soins : Quand adresser les sujets en rééducation (nous y avons répondu dans la partie précédente) ? Et y a-t-il un âge limite ? En 2006, Silsupadol et collaborateurs ont comparé un entraînement postural en tâche simple *versus* en double-tâche chez trois patients âgés de 82 à 93 ans. Les résultats mettent en évidence une amélioration des performances posturales pour tous les patients, ce qui suggère qu'il n'y a pas de limite d'âge dans la prise en charge rééducative. Toutefois, nous suggérons qu'il peut être nécessaire d'adapter la fréquence et la durée des séances afin de ne pas limiter le bénéfice par la fatigabilité.

II. Mouvements oculomoteurs

II.1. Performances de saccades visuellement guidées chez les sujets atteints de DMLA

Dans l'Etude IV, nos résultats statistiques mettent en évidence une augmentation de la latence des saccades visuellement guidées chez les sujets atteints de DMLA (uni- et bilatérale) en comparaison avec des sujets sains du même âge. Notons toutefois qu'il n'y a pas de modification de la vitesse moyenne ni du gain des saccades entre les sujets atteints de DMLA et les sujets sains du même âge. Ainsi, les sujets atteints de DMLA sont capables d'exécuter correctement des saccades horizontales (structures sous-corticales), mais requièrent plus de temps pour préparer le mouvement oculaire (structures corticales). Rappelons que le temps de préparation des saccades comprend le déplacement de l'attention sur la cible visuelle, le désengagement de la fixation ainsi que le calcul du mouvement à réaliser (Fischer, 1987 ; Findlay & Walker, 1999). Le second résultat notable est que la latence, la vitesse moyenne et le gain dépendent de l'amplitude des saccades : plus l'amplitude est élevée, plus le gain, la latence et la vitesse moyenne le sont également. Ce résultat est en accord avec la littérature qui rapporte une augmentation du nombre de saccades hypométriques lorsque l'âge du sujet et l'amplitude de la saccade augmentent (Irving et al. 2006).

Au cours du vieillissement, la perte de densité neuronale et de substance grise de même que la réduction de l'efficacité des mécanismes de contraction musculaire (Huttenlocher, 1979 ; Anokhin et al. 1996 ; McKelvie et al. 1999 ; Clark & Demer, 2002) sont responsables d'une augmentation de la latence des saccades (Munoz et al. 1998 ; Irving et al. 2006). Il existe peu d'études objectivant les saccades visuellement guidées chez des sujets âgés malvoyants. Najjar et collaborateurs (2015) ont mis en évidence une réduction de la vitesse et du gain des saccades ainsi qu'une latence identique chez des sujets âgés glaucomateux et des sujets sains du même âge, en utilisant un paradigme « gap » (comparable au paradigme « step » auquel s'ajoute un délai entre la disparition de la cible centrale et l'apparition de la cible périphérique). Les auteurs suggèrent une réduction de l'activation des « burst » neurones dans la formation pontine réticulée, siège du générateur des saccades horizontales. Dans notre Etude IV, nous avons utilisé un paradigme « step ». Nous pensons que le déplacement de l'attention sur la cible visuelle ainsi que le calcul du mouvement à réaliser ne présentent pas de difficultés particulières aux sujets atteints de glaucome car leur champ visuel central est intact. En revanche, les sujets atteints de DMLA présentant un ou des scotomes

centraux, ces deux tâches nécessaires à la préparation de la saccade sont à l'origine d'une fatigabilité accrue.

II.2. Bénéfice de la rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle sur les performances des saccades

Le troisième résultat notable de l'Etude IV est qu'il n'y a pas de différence significative, après rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle, de la latence des saccades entre les sujets atteints de DMLA bilatérale et les sujets sains du même âge : ce type de rééducation permet ainsi de normaliser les performances de saccades visuellement guidées chez les sujets atteints de DMLA bilatérale. *A contrario*, nos résultats indiquent une différence de latence entre les sujets atteints de DMLA unilatérale et les sujets sains contrôles : la rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle tend à améliorer les performances de saccades sans pour autant les normaliser. Nos résultats impactant la latence des saccades, ils témoignent d'une plasticité corticale. Celle-ci est également mise en évidence dans des précédentes études grâce à l'IRM fonctionnelle et justifient la mise en place de mécanismes adaptatifs (Little et al. 2008 ; Gilbert & Li, 2012 ; Schneider et al. 2013).

Comme pour le bénéfice de la rééducation posturale expliqué précédemment, nous suggérons que les sujets atteints de DMLA unilatérale, parce qu'ils ont un déficit visuel modéré, auraient besoin de plus de séances de rééducation afin de stimuler davantage leur plasticité cérébrale et optimiser le bénéfice de la rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle sur leurs performances de saccades visuellement guidées.

Notons que les sujets atteints de DMLA bilatérale requièrent plus de temps pour effectuer les exercices de rééducation visuo-attentionnelle, en comparaison avec les sujets sains du même âge et les sujets atteints de DMLA unilatérale, sans toutefois faire plus d'erreurs ni d'omissions. Plusieurs auteurs ont étudié les performances oculomotrices lors de recherche visuelle chez les sujets atteints de DMLA en comparaison avec des sujets sains du même âge et ont mis en évidence, d'une part un temps d'exécution plus long associé à un nombre plus élevé de saccades et des fixations plus courtes, et d'autre part des stratégies oculomotrices perturbées et un nombre plus élevé de saccades (Thibaut et al. 2015 ; Taylor et al. 2015).

Nous avons fait le choix d'une rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle notamment parce qu'il s'agit d'exercices couramment utilisés par les rééducateurs orthoptistes lors des prises en

charge « basse-vision ». De plus, la recherche visuelle est utilisée en permanence par chacun pour s'orienter dans son environnement.

II.3. Performances de lecture chez les sujets atteints de DMLA

Dans l'Étude V, nos résultats statistiques mettent en évidence une différence significative des durées de fixation entre les sujets atteints de DMLA et les sujets sains du même âge : les sujets atteints de DMLA présentent des durées de fixation plus longues que les sujets contrôles. Par ailleurs, ces deux groupes ont un nombre et une amplitude des prosaccades et des rétrosaccades ainsi qu'une durée de réalisation de la tâche de lecture identiques. Rappelons que la tâche de lecture nécessite deux actions oculomotrices : des saccades qui permettent de positionner les yeux sur les mots, et des temps de fixation qui joueront un rôle dans l'identification, la mémorisation et la compréhension des mots. Les quelques études objectivant le pattern oculomoteur lors d'une tâche de lecture chez les sujets atteints de DMLA mettent en évidence une réduction de l'amplitude des saccades i.e. de la fenêtre attentionnelle, et une corrélation entre le nombre de prosaccades et la vitesse de lecture ; de même qu'une corrélation entre la vitesse de lecture et la durée de fixation (Crossland & Rubin, 2006 ; Cheong et al. 2008. Calabrèse et al. 2014). Ainsi, nous suggérons que la perturbation de l'information visuelle due à la DMLA entraîne un allongement des durées de fixation. De plus, les sujets atteints de DMLA et les sujets sains ayant acquis correctement les capacités de lecture pendant leur enfance, il n'y a pas de différence du nombre et de l'amplitude des saccades.

Un autre point majeur impactant les performances de lecture des sujets atteints de DMLA est l'encombrement visuel. En 2010, Calabrèse et collaborateurs ont examiné l'impact d'un changement d'interligne (signe d'un encombrement visuel vertical) sur la vitesse de lecture chez 61 sujets atteints de DMLA et quatre adultes atteints d'une maladie de Stargardt à l'aide d'une micropérimétrie. Les résultats indiquent une augmentation de la vitesse lors d'un interligne double versus simple. Plus récemment, Blackmore-Wright et collaborateurs (2013) ont montré une augmentation significative de la vitesse de lecture lors d'une modification de l'encombrement vertical (interligne) et horizontal (espacement entre les mots) chez 80 sujets atteints de DMLA bilatérale. L'ensemble de ces résultats témoigne de l'importance d'adapter les caractéristiques de présentation des textes chez les sujets atteints de DMLA afin d'optimiser leurs performances de

lecture. A cela s'ajoute, l'utilisation supplémentaire d'un système grossissant de même que le choix du type de police et de contraste (Nguyen et al. 2009 ; Gill et al. 2013 ; Tarista-Nistor et al. 2014 ; Seiple et al. 2018).

II.4. Bénéfice de la rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle sur le pattern oculomoteur durant une tâche de lecture

Dans l'Etude V, nos résultats statistiques ne mettent pas en évidence de différence significative des durées de fixation entre les sujets atteints de DMLA et les sujets sains du même âge après rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle: les sujets atteints de DMLA normalisent leur pattern oculomoteur durant une tâche de lecture grâce à une rééducation adaptée. De plus, la rééducation n'impacte pas le nombre et l'amplitude des prosaccades et des rétrosaccades ainsi que la durée de réalisation de la tâche de lecture dans les deux groupes de sujets.

Plusieurs équipes ont mis en évidence l'impact d'un entraînement oculomoteur sur les performances de lecture des sujets atteints de DMLA (Seiple et al. 2005), et rapportent que l'entraînement oculomoteur est plus efficace que l'entraînement par la lecture sur les performances de lecture (Seiple et al. 2011). De plus, la personnalisation du programme à chaque sujet par une difficulté croissante des tâches permettrait d'optimiser le bénéfice de la rééducation oculomotrice (Coco-Martin et al. 2013). De plus, Kosengarth et collaborateurs (2013) ont mis en évidence par IRMf, les modifications de l'activation cérébrale, l'augmentation de la densité de matière grise et blanche dans le cervelet et l'amélioration de la vitesse de lecture lors de l'entraînement oculomoteur chez les sujets atteints de DMLA à court terme.

Au-delà du type d'entraînement, *quid* du nombre de séances et de leur durée nécessaire ? Dans leurs travaux, Palmer et collaborateurs (2010) mettent en évidence un nombre idéal de séance de 3.8, et une absence d'amélioration des performances après cinq sessions. Les auteurs ont émis l'hypothèse que, du fait de la diminution des processus attentionnels au cours du vieillissement, il n'est pas nécessaire de faire de proposer des schémas d'entraînement sur une longue période pour les personnes âgées.

LIMITES ET PERSPECTIVES

Comme dans tous travaux de recherche, nous pouvons souligner quelques limites et perspectives.

Tout d'abord, nous aurions espéré étudier des échantillons plus grands, même si les études comparables ont un nombre similaire de participant. Bien que la prévalence de la DMLA soit importante, nous expliquons ces difficultés de recrutement par deux points: le nombre de comorbidité est élevé chez les sujets âgés de plus de 65 ans (plus de six pathologies chroniques déclarées en moyenne), et le fait que le site expérimental ne soit pas le même que le site de recrutement.

En outre, le système d'enregistrement oculomoteur utilisé se base sur le reflet pupillaire pour analyser la position de chaque œil durant une tâche oculomotrice donnée. La presbytie induite par l'âge des patients nécessite le port d'une correction optique en vision de près d'une puissance de trois dioptries qui, chez certains patients, a rendu la calibration difficile voire impossible. Ainsi, il serait souhaitable de développer des outils d'enregistrement oculomoteur spécifiques dans le but de faciliter la recherche chez les sujets âgés.

De plus, il aurait été intéressant de pouvoir réaliser un protocole de rééducation composé de plusieurs séances comme cela a été fait dans plusieurs études (Seiple et al. 2005, 2011 ; Palmer et al. 2010 ; Coco-Martin et al. 2013 ; Schattin et al. 2016 ; Alhasan et al. 2017 ; Prasertsakul et al. 2018). D'après nos résultats, les sujets atteints de DMLA unilatérale améliorent leurs performances des saccades sans les normaliser, contrairement aux sujets atteints de DMLA bilatérale. Nous suggérons qu'un programme de rééducation composé de plusieurs séances permettrait de stimuler davantage la plasticité cérébrale de ces sujets et ainsi de normaliser leurs performances oculomotrices. Dans l'avenir nous souhaiterions mesurer le maintien du bénéfice de la rééducation posturale, oculomotrice et visuo-attentionnelle dans le temps, avec un enregistrement à quelques jours et semaines de la rééducation. En effet si l'objectif premier d'un programme de rééducation est d'améliorer des performances données, *in fine*, le but est de maintenir ce bénéfice dans le temps.

Afin d'aller plus loin que la compréhension de l'impact du stade de DMLA sur les performances posturales et oculomotrices, il serait intéressant d'effectuer les mêmes protocoles sur plusieurs sous-groupes de malades (stade 2, 3 et 4), toujours en distinguant l'uni- *versus* bilatéralité de la maladie. Nous pourrions également évaluer la corrélation entre le bénéfice anatomique des IVT chez les sujets atteints de DMLA exsudative et les répercussions posturales et oculomotrices.

