



**HAL**  
open science

# Traitement des indices visuels de locomotion chez les patients atteints de dégénérescence maculaire

Jade Guenot

► **To cite this version:**

Jade Guenot. Traitement des indices visuels de locomotion chez les patients atteints de dégénérescence maculaire. Sciences agricoles. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30260 . tel-04583118

**HAL Id: tel-04583118**

**<https://theses.hal.science/tel-04583118v1>**

Submitted on 22 May 2024

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

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



# THÈSE

**En vue de l'obtention du  
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE  
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier**

---

**Présentée et soutenue par  
Jade GUENOT**

Le 9 novembre 2023

**Traitement des indices visuels de locomotion chez les patients  
atteints de dégénérescence maculaire**

---

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation,  
Cognition**

Spécialité : **Neurosciences, comportement et cognition**

Unité de recherche :

**CERCO - Centre de Recherche Cerveau et Cognition**

Thèse dirigée par

**Benoit COTTEREAU et Vincent SOLER**

Jury

M. Eric CASTET, Rapporteur

M. Jean LORENCEAU, Rapporteur

Mme Anna MONTAGNINI, Examinatrice

M. Pier-Giorgio ZANONE, Examineur

M. Benoit COTTEREAU, Directeur de thèse

M. Vincent SOLER, Co-directeur de thèse

# Résumé

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la première cause de handicap visuel chez les personnes âgées. Incurable, elle entraîne une perte de la vision centrale qui oblige les patients à se reposer sur leur vision périphérique résiduelle pour traiter leur environnement visuel. Chez cette population clinique, le traitement des indices visuels impliqués dans la locomotion, appelés flux optique, est encore peu étudié et est donc méconnu (Tarita-Nistor et al., 2008 ; Shanidze et Verghese, 2019 et Eisenbarth et al., 2008). En condition de vision normale, les patterns de mouvements qui composent le flux optique (translationnel, radial et rotationnel) sont traités conjointement par les visions centrale et périphérique (Habak et al., 2002). Dans le cadre de la DMLA, la vision centrale est perdue mais la surutilisation de la vision périphérique pourrait entraîner des réorganisations corticales permettant de compenser cette perte, comme le suggèrent les études sur des modèles animaux ayant montré des réorganisations spécifiquement localisées dans les aires traitant le mouvement (Shao et al., 2013 ; Burnat et al., 2017). L'objectif principal de cette thèse est donc de comprendre comment évolue le traitement du flux optique chez les patients atteints de dégénérescence maculaire, d'un point de vue principalement comportemental mais aussi cortical. La première étude psychophysique développée a permis d'évaluer la perception des trois composantes du flux optique chez des patients atteints de dégénérescence maculaire et des contrôles appariés en genre et en âge. Les résultats montrent des performances similaires dans les deux groupes, et qu'il existe une corrélation négative entre les performances pour le pattern translationnel et la durée depuis le diagnostic de la maladie, ce qui pourrait indiquer une diminution des performances après apparition de la maladie, suivie d'une amélioration au fil du temps, possiblement être sous-tendue par des réorganisations corticales. La seconde étude de cette thèse a permis d'aller explorer plus largement la perception du flux optique dans le cadre du vieillissement sain grâce à une tâche psychophysique similaire à celle utilisée chez les patients. Elle a permis de mettre en évidence que les trois patterns sont affectés différemment par l'âge, ce qui supporte l'idée d'effets du vieillissement spécifiques à chaque composante du flux optique. Un projet multicentrique a finalement été développé pour explorer les mécanismes neuronaux à l'œuvre chez les patients, ce qui est important puisqu'une exploitation des réorganisations corticales pourrait permettre de restaurer une partie de leur vision grâce à la neuroplasticité en développant des stratégies de rééducation adaptées, tel que l'apprentissage perceptif proposé dans ce protocole.

*Mots clés* : dégénérescence maculaire, flux optique, psychophysique, IRMf, apprentissage perceptif





# Abstract

Age-related macular degeneration is the leading cause of visual impairment in elderly individuals. Incurable, it leads to central vision loss, forcing patients to rely on their residual peripheral vision to process their visual environment. In this clinical population, the processing of visual cues involved in locomotion, called optic flows, is still under-studied and therefore not well understood (Tarita-Nistor et al., 2008; Shanidze et Verghese, 2019; Eisenbarth et al., 2008). Under normal vision conditions, the patterns of movements that make up the optic flow (translational, radial, and rotational) are jointly processed by central and peripheral visions (Habak et al., 2002). In the context of AMD, central vision is lost, but the overuse of peripheral vision could lead to cortical reorganizations to compensate for this loss, as suggested by studies on animal models that have shown specifically localized reorganizations in areas processing movement (Shao et al., 2013; Burnat et al., 2017). The main objective of this thesis is thus to understand how the processing of optic flow evolves in patients with macular degeneration, primarily from a behavioral perspective but also from a cortical standpoint. The first psychophysical study aimed to evaluate the perception of the three components of optic flow in patients with macular degeneration and age- and gender-matched controls. The results show similar performances in both groups, and a negative correlation exists between performances for the translational pattern and the time since the disease diagnosis. This could indicate a decrease in performance after the onset of the disease, followed by improvement over time, possibly driven by cortical reorganizations. The second study in this thesis further explored the perception of optic flow in the context of healthy aging using a psychophysical task similar to that used with patients. It highlighted that the three patterns are affected differently by age, supporting the idea of aging effects specific to each component of optic flow. A multicenter project was eventually developed to explore the neural mechanisms at play in patients. This is important since exploiting cortical reorganizations could potentially restore a portion of their vision through neuroplasticity by developing tailored rehabilitation strategies, such as the perceptual learning proposed in this protocol.

*Key words:* macular degeneration, optic flow, psychophysics, fMRI, perceptual learning



# Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mes deux directeurs de thèse, Benoit Cottereau et Vincent Soler, pour leur encadrement de qualité tout au long de cette thèse. Benoit m'a permis de m'enrichir scientifiquement à travers sa curiosité et sa passion pour la recherche infinie, m'a guidée tout au long de parcours du Master à la fin de ce doctorat et m'a aidée à préparer mon avenir sur un nouveau continent où je poursuivrai mes recherches. Vincent m'a été d'une aide précieuse pour avoir accès à des patients souvent difficiles à recruter, et m'a permis de découvrir le monde hospitalier auquel je n'étais pas familière. Ensemble, leurs expertises respectives et leur bienveillance m'ont donné l'envie de continuer dans le monde de la recherche clinique.

Je remercie également les membres de l'équipe SV3M pour les échanges constructifs et leur bonne humeur. Je remercie en particulier Yves Trotter, premier chercheur avec qui j'ai eu l'occasion de travailler durant mon Master 1 et grâce à qui j'ai pu intégrer cette belle équipe.

Merci également au SIC pour leur soutien informatique, et en particulier à Maxime Rosito qui m'a beaucoup aidée à gérer les imprévus de la Salle Espace et sans qui une partie de cette thèse n'aurait probablement jamais vu le jour. Un grand merci également au personnel de la plateforme IRM pour leur aide et leur gentillesse, et en particulier à Nathalie qui nous a aidé à mettre en place le projet multicentrique.

Je remercie aussi les différents étudiants, master, doctorants et post-doc avec qui j'ai pu avoir à la fois des échanges constructifs mais aussi des moments de détente. Un merci en particulier à Célia Michaud, nouvelle arrivée qui prend désormais le relai des études chez les patients et avec qui j'ai passé de longues heures à développer et mettre à place les nouvelles expériences. Je remercie aussi Xuening, Solène et Sarah, leur bonne humeur s'est propagée dans notre bureau 105.

Je remercie plus largement l'ensemble des membres du CerCo qui m'ont permis de travailler dans un cadre idéal pour la réalisation d'une thèse. Je remercie aussi les membres du service d'Ophtalmologie de Purpan grâce à qui j'ai pu inclure tous mes patients. Un immense merci en particulier à Pauline Meyer qui participe grandement au déroulement des différents projets cliniques de l'équipe en réalisant nos mesures cliniques, et qui est toujours disponible lorsque l'on a besoin d'elle.

Pour finir, je tiens à remercier ma famille pour leur soutien inconditionnel depuis toujours et grâce à qui j'en suis là aujourd'hui. Je remercie également mes amis, avec une pensée toute particulière pour mes amis corréziens qui m'ont également soutenue ces trois dernières années, et grâce à qui j'ai pu profiter de bols d'air frais à la campagne et me ressourcer.