Enfin, il serait pertinent d'examiner l'impact de la rééducation oculomotrice et visuo-attentionnelle sur les performances durant une tâche de fixation et les performances posturales. Nous pouvons imaginer que la fixation sera plus stable après cette rééducation ce qui permettra probablement d'améliorer la stabilité posturale.

CONCLUSIONS

L'ensemble de ces travaux de thèse a été réalisé avec l'espoir d'apporter une meilleure compréhension des déficits posturaux et oculomoteurs des sujets âgés atteints de DMLA, ainsi que des solutions de prise en charge.

Notre première hypothèse était que les sujets atteints de DMLA uni- *versus* bilatérale présentent des performances posturales et oculomotrices spécifiques, en comparaison avec des sujets sains du même âge, mais qu'ils peuvent développer des mécanismes adaptatifs : celle-ci est vérifiée. Nos résultats suggèrent que les sujets atteints de DMLA uni- et bilatérale sont moins stables que les sujets sains du même âge ; et que la DMLA entraîne des latences plus élevées lors de tâches de saccades et des temps de fixation plus longs durant des tâches de lecture.

Notre seconde hypothèse était qu'une rééducation spécifique (visuo-posturale, oculomotrice et visuo-attentionnelle) permettrait d'améliorer les performances posturales et oculomotrices de sujets atteints de DMLA : celle-ci est également vérifiée. Nos résultats témoignent de la normalisation des performances posturales et oculomotrices chez les sujets atteints de DMLA bilatérale, et uniquement des performances posturales chez les sujets atteints de DMLA unilatérale.

En tant que clinicienne orthoptiste, j'ai pris conscience du besoin urgent de développer des outils permettant un enregistrement précis des performances posturales et oculomotrices. Cette évaluation objective, complémentaire à l'intuition clinique, constitue la première étape pour élaborer une stratégie de prise en charge rééducative. De plus, le champ de la posturologie clinique ne compte que peu d'orthoptistes, bien que la vision joue un rôle primordial dans le maintien de la posture, comme nous l'avons démontré durant cette thèse. La standardisation d'un interrogatoire et d'une anamnèse spécifiques (port de semelles orthopédiques, douleurs cervicales, bruxisme, etc.) permettrait de prendre en compte la dimension posturologique des restrictions visuelles pour mettre en place une prise en charge pluridisciplinaire.

Enfin, le développement d'outils novateurs permettant le diagnostic et la rééducation constituerait une avancée majeure dans la prise en charge de nos patients, et notamment des sujets âgés. Nous pourrions imaginer l'utilisation en routine clinique de plateforme de force permettant des exercices visuo-posturaux, de même que l'utilisation d'eye-tracker pour standardiser les exercices d'oculomotricité. En allant plus loin, il serait même envisageable de développer des logiciels visuo-posturaux adaptés compatibles avec des outils comme la Wii© et des lunettes connectées

travaillant l'oculomotricité, tous deux utilisables à domicile par les patients. *In fine*, cela permettrait à la fois d'optimiser les séances chez l'orthoptiste et d'augmenter le bénéfice thérapeutique pour les patients par une approche multimodale, mais également d'améliorer le suivi des patients par les cliniciens.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abel LA**, Troost BT, & Dell'Osso LF. (1983). The effect of age on normal saccadic characteristics and their variability. *Vision research*. 23(1),33-7.
- Abrams RA**, Meyer DE, Kornblum S. (1989). Speed and accuracy of saccadic eye movements: characteristics of impulse variability in the oculomotor system. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 15(3),529-43.
- Adkin AL**, Frank JS, Carpenter MG, et al. (2000). Postural control is scaled to level of postural threat. *Gait Posture*. 12(2),87-93.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group**. (2000). Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 107,2224–32.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group**. (2001). The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol*. 132(5), 668-81.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group**. (2005). Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 112,533–9.
- Agostini V**, Sbröllini A, Cavallini C, et al. (2016). The role of central vision in posture: Postural sway in Stargardt patients. *Gait&Posture*. 43,233-8.
- Ahmad A, & Spear PD**. (1993). Effects of aging on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons. *J Comp Neurol*. 334 (4), 631-43.
- Alhasan H**, Hood V, & Mainwaring F. (2017). The effect of visual biofeedback on balance in elderly population: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 12,487-97.
- Allikmets R**, Singh N, Sun H, et al. (1997b). A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet*. 15,236–46.
- Amblard B**, Crémieux J, Marchand AR, et al. (1985). Lateral orientation and stabilization of human stance: static versus dynamic visual cues. *Exp Brain Res*. 61,21-37.
- Amlôt R**, Walker R, Driver J, et al. (2003). Multimodal visual-somatosensory integration in saccade generation. *Neuropsychologia*. 41,1–15.
- Anand V**, Buckley J, Scally A, et al. (2002). The effect of refractive blur on postural stability. *Ophthalmic Physiol Opt*. 22, 528-34.
- Andersson C**, Grooten W, Hellsten M, et al. (2003a). Adults with cerebral palsy: walking ability after progressive strength training. *Developmental medicine and child neurology*. 45(4), 220-8.
- Andersson C**, Hagman J, Talianzadeh R, et al. (2003b). Dual-task study of cognitive and postural interference in patients with vestibular disorders. *Otology and neurotology*. 24(2), 289-93.

- Andreelli F, & Mosbah H.** (2014). Functional magnetic resonance imaging of the brain: Methods. *Médecine des maladies Métaboliques*. 8(1), 13-9.
- Anokhin AP,** Birbaumer N, Lutzenberger W, et al. (1996). Age increases brain complexity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 99, 63–8.
- Arnold JJ,** Sarks SH, Killingsworth MC, et al. (1995). Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina*. 15, 183e191.
- Aspinall PA,** Borooah S, Al Alouch C, et al. (2014). Gaze and pupil changes during navigation in age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 98,1393–97.
- Augood CA,** Vingerling JR, de Jong PTVM, et al. (2006). Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 124(4), 529-35.
- Augustin A,** Sahel JA, Bandello F, et al. (2007). Anxiety and Depression Prevalence Rates in Age-Related Macular Degeneration. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 48(4),1498.
- Azen SP,** Varma R, Preston-Martin S, et al. (2002). Binocular visual acuity summation and inhibition in an ocular epidemiological study: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 43(6),1742- 8.
- Babanejad M,** Moein H, Akbari MR, et al. (2015). Investigating the CFH Gene Polymorphisms as a Risk Factor for Age-related Macular Degeneration in an Iranian Population. *Ophthalmic genetics*. 21, 1–6.
- Bahill AT,** Clark MR, & Stark L. (1975). The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Math Biosci*. 24, 191–204
- Baker CI,** Peli E, Knouf N, et al. (2005). Reorganization of visual processing in macular degeneration. *J Neurosci*. 25(3), 614-8.
- Baker CI,** Dilks DD, Peli E, et al. (2008). Reorganization of visual processing in macular degeneration: replication and clues about the role of foveal loss. *Vision Res*. 48(18), 1910-9.
- Balaratnasingam C,** Cherepaniff S, Dolz-Marco R, et al. (2018). Cuticular Drusen: Clinical Phenotypes and Natural History Defined Using Multimodal Imaging. *Ophthalmology*. 125 (1), 1001-18.
- Ball KK,** Roenker D, McGwin G, et al. (2006). Can high-risk older drivers be identified through performance-based measures in a Department of Motor Vehicles setting? *Journal of the American Geriatrics Society*. 54,77–84.
- Ball K,** Edwards JD, & Ross LA. (2007). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 1,19-31.
- Baltich J,** von Tscharnner V, Zandiyeh P, et al. (2014). Quantification and reliability of center of pressure movement during balance tasks of varying difficulty. *Gait Posture*. 40(2),327-32.
- Bandello F,** Augustin A, Sahel JA, et al. (2008). Association between visual acuity and medical and non-medical costs in patients with wet age-related macular degeneration in France, Germany and Italy. *Drugs Aging*. 25(3),255-68.
- Bartlett H, & Eperjesi F.** (2007). Use of fundus imaging in quantification of age-related macular change. *Surv. Ophthalmol*. 52,655e671.

- Baumann B**, Gotzinger E, Pircher M, et al. (2010). Segmentation and quantification of retinal lesions in age-related macular degeneration using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.* 15,1e21.
- Baylor DA**, Lamb TD, & Yau KW. (1979). Responses of retinal rods to single photons. *J Physiol.* 288, 613–34.
- Becker W, & Fuchs AF.** (1969). Further properties of the human saccadic system: eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Res.* 9,1247–58.
- Becker W, & Jürgens R.** (1979). An analysis of the saccadic system by means of double step stimuli. *Vision Res.* 19,967–83.
- Behar-Cohen F**, Kowalczyk L, Keller N, et al. (2009). Anatomie de la rétine. *EMC- Ophtalmologie.* 21-003-C-40, 1- 14.
- Beharry S**, Zhong M, & Molday RS. (2004). N-retinylidene-phosphatidylethanolamine is the preferred retinoid substrate for the photoreceptor-specific ABC transporter ABCA4 (ABCR). *J Biol Chem.* 279,53972–9.
- Bellmann C**, Feely M, Crossland MD, et al. (2004). Fixation stability using central and pericentral fixation targets in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 111(12),2265-70.
- Benevento LA, & Standage GP.** (1983). The organization of projections of the retinorecipient and nonretinorecipient nuclei of the pretectal complex and layers of the superior colliculus to the lateral pulvinar and medial pulvinar in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 217(3),307-36.
- Berencsi A**, Ishihara M, & Imanaka K. (2005). The functional role of central and peripheral vision in the control of posture. *Hum Mov Sci.* 24, 689–709.
- Berg K**, Pedersen TR, Sandvik L, et al. (2015). Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology.* 122 (1), 146-52.
- Bergström B, & Engström H.** (1973). The vestibular sensory cells and their innervation. *Int J Equilib Res.* 3(1),27-32.
- Bernard-Demanze L**, Dumitrescu M, Jimeno P, Borel L, et al. (2009). Age-related changes in posture control are differentially affected by postural and cognitive task complexity. *Curr Aging Sci.* 2(2),139–49.
- Bhuachalla BN**, McGarrigle CA, O'Leary N, et al. (2018). Orthostatic hypertension as a risk factor for age-related macular degeneration: Evidence from the Irish longitudinal study on ageing. *Exp Gerontol.* 106, 80-7.
- Bishop PO**, Jeremy D, & Lance JW. (1953). The optic nerve; properties of a central tract. *J. Physiol. (Lond.).* 121(2),415.
- Black AA**, Wood JM, Lovie-Kitchin JE, et al. (2008). Visual impairment and postural sway among older adults with glaucoma. *Optom Vis Sci.* 85(6), 489-97.
- Blackmore-Wright S**, Georgeson MA, & Anderson SJ. (2013). Enhanced text spacing improves reading performance in individuals with macular disease. *PLoS One.* 8(11), e80325.
- Blaszczyk.** (2008). Sway ratio a new measure for quantifying postural stability. *Acta Neurobiologiae Experimentalis.* 68(1), 51-7.

- Bles W**, Kapteyn TS, Brandt T, et al. (1980). The mechanism of physiological height vertigo. Posturography. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 89, 534-40.
- Blumenkranz MS**, Russell SR, Robey MG, et al. (1986). Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 93,552–8.
- Blythe HI**, Liversedge SP, Josph HSSL, et al. (2006). The binocular coordination of eye movements during reading in children and adults. *Vision Research*. 46, 3898-908.
- Boesze-Battaglia K, & Goldberg AF**. (2002). Photoreceptor renewal: a role for peripherin/rds. *Int Rev Cytol*. 217, 183-225.
- Boucart M**, Dinon JF, Desprez P, et al. (2008). Recognition of facial emotion in low vision: a flexible usage of facial features. *Visual Neuroscience*. 25(4), 603-09.
- Boucard CC**, Hernowo AT, Maguire RP, et al. (2009). Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal visual field defects. *Brain*. 132(7), 1898-906.
- Brandt T**. (2003). Vertigo: its multisensory syndromes. New York: Springer.
- Bressler NM**, Bressler SB, & Fine SL. (1988). Age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 32, 375e413.
- Bressler SB**, Munoz B, Solomon SD, et al. (2008). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol*. 126,241–5.
- Buch H**, Vinding T, la Cour M, et al. (2005). Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 83,409–18.
- Bucci MP**, Nassibi N, Gerard CL, et al. (2012). Immaturity of the Oculomotor Saccade and Vergence Interaction in Dyslexic Children: Evidence from a Reading and Visual Search Study. *PLoS One*. 7(3), e3345
- Bucci MP**, Seassau M, Larger S, et al. (2014). Effect of visual attention on postural control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil*. 35(6), 1292-300.
- Bucci MP**, Soufi H, Villeneuve P, et al. (2016). Importance of proprioceptive information for postural control in children with strabismus before and after strabismus surgery. *Front Syst Neurosci*. 10,67.
- Bucci MP**, Goulème N, Stordeur C, et al. (2017). Discriminant validity of spatial and temporal postural index in children with neurodevelopmental disorders. *Int J Dev Neurosci*. 61,51-7.
- Butler KM**, Zacks RT, & Henderson JM. (1999). Suppression of reflexive saccades in younger and older adults: age comparisons on an antisaccade task. *Mem Cognit*. 27,584–91.
- Burnat K**, Hu TT, Kossut M, et al. (2017). Plasticity Beyond V1 : Reinforcement of Motion Perception upon Binocular Central Retinal Lesions in Adulthood. *J Neurosci*. 37(37), 8989-99.
- Cabeza R**, Grady CL, Nyberg L, et al. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*. 17,391–400.
- Calabrèse A**, Bernard JB, Hoffart L, et al. (2010). Small effect of interline spacing on maximal reading speed in low-vision patients with central field loss irrespective of scotoma size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 251(2), 1247-54.