# Table des matières

<b>CHAPITRE 1 : Introduction générale</b> .....	<b>7</b>
PARTIE 1 - La vision.....	8
1. De la rétine au cortex .....	8
1.1 La rétine.....	8
1.1.1 Topographie de la rétine .....	8
1.1.2 Anatomie microscopique de la rétine.....	10
1.2 Les voies visuelles.....	14
1.2.1 La voie rétino-géniculo-striée ou voie visuelle primaire .....	15
1.2.2 La voie mésencéphalique.....	16
2. Le cortex visuel.....	16
2.1 Les aires visuelles.....	17
2.1.1 Le cortex visuel primaire .....	17
2.1.2 De V2 à MT .....	19
2.2 Les voies de traitement.....	20
3. Vision centrale et vision périphérique en résumé .....	21
PARTIE 2 - Vision et vieillissement .....	23
1. Du vieillissement sain à la déficience visuelle.....	23
1.1 Vision et vieillissement sain.....	23
1.2 Vision et déficience visuelle.....	25
1.2.1 Définition .....	25
1.2.2 Les causes de la déficience visuelle .....	27
2. Le vieillissement pathologique .....	29
2.1 La dégénérescence maculaire liée à l'âge .....	29
2.1.1. Etiologie.....	29
2.1.2 Physiopathologie des différents types de DMLA .....	31
2.1.3 Dépistage et diagnostic .....	38
2.1.4 Traitements .....	47
2.1.5 Quand les traitements échouent .....	51
2.2 La maladie de Stargardt.....	54
2.2.1 Etiologie et symptômes.....	55
2.2.2 Dépistages et traitements .....	56
2.3 Adaptations anatomo-fonctionnelles en présence d'un scotome central.....	57
2.3.1 La PRL.....	57
2.3.2 Réorganisations corticales .....	58
PARTIE 3 - Flux optique, vieillissement sain et pathologique .....	67
1. Traitement du flux optique.....	67
2. Flux optique et vieillissement sain.....	72
3. Flux optique et dégénérescence maculaire.....	79
<b>CHAPITRE 2 : Traitement du flux optique chez les patients atteints de dégénérescence maculaire</b> .....	<b>81</b>
1. Introduction.....	82
2. Méthodes.....	84

2.1 Participants .....	84
2.2 Examens cliniques .....	86
2.2.1 Tomographie par cohérence optique - localisation de la PRL .....	86
2.2.2 Imagerie en autofluorescence - taille du scotome .....	87
2.2.3 Examen du champ visuel .....	88
2.2.4 FrAct - détermination de l'oeil testé .....	89
2.3 Stimuli de flux optique .....	89
2.4 Procédure et design expérimental.....	91
2.5 Estimation robuste des seuils de cohérence du mouvement à l'aide d'une méthode psychométrique adaptative bayésienne .....	94
2.6 Analyses statistiques.....	95
3. Résultats.....	96
3.1 Rôle de la vision centrale sur le traitement du flux optique chez les participants contrôles .....	96
3.2 Comparaison entre les seuils de cohérence du mouvement chez les patients et leurs contrôles appariés avec un scotome artificiel .....	97
3.3 Contrôle de la robustesse des résultats en comparant les seuils de cohérence du mouvement chez les patients et leurs contrôles appariés sans scotome artificiel.....	99
3.4 Corrélations entre les seuils de cohérence du mouvement estimés chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire et leur données cliniques .....	100
3.4.1 Seuils de cohérence et taille du scotome.....	100
3.4.2 Seuils de cohérence et durée depuis le diagnostic de la maladie .....	101
3.4.3 Seuils de cohérence et acuité visuelle .....	102
3.4.4 Seuils de cohérence et âge .....	102
3.5 Analyses de potentiels biais expérimentaux.....	103
3.5.1 Biais de directions.....	103
3.5.2 Biais de genre.....	104
3.5.3 Biais liés à la fixation oculaire chez les contrôles .....	105
4. Discussion.....	107
<b>CHAPITRE 3 : Vieillesse saine et traitement du flux optique.....</b>	<b>112</b>
1. Introduction.....	113
2. Méthodes.....	115
2.1 Participants .....	115
2.2 Stimuli de flux optique .....	115
2.3 Procédure et design expérimental.....	116
2.4 Analyses statistiques.....	118
3. Résultats.....	119
3.1 Effet de l'âge sur le traitement des composantes du flux optique .....	119
3.1.1 Effets de l'âge sur les seuils de cohérence du mouvement .....	119
3.1.2 Effets de l'âge sur les temps de réaction.....	122
3.2 Effets de la vitesse .....	123
3.3 Contrôles des biais dans les mesures.....	127
3.3.1 Stabilité de la fixation oculaire .....	127
3.3.2 Biais de direction de mouvement.....	128
4. Discussion.....	130

<b>CHAPITRE 4 : Mise en place du projet multicentrique ReVis-MD.....</b>	<b>136</b>
1. Introduction au projet multicentrique .....	137
2. Méthodologie .....	141
2.1 Présentation générale : déroulé, hypothèses, objectifs .....	141
2.2 Participants .....	145
2.3 Examens .....	146
2.3.1 Test d'acuité visuel : FrACT.....	146
2.3.2 Mini Mental State Examination (MMSE).....	146
2.3.3 Back Depression Inventory (BDI-II) .....	146
2.3.4 OCT et imagerie en autofluorescence .....	147
2.4 Les tâches .....	148
2.4.1 PARTIE 1 - Tâches psychophysiques.....	148
Discrimination de mouvement .....	149
Catégorisation de scènes visuelles .....	151
2.4.2 PARTIE 1 - Tâches en IRMf .....	153
2.4.3 PARTIE 2 - Apprentissage perceptif .....	160
2.5 Traitements des données .....	161
2.5.1 Psychophysique .....	161
2.5.2 IRMf.....	162
Pré-traitement des données IRM .....	162
Analyses des données mouvement et scènes .....	165
Analyses des données de rétinotopie .....	166
3. Résultats préliminaires et attendus.....	170
3.1 Tâche de mouvement.....	171
3.2 Tâche de catégorisation de scènes .....	174
3.3 Rétinotopie .....	176
3.4 Apprentissage perceptif.....	177
3.4.1 Discrimination de mouvement.....	177
3.4.2 Catégorisation des scènes .....	179
4. Discussion préliminaire .....	180
<b>CHAPITRE 5 : Discussion générale.....</b>	<b>183</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>192</b>
<b>ANNEXE 1.....</b>	<b>225</b>
<b>ANNEXE 2.....</b>	<b>236</b>
<b>ANNEXE 3.....</b>	<b>257</b>





# Liste des figures

**Figure 1.** Structure de l'œil et topographie de la rétine.

**Figure 2.** Structure microscopique de la rétine.

**Figure 3.** Répartition des cônes et des bâtonnets en fonction de l'excentricité.

**Figure 4.** Schéma des voies visuelles.

**Figure 5.** Rétinotopie du cortex visuel primaire.

**Figure 6.** Représentation du champ visuel binoculaire et ses zones de capacités visuelles.

**Figure 7.** Densité des photorécepteurs en fonction de l'âge.

**Figure 8.** Pathologies engendrant une déficience visuelle.

**Figure 9.** Risque de progression vers un stade avancé de la dégénérescence liée à l'âge.

**Figure 10.** Fonds d'œil de différents stades de la DMLA.

**Figure 11.** Périmétrie statique.

**Figure 12.** Examen du champ visuel d'un patient souffrant de DMLA.

**Figure 13.** Périmétrie cinétique.

**Figure 14.** Tomographie par cohérence optique et imagerie en autofluorescence.

**Figure 15.** Forme fundus flavimaculatus de la maladie de Stargardt.

**Figure 16.** Réorganisations du traitement visuel chez un patient atteint de dégénérescence maculaire.

**Figure 17.** Le flux optique.

**Figure 18.** Régions sélectives au flux optique.

**Figure 19.** Localisation de la fovéa grâce à la tomographie par cohérence optique.

**Figure 20.** Localisation de la PRL grâce à la tomographie par cohérence optique.

**Figure 21.** Mesure du scotome grâce à l'imagerie en autofluorescence.

**Figure 22.** Stimuli et protocole expérimental.

**Figure 23.** Représentation schématique des entrées visuelles durant la tâche.

**Figure 24.** Estimation des seuils de cohérence de mouvement à l'aide de la procédure adaptative QUEST.

**Figure 25.** Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les contrôles avec et sans scotome artificiel.

**Figure 26.** Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les patients et leurs contrôles appariés en âge et en genre.

**Figure 27.** Corrélations entre les seuils de cohérence de mouvement pour chacune des composantes du flux optique et la taille du scotome.

**Figure 28.** Corrélations entre les seuils de cohérence de mouvement pour chacune des composantes du flux optique et la durée écoulée depuis le diagnostic.

**Figure 29.** Corrélations entre les seuils de cohérence de mouvement pour chacune des composantes du flux optique et l'acuité visuelle.

**Figure 30.** Corrélations entre les seuils de cohérence de mouvement pour chacune des composantes du flux optique et l'âge.

**Figure 31.** Proportions des réponses correctes pour chaque direction de chacune des composantes du flux optique.

**Figure 32.** Moyennes des seuils de cohérence de mouvement des hommes et des femmes chez les contrôles et les patients.