- Calabrèse A**, Bernard JB, Faure G, et al. (2014). Eye movements and reading speed in macular disease: the shrinking perceptual span hypothesis requires and is supported by a mediation analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55,3638–45.
- Campbell AJ**, Borrie MJ, & Spears GF. (1989). Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol.* 44, 112–7.
- Campbell N, & Reece J.** (2007). *Biologie (7e ed).* Paris : Pearson Education. 1334.
- Campbell M, & Doyle SL.** (2013). An eye on the future of inflammasomes and drug development in AMD. *J Mol Med (Berl).* 91,1059–70.
- Carpenter RHS.** (1988). *Movements of the eyes (2nd ed).* London: Pion.
- Carroll NV**, Slattum PW, & Cow FM. (2005). The cost of falls among the community-dwelling elderly. *J Manag Care Pharm.* 11,307–16.
- Carroll J.** (2008). Focus on molecules: the cone opsins. *Exp Eye Res.* 86(6),865-6.
- Cavada C, & Goldman-Rakic PS.** (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol.* 287,422–45.
- Chakravarthy U**, Augood C, Bentham GC, et al. (2007). Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology.* 114(6), 1157-63.
- Chakravarthy U**, Wong TY, Fletcher A, et al. (2010). Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology.* 10,31.
- Chang MA**, Bressler SB, Munoz B, et al. (2008). Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age-related macular degeneration: Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49,2395–402.
- Chatard H**, Tepenier L, Jankowski O, et al. (2017). Effects of Age-Related Macular Degeneration on Postural Sway. *Front Hum Neurosci.* 11,158.
- Chatard H, & Bucci MP.** (2018) Postural Training in Age-Related Macular Degeneration Subjects: Issues and Impact. *Biomed J Sci&Tech Res.* 9(3).
- Chatard H**, Tepenier L, Beydoun T, et al. (2019). Effect of Saccadic Movements and Visual-Attentional Training on Reading Task in Age-Related Macular Degeneration Subject. *Journal of Surgery.* 13, 1239.
- Cheong AM**, Legge GE, Lawrence MG, et al. (2008). Relationship between visual span and reading performance in age-related macular degeneration. *Vision Res.* 48(4),577-88.
- Cheung SH, & Legge E.** (2005). Functional and cortical adaptations to central vision loss. *Visual Neuroscience.* 22,187–201.
- Chiari L**, Rocchi L, & Cappello A. (2002). Stabilometric parameters are affected by anthropometry and foot placement. *Clin Biomech Bristol Avon.* 17(9-10), 666-77.
- Chomistek AK**, Manson JE, Stefanick ML, et al. (2013) Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women’s Health Initiative. *JAm Coll Cardiol.* 61, 2346–54.

- Choi W**, Lowder MW, Ferreira F, et al. (2017). Effects of word predictability and preview lexicality on eye movements during reading: A comparison between young and older adults. *Psychol Aging*. 32(3),232-42.
- Chou CH**, Hwang CL, & Wu YT. (2012). Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 93, 237–44.
- Choudhury F**, Varma R, McKean-Cowdin R, et al. (2011). Los Angeles Latino Eye Study G. Risk factors for four-year incidence and progression of age-related macular degeneration: the los angeles latino eye study. *Am J Ophthalmol*. 152,385–95.
- Christoforidis JB**, Tecce N, Dell’Omo R, et al. (2011). Age related macular degeneration and visual disability. *Curr. Drug Targets*. 12, 221–323.
- Churchill AJ**, Carter JG, Lovell HC, et al. (2006). VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Human molecular genetics*. 15, 2955–61.
- Ciulla TA**, Harris A, & Martin BJ. (2001). Ocular perfusion and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 79,108–15.
- Clark RD**, Lord SR, & Webster IW. (1993). Clinical parameters associated with falls in an elderly population. *Gerontology*. 39(2),117-23.
- Clark RA, & Demer JL**. (2002). Effect of aging on human rectus extraocular muscle paths demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol*. 134,872–8.
- Clifton CEJr**, Ferreira F, Henderson JM, et al. (2016). Eye movements in reading and information processing: Keith Rayner’s 40 year legacy. *Journal of Memory and Language*. 86, 1–19.
- Coco-Martín MB**, Cuadrado-Asensio R, López-Miguel A, et al. (2013). Reading Rehabilitation Program for Patients with Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 120, 151-9.
- Cohen SY**, Dubois L, Tadayoni R, et al. (2007). Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 91: (194), 354-59.
- Coleman AL**, Cummings SR, Yu F, et al. (2007). Binocular visual-field loss increases the risk of future falls in older white women. *J Am Geriatr Soc*. 55,357–64.
- Collewijn H**, Erkelens CJ, & Steinman RM. (1988). Binocular co-ordination of human vertical saccadic eye movements. *J Physiol*. 404,183–97.
- Colijn JM**, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, et al. (2017). Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 124(12),1753-63.
- Crabb DP, & Taylor DJ**. (2017). Searching for unity: Real-world versus item-based visual search in age-related eye disease. *Behavioral and Brain Sciences*. 40.
- Crawford TJ**, Hill S, & Higham S. (2005). The inhibitory effect of a recent distracter. *Vision Res*. 45,3365–78.
- Cross JM**, McGwinn GJr, Rubin GS, et al. (2009). Visual and medical risk factors for motor vehicle collision involvement among older drivers. *British Journal of Ophthalmology*. 93(3), 400-4.
- Crossland MD, & Rubin GS**. (2006). Eye movements and reading in macular disease: further support for the shrinking perceptual span hypothesis. *Vision Res*. 46(4),590-7.

- Crossland MD**, Gould ES, Helman CG, et al. (2007). Expectations and perceived benefits of a hospital-based low vision clinic: Results of an exploratory, qualitative research study. *Visual Impairment Research*. 9, 59–66.
- Curcio CA**, Sloan KR Jr, Packer O, et al. (1987). Distribution of cones in human and monkey retina individual variability and radial asymmetry. *Science*. 236(4801), 579-82.
- Curcio CA**, Sloan KR, Kalina RE, et al. (1990). Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 292(4), 497–523.
- Dacey CP**, Attree EA, Bardos G, et al. (2005). Is there a link between Irritable Bowel Syndrome and left-handedness? : An exploratory study. *Integr Physiol Behav Sci*. 40(1),55.
- da Silva ES**, Fischer G, da Rosa RG, et al. (2018). Gait and functionality of individuals with visual impairment who participate in sports. *Gait Posture*. 62,355-8.
- Daubney ME, & Culham EG**. (1999). Lower-extremity muscle force and balance performance in adults aged 65 years and older. *Phys Ther*. 79,1177–85.
- Davis MD**, Gangnon RE, Lee LY, et al. (2005). The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 123,1484–98.
- de Jong PT**. (2006). Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 355(14), 1474–85.
- Delcourt C**, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, et al. (1998). Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. Pathologies Oculaires Liees a l'Age. *Arch Ophthalmol*. 116, 1031–5.
- Delcourt C**, Korobelnik JF, Barberger-Gateau P, et al. (2010). Nutrition and age-related eye diseases: the Alienor (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) Study. *J Nutr Health Aging*. 14(10), 854-61.
- Delori FC**, Goger DG. & Dorey CK. (2001). Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 42 (8), 1855-66.
- Deshanpde N, & Patla AE**. (2007). Visual-vestibular interaction during goal directed locomotion: effects of aging and blurring vision. *Exp Brain Res*. 176(1), 43-53.
- De Vries A**, Faber G, Jonkers I, et al. (2017). Virtual reality balance training for elderly: Similar skiing games elicit different challenges in balance training. *Gait Posture*. 59, 111-6.
- Diener HC**, Dichgans J, Guschlbauer B, et al. (1989). Disturbances of motor preparation in basal ganglia and cerebellar disorders. *Program Brain Research*. 80, 481-8.
- Diniz-Filho A**, Boer ER, Gracitelli CP, et al. (2015). Evaluation of Postural Control in Patients with Glaucoma Using a Virtual Reality Environment. *Ophthalmology*. 122(6), 1131-8.
- Dodge R, & Cline TS**. (1901). The angle velocity of eye movements. *Psychological Review*. 8(2), 145-57.
- Dodge R**. (1919). Five types of eye movement in the horizontal meridian plane of the field of regards. *Am J Physiol*. 8, 307-29.
- Donders FC**. (1864). Mechanisms of accommodation. In: Moore WD, ed. On the Anomalies of Accommodation and Refraction of the Eye. London: The New Sydenham Society, 23–6.

- Dorris MC**, Paré M, & Munoz DP. (1997). Neuronal activity in monkey Superior Colliculus related to the initiation of saccadic eye movements. *The Journal of Neuroscience*. 17 (21), 8566–79.
- Doyle SL**, Campbell M, Ozaki E, et al. (2012). NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nature medicine*. 18,791–8.
- Dow BM**. (1990). Nested maps in Macaque monkey visual cortex. In *Science of Vision*. New York: Springer Verlag, 87.
- Duane A**. (1992). Normal values of the accommodation at all ages. *J Am Med Ass*. 59, 1010–3.
- Dumistrescu M**, & Lacour M. (2006). Nouveaux critères quantitatifs d'analyse du contrôle postural. In: Pérennou D & Lacour M, ed. *Efficiency et déficiences du contrôle postural*. Marseille: Solal éditeur, 65– 75.
- Dyson GHC**. (1977). *The Mechanics of Athletics*. Holmes & Meier Publishers. New York .
- Edwards S**. (1980). The deep layers of the superior colliculus: their reticular characteristics and structural organization. In Hobson JA & Brazier MAB, eds. *The Reticular Formation Revisited*. New York: Raven Press, 193-209.
- Edwards AO**, Ritter R, Abel KJ, et al. (2005). Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 308, 421-4.
- Edwards J**, Wadley V, Myers R, et al. (2002). Transfer of a speed of processing intervention to near and far cognitive functions. *Gerontology*. 48, 329–40.
- Ehrlich R**, Harris A, Kheradiya NS, et al. (2008). Age-related macular degeneration and the aging eye. *Clin Interv Aging*. 3(3),473-82.
- Ellis RD**, Goldberg JH, & Detweiler MC. (1996). Predicting age-related differences in visual information processing using a two-stage queuing model. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 51(3), 155-65.
- Elliott DB**, Patla AE, Flanagan JG, et al. (1995). The Waterloo Vision and Mobility Study: postural control strategies in subjects with ARM. *Ophthalm Physiol Opt*. 15(6), 556-9.
- Elliott DB**, Trukolo-Ilic M, Strong JG, et al. (1997). Demographic characteristics of the vision-disabled elderly. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 38, 2566–75.
- Erke MG**, Bertelsen G, Peto T, et al. (2012). Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromso Eye Study. *Ophthalmology*. 119, 1737–43.
- Epelboim J**, Steinman RM, Kowler E, et al. (1997). Gazeshift dynamics in two kinds of sequential looking tasks. *Vision Res*. 37, 2597–607.
- Esparza-Gordillo J**, Soria JM, Buil A, et al. (2004). Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. *Immunogenetics*. 56, 77–82.
- Ettinger U**, Ffytche DH, Kumari V, et al. (2008). Decomposing the neural correlates of antisaccade eye movements using event-related fMRI. *Cereb Cortex*. 18(5), 1148–59.

- Evans JR**, Fletcher AE, & Wormald RP. (2004). Age-related macular degeneration causing visual impairment in people 75 years or older in Britain: an add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Ophthalmology*. 111, 513–7.
- Evans JR**, Fletcher AE, & Wormald RP. (2005). 28,000 Cases of age-related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *Br J Ophthalmol*. 89, 550–3.
- Fagerness JA**, Maller JB, Neale BM, et al. (2009). Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet*. 17(1), 100–4.
- Fain GL**, Hardie R, & Laughlin SB. (2010). Phototransduction and the evolution of photoreceptors. *Curr Biol*. 20(3), R114–24.
- Faraldo-García A**, Santos-Pérez S, Crujeiras R, & Soto-Varela A. (2016). Postural changes associated with ageing on the sensory organization test and the limits of stability in healthy subjects. *Auris Nasus Larynx*. 43, 149–54.
- Faubert J**. (2002). Visual perception and aging. *Canadian Journal of Experimental Psychology*. 56(3), 164–76.
- Ferris FL**. (1983). Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol*. 118(2), 132–51.
- Fetter M, & Dichgans J**. (1996). Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain J Neurol*. 119(3), 755–63.
- Fischer B**. (1987). The preparation of visually guided saccades. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 106, 1–35.
- Fischer B, & Weber H**. (1993). Express saccades and visual attention. *Behavioral and Brain Sciences*. 16, 553–610.
- Findlay JM, & Walker R**. (1999). Saccade generation. *Behavioral and brain sciences*. 22, 661–721.
- Fitzpatrick R, & McCloskey DI**. (1994). Proprioceptive, visual and vestibular thresholds for the perception of sway during standing in humans. *J Physiol*. 478 (Pt 1), 173–86.
- Fletcher DC**, Schuchard RA, & Watson G. (1999). Relative locations of macular scotomas near the prl: effect on low vision reading. *J Rehabil Res Dev*. 36(4), 356–64.
- Fletcher AE**, Bentham GC, Agnew M, et al. (2008). Sunlight Exposure, Antioxidants, and Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 126, 1396–403.
- Frank RN**, Puklin JE, Stock C, et al. (2000). Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 98 109–115. discussion 115–07.
- Freeman EE**, Munoz B, Rubin G, et al. (2007). Visual field loss increases the risk of falls in older adults: the Salisbury Eye Evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 48, 4445–50.
- Friedman DS**, Katz J, Bressler NM, et al. (1999). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 106, 1049–55.
- Friedman DS**, O’Colmain BJ, Muñoz B, et al. (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 122, 564–72.

- Fox CR.** (1990). Some visual influences on human postural equilibrium: binocular versus monocular fixation. *Percept Psychophys.* 47, 409–22.
- Gaßmann KG,** Rupperecht R, & Freiberger E. (2009). Predictors for occasional and recurrent falls in community-dwelling older people. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* 42(1), 3–10.
- Gagey PM,** Bizzo G, Bonnier L, et al. (1993). *Eight Lessons Posturology* (3e ed). Paris: Masson.
- Gagey PM, & Weber B.** (1999). *Posturologie régulation et dérèglement de la station debout.* Paris : Masson.
- Gagey PM, & Weber B.** (2004). *Posturologie: régulation et dérèglements de la station debout.* Paris: Masson.
- Garcia M,** Alvarez L, Nogacka AM, et al. (2015). CFH polymorphisms in a Northern Spanish population with neovascular and dry forms of age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica.* 93, e658–e666.
- Gass JDM.** (1977). *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnosis and Treatment* (2nd ed). St. Louis: Mosby CV, 46-50.
- Gass JD,** Jallow S, & Davis B. (1985). Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol.* 99, 445-59.
- Gaymard B.** (2012). Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Revue Neurologique.* 168 (10), 734-40.
- Gehrs KM,** Anderson DH, Johnson LV, et al. (2006). Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med.* 38, 450–71.
- Geurts AC,** Nienhuis B, & Mulder TW. (1993). Intrasubject variability of selected force-platform parameters in the quantification of postural control. *Arch Phys Med Rehabil.* 74(11), 1144-50.
- Gilbert CD, & Li W.** (2012). Adult visual cortical plasticity. *Neurone.* 75(2), 250-64.
- Gill K,** Mao A, Powell AM, et al. (2013). Digital reader vs print media: the role of digital technology in reading accuracy in age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 27(5), 639-43.
- Gillies MC,** Walton RJ, Arnold JJ, et al. (2014). Comparison of outcomes from a phase 3 study of age-related macular degeneration with a matched, observational cohort. *Ophthalmology.* 121, 676–81.
- Gillies MC,** Hunyor AP, Arnold JJ, et al. (2019). Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.*
- Goldberg ME, & Wurtz RH.** (1972). Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. *J. Neurophysiol.* 35(4), 542.
- Goodale MA.** (1998). Visuomotor control: where does vision end and action begin? *Curr. Biol.,* 8(14), R489A.
- González EG,** Tarita-Nistor L, Mandelcorn ED, et al. (2011). Fixation control before and after treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52(7),4208-13.
- Goulème N,** Gérard CL, & Bucci MP. (2015). Training effect on postural control in dyslexic children. *PLoS One.* 10(7):e0130196.

- Gordon PC**, Lowder MW, & Hoedemaker RS. (2016). Reading innormally aging adults. In Wright H, ed. Cognition, language and aging. Amsterdam: the Netherlands: John Benjamins, 168-91.
- Gordt K**, Gerhardy T, Najafi B, et al. (2018). Effects of Wearable Sensor-Based Balance and Gait Training on Balance, Gait, and Functional Performance in Healthy and Patient Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gerontology*. 64(1), 74-89.
- Greenstein VC**, Santos RA, Tsang SH, et al. (2008). Preferred retinal locus in macular disease: characteristics and clinical implications. *Retina*. 28(9), 1234-40.
- Grieve KL**, Acuña C, & Cudeiro J. (2000). The primate pulvinar nuclei: vision and action. *Trends Neurosci*. 23(1), 35-9.
- Grunwald JE**, Metelitsina TI, Dupont JC, et al. (2005). Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005. 46,1033-8.
- Gurfinkel VS, & Shik ML**. (1973). Motor Control. Boston: Springer US.
- Gurfinkel VS, & Oseverts M**. (1972). Dynamics of equilibrium of the vertical posture in man. *Biofizika*. 17(3), 478-86.
- Hamada S**, Jain S, Sivagnanavel V, et al. (2006). Drusen classification in bilateral drusen and fellow eye of exudative agerelated macular degeneration. *Eye*. 20, 199–202.
- Hamade N**, Hodge WG, Rakibuz-Zaman M, et al. (2016). The effects of low-vision rehabilitation on reading speed and depression in age-related macular degeneration: a meta-analysis. *PlosOne*. 11(7), e0159254.
- Haines JL**, Hauser MA, Schmidt S, et al. (2005). Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 308, 419–21.
- Hanhart J**, Comaneshter DS, Dror YF, et al. (2017). Mortality in patients treated with intravitreal bevacizumab for age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmology*. 17,189.
- Hassan SE**, Lovie-Kitchin JE, & Woods RL. (2002). Vision and mobility performance of subjects with age related macular degeneration. *Optom Vis Sci*. 79, 697–707.
- Hart WM**. (1992). Adler's physiology of the eye. Mosby Year Book. 888.
- Harwood RH**. (2001). Visual problems and falls. *Age Ageing*. 3 (Suppl. 4),13–18.
- Haute Autorité de Santé**. (2012). Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire Scientifique.
- Hay L**, Bard C, Fleury M, et al. (1996). Availability of visual and proprioceptive afferent messages and postural control in elderly adults. *Exp Brain Res*. 108(1),129–39.
- Heier JS**, Brown DM, Chong V, et al. (2012). VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 119, 2537–48.
- Heinen SJ, & Skavenski AA**. (1991). Recovery of visual responses in foveal V1 neurons following bilateral foveal lesions in adult monkey. *Exp Brain Res*. 83(3), 670-4.
- Hendry SH, & Reid RC**. (2000). The koniocellular pathway in primate vision. *Annu Rev Neurosci*. 23, 127-53.

- Hendry SH, & Yoshioka T.** (1994). A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Science*. 264(5158), 575-7.
- Herdman SJ, Blatt P, Schubert MC, et al.** (2000). Falls in patients with vestibular deficits. *Am J. Otol.* 21, 847-51.
- Hernowo AT, Prins D, Baseler HA, et al.** (2014). Morphometric analyses of the visual pathways in macular degeneration. *Cortex*. 56, 99-110.
- Hess, B.J.M.** (2011). Vestibular Response. In Liversedge SP, Gilchrist ID, & Everlong S.,eds. *The Oxford Handbook of Eye Movements*. Oxford: Oxford University Press, 45 - 64.
- Hikosaka O, Takikawa Y, & Kawagoe R.** (2000). Role of the Basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews*. 80 (3), 953-78.
- Hirsh J, & Curcio CA.** (1989). The spatial resolution capacity of human foveal retina. *Vision Res.* 29(9), 1095-101.
- Horton JC, & Hoyt WF.** (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol.* 109 (6), 816-24.
- Horton JC, & Adams DL.** (2005). The cortical column: a structure without a function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 360(1456), 837-62.
- Hochberg C, Maul E, Chan ES, et al.** (2012). Association of vision loss in glaucoma and age-related macular degeneration with IADL disability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53(6), 3201.
- Hommel B, Li KZ, & Li SC.** (2004). Visual Search Across the Life Span. *Developmental Psychology.* 40; (4), 545-58.
- Horak FB, & Nashner LM.** (1986). Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol.* 55,1369–81.
- Horak FB, & Shupert CL.** (1994). Role of the vestibular system in postural control. *Vestibular rehabilitation.* 1369-81.
- Horak FB.** (2006). Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing.* 35 Suppl 2, ii7-ii11.
- Hsieh LC, Lin HC, & Lee GS.** (2014). Aging of vestibular function evaluated using correlational vestibular autorotation test. *Clin Interv Aging.* 9, 1463–9.
- Huaman AG, & Sharpe JA.** (1983). Vertical saccades in senescence. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 34: 2588-95.
- Huang CC, Sugino K, ShimaY, et al.** (2013). Convergence of pontine and proprioceptive streams on to multimodal cerebellar granule cells. *Elife.* 26; 2:e00400.
- Hubel DH, & Wiesel TN.** (1972). Laminar and columnar distribution of geniculate-cortical fibers in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 146(4),421–50.
- Hubel DH, & Wiesel TN.** (1974). Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *J Comp Neurol.* 158(3), 267-93.

- Huttenlocher PR.** (1979). Synaptic density in human frontal cortex—developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 163, 195–205.
- Hyman L, & Neborsk, R.** (2002). Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 13, 171–5.
- Irving EL,** Steinbach MJ, Lillakas L, et al. (2006). Horizontal saccade dynamics across the human life span. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47, 2478-84.
- Ivanenko YP,** Grasso R, Israël I, et al. (1997). The contribution of otoliths and semicircular canals to the perception of two-dimensional passive whole-body motion in humans. *J Physiol.* 502 (Pt 1),223–33.
- Jabbarpoor Bonyadi MH,** Yaseri M, Bonyadi M, et al. (2017). Association of combined cigarette smoking and ARMS2/LOC387715 A69S polymorphisms with age-related macular degeneration: A meta-analysis. *Ophthalmic Genet.* 38(4), 308-13.
- Jackson GR,** Owsley C, & Curcio CA. (2002). Photoreceptor degeneration and dysfunction in aging and age-related maculopathy. *Ageing Res Rev.* 1(3), 381-396.
- Jager RD,** Mieler WF, & Miller JW. (2008). Age-related macular degeneration. *N Engl J Med Jun.* 358 (24) : 2606-17.
- Javal E.** (1879). Essai sur la physiologie de la lecture. *Annales d’Oculomotrie.* 82, 242-53.
- Judge JO,** King MB, Whipple R, et al. (1995). Dynamic balance in older persons: effects of reduced visual and proprioceptive input. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 50(5), M263–70.
- Kaas JH,** Krubitzer LA, Chino YM, et al. (1990). Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science.* 248(4952), 229-31.
- Kaas JH, & Lyon DC.** (2007). Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates. *Brain Res Rev.* 55(2): 285-96.
- Kaltenegger K,** Kuester S, Altpeter-Ott E, et al. (2019). Effects of home reading training on reading and quality of life in AMD- a randomized and controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 257(7),1499-512.
- Kanagasingam Y,** Bhuiyan A, Abramoff MD, et al. (2014). Progress on retinal image analysis for age related macularDegeneration. *Progress in Retinal and Eye Research.* 38, 20-42.
- Kaplan E, & Benardete E.** (2001). The dynamics of primate retinal ganglion cells. *Prog Brain Res.* 134, 17–34.
- Kaplan J,** Gerber S, Larget-Piet D, et al. (1993). A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet.* 5(3), 308-11.
- Katsarkas A,** Smith H,& Galiana H.(1994). Postural instability on one foot in patients with loss of unilateral peripheral vestibular function. *J Vestib Res.* 4(2), 153-60.
- Kawamura S, & Tachibanaki S.** (2008). Rod and cone photoreceptors: molecular basis of the difference in their physiology. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 150(4), 369-77.
- Kawasaki R,** Yasuda M, Song SJ, et al. (2010). The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 117(5), 921-27.