**Figure 33.** Fixations oculaires chez les patients et leurs contrôles pour chaque composante du flux optique.

**Figure 34.** Stimuli et conditions expérimentales.

**Figure 35.** Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les participants jeunes et âgés.

**Figure 36.** Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les hommes et chez les femmes.

**Figure 37.** Distributions des temps de réaction estimés pour les trois composantes du flux optique chez les participants jeunes et âgés.

**Figure 38.** Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les participants jeunes et âgés avec une vitesse de  $7^\circ/\text{s}$  et  $14^\circ/\text{s}$ .

**Figure 39.** Fixations oculaires chez les participants jeunes et âgés.

**Figure 40.** Proportion de réponses correctes pour les deux directions de chaque composante du flux optique dans chaque condition expérimentale.

**Figure 41.** Présentation du déroulé du protocole.

**Figure 42.** Exemples d'images utilisées pour la tâche de catégorisation de scènes.

**Figure 43.** Stimuli utilisés pour la mesure des pRFs.

**Figure 44.** Procédure d'estimation du modèle des champs récepteurs de population.

**Figure 45.** Cartes rétino-topiques d'un participant pilote.

**Figure 46.** Réponses au mouvement translationnel cohérent chez une patiente avec une DMLA.

**Figure 47.** Réponses à la tâche de catégorisation de scènes visuelles chez une patiente avec une DMLA.

**Figure 48.** Tailles des pRFs dans différentes aires du système visuel.

**Figure 49.** Seuils de cohérence de mouvement et temps de réaction mesurés chez deux patients avec une DMLA tout au long de l'apprentissage perceptif.

# Liste des tableaux

**Tableau 1.** Équivalence des différentes échelles de mesure d'acuité visuelle de loin.

**Tableau 2.** Résumé des caractéristiques cliniques des patients et des contrôles inclus dans l'étude.

**Tableau 3.** Détails des critères d'inclusion et non-inclusion dans le protocole ReVis-MD.

# Abréviations

AV : acuité visuelle

CGL : corps genouillé latéral

CPD : cycle per degree ; cycle par degré

CSv : cingulate sulcus visual area

DM : dégénérescence maculaire

EPR : épithélium pigmentaire rétinien

HRF : hemodynamic response function ; fonction de la réponse hémodynamique

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LIP : lateral intraparietal area

logMAR : logarithm of the minimum angle of resolution , logarithme du minimum d'angle de résolution

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

EPR : épithélium pigmentaire rétinien

FOE : focus of expansion ; point d'expansion

FWHM : full width at half maximum ; largeur à mi-hauteur du maximum du pic

GLM : general linear model ; modèle linéaire général

MLA : maculopathie liée à l'âge

MST : medial superior temporal area ; aire temporale médiale supérieure

MT : middle temporal area ; aire temporale moyenne

OCT : optical coherence tomography ; tomographie par cohérence optique

PPA : parahippocampal place area

PRL : preferred retinal locus ; lieu rétinien préférentiel en français

RDKs : random dots kinematograms ; kinématogrammes de points aléatoires

SNR : signal to noise ratio ; signal sur bruit

RMN : résonance magnétique nucléaire

ROIs : regions of interest ; régions d'intérêts

VEGF : vascular endothelial growth factor ; facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VIP : ventral intraparietal area ; aire intra-pariétale ventrale

ZPL : zone de projection de la lésion



# PREAMBULE

## Contexte et motivations

Marcher dans la rue ou lire un livre sont des actions banales pour la majorité des êtres humains. Pourtant, derrière ces actes anodins se cachent des traitements d'informations sensorielles diverses et complexes, qu'elles soient sonores, haptiques ou visuelles. Parmi tous nos sens, la vue est l'un des plus primordiaux et des plus sophistiqués. De photons lumineux, le système visuel possède la capacité formidable de reconstituer des couleurs, des formes, des directions ou encore des mouvements. La vision nous permet de déchiffrer notre environnement, d'interpréter le monde qui nous entoure, et de reconstituer à travers divers processus cognitifs une réalité face à laquelle nous pourrions nous adapter et réagir de façon appropriée. Lorsqu'une maladie touche l'œil, c'est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la perception visuelle qui peuvent s'en trouver perturbés. L'une des plus problématiques est la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), une maladie de la zone centrale de la rétine appelée macula. Incurable, elle est considérée comme un enjeu majeur de santé publique puisqu'elle est la première cause de handicap visuel chez les personnes de plus de 50 ans et touche, rien qu'en France, plus d'un million de patients à différents stades d'évolution. Les symptômes qu'elle engendre ont en l'absence de traitement des conséquences négatives sur la qualité de vie des patients, puisqu'elle provoque une baisse de l'acuité visuelle, de la sensibilité aux contrastes, une déformation de lignes droites, mais aussi et surtout une perte de la vision centrale qui se manifeste par l'apparition d'une tache noire au centre du champ visuel appelé scotome. Face à la perte de leur vision centrale, les patients sont donc obligés de se reposer sur leur vision périphérique résiduelle, dont la résolution spatiale est bien plus faible, pour traiter leur environnement visuel (Peyrin et al., 2017). La plupart des patients vont alors développer au fil du temps un lieu rétinien préférentiel ou PRL (pour *'preferred retinal locus'*) à l'extérieur de leur scotome qui viendra remplacer la fovéa durant des tâches visuelles, par exemple de fixation.

Si chez cette population clinique les déficits pour des tâches telles que la lecture ou la reconnaissance des visages ont été bien documentés (Calabrèse et al., 2018 ; Mermillod et al., 2019), les conséquences pour le traitement des indices visuels utilisés lors de la locomotion, appelés flux optique, est encore méconnu. Pourtant, le flux optique est essentiel puisqu'il permet d'extraire, à partir des projections de la scène visuelle sur la rétine pendant la locomotion, des informations de *'heading'*, utilisées pour estimer la direction de notre

mouvement propre et se diriger vers une cible, ou de *'flow parsing'*, dont nous avons besoin pour évaluer la vitesse et la position des objets de notre environnement. Également, il a été montré qu'en condition de vision normale, les patterns de mouvements qui composent le flux optique sont traités conjointement par les visions centrale et périphérique (Habak et al., 2002). Or, dans le cadre de la DMLA, la vision centrale est perdue, mais une hypothèse existante dans la littérature avance que la surutilisation de la vision périphérique pourrait entraîner des réorganisations corticales permettant de compenser cette perte. La présence de telles réorganisations fait néanmoins débat puisque si certaines équipes de recherche trouvent effectivement des réorganisations fonctionnelles chez leurs patients (Baker et al., 2005 ; Dilks et al., 2014), d'autres n'ont notent aucune (Sunness et al., 2014 ; Baseler et al., 2011) ou seulement des partielles (par exemple exclusivement présentes au niveau de la zone correspondant à la PRL, Schumacher et al., 2008 ; Liu et al., 2010). Cependant et de façon intéressante, l'ensemble de ces études s'est focalisé sur la recherche de réorganisations dans des aires de bas niveau de traitement, alors que des résultats obtenus sur des modèles animaux dans des aires de plus niveau, et notamment celles codant le mouvement, semblent être plus clairs. Des réorganisations ont par exemple été observées chez un macaque atteint d'une forme de dégénérescence maculaire juvénile dans MT/V5 spécifiquement (Shao et al., 2013). De même, chez le chat, l'équivalent de l'aire MT/V5 chez cette espèce s'était réorganisée après l'induction d'un scotome, contrairement aux aires visuelles primaires (Burnat et al., 2017). Dans cette même étude, les réorganisations observées dans l'aire traitant le mouvement ont même été corrélées à une amélioration de la capacité à discriminer du mouvement après la perte de la vision centrale.

Chez l'humain et en particulier chez les patients, les réorganisations dans les aires telles que MT/V5 n'ont pas été explorées, et seules trois principales études comportementales ont tenté de caractériser la perception de ce type de mouvement chez cette population clinique. Leurs résultats sont en plus contradictoires puisque si dans l'étude de Shanidze et Verghese (2019) la perception de patterns de flux optique était similaire entre des patients et des contrôles appariés en âge, dans celle d'Eisenbarth et al. (2008) elle semblait plutôt diminuée. A l'inverse, Tarita-Nistor et al. (2008) ont montré une sensation devection (la perception du mouvement qui peut être induite en présentant des stimuli de flux optique) plus forte chez les patients, qui pourrait laisser penser à une sensibilité au flux optique accrue.

En résumé, après l'apparition du scotome provoqué par la dégénérescence maculaire, des réorganisations corticales pourraient survenir, notamment dans des aires de haut niveau et traitant pour le mouvement, et ces réorganisations pourraient elles-mêmes modifier le



traitement et la perception du flux optique chez les patients. Cette thèse a donc pour objectif principal d'explorer ces hypothèses, et d'apporter dans un premier temps de nouvelles connaissances sur l'impact de la dégénérescence maculaire sur la capacité des patients à percevoir le flux optique, notamment par le biais d'expériences psychophysiques. Des études ayant également montré que les personnes âgées, qu'elles aient une vision saine ou pathologique, se reposent plus sur leur vision que leurs autres sens durant la locomotion en comparaison à des personnes plus jeunes (Anderson et al., 1998 ; Bugnariu et Fung, 2007) le second objectif sera de caractériser les conséquences du vieillissement sain sur le traitement du flux optique, question qui, comme nous le verrons, fait encore largement débat au sein de la littérature scientifique. Enfin, le troisième objectif sera de déterminer s'il existe des réorganisations corticales dans les aires de haut niveau associées au traitement du mouvement, puis de proposer un protocole d'apprentissage perceptif qui pourraient les induire ou les renforcer. A plus long terme, l'un des buts principaux de la recherche clinique de l'équipe SV3M (*Spatial Vision in man, Monkey and Machine*) au sein de laquelle j'ai réalisé cette thèse, serait d'exploiter la neuroplasticité pour restaurer une partie de leur vision en développant des stratégies de rééducation adaptées (Sabel et al., 2011), telle que des nouvelles solutions thérapeutiques basées sur de l'apprentissage perceptif (Maniglia, et al., 2016 ; 2018).

## **Organisation détaillée**

### **Chapitre 1 - Introduction générale**

Le premier chapitre de cette thèse est organisé en trois parties distinctes. La partie 1 est consacrée à la présentation du fonctionnement général de la vision. Nous verrons notamment comment est organisée la rétine, comment l'information visuelle y est captée, transformée puis transmise jusqu'au cortex visuel. Dans la partie 2, nous nous pencherons sur l'évolution de la vision au sens large au cours du vieillissement sain ainsi que dans le cas de déficiences visuelles. Nous nous centrerons ensuite sur les conséquences du vieillissement pathologique, et en particulier de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Nous détaillerons ses causes, ses formes et leurs physiopathologies, les examens ophtalmologiques utilisés pour la diagnostiquer ainsi que les solutions proposées aux patients qui en sont atteints. Nous verrons aussi qu'il existe une maladie provoquant les mêmes symptômes, la maladie de Stargardt, que nous détaillerons également. La fin de cette partie 2 sera consacrée à la présentation des adaptations anatomo-fonctionnelles en présence du scotome qui se développe après l'apparition de la maladie, avec un accent mis sur la PRL (ou lieu rétinien préférentiel), point de fixation excentré

permettant entre autres aux patients de remplacer leur fovéa durant des tâches de fixation. Nous ferons également un point sur la littérature scientifique actuelle qui essaye de déterminer si des réorganisations corticales se mettent en place après l'apparition du scotome. Nous verrons en particulier que si la présence de telles réorganisations dans des aires de bas niveau du système visuel fait encore débat, explorer les aires de plus haut niveau chez les patients, notamment les aires spécialisées dans la perception du flux optique, pourrait permettre de mieux comprendre comment les aires se réorganisent après l'apparition d'un scotome. Nous terminerons cette introduction générale par une partie 3 où nous nous focaliserons sur le flux optique, en commençant par présenter ce qu'il est, à quoi il sert et comment nous le traitons. Ensuite, suivant le même schéma logique que précédemment, nous passerons en revue les études ayant tenté de déterminer comment le vieillissement sain impacte la perception et le traitement de ce flux optique, question dont la réponse est, comme nous verrons, loin d'être simple. Finalement, nous présenterons les quelques études ayant tenté de déterminer si la perception du flux optique était ou non préservée dans un contexte clinique, chez les patients atteints de DMLA. Comme nous le verrons, les quelques données présentes au sein de la littérature scientifique ne permettent pas de trancher la question, ce qui nous conduira vers la première étude de cette thèse qui tentera d'éclaircir ce débat.

## **Chapitre 2 - Etude 1 : Traitement du flux optique chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire**

Dans ce second chapitre, je vous présenterai la première étude psychophysique menée lors de ma thèse. Une tâche de discrimination de direction de mouvement a été utilisée pour comparer la perception des différents patterns du flux optique (translationnel vers la droite ou la gauche, radial en expansion ou contraction et rotationnel dans le sens horaire ou anti-horaire) chez une douzaine de patients atteints d'une forme de dégénérescence maculaire et des contrôles appariés en âge et en genre. La nouveauté dans cette étude est le fait de tester indépendamment les trois patterns du flux optique chez cette population clinique. Également, afin d'égaliser les entrées visuelles chez les participants, des scotomes artificiels ont été utilisés chez les participants contrôles afin de simuler la vision du patient apparié et de déterminer de façon précise les effets de la maladie sur ce type de tâche. Les caractéristiques cliniques ont également été prises en compte (âge, taille du scotome, temps écoulé depuis le diagnostic...) afin d'établir des corrélations entre celles-ci et les performances de chaque patient, ce qui n'avait pas été fait de façon aussi complète dans les précédentes études portant sur le sujet.

## **Chapitre 3 - Etude 2 : Impact du vieillissement sain sur la perception des différents patterns du flux optique**

Lors de la première étude, j'ai eu l'occasion d'inclure des patients âgés atteints de DMLA, mais aussi des patients plus jeunes souffrant de la maladie de Stargardt. Une question qui s'est donc posée est l'impact que pouvait avoir l'âge sur les performances, tout en sachant que la distribution des âges ne permettait pas dans cette première étude de se faire une idée claire. Une seconde étude basée a donc été mise en place en utilisant un protocole similaire à celui de la première étude. Un peu plus de 80 participants ont été inclus (la moitié de moins de 30 ans et l'autre moitié de plus de 70 ans). Ici également la nouveauté provient du fait qu'aucune étude n'avait jusqu'à présent testé systématiquement les trois patterns du flux optique. D'autres variables ont également été explorées, notamment l'effet de la vitesse. Une condition avec une scotome artificiel centrale a en plus permis d'approfondir les résultats de la première étude, en apportant des précisions sur l'impact de l'absence de vision centrale lors de la tâche.

## **Chapitre 4 - Présentation du projet multicentrique REVIS-MD**

Le chapitre 4 de cette thèse est consacré à la présentation d'un projet multicentrique nommé ReVis-MD (*Reorganizations of Visuo-cognitive skills in macular degeneration patients*) mené en collaboration avec le Laboratoire de Psychologie et Neurocognition de Grenoble, et notamment avec l'équipe de Carole Peyrin. L'intérêt d'un tel projet est de pouvoir recruter un maximum de patients afin d'avancer sur la compréhension des réorganisations visuo-cognitives pouvant être à l'œuvre chez cette population clinique. Pour donner un aperçu rapide du projet, il consiste à déterminer s'il existe de réorganisations corticales spontanées chez les patients ou bien des réorganisations induites à la suite d'un apprentissage perceptif se déroulant sur plusieurs semaines. A cette fin, différentes techniques sont utilisées, de la psychophysique pour les mesures comportementales et de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pour les enregistrements cérébraux. L'organisation du projet sera présentée en détails, ainsi que les différentes tâches utilisées lors de celui-ci. Le projet ne venant que de commencer, je présenterai rapidement les premiers résultats préliminaires obtenus chez deux premiers patients, ainsi que les résultats attendus pour la fin du projet.

## **Chapitre 5 – Discussion générale**

Pour terminer cette thèse, le dernier chapitre sera consacré à une discussion générale. Nous reviendrons sur les hypothèses de départ que je souhaitais tester durant ma thèse ainsi que les principaux résultats qui leur sont associées. Nous verrons quelles sont les limites des différentes études menées, les questions qui restent en suspens, et quelles expériences complémentaires pourraient être menées à l'avenir dans l'équipe. Enfin, je terminerai en présentant des pistes plus larges que je souhaiterais explorer dans le futur, certaines orientées vers la recherche théorique en neurosciences, et d'autres centrées sur des projets cliniques qui pourraient aider directement les patients à améliorer leur qualité de vie.

# CHAPITRE 1 : Introduction générale

Le premier chapitre de cette thèse a pour but de présenter les notions fondamentales qui serviront de base théorique aux différentes études menées dans les chapitres suivants. Il est divisé en trois parties distinctes qui permettront de partir d'une vue d'ensemble du fonctionnement de la vision normale jusqu'à aller se focaliser spécifiquement sur la perception du flux optique chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire.

**PARTIE 1** - Nous commencerons par présenter le fonctionnement général de la **vision normale**, en reprenant les bases anatomiques et fonctionnelles du système visuel, de la rétine jusqu'au cortex.