- Keane P, Patel P, Liakopoulos S, et al.** (2012). Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography. *Surv. Ophthalmol.* 57, 389e414.
- Kemper S, Crow A, & Kemtes K.** (2004). Eye-fixation patterns of high- and low-span young and older adults: down the garden path and back again. *Psychol Aging.* 19(1), 157-70.
- Kemper S, McDowd J, & Kramer A.** (2006). Eye movements of young and older adults while reading with distraction. *Psychol Aging.* 21(1),32-9.
- Kemper S, & Liu CJ.** (2007). Eye movements of young and older adults during reading. *Psychol Aging.* 22(1), 84-93.
- Kevany BM, & Palczewski K.** (2010). Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors. *Physiology (Bethesda).* 25 (1), 8-15.
- Kew RR, Ghebrehiwet B, & Janoff A.** (1985). Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modifying the third component of complement. *J Clin Invest.* 75, 1000–7.
- Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al.** (2006). Genetic Factors in AMDs. Smoking and age-related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol.* 90, 75–80.
- Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, et al.** (2016). Metaanalysis of real-world outcomes of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 36(8), 1418-31.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, et al.** (1997). The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 104, 7–21.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al.** (2002). Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology.* 109, 1767–79.
- Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al.** (2003). The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 110, 1273–80.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al.** (2005). Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 308, 385-9.
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al.** (2007). Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 114, 253–62.
- Klein R, Chou CF, Klein BE, et al.** (2011). Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol.* 129(1), 75-80.
- Klein R, Myers CE, Meuer SM, et al.** (2013). Risk alleles in CFH and ARMS2 and the long-term natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *JAMA Ophthalmol.* 131, 383–92.
- Kliegl R, Grabner E, Rolfs M, et al.** (2004). Length, frequency, and predictability effects of words on eye movements in reading. *European Journal of Cognitive Psychology.* 16(1-2), 262-84.
- Kocur I, & Resnikoff S.** (2002). Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol.* 86:716-22.

- Kodjikian L**, Souied EH, Mimoun G, et al. (2013). Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology*. 120(11), 2300-9.
- Köse CS**, Evika U, & Gençalioglu O. (2008). Automatic segmentation of age-related macular degeneration in retinal fundus images. *Comput Biol Med*. 38 (5), 611e 619.
- Kotecha A**, Richardson G, Chopra R, et al. (2012). Balance control in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53(12), 7795-801.
- Kotecha A**, Chopra R, Fahy RTA, et al. (2013). Dual tasking and balance in those with central and peripheral vision loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 54(8), 5408-15.
- Kovács E**, Tóth K, Dénes L, et al. (2012). Effects of exercise programs on balance in older women with age-related visual problems: a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr*. 55(2), 446-52.
- Krauzlis RJ**. (2003). Neuronal activity in the rostral Superior Colliculus related to the initiation of pursuit and saccadic eye movements. *The Journal of Neurosciences*. 23(10), 4333-44.
- Krishnan R**, Ratnadurai S, Subramania D, et al. (2010). A model of basal ganglia in saccade generation. In Diamantaras K, Duch W, & Iliadis LS, Eds. Artificial neural networks. 20th International conference of artificial neural networks, 1, 282-90.
- Lacourt M**, & Gustave Dit Duflo S. (1999). Les noyaux vestibulaires: premier relais vestibulaire ou centre pré-moteur et pré-perceptif d'intégration d'informations spatiales? In: Rencontres IPSEN en ORL. Paris, 89–101.
- Lacour M**, Bernard-Demanze L, & Dumitrescu M. (2008). Posture control, aging and attention resources: models and posture analysis methods. *Neurophysiol Clin/Clin Neurophysiol*. 38, 411-21.
- Lacroix E**, Deggouj N, & Edwards M. (2017). VSAD: A new battery for the evaluation of visuo-spatial abilities in deafness. 6th International Conference on Auditory Cortex, Banff, Canada.
- Lakkaraju A**, Finnemann SC, & Rodriguez-Boulan E. (2007). The lipofuscin fluorophore A2E perturbs cholesterol metabolism in retinal pigment epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104, 11026–31.
- Lamb TD**, & Pugh EN Jr. (2006). Phototransduction, dark adaptation, and rhodopsin regeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 47(12), 5137-52.
- Lambert NG**, Singha MK, ElShelmanic H, et al. (2016). Risk Factors and Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 54, 64–102.
- Lamoureux EL**, Chong E, Wang JJ, et al. (2008). Visual impairment, causes of vision loss, and falls: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 49(2), 528-33.
- Landolt E**. (1891). Nouvelles recherches sur la physiologie des mouvements des yeux. *Archives d'Ophtalmologie*. Paris, 11, 385-95.
- Laubrock J**, Kliegl R, & Engbert R. (2006). SWIFT explorations of age differences in eye movements during reading. *Neurosci Biobehav Rev*. 30(6), 872-84.
- Lê S**, Cardebat D, Boulanouar K, et al. (2002). Seeing, since childhood, without ventral stream: a behavioural study. *Brain*. 125(Pt 1), 58-74.

- Lê TT, & Kapoula Z.** (2006). Distance impairs postural stability only under binocular viewing. *Vision Res.* 46, 3586–93.
- Lee SS, Wood JM, & Black AA.** (2015). Blur, eye movements and performance on a driving visual recognition slide test. *Ophthalmic Physiol Opt.* 35(5):522-9.
- Legge GE, Ross JA, Isenberg LM, et al.** (1992). Psychophysics of reading. Clinical predictors of low-vision reading speed. *Investigative Ophthalmology and Vision Science.* 33(3), 677–87.
- Legood R, Scuffham P, & Cryer C.**(2002). Are we blind to injuries in the visually impaired? A review of the literature. *Inj Prev.* 8(2), 155-60.
- Leigh RJ, & Kennard C.** (2004). Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain.* 127 (3), 460-77.
- Leigh RJ, & Zee DS.** (2015). *The Neurology of Eye Movements* (5e ed). Oxford: Oxford University Press, 646.
- Leventhal AG, Rodieck RW, & Dreher B.** (1985). Central projections of cat retinal ganglion cells. *J Comp Neurol.* 237(2), 216-26.
- Leveziel N, Delcourt C, Zerbib J, et al.** (2009). Épidémiologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophthalmol.* 32(6), 440-51
- Lexel J.** (1995). Human aging, muscle mass and fiber type composition. *J Geronto A Biol Sci Med Sci.* 50 : 11-16 (special issues).
- Li S, Oliver-Mighten L, Li L, et al.** (2019). Adult age differences in effects of text spacing on eye movements during reading. *Front Psychol.* 9, 2700.
- Liew G, Joachim N, Mitchell P, et al.** (2016). Validating the AREDS simplified severity scale of age-related macular degeneration with 5- and 10-year incident data in a population-based sample. *Ophthalmology.* 123(9), 1874-8.
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al.** (2012). Age-related macular degeneration. *Lancet.* 379 (9827), 1728e1738.
- Lin YP, Huang TF, Hung SC, et al.** (2012). Rotator cuff tears in patients younger than 50 years of age. *Acta Orthop Belg.* 78(5), 592-6.
- Lions C, Bui-Quoc E, Seassau M, et al.** (2013). Binocular coordination of saccades during reading in strabismic children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54(1), 620-8.
- Lions C, Bui Quoc E, Wiener-Vacher S, et al.** (2014). Postural control in strabismic children: importance of proprioceptive information. *Front Physiol.* 5, 156.
- Liston MB, Bergmann JH, Keating N, et al.** (2014). Postural prioritization is differentially altered in healthy older compared to younger adults during visual and auditory coded spatial multitasking. *Gait Posture.* 39(1), 198-204.
- Little DM, Thulborn KR, & Szlyk JP.** (2008). An fMRI study of saccadic and smooth-pursuit eye movement control in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49(4), 1728-35.

- Liu T**, Cheung SH, Schuchard RA, et al. (2010). Incomplete cortical reorganization in macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51(12): 6826-34.
- Liu R**, Patel BN, & Kwon M. (2017). Age-related changes in crowding and reading speed. *Sci Rep.* 7(1), 8271.
- Liversedge SP**, Gilchrist ID, & Everling S. (2011). *The Oxford Handbook of eye movements.* Oxford: Oxford University Press.
- Livingstone MS, & Hubel DH.** (1987). Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *J Neurosci.* 7(11), 3416-68.
- Livingstone M, & Hubel D.** (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science.* 240(4853), 740-9.
- Livingstone M**, Rosen GD, Drislane FW, et al. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA.* 88(18), 7943 -7.
- Lobel E**, Kahane P, Leonards U, et al. (2001). Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation. *Journal of Neurosurgery.* 95(5), 804-15.
- Loprinzi PD**, Swenor BK, & Ramulu PY. (2015). Age-Related macular degeneration is associated with less physical activity among US adults: cross-sectional study. *PLoS ONE.* 10, e0125394.
- Lord SR**, Lloyd DG, & Li SK. (1996). Sensori-motor function, gait patterns and falls in community-dwelling women. *Age Ageing.* 25(4),292-9.
- Lord SR**, Dayhew J, & Howland A. (2002). Multifocal glasses impair edge-contrast sensitivity and depth perception and increase the risk of falls in older people. *Journal of the American Geriatrics Society.* 50(11),1760–6.
- Lott LA**, Schneck ME, Haegerström-Portnoy G, et al. (2001). Reading performance in older adults with good acuity. *Optom Vis Sci.* 78(5),316-24.
- Lord SR.** (2006). Visual risk factors for falls in older people. *Age Ageing.* 35-52: ii42-ii45.
- Ludwig CJH**, Gilchrist ID, & McSorley E. (2004). The influence of spatial frequency and contrast on saccade latencies. *Vision Research.* 44 (22), 2597-604.
- Luna B**, Strojwas MH, McCurtain BJ, et al. (1998). Dorsal Cortical Regions Subserving Visually Guided Saccades in Humans: An fMRI Study. *Cerebral Cortex.* 8 (1), 40-7.
- Lutty G**, Grunwald J, Majji AB, et al. (1999). Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 5, 35.
- Lynch JC, & McLaren JW.** (1989). Deficits of visual attention and saccadic eye movements after lesions of parietooccipital cortex in monkeys. *J Neurophysiol.* 61, 74–90.
- Lynch JC**, Graybiel AM, & Lobeck LJ. (1985). The differential projection of two cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. *J Comp Neurol.* 235,241–54.

- Madden DJ**, Turkington TG, Provenzale JM, et al. (1999). Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Human Brain Mapping*. 7, 115-35.
- Madden DJ**, Langley LK, Denny LL, et al. (2002). Adult Age Differences in Visual Word Identification: Functional Neuroanatomy by Positron Emission Tomography. *Brain Cognition*. 49(3), 297-321.
- Magnan J**, Freyss G, & Conraux C. (1997). Troubles de l'équilibre et vertiges. In: Société Française d'oto-rhino-aryngologie et pathologie cervico-faciale. Paris, 180, 243– 44 ; 279.
- Mahoney JR**, Oh-Park M, Ayers E, et al. (2017). Quantitative trunk sway and prediction of incident falls in older adults. *Gait Posture*. 58, 183-7.
- Maki B**, Holliday P, & Fernie G. (1990). Aging and postural control: a comparison of spontaneous and induced way balance tests. *Journal of the American Geriatrics Society*. 38(1), 1-9.
- Malach R**, Amir Y, Harel M, et al. (1993). Relationship between intrinsic connexions and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(22), 10469-73.
- Malavita MS**, Vidyasagar TR, & McKendrick AM. (2017). The Effect of Aging and Attention on Visual Crowding and Surround Suppression of Perceived Contrast Threshold. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 58, 860–7.
- Malpeli JG**, Lee D, & Baker FH. (1996). Laminar and retinotopic organization of the macaque lateral geniculate nucleus: magnocellular and parvocellular magnification functions. *J Comp Neurol*. 375(3), 363-77.
- Mandelcorn MS**, Podbielski DW, & Mandelcorn ED. (2013). Fixation stability as a goal in the treatment of macular disease. *Can J Ophthalmol*. 48(5), 364-7.
- Mantel I**, Ambresin A, Moetiteli L, et al. (2014). Complement factor B polymorphism and the phenotype of early age-related macular degeneration. *Ophthalmic genetics*. 35, 12–7.
- Marandi RZ**, Madeleine P, Omland Ø, et al. (2018). Eye movement characteristics reflected fatigue development in both young and elderly individuals. *Scientific Reports*. 8, 13148.
- Marieb EN**. (1993). Anatomie et physiologie humaine. ERPI. 249.
- Marigold DS**, & Patla AE. (2007). Visual information from the lower visual field is important for walking across multi-surface terrain. *Exp Brain Res*. 188, 23–31.
- Martin DF**, Maguire MG, Ying GS, et al. (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular, degeneration. *N Engl J Med*. 364, 1897-908.
- Martinez-Mir A**, Paloma E, Allikmets R, et al. (1998). Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt disease gene ABCR. *Nat Genet*. 18, 11–2.
- Martinez-Roda JA**, Vilaseca M, Ondategui JC, et al. (2016). Effects of aging on optical quality and visual function. *Clin Exp Optom*. 99(6), 518-25.
- Massion J**. (1992). Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog Neurobiol*. 38, 35–56.
- Massion J**. (1997). Cerveau et motricité: fonctions sensori-motrices. Presses Universitaires de France - PUF.