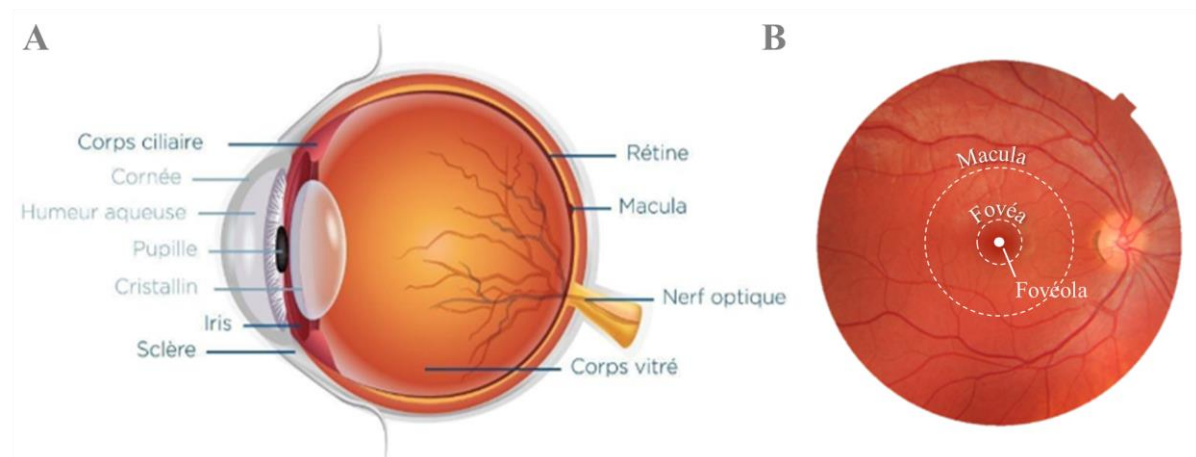
**PARTIE 2** - Nous verrons ensuite comment évolue la vision, là encore de la rétine au cortex, au cours du **vieillessement sain** puis dans le cas des déficiences visuelles. Nous nous focaliserons sur l'une d'elles, la **dégénérescence maculaire liée à l'âge**, maladie au cœur de cette thèse, et détaillerons ses causes, ses conséquences, les moyens de la diagnostiquer et les solutions proposées aux patients qui en sont atteints, dont l'**apprentissage perceptif**. Nous présenterons également la **maladie de Stargardt**, une forme de dégénérescence maculaire juvénile. La fin de cette partie sera consacrée à la présentation des **adaptations anatomofonctionnelles** en présence d'un scotome, avec dans un premier temps un accent mis sur le développement de la **PRL**. Dans un second temps, nous verrons où en sont les connaissances actuelles sur la présence de **réorganisations corticales** chez les patients dans des aires de bas niveau et pourquoi il serait intéressant d'aller les explorer dans des **aires de haut niveau**, notamment celles dédiées au **traitement du mouvement** (flux optique).

**PARTIE 3** - Nous présenterons finalement le **flux optique**, de son importance à la façon dont nous le traitons avec une **vision normale**. Suivant le même schéma logique que précédemment, nous passerons ensuite en revue les études ayant tenté de déterminer comment le **vieillessement sain** impacte la perception et le traitement du flux optique, avant de terminer par la présentation des études menées chez les patients souffrant de **dégénérescence maculaire**. Nous concluons ce chapitre par un résumé des questionnements relatifs aux effets du vieillissement sain et pathologique (dégénérescence maculaire) sur la perception et le traitement du flux optique, auxquels nous tenterons d'apporter des réponses dans les chapitres suivants.

# PARTIE 1 - La vision

## 1. De la rétine au cortex

L'œil, récepteur sensoriel de la vue, est la plus fondamentale interface entre l'environnement visuel et le cerveau. Il capte les rayons lumineux et transmet des informations au système visuel qui les décode pour permettre la perception visuelle. Cet organe se compose de différents éléments transparents que traverse la lumière (la cornée qui a un rôle important dans la réfraction de la lumière, l'humeur aqueuse, le cristallin, structure flexible orifice d'entrée de la lumière qui peut se déformer pour s'accommoder à la luminosité - c'est le réflexe pupillaire - et l'humeur vitrée) avant de se projeter sur la rétine et d'y être captée par les photorécepteurs (Figure 1A).



**Figure 1. Structure de l'œil et topographie de la rétine.** (A) Schéma de l'œil et de ses différentes structures traversées par la lumière - cornée, humeur aqueuse, cristallin, corps vitré. Les rayons lumineux se projettent ensuite sur la rétine où ils seront captés par les photorécepteurs et transformés en influx électrique. (B) Rétinographie d'un œil droit sain. On y distingue la rétine centrale (fovéola, fovéa et macula) entourée de la rétine périphérique ainsi que la tache aveugle de Mariotte d'où part le nerf optique. Tiré de <https://www.atol.fr/constituants-oeil>.

## 1.1 La rétine

### 1.1.1 Topographie de la rétine

La rétine, située sur la face interne du globe oculaire, est une fine membrane tapissée de cellules photoréceptrices dont le rôle est de transformer les rayons lumineux en influx nerveux, puis de les transmettre ensuite au reste du système visuel. On distingue deux zones

réiniennes avec des spécificités qui leur sont propres que nous allons détailler : la rétine centrale et la rétine périphérique (Figure 1B).

### **La rétine centrale**

Elle est située au pôle postérieur de l'œil. D'un diamètre de 5 à 6 mm (Buser et Imbert, 1987), elle comprend trois zones circulaires, du centre vers la périphérie :

- la *fovéola*. C'est la dépression centrale de la fovéa d'un diamètre de 300  $\mu\text{m}$  qui s'étend sur environ  $1^\circ$  du champ visuel central.
- au centre de la macula, la *fovéa*. Elle mesure 1500  $\mu\text{m}$  de diamètre et couvre  $5^\circ$  du champ visuel. Dépourvue de vaisseaux sanguins, elle apparaît plus sombre que le reste de la rétine et sa vascularisation est assurée en profondeur par la choroïde. Elle est uniquement tapissée de cônes, des photorécepteurs permettant la vision fine et précise, et l'acuité visuelle y est maximale. Située dans le prolongement de l'axe optique, les rayons lumineux s'y concentrent et la rendent particulièrement sensible à la lumière. Il est possible de la repérer grâce à sa dépression centrale formée par la fovéola, où par rapport à sa distance du nerf optique, en moyenne à  $15.5^\circ$  horizontalement et  $-1.5^\circ$  verticalement (Rohrscheider, 2004).
- la *macula*, aussi appelée macula lutea ou tache jaune. C'est la zone de la rétine située près de l'axe optique. Elle correspond aux  $15$  à  $20^\circ$  centraux du champ visuel et est constituée de la fovéa et des régions para et périfovéales qui l'entourent.

### **La rétine périphérique**

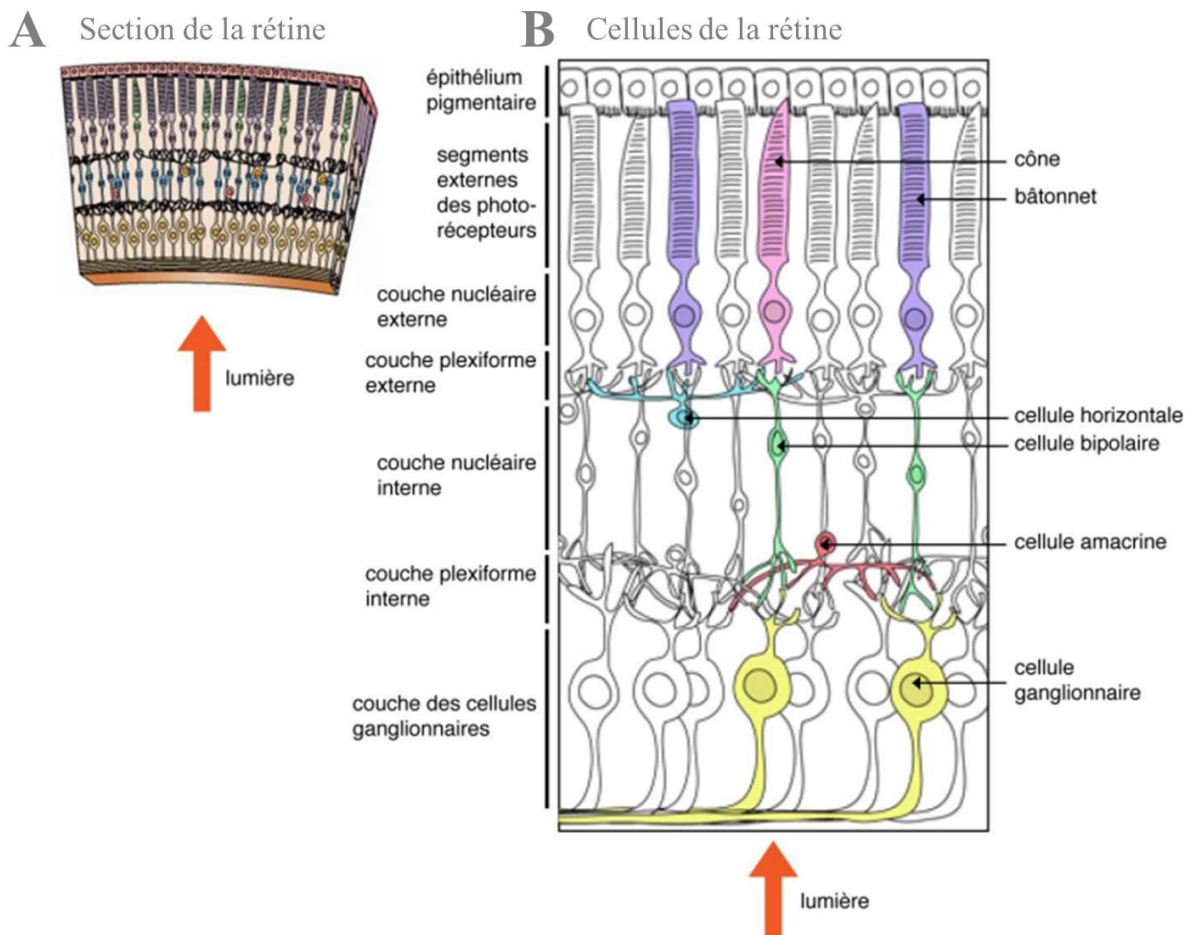
Au-delà de cette zone maculaire, la rétine périphérique constitue les  $\frac{4}{5}$  de la rétine. Elle est caractérisée par une forte concentration de bâtonnets et peut être subdivisée en quatre zones (Duke-Elder, 1930) :