- Maugeri A**, Klevering BJ, Rohrschneider K, et al. (2000). Mutations in the ABCA4 (ABCR) gene are the major cause of autosomal recessive cone-rod dystrophy. *American journal of human genetics*. 67, 960–6.
- McCloud C, & Lake S.** (2015). Understanding the patient's lived experience of neovascular age-related macular degeneration: a qualitative study. *Eye*. 29(12), 1561-9.
- McClure E.** (1988). Visual fields. In: Edwards K, & Llewellyn R, Eds. *Optometry*. London: Butterworths.
- McConkie GW, & Rayner K.** (1975). The span of the effective stimulus during a fixation in reading. *Perception & Psychophysics*. 17(6), 578–86.
- McKelvie P**, Friling R, Davey K, et al. (1999). Changes as the result of ageing in extraocular muscles: a post-mortem study. *Aust N Z J Ophthalmol*. 27, 420–5.
- Meleth AD**, Wong WT, & Chew EY. (2011). Treatment for atrophic macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 22, 190e193.
- Meissirel C**, Wikler KC, Chalupa LM, et al. (1997). Early divergence of magnocellular and parvocellular functional subsystems in the embryonic primate visual system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 94(11), 5900-5905.
- Merle B.** (2012). Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge : approche épidémiologique du rôle des lipides. *Thèse de doctorat*.
- Merigan WH, & Maunsell JH.** (1993). How parallel are the primate visual pathways? *Annu Rev Neurosci*. 16, 369-402.
- Michely J**, Volz LJ, Hoffstaedter F, et al. (2018). Network connectivity of motor control in the ageing brain. *Neuroimage Clin*. 3(18), 443-55.
- Mitchell P**, Smith W, & Wang JJ. (1998). Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy - The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 105, 1359–63.
- Mittelstaedt H.** (1992). Somatic versus vestibular gravity reception in man. *Ann N Y Acad Sci*. 656, 124–39.
- Mittelstaedt H.** (1996). Somatic graviception. *Biol Psychol*. 42, 53–74.
- Miwa T**, Miwa Y, & Kanda K. (1995). Dynamic and static sensitivities of muscle spindle primary endings in aged rats to ramp stretch. *Neurosci Lett*. 201, 179-82.
- Miyazaki M**, Kiyohara Y, Yoshida A, et al. (2005). The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 46, 1907–10.
- Moraes R**, Lopes AG, & Barela JA. (2009). Monocular vision and increased distance reducing the effects of visual manipulation on body sway. *Neuroscience Letters*. 460(3), 209-13.
- Munoz DP, & Wurtz RH.** (1995). Saccadic related-activity in monkey superior colliculus I. Characteristics of burst and build-up cells. *Journal of Neurophysiology*. 73(6), 2313-33.
- Munoz DP, & Schal, JD.** (1997). Concurrent distribution of saccade initiation in the Frontal Eye Field and Superior Colliculus. In Hall WC, & Moschovakis A, Eds. *The Superior Colliculus*. New York: CRC Press, 55-82.
- Munoz DP**, Broughton JR, Goldring JE, et al. (1998). Age related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp Brain Res*. 121(4), 391–400.

- Murata N**, Miyamoto D, Togano T, et al. (2017). Evaluating Silent Reading Performance with an Eye Tracking System in Patients with Glaucoma. *PLoS One*. 17; 12(1):e0170230.
- Müri RM**, Iba-Zizen MT, Derosier C, et al. (1996). Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 60, 445-8.
- Murphy KSJ, & Foley-Fisher J.** (1989) Effect of a scotoma on eye movements during visual search. *Ophthalmic Physiol Opt*. 9,317–21.
- Najjar RP**, Sharma S, Drouet M, et al. (2017). Disrupted eye movements in preperimetric primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 58, 2430–7.
- Nambu A**, Tokuno H, & Takada M. (2002). Functional significance of the cortico/subthalamo/pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*. 43, 111–7.
- Nashner LM.** (1976). Adapting reflexes controlling the human posture. *Exp Brain Res*. 26, 59-72.
- Nashner LM.** (1979). Organization and programming of motor activity during posture control. *Prog Brain Res*. 50, 177-84.
- National Center for injury prevention and control.** (2016). State injury indicators report: Instructions for Preparing 2016 data.
- Nelles G**, de Greiff A, Pscherer A, et al. (2009). Age-related differences of saccade induced cortical activation. *Neurosci Lett*. 458(1):15-8.
- Nevitt MC**, Cummings SR, Kidd S, & Black D. (1989). Risk factors for recurrent nonsyncopal falls : a prospective study. *J. Am. Med. Asso*. 261, 2663-8.
- New South Wales Health Department.** (1994). The epidemiology of falls in older in NSW. Sydney, Australia: New South Wales Health Department.
- Ng EW,& Adamis AP.** (2005). Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 40, 352–68.
- Nguyen NX**, Weismann M, & Trauzettel-Klosinski S. (2009). Improvement of reading speed after providing of low vision aids in patients with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 87(8), 849-53.
- Normann R**, & Guillery S. (2002). Anatomy and Physiology of Retina. In Hung GK, & Ciuffreda KJ, Eds. *Models of the Visual System*. New York: Kluwer Academic, 109-46.
- Nyström M, & Holmqvist K.** (2010). An adaptive algorithm for fixation, saccade, and glissade detection in eyetracking data. *Behav Res Methods*. 42(1), 188-204.
- O'Connor DH**, Fukui MM, Pinsk MA, et al. (2002). Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci*. 5(11), 1203-9.
- Ohtsuka K, & Noda H.** (1995). Discharge properties of Purkinje cells in the oculomotor vermis during visually guided saccades in the macaque monkey. *J Neurophysiol*. 74, 1828–40.
- O'Regan K, & Lévy-Schoen A.** (1978). Eye movements during reading. *Année Psychol*. 78 : 457-92.
- O'Regan JK.** (1990). Eye movements and reading. In Kowler E, ed. *Reviews of Oculomotor Research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 395-453.

- Osoba MY**, Rao AK, Agrawal SK, et al. (1990). Balance and gait in the elderly: A contemporary review. *J Vestib Res.* 1(2),129-38.
- Osterberg G.** (1935). Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmologica.* 6, 1–102.
- Ouchi Y**, Okada H, Yoshikawa E, et al. (1999). Brain activation during maintenance of standing postures in humans. *Brain.* 122, 329-38.
- Owen CG**, Jarrar Z, Wormald R, et al. (2012). The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol.* 96, 752–6.
- Owsley C.** (2011). Aging and Vision. *Vision Research.* 51(13), 1610–22.
- Paillard J.** (1971). Les déterminants moteurs de l'organisation de l'espace. *Cah Psychol*, 14(4), 261-316.
- Paillard J.** (1976). Tonus, posture et mouvement. *Traité de physiologie* (3e ed). Paris: Flammarion.
- Palmer SE.** (1999). Vision science photons to phenomenology. Cambridge : MIT Press, Mass.
- Palmer S**, Logan D, Nabili S, et al. (2010). Effective rehabilitation of reading by training in the technique of eccentric viewing of a 4-year programme of service delivery. *Br J Ophthalmol.* 94(4), 497-7.
- Panzer VP**, Bandinelli S, & Hallett M. (1995). Biomechanical assessment of quiet standing and changes associated with aging. *Arch Phys Med Rehabil.* 76(2), 151–7.
- Park RY**, Kee HS, Kang JH, et al. (2011). Effect of Dominant Versus Non-dominant Vision in Postural Control. *Ann Rehabil Med.* 35(3), 427-31.
- Patino CM**, McKean-Cowdin R, Azen SP, et al. (2010). Central and peripheral visual impairment and the risk of falls and falls with injury. *Ophthalmology.* 117, 199–206. e191.
- Paulus WM**, Straube A, & Brandt T. (1984). Visual stabilization of posture. Physiological stimulus characteristics and clinical aspects. *Brain J Neurol.* 107 (Pt4), 1143-63.
- Péchereau .** (2018). Strabologie : approche diagnostique et thérapeutique (3e ed). Chapitre 3 : Bases physiologiques de l'oculomotricité. Paris : Elsevier-Masson, 15-21.
- Pellechia GL.** (2003). Postural sway increases with attentional demands of concurrent cognitive task. *Gait Posture.* 18(1), 29-34.
- Pellijeff A**, Bonilha L, Morgan PS, et al. (2006). Parietal updating of limb posture: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia.* 44, 2685–90.
- Peli E**, Goldstein RB, Young GM, et al. (1991). Image enhancement for the visually impaired. Simulations and experimental results. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 32(8), 2337–50. 34.
- Perrin Fievez F**, Lions C, & Bucci MP. (2018). Preliminary Study: Impact of Strabismus and Surgery on Eye Movements When Children are Reading. *Strabismus.* 26(2), 96-104.
- Perry VH, & Cowey A.** (1984). Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience.* 12(4), 1125-37.

- Perry SD, McIlroy WE, & Maki BE.** (2000). The role of plantar cutaneous mechanoreceptors in the control of compensatory stepping reactions evoked by unpredictable, multi-directional perturbation. *Brain Res.* 877(2), 401-6.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Penet C, et al.** (1987). Latencies of visually guided saccades in unilateral hemispheric cerebral lesions. *Ann Neurol.* 21, 138-48.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, et al.** (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain.* 114(3), 1473-95.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, et al.** (1995). Cortical control of saccades. *Annals of Neurology.* 37(5), 557-67.
- Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, et al.** (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain.* 126, 1460-73.
- Pierrot-Deseilligny C, Milea D, & Müri RM.** (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology.* 17(1), 17-25.
- Piirtola M, & P Era.** (2006). Force platform measurements as predictors of falls among older people a review. *Gerontology.* 52, 1-16.
- Pijnacker J, Verstraten P, van Damme W, et al.** (2011). Rehabilitation of reading in older individuals with macular degeneration: a review of effective training programs. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 18(6), 708.
- Plank T, Frolo J, Brandl-Rühle S, et al.** (2011). Gray matter alterations in visual cortex of patients with loss of central vision due to hereditary retinal dystrophies. *Neuroimage.* 56(3), 1556-65.
- Prasertsakul T, Kaimuk P, Chinjenpradit W, et al.** (2018). The effect of virtual reality training on motor learning and postural control in healthy adults: a randomized preliminary study. *BioMed Eng OnLine.* 17, 124.
- Provost JS, Brambati SM, Chapleau M, et al.** (2016). The effect of aging on the brain network for exception word reading. *Cortex.* 84, 90-100.
- Pons M, & Marin-Castano ME.** (2011). Nicotine increases the VEGF/PEDF ratio in retinal pigment epithelium: a possible mechanism for CNV in passive smokers with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52, 3842-53.
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, et al.** (2004). *Neurosciences* (3e ed). De Boeck et Larcier, Eds. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc.
- Pyykko I, Aalto H, & Ylikoski J.** (1989). Does impulse noise induce vestibular disturbances? *Acta Otolaryngol Suppl.* 468, 211-6.
- Qiu F, Cole MH, Davids KW, et al.** (2012). Enhanced somatosensory information decreases postural sway in older people. *Gait&Posture.* 35(4), 630- 5.
- Rachel R, & Reese B.** (2009). Optic nerve, optic chiasm, and optic tracts. In: Squire LR, ed. *Encyclopedia of Neuroscience.* Oxford: Academia Press, 249-54.
- Radvay X, Duhoux S, Koenig-Supiot F, et al.** (2007). Balance training and visual rehabilitation of age-related macular degeneration patients. *J Vestib Res.* 17(4), 183-93.