- la *périphérie proche*, zone prolongeant la rétine centrale de 1.5 mm.
- la *moyenne périphérie* de 3 mm.
- la *périphérie éloignée*, étendue sur 10 mm en temporal et 16 mm en nasal.
- la *périphérie extrême* ou ora serrata, de 2.1 mm en temporal et 0.8 mm en nasal.

L'épaisseur de la rétine varie en fonction de l'excentricité, allant de 150  $\mu\text{m}$  au centre de la fovéa à 400  $\mu\text{m}$  au niveau de la rétine périphérique. Comme nous le verrons dans les sections suivantes, au sein des différentes divisions de la rétine la constitution cellulaire varie et par conséquent les capacités fonctionnelles qui leur sont associées également.

## 1.1.2 Anatomie microscopique de la rétine

La vision obéit à un schéma neuroanatomique classique, avec une information qui parcourt une chaîne neuronale qui amène l'influx nerveux jusqu'au cortex. D'un point de vue histologique, la rétine est organisée en dix couches de cellules et membranes au sein desquelles circule l'information lumineuse. Ces dix couches sont réparties en deux parties principales, le neuroépithélium et l'épithélium pigmentaire rétinien (Figure 2).



**Figure 2. Structure microscopique de la rétine.** La rétine est constituée de dix couches de cellules qui forment l'épithélium pigmentaire rétinien et le neuroépithélium. Tiré de Louail (2019).

### L'épithélium pigmentaire rétinien

L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) (couche 1) ou rétine pigmentaire est situé entre les photorécepteurs et la choroïde et repose sur la membrane de Bruch. Cette couche cellulaire apporte des nutriments aux photorécepteurs et est essentielle pour la santé rétinienne. Plus précisément, l'EPR occupe les rôles suivants :

- *protection du neuroépithélium.* Il absorbe les photons libres de la lumière et protège la rétine de la photooxydation grâce à son rôle antioxydant (Land & Nilsson, 2002). Il



produit également des facteurs de croissances de l'endothélium vasculaire (ou VEGF pour '*Vascular Endothelial Growth Factor*' en anglais) dont nous reparlerons quand nous aborderons le sujet de la dégénérescence maculaire.

- *transport transépithélial*. Il transmet des nutriments, des ions et de l'eau entre les photorécepteurs et l'espace sous rétinien (Adijanto et al., 2009 ; Li et al., 2009).
- *homéostasie ionique de l'espace sous rétinien*. Il permet de stabiliser la concentration d'ions dans l'espace sous-rétinien pour maintenir les photorécepteurs excitables (Adijanto et al., 2009).
- *phagocytose*. Il élimine les cellules mortes du neuroépithélium pigmentaire (Kevany & Palczewski, 2010).

## **Le neuroépithélium**

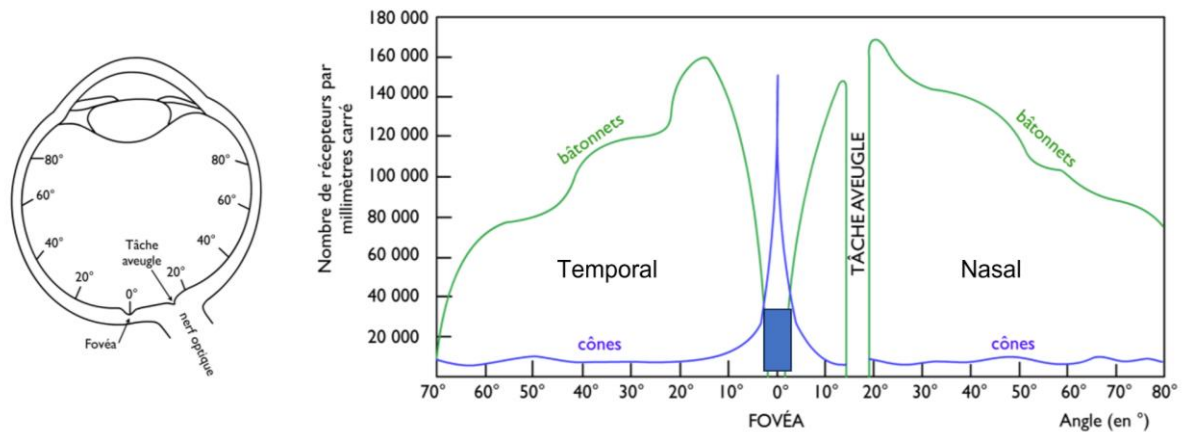
La deuxième grande partie de la rétine est le neuroépithélium, aussi appelé rétine sensorielle. Il est composé de trois principaux types de cellules : les photorécepteurs, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires.

### *Les photorécepteurs*

Les photorécepteurs sont les éléments récepteurs sensibles aux influx lumineux où débute la phototransduction, c'est-à-dire la transformation du signal lumineux en signal électrique. Ils s'étalent sur trois couches de la rétine : la *couche des articles externes et internes des photorécepteurs* (couche 2) qui contient la partie sensible des photorécepteurs et leur partie métabolique, la *membrane limitante externe* (couche 3) qui correspond à des jonctions entre les photorécepteurs et des cellules gliales, et la *couche nucléaire externe* (couche 4) qui contient les corps cellulaires des photorécepteurs. Ces derniers sont de deux types, les cônes et les bâtonnets, dont la répartition dépend de la zone rétinienne (Figure 3).

Les cônes représentent 5% des photorécepteurs (entre 4 et 6 millions, Curcio et al., 1990). Il en existe trois types, les cônes B, V et R, sensibles à différentes longueurs d'onde, qui permettent la vision des couleurs et la vision photopique diurne à une haute résolution spatiale. Ils sont concentrés au niveau de la rétine centrale et leur pic de densité au niveau de la fovéa, d'en moyenne de 150 000 cônes/mm<sup>2</sup> (et une forte variabilité interindividuelle), couvre une surface de 0.032 degré<sup>2</sup> en moyenne (Curcio et al. 1990 ; Jonas, Schneider et Naumann, 1992). Au-delà de cette zone dépourvue de bâtonnets, le nombre de cônes diminue drastiquement. A noter également que pour une même excentricité, la densité des cônes est 40 à 50 % plus élevée en nasal qu'en temporal.

Les bâtonnets constituent les 95% des photorécepteurs restants (entre 90 et 100 millions, Jonas et al., 1992). Leur densité est maximale en rétine périphérique et leur nombre décroît lorsque l'on s'approche de la fovéa. Ils permettent la vision scopique (à faible luminosité) et leur résolution spatiale est plus faible que celle des cônes. Il n'existe qu'un seul type de bâtonnets qui ne permet qu'une vision en nuances de gris, mais ont une meilleure résolution temporelle que les cônes ce qui leur permet de répondre plus vite aux stimuli.



**Figure 3. Répartition des cônes et des bâtonnets en fonction de l'excentricité.** Les cônes sont concentrés en rétine centrale tandis que les bâtonnets sont majoritaires au niveau de la rétine périphérique.

Lorsque que la lumière est captée par ces photorécepteurs, la phototransduction est initiée par les molécules présentes sur ces cellules photosensibles, l'opsine (cônes) et la rhodopsine (bâtonnets). La cascade de phototransduction qui s'ensuit permet d'hyperpolariser les photorécepteurs qui vont alors transmettre l'information aux cellules bipolaires des couches rétinienne suivantes.

### *Les cellules bipolaires*

Les cellules bipolaires sont des interneurons sensibles aux changements de polarisation qui assurent la jonction des photorécepteurs avec les cellules ganglionnaires. Elles se trouvent dans la *couche plexiforme externe* (couche 5), constituée de synapses entre les photorécepteurs, les cellules bipolaires et les cellules horizontales, dans la *couche nucléaire interne* (couche 6) qui contient le noyau des différentes cellules, et dans la *couche plexiforme interne* (couche 7) formée de synapses entre les cellules bipolaires, amacrines et ganglionnaires. Lorsqu'une cellule bipolaire capte un signal provenant des photorécepteurs à l'intérieur de son champ récepteur (c'est-à-dire à l'intérieur de la zone sensorielle qui, une fois stimulée, modifie l'activité de cette cellule en l'excitant ou en l'inhibant), elle transmet

l'information aux cellules ganglionnaires en s'hyperpolarisant ou en se dépolarisant en fonction de la variation de luminosité et du type de cellules bipolaires atteintes, 'ON' ou 'OFF' (Werblin & Dowling, 1968). Ces deux types de cellules ont des champs récepteurs constitués d'un centre et d'un pourtour organisés de manière antagoniste par leur polarisation. Lorsqu'une des deux parties est stimulée par une augmentation d'intensité de la lumière, l'autre est inhibée (Wu, 2010 ; Eggers & Lukasiewicz, 2010). Dans le cas des cellules de centre 'ON', celui-ci réagit aux variations de luminosité positives tandis que la périphérie 'OFF' réagit aux variations de luminosité négatives, et inversement pour les cellules de types 'OFF' (Clark et al., 2011). Les cellules bipolaires les plus stimulées sont celles dont les champs récepteurs captent les parties claires et sombres des objets de l'environnement, c'est-à-dire souvent les parties délimitant les formes (Gaynes et al., 2022). Au niveau de la fovéa, où l'acuité visuelle est maximale, les champs récepteurs sont très petits, tandis qu'ils grossissent avec l'excentricité (Wässle, 1979).

Dans les couches 5 à 7, d'autres cellules sont présentes et vont elles aussi moduler l'information envoyée aux cellules ganglionnaires. Les cellules horizontales jouent un rôle de rétroaction sur les photorécepteurs, et par un mécanisme d'inhibition latérale, elles filtrent le signal transmis entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires en fonction de l'intensité lumineuse reçue (Chapot et al., 2017). Elles contribuent ainsi directement à l'extraction des contrastes de luminance. Les cellules amacrines vont quant à elles relier cellules bipolaires et ganglionnaires (Jacoby et al., 1996) et réguler la transmission de l'information lumineuse. Si leur rôle et leurs mécanismes précis ne sont pas encore parfaitement connus (Masland, 2012), il est possible qu'elles participent à la détection et la sélectivité de direction d'un mouvement (Olveczky et al., 2003 ; Hausselt et al., 2007). L'action conjointe de ces trois types de cellules (bipolaires, horizontales et amacrines) va donc permettre de détecter les contrastes d'une scène et de les moduler pour mieux percevoir les formes et les contours (Petkov et Subramanian, 2007).

### *Les cellules ganglionnaires*

Les cellules ganglionnaires sont à l'origine de la dernière étape de traitement du signal lumineux dans la rétine, en transformant puis transmettant les informations lumineuses au reste du système visuel sous forme de potentiels d'action. Elles se trouvent dans la *couche ganglionnaire* (couche 8), la *couche des fibres nerveuses optiques* (couche 9) et la *limitante interne* (couche 10). Tout comme les cellules bipolaires, elles possèdent des champs récepteurs avec un antagonisme centre-pourtour. En revanche, leur réponse ne sera pas une

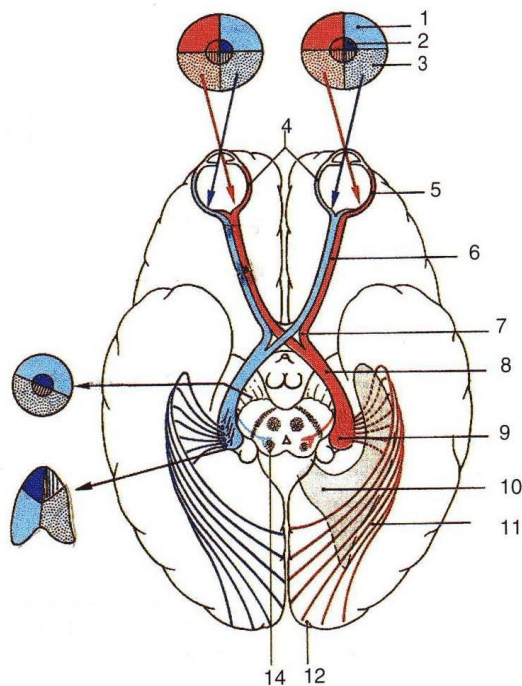
hyperpolarisation ou dépolarisation mais la génération de potentiels d'action dont la fréquence de décharge sera augmentée ou diminuée (Uzzell & Chichilnisky, 2004) .

Les cellules ganglionnaires peuvent être de trois types : les cellules P, M et K. Les cellules P sont de petites cellules ganglionnaires (aussi appelées cellules naines) et comptent pour environ 90 % des cellules ganglionnaires. Elles sont caractérisées par de petits champs récepteurs, une haute résolution spatiale mais une plus faible résolution temporelle, et une réponse à un stimulus tonique qui se maintient dans le temps (Chichilnisky & Kalmar, 2002). Les cellules de type M (ou cellules en parasol) sont plus grosses et représentent 5 % de la population cellulaire. Leurs champs récepteurs sont plus larges que ceux de cellules P ce qui leur permet d'être reliées à de nombreux photorécepteurs (Shapley & Perry, 1986 ; Croner & Kaplan, 1995). Elles sont sensibles aux stimuli de faible contraste et leur vitesse de conduction est plus élevée que pour les précédentes cellules. Elles permettent une haute résolution temporelle mais ont une résolution spatiale plus faible, sont donc sensibles aux basses fréquences spatiales et répondent de manière phasique (brève) aux stimuli (Chichilnisky & Kalmar, 2002). Les cellules de type K (ou cellules bistratifiées) sont les 5 % des cellules ganglionnaires restantes et ne sont pas encore très bien connues (Hendry et Reid, 2000), mais elles seraient impliquées dans la transmission de certains signaux chromatiques. L'ensemble de ces cellules ont des axones qui se connectent au niveau de la papille optique, pour créer le nerf optique, que les potentiels d'action parcourront jusqu'à atteindre le corps genouillé latéral. Leurs fibres seront ensuite respectivement à l'origine des voies parvocellulaire, magnocellulaire et koniocellulaire. Comme pour les photorécepteurs, la répartition des trois types de cellules dépend de la zone rétinienne.

## **1.2 Les voies visuelles**

L'information lumineuse codée en potentiels d'action est ensuite acheminée le long des axones des différentes cellules ganglionnaires, qui se rassemblent pour former les fibres du nerf optique (Figure 4). Les nerfs optiques droit et gauche se réunissent au niveau du chiasma optique où les fibres optiques qui les constituent s'entrecroisent partiellement, on parle de décussation. Plus précisément, les fibres provenant de la partie nasale de la rétine (environ 60 % des fibres) se croisent avant de rejoindre les aires visuelles de l'hémisphère controlatéral, tandis que les fibres de la partie temporale (environ 40 % des fibres) forment un faisceau direct qui se projette dans l'hémisphère ipsilatéral. Au-delà du chiasma optique, les fibres forment les bandelettes optiques qui, à l'inverse des nerfs optiques, sont composées de fibres provenant des deux yeux. Sur l'ensemble de ces fibres, 90 % se projettent dans le corps genouillé latéral

(CGL) avant d'atteindre les hémisphères, formant la voie rétinogéniculostriée, tandis que les 10 % restant ne transitent pas par cette structure mais rejoignent directement le colliculus supérieur, formant la voie mésencéphalique.



**Figure 4. Schéma des voies visuelles.** Les fibres des nerfs optiques se croisent et décussent partiellement au niveau du chiasma optique pour former les bandelettes optiques. La majorité se projettent dans les CGL puis le cortex visuel primaire, les autres rejoignent le colliculus supérieur. Le faisceau temporal direct correspond au champ visuel nasal, tandis que le faisceau nasal croisé correspond au champ visuel temporal.

*Champ visuel* : 1. quadrant supérieur, 2. zone maculaire, 3. quadrant inférieur. *Rétine* : 4. partie nasale, 5. partie temporale. *Voies visuelles* : 6. nerf optique, 7. chiasma, 8. tractus optique, 9. corps genouillé latéral, 10. ventricule latéral, 11. radiations optiques, 12. cortex visuel, 14. colliculus supérieur. *Tiré de Calabrèse (2011).*

### 1.2.1 La voie rétinogéniculostriée ou voie visuelle primaire

Les bandelettes de la voie géniculorétinostriée vont toutes transiter par le CGL. Cette petite structure située dans la partie postérieure du thalamus joue un rôle de relai des informations visuelles et se compose de six couches superposées. Les deux couches ventrales contiennent des neurones magnocellulaires reliés aux cellules parasol formant la voie magnocellulaire (voie M). Grâce aux propriétés des cellules de type M, cette voie fonctionnelle reçoit principalement des informations provenant de la rétine périphérique et est associée au traitement plutôt global et d'informations peu fines comme le contraste de luminance et le mouvement (Livingstone & Hubel, 1988 ; Merigan et al., 1991). Les quatre couches dorsales sont liées aux cellules P, formant la voie parvocellulaire (voie P). Les informations proviennent majoritairement de la rétine centrale, et les caractéristiques des cellules naines en font la voie de transmission de l'information fine, la perception des couleurs et des formes (Schiller et al., 1990 ; Merigan, 1989). Intercalées entre ces six couches, les neurones koniocellulaires reçoivent les informations des cellules bistratifiées pour former la voie koniocellulaire (voie K,

Hendry et Reid, 2000) et ses fonctions sont très diversifiées. La voie rétino-géniculo-striée peut ainsi être considérée comme la voie de la conscience visuelle, celle qui permet d'élaborer une image de l'environnement.