- Raemaekers M**, Vink M, van den Heuvel MP, et al. (2006). Effects of aging on BOLD fMRI during prosaccades and antisaccades. *J Cogn Neurosci*. 18(4), 594-603.
- Raftery J**, Clegg A, Jones J, et al. (2007). Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol*. 91(9), 1244-6.
- Ramanoël S**, Chokron S, Hera R, et al. (2018). Age-related macular degeneration changes the processing of visual scenes in the brain. *Visual Neuroscience*. 35, E006.
- Ramírez Estudillo JA**, León Higuera MI, Rojas Juárez S, et al. (2017). Visual rehabilitation via microperimetry in patients with geographic atrophy: a pilot study. *Int J Retina Vitreous*. 3, 21.
- Rapantzikos K**, Zervakis M, & Balas K. (2003). Detection and segmentation of drusen deposits on human retina: potential in the diagnosis of age-related macular degeneration. *Med. Image Anal*. 7 (1), 95e108.
- Rayner K**, Reichle ED, Stroud MJ, et al. (2006). The effect of word frequency, word predictability, and font difficulty on the eye movements of young and older readers. *Psychology and Aging*. 21, 448–65.
- Rayner K**, Castelhana MS, & Yang J. (2009). Eye movements and the perceptual span in older and younger readers. *Psychology and Aging*. 24, 755–60.
- Reilly JL**, Harris MSH, Keshavan MS, et al. (2005). Abnormalities in Visually Guided Saccades Suggest Corticofugal Dysregulation in Never-Treated Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 57, 145–54.
- Rein DB**, Wittenborn JS, Zhang X, et al. (2009). Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol*. 127, 533–40.
- Ricci R**, Salatino A, Garbarini F, et al. (2016). Effects of attentional and cognitive variables on unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia*. 92, 158-66.
- Riss-Jayle M**, Giorgi R, & Barthes A. (2008). Setting the preferential retinal locus. Part 1. Analysis of the rehabilitation results as a function of positioning. *J Fr Ophtalmol*. 31(3), 249-55.
- Riva D**, Mamo C, Fani M, et al. (2013). Single stance stability and proprioceptive control in older adults living at home: gender and age differences. *J Aging Res*. 561695.
- Rizzolatti G**, Riggio L, Dascola I, et al. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia*. 25(1A), 31–40.
- Roda J**, Vilaseca M, Ondategui JC, et al. (2016). Effects of aging on optical quality and visual function. *Clinical and Experimental Optometry*. 99(6), 518-25.
- Rodieck RW**, Binmoeller KF, & Dineen J. (1985). Parasol and midget ganglion cells of the human retina. *J Comp Neurol*. 233(1), 115-32.
- Rodriguez de Cordoba S**, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, et al. (2004). The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol*. 41, 355–67.
- Roll JP**, & Roll R. (1987b). Kinaesthetic and motor effects of extraocular muscle vibration in man. In: Eye movement: from physiology to cognition. Noth-holland: Elsevier science publishers BV, 57–68.
- Roll JP**, & Roll R. (1988). From eye to foot: a proprioceptive chain involved in postural control. In: Posture and Gait: Development, Adaptation, and Modulation Proceeding of the 9th International Symposium on Postural and Gait Research. Marseille, 155–64.

- Rolle T**, Dallorto L, Cafasso R, et al. (2019). Reading Ability in Primary Open-angle Glaucoma: Evaluation with Radner Reading Charts. *Optom Vis Sci.* 96(1), 55-61.
- Rosengarth K**, Keck I, Brandl-Rühle S, et al. (2013). Functional and structural brain modifications induced by oculomotor training in patients with age-related macular degeneration. *Front Psychol.* 4, 428.
- Rosenhall U, & Rubin W.** (1975). Degenerative changes in the human vestibular sensory epithelia. *Acta Otolaryngol.* 79(1-2), 67-80.
- Rovner BW**, Casten RJ, Leiby BE, et al. (2009). Activity loss is associated with cognitive decline in age-related macular degeneration. *Alzheimers Dement.* 5, 12–7.
- Rozet JM**, Gerber S, Ducroq D, et al. (2005). Hereditary macular dystrophies. *J Fr Ophtalmol.* 28(1), 1131-24.
- Rush MC**, Panek PE, & Russell JE. (1987). Cautiousness and visual selective attention performance among older adults. *The Journal of Genetic Psychology.* 148(2), 225-35.
- Sadda SV**, Tuomi LL, Ding B, et al. (2018). Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 125, 878-86.
- Salvi SM**, Akhtar S, & Currie Z. (2006). Ageing changes in the eye. *Postgrad Med J.* 82(971), 581–7.
- Sbeh ZB**, Cohen LD, Mimoun G, et al. (2001). A new approach of geodesic reconstruction for drusen segmentation in eye fundus images. *IEEE Trans Med Imaging.* 20, 1321e1333.
- Schall JD**, Morel A, & Kaas JH. (1993). Topography of supplementary eye field afferents to frontal eye field in macaque: implications for mapping between saccade coordinate systems. *Vis Neurosci.* 10, 385–93.
- Schättin A**, Arner R, Gennaro F, et al. (2016). Adaptations of Prefrontal Brain Activity, Executive Functions, and Gait in Healthy Elderly Following Exergame and Balance Training: A Randomized-Controlled Study. *Front Aging Neurosci.* 8, 278.
- Schick T**, Ersoy L, Lechanteur YT, et al. (2016). History of Sunlight Exposure Is a Risk Factor for Age-Related Macular Degeneration. *Retina Retina.* 36, 787–90.
- Schmidt-Erfurth U**, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. (2013). Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 121(1), 193-201.
- Schmidt-Erfurth U, & Waldstein SM.** (2016). A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 50, 1-24.
- Schmitz-Valckenberg S**, Holz FG, Bird AC, et al. (2008). Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina.* 28(3), 385e409.
- Schmitz-Valckenberg S**, Fleckenstein M, Scholl HPN, et al. (2009). Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 54, 96e117.
- Schneider RM**, Thurtell MJ, Eisele S, et al. (2013). Neurological Basis for Eye Movements of the Blind. *PLoS ONE.* 8(2), e56556.
- Scholl H**, Peto T, Dandekar S, et al. (2003). Inter- and intra-observer variability in grading lesions of age-related maculopathy and macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 241, 39e47.

- Seassau M, & Bucci MP.**(2013). Reading and visual search: a developmental study in normal children. *PLoS One*. 8(7), e70261.
- Segev-Jacobovski O,** Herman T, Yogev-Seligmann G, et al. (2011). The interplay between gait, falls and cognition: can cognitive therapy reduce fall risk? *ExpertRev Neurother*. 11,1057–75.
- Segraves MA, & Park K.** (1993). The relationship of monkey Frontal Eye Field activity in saccade dynamics. *Journal of Neurophysiology*. 69(6), 1880-9.
- Segraves MA.** (1992). Activity of monkey frontal eye field neurons projecting to oculomotor regions of the pons. *J Neurophysiol*. 68, 1967–85.
- Seiple W,** Szlyk JP, McLahon T, et al. (2005). Eye-movement training for reading in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 46(8), 2886-96.
- Seiple W,** Grant P, & Szlyk JP. (2011). Reading Rehabilitation of Individuals with AMD: Relative Effectiveness of Training Approaches. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52, 2938–44.
- Seiple W,** Rosen RB, & Garcia PM. (2013). Abnormal fixation in individuals with age-related macular degeneration when viewing an image of a face. *Optom Vis Sci*. 90(1), 45-56.
- Seiple W,** Overbury O, Rosenthal B, et al. (2018). Effects of Lighting on Reading Speed as a Function of Letter Size. *Am J Occup Ther*. 72(2),7202345020p1-7202345020p7.
- Senger C,** da Silva MJL, De Moraes CG, et al. (2019). Spatial correlation between localized decreases in exploratory visual search performance and areas of glaucomatous visual field loss. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 257(1), 153-60.
- Sengupta S,** van Landingham SW, Solomon SD, et al. (2014). Driving habits in older patients with central vision loss. *Ophthalmology*. 121(3): 727–32.
- Serrador JM,** Lipsitz LA, Gopalakrishnan GS, et al. (2009). Loss of otolith function with age is associated with increased postural sway measures. *Neurosci Lett*. 465, 10-5.
- Shahid H,** Khan JC, Cipriani V, et al. (2012). Genetic Factors in AMD/SG. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol*. 96, 427–31.
- Sherman SM, & Guillery RW.** (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *J. Neurophysiol*.76(3), 1367iol.ni
- Shook BL,** Schlag-Rey M, & Schlag J. (1990). Primate supplementary eye field: I. Comparative aspects of mesencephalic and pontine connections. *J Comp Neurol*. 301, 618–42.
- Shumway-Cook A,** Woollacott M, Kerns KA, et al. (1997a). The effects of two types of cognitive tasks on postural stability in older adults with and without a history of falls. *The journals of gerontology. Series A, biological sciences and medical sciences*. 52(4), 232-40.
- Shumway-Cook A,** Baldwin M, Polissar NL, et al. (1997b). Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults. *Physical Therapy*. 77(8), 812-9.
- Shumway-Cook A, & Woollacott M.** (2000). Attentional demands and postural control: the effect of sensory context. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 55(1), M10-6.

- Shumway-Cook A**, Taylor CS, Matsuda PN, et al. (2013) Expanding the scoring system for the Dynamic Gait Index. *Phys Ther.* 93(11), 1493-506.
- Slobounov S**, Wu T, & Hallett M. (2006). Neural basis subserving the detection of postural instability: an fMRI study. *Motor Control.* 10, 69–89.
- Silsupadol P**, Siu KC, Shumway-Cook A, et al. (2006). Training of balance under single- and dual-task conditions in older adults with balance impairment. *Phys Ther.* 86(2), 269-81.
- Smith W, & Mitchell P.**(1998). Family history and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 26(3), 203-6.
- Smith RT**, Nagasaki T, Sparrow JR, et al. (2003). A method of drusen measurement based on the geometry of fundus reflectance. *Biomed Eng Online.* 2 (10), 1e13.
- Smith W**, Mitchell P, & Leeder SR. (1996). Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 114, 1518–23.
- Smith ND**, Crabb DP, & Garway-Heath DF. (2011). An exploratory study of visual search performance in glaucoma. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 31(3),225-32.
- Snowden R**, Thompson P & Troscianko T. (2012). Basic vision, an introduction to visual perception (revised Edition). Oxford.
- Solan HA**, Feldman J, & Tujak L. (1995). Developing visual and reading efficiency in older adults. *Optom Vis Sci.* 72(2), 139-45.
- Solberg Y**, Rosner M, & Belkin M. (1998). The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Survey of ophthalmology.* 42, 535–47.
- Solomon SG, & Lennie P.** (2007). The machinery of colour vision. *Nat Rev Neurosci.* 8(4), 276-86.
- Sparks DL.** (1978). Functional properties of neurons in the monkey superior colliculus: coupling of neuronal activity and saccade onset. *Brain Res.* 156(1), 1–16.
- Sparrow JR**, Parish CA, Hashimoto M, et al. (1999). A2E, a lipofuscin fluorophore, in human retinal pigmented epithelial cells in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 40, 2988–95.
- Sperduto RD, & Hiller R.** (1986). Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol.* 104, 216–9.
- Sprague JM.** (1975). Mammalian tectum: intrinsic organization, afferent inputs, and integrative mechanisms. Anatomical substrate. *Neurosci Res Program Bull.* 13(2), 204–13.
- Stanton GB**, Goldberg ME, & Bruce CJ. (1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey: I. Subcortical pathways and topography of striatal and thalamic terminal fields. *J Comp Neurol.* 271, 473–92.
- Stein BE**, Stanford TR, & Rowland BA. (2009). The neural basis of multisensory integration in the midbrain: its organization and maturation. *Hear Res.* 258(1-2), 4-15.
- Steinberg RH.** (1985). Interactions between the retinal pigment epithelium and the neural retina. *Doc Ophthalmol.* 60(4), 327-46.

- Sterling P**, Freed MA, & Smith RG. (1988). Architecture of Rod and Cone Circuits to the On-beta Ganglion Cell. *J Neurosci.* 8(2), 623-42.
- Stine-Morrow EA**, Noh SR, & Shake MC. (2010). Age differences in the effects of conceptual integration training on resource allocation in sentence processing. *Q J Exp Psychol (Hove).* 63(7),1430-55.
- Stockman A, & Sharpe LT.** (2006). Into the twilight zone - the complexities of mesopic vision and luminous efficiency. *Ophthalmic Physiol Opt.* 26(3), 225-39.
- Strauss O.** (2005). The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 85(3), 845-81.
- Strenk SA**, Semmlow JL, Strenk LM, et al. (1999). Age-related changes in human ciliary muscle and lens: a magnetic resonance imaging study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 40, 1162–9.
- Suner IJ**, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, et al. (2004). Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 45, 311–7.
- Swenor BK**, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. (2015). Visual impairment and incident mobility limitations: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 63(1), 46-54
- Szabo SM**, Janssen PA, Khan K, et al. (2008). Older women with age-related macular degeneration have a greater risk of falls: a physiological profile assessment study. *J Am Geriatr Soc.* 56, 800–7.
- Talks JS**, Lotery AJ, Ghanchi F, et al.(2016). First-year visual acuity outcomes of providing aflibercept according to the VIEW study protocol for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.*123(2), 337-43.
- Tarita-Nistor L**, Brent MH, Steinbach MJ, et al. (2011). Fixation stability during binocular viewing in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52(3),1887-93.
- Tarita-Nistor L**, Lam D, Brent MH, et al. (2013). Courier: a better font for reading with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 48(1),56-62.
- Taylor HR**, West S, Munoz B, et al. (1992). The Long-Term Effects of Visible-Light On The Eye. *Arch Ophthalmol.* 110, 99–104.
- Taylor DJ**, Smith ND, & Crabb DP. (2017). Searching for Objects in Everyday Scenes: Measuring Performance in People With Dry Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 58(3), 1887-92.
- Tehovnik EJ**, Sommer MA, Chou IH, et al. (2000). Eye fields in the frontal lobes of primates. *Brain Research Reviews.* 32(2-3), 413–48.
- Thakkestian A**, McEvoy M, Chakravarthy U et al. (2012). The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 176(5), 361-72.
- The Eye Disease Case-Control Study Group.** (1992).Risk Factors for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 110, 1701–8.
- Thibaut M**, Delerue C, Boucart M, et al. (2015) Visual exploration of objects and scenes in patients with age-related macular degeneration. *Journal Français d’Ophtalmologie.* 39, 82–9.

- Thibaut M**, Delerue C, Boucart M, et al. (2016). Visual exploration of objects and scenes in patients with age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol.* 39(1), 82-9.
- Thornton J**, Edwards R, Mitchell P, et al. (2005). Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond).* 19, 935–44.
- Thoumie P, & Do MC.** (1996). Changes in motor activity and biomechanics during balance recovery following cutaneous and muscular deafferentation. *Exp Brain Res.* 110(2), 289-97.
- Timmis MA**, Scarfe AC, & Pardhan S. (2016). How does the extent of central visual field loss affect adaptive gait? *Gait Posture.* 44, 55–60.
- Tinetti ME**, Speechley M, & Ginter SF. (1988). Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 319, 1701–7.
- Tomany SC**, Klein R, & Klein BE. (2003). The relationship between iris color, hair color, and skin sun sensitivity and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 110, 1526–33.
- Tomi A, & Marin I.** (2014). Angiofluorographic aspects in age-related macular degeneration. *J Med Life.* 7(Spec Iss 4), 4–17.
- Troost BT**, Weber RB, & Daroff RB. (1974). Hypometric saccades. *Am J Ophthalmol.* 78, 1002–5.
- Uchiyama M, & Demura S.** (2008). Low visual acuity is associated with the decrease in postural sway. *Tohoku J Exp Med.* 216, 277–85.
- Ungerleider LG, & Desimone R.** (1986). Cortical connexions of visual area MT in the macaque. *J Comp Neurol.* 248(2), 190-222.
- Vaes N**, Lafosse C, Nys G, et al. (2015). Capturing peripersonal spatial neglect: an electronic method to quantify visuospatial processes. *Behav Res Methods.* 47(1), 27-44.
- Vale A**, Scally A, Buckley JG, et al. (2008). The effects of monocular refractive blur on gait parameters when negotiating a raised surface. *Ophthalmic Physiol Opt.* 28(2), 135-42.
- van Asten F**, Michels CTJ, Hoyng CB, et al. (2018). The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration: A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS ONE.* 13(5), e0197670.
- Vanderbeek BL**, Zacks DN, Talwar N, et al. (2011). Racial differences in age-related macular degeneration rates in the United States: a longitudinal analysis of a managed care network. *Am J Ophthalmol.* 152(2), 273-82.e3.
- Van Gelder P**, Lebedev S, & Tsui WH. (1997). Peak velocities of visually and nonvisually guided saccades in smooth-pursuit and saccadic tasks. *Exp Brain Res.* 116, 201–15.
- van Landingham SW**, Massof RW, Chan E, et al. (2014). Fear of falling in age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol.* 14, 10.
- VanNewkirk MR**, Nanjan MB, Wang JJ, et al. (2000). The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology.* 107(8), 1593-600.

- Von Hanno T**, Lade AC, Mathiesen EB, et al. (2017). Macular thickness in healthy eyes of adults and relation to sex, age and refraction : the Tromsø Eye Study (2007-2008). *Acta Ophthalmol.* 95(3):262-9.
- Vingerling JR**, Dielemans I, Hofman A, et al. (1995a). The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 102, 205–10.
- Vingerling JR**, Klaver CC, Hofman A, et al. (1995b). Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev.* 17, 347–60.
- Voogd J, & Barmack NH.** (2006). Oculomotor cerebellum. In Büttner-Ennever JA (ed). *Neuroanatomy of the Oculomotor System.* Prog Brain Res. 151, 231–68.
- Vuillerme N**, Chenu O, Pinsault N, et al. (2008). Can a plantar pressure-based tongue-placed electrotactile biofeedback improve postural control under altered vestibular and neck proprioceptive conditions? *Neuroscience.* 155(1), 291-6.
- Wandell BA**, Dumoulin SO, & Brewer AA. (2007). Visual field maps in human cortex. *Neuron.* 56(2), 366-83.
- Wang JJ**, Rochtchina E, Lee AJ, et al. (2007). Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 114, 92–8.
- Wang JJ**, Ross RJ, Tuo T, et al. (2008). The LOC387715 polymorphism, inflammatory markers, smoking, and age-related macular degeneration. A population-based case-control study. *Ophthalmology.* 115(4), 693-9.
- Wang JJ**, Rochtchina E, Smith W, et al. (2009). Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption, and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am J Epidemiol.* 169(5), 633-41.
- Wang Y**, Soetikno B, Furst J, et al. (2019) Drusen diagnosis comparison between hyperspectral and color retinal images. *Biomed Opt Express.* 10(2), 914–31.
- Warrington KL**, McGowan VA, Paterson KB, et al. (2018). Effects of aging, word frequency, and text stimulus quality on reading across the adult lifespan: Evidence from eye movements. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 44(11), 1714-29.
- Waters DL**, Baumgartner RN, & Garry PJ. (2000). Sarcopenia : current perspectives. *J Nutr Health Aging.* 4,133-9.
- Weinreb RN**, Aung T, & Medeiros FA. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 311(18), 1901-11.
- Wecker T**, Grundel B, Reichl S, et al. (2019). AntiVEGF injection frequency correlated with visual acuity outcomes in pro re nata neovascular AMD treatment. *Sci Rep.* 9(1), 3301.
- Williams D, & Argáez C.** (2019). Acute, Sustained, Intraocular Pressure increases following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Retinal Conditions: A Review of Clinical Evidence and Guidelines . Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Rapid Response Reports.
- Wimmers S**, Karl MO, & Strauss O. (2007). Ion channels in the RPE. *Prog Retin Eye Res.* 26 (3), 263-301.
- Winter DA.** (1995). Human balance and posture control during standing and walking. *Gait posture.* 3;4, 193–214.

- Winter DA**, Prince F, & Patla A. (1997). Validity of the inverted pendulum model of balance in quiet standing. *Gait posture*. 5;2, 153–4.
- Winter DA**, Patla AE, Rietdyk S, et al. (2001). Ankle muscle stiffness in the control of balance during quiet standing. *Journal of neurophysiology*. 85(6), 2630-3.
- Woo SJ**, Ahn J, Morrison MA, et al. (2015). Analysis of Genetic and Environmental Risk Factors and Their Interactions in Korean Patients with Age-Related Macular Degeneration. *PloS One*. 10,e0132771.
- Wood JM**, Lacherez PF, Black AA, et al. (2009). Postural stability and gait among older adults with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 50(1), 482-7.
- Wood JM**, Lacherez P, Black AA, et al. (2011). Risk of falls, injurious falls, and other injuries resulting from visual impairment among older adults with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52, 5088–92.
- Woollacott M, & Shumway-Cook A.** (2002). Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture*. 16(1),1-14
- Wong TY**, Chakravarthy U, Klein R, et al. (2008). The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 115(1), 116-26.
- Wong TY.** (2009). Age-related macular degeneration and cardiovascular disease in the era of Anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol*. 148 (3), 327e329.
- Wong WL**, Su X, Li X, et al. (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2(2), e106-e116.
- Wu L**, Tao Q, Chen W, et al. (2013). Association between polymorphisms of complement pathway genes and age-related macular degeneration in a Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 54, 170–4
- Wu KT, & Lee GS.**(2015). Influences of monocular and binocular vision on postural stability. *J Vestib Res*. 25(1), 15-21.
- Wurtz RH, & Goldberg ME.** (1971). Superior colliculus cell responses related to eye movements in awake monkeys. *Science*. 171(3966), 82-4.
- Wurtz RH**, Joiner WM, & Berman RA. (2011). Neuronal mechanisms for visual stability: progress and problems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 366(1564), 492-503.
- Yan FF**, Hou F, Lu ZL, et al. (2017). Efficient Characterization and Classification of Contrast Sensitivity Functions in Aging. *Sci Rep*. 7(1), 5045.
- Yang Z**, Camp NJ, Sun H, et al. (2006). A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*. 314, 992–3.
- Yelnik A.** (2011). Readaptation or rehabilitation, using the right words in PRM. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 54S. e281–e283.
- Yi K**, Mujat M, Park BH, et al. (2009). Spectral domain optical coherence tomography for quantitative evaluation of drusen and associated structural changes in non-neovascular age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol*. 93, 176e181.

Young RW. (1971). The renewal of rod and cone outer segments in the rhesus monkey. *J Cell Biol.* 49(2), 303-18.

Zeeh C, Mustari MJ, Hess BJM, et al. (2015). Transmitter inputs to different motoneuron subgroups in the oculomotor and trochlear nucleus in monkey. *Frontiers in Neuroanatomy.* 9(95), 1-19.

Zhao R, Camino A, Wang J, et al. (2017). Automated drusen detection in dry age-related macular degeneration by multiple-depth, en face optical coherence tomography. *Biomed. Opt. Express.* 8(11), 5049–64.

Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, et al. (2010). Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (Reticular pseudodrusen) in age related macular degeneration. *Ophthalmology.* 119, 1775e1781.

Titre : Contrôle postural et mouvements oculaires chez le sujet atteint de DMLA: du déficit fonctionnel à la rééducation visuo-posturale, oculomotrice et visuo-attentionnelle.

Mots-clefs : DMLA ; Contrôle postural ; Saccades visuellement guidées ; Lecture ; Processus visuo-attentionnel ; Rééducation ; Sujet âgé ; Vieillesse.

Résumé : La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) affecte actuellement plus d'un million de malades en France et concernera 288 millions de personnes dans le monde en 2040. Cette pathologie du sujet âgé est à l'origine d'un handicap fonctionnel majeur, source de perte d'autonomie et de dépendance. Malgré une forte prévalence, les performances posturales et oculomotrices des sujets atteints de DMLA restent peu étudiées et beaucoup d'interrogations sont à ce jour sans réponse. Ce projet de recherche comporte deux parties pour lesquelles nous avons utilisé différents dispositifs : les plateformes de force TechnoConcept® et Framiral®, le Mobile eyeBRAIN tracker EBT2®, et la tablette connectée Metrisquare®. Dans un premier temps, nous avons examiné l'impact de la DMLA unilatérale *versus* bilatérale sur le contrôle postural en comparaison avec des sujets sains âgés (Etude I), pour permettre de mettre en évidence le bénéfice de la rééducation posturale chez cette population de malades

(Etudes II et III). Dans un second temps, nous avons étudié l'oculomotricité des sujets atteints de DMLA à travers leurs performances de saccades visuellement guidées et de lecture, afin de réduire ces mêmes performances via des exercices oculomoteurs et visuo-attentionnels (Etudes IV, V et VI). En objectivant les mouvements oculaires ainsi que le déplacement du centre de pression chez les sujets atteints de DMLA uni- et bilatérale, en comparaison avec des sujets sains du même âge, nous avons cherché à confirmer notre hypothèse : le déficit visuel des sujets atteints de DMLA, à l'origine d'une malvoyance, entraîne la mise en place de mécanismes adaptatifs qui, grâce à une rééducation adaptée, permettent de réduire les restrictions fonctionnelles posturales et oculomotrices. *In fine*, ces travaux apportent des solutions pour mieux prévenir et réduire ces déficits fonctionnels, grâce à des outils innovants qui permettront d'optimiser la prise en charge.

Title: Postural control and eye movements in AMD subject: from functional deficit to visuo-postural, oculomotor and visuo-attentional training.

Keywords: AMD; Postural control; Visually guided saccades; Reading; Visuo-attentional process; Training; Elderly; Aging.

Abstract: Nowadays, age-related macular degeneration (AMD) affects more than one million of people in France and will concern 288 million of people in the world in 2040. This pathology impacts elderly and generates a serious functional disability which causes autonomy loss and dependence. Despite the high prevalence, the postural and oculomotor performances of AMD subjects are little studied and there are still a lot of questions without answers. This research project is composed by two parts and used different experimental techniques: TechnoConcept® and Framiral® force platforms, Mobile eyeBRAIN tracker EBT2®, and Metrisquare® digital tablet. Firstly, we examined the impact of unilateral *versus* bilateral AMD in postural control, compared with healthy elderly (Study I), in order to evidence the benefits of postural training in these groups (Studies II

and III). Secondly, we studied the oculomotor pattern in AMD subjects during visually guided saccades and reading tasks, to improve their performance with oculomotor and visuo-attentional exercises (Studies IV, V and VI). By objectifying eye movements as well as the displacement of center of pressure in unilateral and bilateral AMD subjects, compared with healthy age-matched controls, we want to confirm our hypothesis: the visual impairment of AMD subjects, which causes low vision, leads to the implementation of adaptive mechanisms that, through appropriate training, reduce postural and oculomotor functional restrictions. *In fine*, this research provides specialists with solutions to prevent and train these functional deficits with innovative techniques, in order to optimize the coverage.