Le CGL permet également de filtrer et multiplier l'information : environ 800 000 fibres entrent dans le CGL et 2 millions en ressortent. Les fibres nerveuses sortant du CGL forment les radiations optiques et se projettent dans le cortex visuel primaire. Cette projection suit une organisation topographique particulière appelée rétinotopie, que l'on retrouve à la fois dans le CGL et dans différentes aires visuelles. La rétinotopie consiste en une organisation ordonnée de l'espace visuel où des zones proches sur la rétine projettent en des points proches du cortex visuel où du CGL.

### **1.2.2 La voie mésencéphalique**

Une partie des bandelettes optiques vont quitter le chiasma optique et rejoindre le colliculus supérieur sans passer par le CGL, lui-même relié aux noyaux oculomoteurs des muscles oculaires, formant la voie mésencéphalique (Sparks & Hartwich-Young, 1989). Le rôle du colliculus supérieur est d'intégrer les informations provenant de la rétine, principalement périphérique, et de les transmettre rapidement aux noyaux oculomoteurs afin d'induire une réponse motrice rapide permettant de diriger les yeux vers un événement qui se produirait dans le champ visuel (Moschovakis, 1996 ; Dorris et al., 1997). Ainsi, la rétine centrale est dirigée directement vers la cible visuelle d'intérêt ce qui permet de l'analyser finement et plus précisément que lorsqu'elle était perçue en vision périphérique.

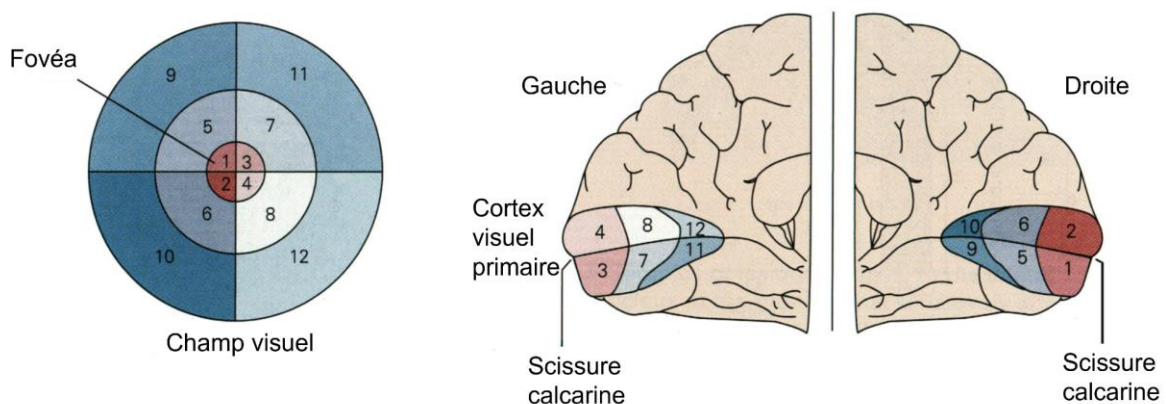
## **2. Le cortex visuel**

Tout au long des voies conduisant l'information visuelle, on retrouve une forte multiplication des neurones. Cette information est captée par un peu plus de 100 millions de photorécepteurs, connectés par l'intermédiaire de seulement 800 000 fibres du nerf optiques et qui, après avoir traversé les CGL, est acheminée par 2 millions de neurones dans le radiations optique qui se connectent à plus de 1.5 milliards de neurones dans le cortex visuel. Ces nombres importants reflètent le caractère primordial du sens de la vue chez l'homme. Afin de traiter ces nombreuses informations, le système visuel est organisé de façon hiérarchique et regroupe un ensemble d'aires visuelles ayant chacune une connectivité, une organisation rétinotopique et des propriétés fonctionnelles distinctes et complémentaires, qui leur permettent de traiter des informations visuelles de plus en plus complexes.

## 2.1 Les aires visuelles

### 2.1.1 Le cortex visuel primaire

L'organisation des aires visuelles est principalement connue grâce à des travaux en électrophysiologie menés sur des modèles animaux. Néanmoins, il existe une homologie assez prononcée notamment entre l'homme et le macaque (voir par exemple Van Essen, 2002 ou Orban et al., 2004), et si la plupart des études mentionnées dans cette partie sur les aires visuelles ont été conduites chez cette deuxième espèce, leurs résultats sont admis comme valides chez l'humain aujourd'hui. Nous savons qu'à la sortie du CGL, les signaux sont envoyés via les radiations optiques dans le cortex visuel primaire, au sein de l'aire V1, aussi appelé cortex strié à cause de son agencement en couches. La projection des fibres nerveuses y est organisée de façon rétinotopique et chaque zone de la rétine et du champ visuel correspond à une zone précise du cortex visuel primaire (Tootell et al., 1988 ; Sekuler et Blake, 1994 ; DeYoe et al., 1996 ; Engel, Glover et Wandell, 1997 ; McFadzean et al., 2002). La zone fovéale, qui ne représente qu'1 % de la rétine, y est surreprésentée par rapport aux zones périphériques puisque 25 % du cortex visuel primaire est dédié au traitement des informations des 10° centraux du champ visuel (Horton & Hoyt, 1991). Cette surreprésentation, appelée magnification corticale, reflète, entre autres, la présence d'un grand nombre de cellules ganglionnaires associées aux cônes (Wässle et al., 1989, Figure 5). La taille des champs récepteurs de V1 est également liée à la zone rétinienne associée puisque leur taille augmente avec l'excentricité (Kay et al., 2013 ; Dumoulin & Wandell, 2008).



**Figure 5. Rétinotopie du cortex visuel primaire.** Chaque moitié du champ visuel est représenté dans l'hémisphère controlatéral. La fovéa est surreprésentée dans le cortex visuel primaire par rapport au reste du champ visuel, phénomène appelé magnification corticale.

La discrimination des voies magnocellulaire, parvocellulaire et koniocellulaire se conserve également jusque dans V1 puisqu'elles se projettent dans différentes couches de cette aire. Les afférents de la voie magnocellulaire rejoignent notamment la subdivision 4C $\alpha$  de la couche 4, ceux de la parvocellulaire se connectent à la subdivision 4C $\beta$  et la voie koniocellulaire rejoint des blobs présents des couches 1, 2, 3 et 4A (Hubel & Wiesel, 1972 ; Blasdel & Lund, 1983 ; Yabuta & Callaway, 1998). Différents types de neurones sont présents au sein de ces différentes couches et les propriétés de leurs champs récepteurs dépendent à la fois de la couche de V1 dans laquelle ils sont situés et du type de neurone qui leur est associé. Dans la couche 4, les neurones sont principalement des cellules simples (Hubel et Wiesel, 1968) caractérisées par un champ récepteur organisé de façon comparable à ceux des cellules bipolaires, avec une partie 'ON' excitatrice et une partie 'OFF' inhibitrice. En revanche, à leur différence, leur forme est allongée car ils combinent les réponses de plusieurs cellules ganglionnaires. Ils sont sensibles à l'orientation, la fréquence spatiale et la phase des stimuli, et permettent donc de détecter l'orientation et la position d'une barre dans le champ visuel. Dans les couches 2, 3, 5 et 6 de V1, se trouvent des cellules complexes. Les champs récepteurs de ce second type de cellules sont uniformes (sans partie 'ON' ou 'OFF'), et combinent les réponses de plusieurs cellules simples présentant une orientation similaire et une sélectivité à la phase différente (Hubel & Wiesel, 1962). Ceci leur permet de répondre à des orientations spécifiques de barres et à leurs déplacements. Un troisième type de cellules, les cellules hypercomplexes, permettent ensuite, comme leur nom l'indique, d'extraire des informations supplémentaires telles que la longueur et la largeur des barres grâce à leurs champs récepteurs qui possèdent des zones 'ON' et 'OFF' et qui permettent de combiner des réponses aux orientations des barres en mouvement et à leur longueur et largeur.

Ces différents types de neurones sont organisés en colonnes qui regroupent des neurones réagissant aux mêmes caractéristiques d'une région du champ visuel comme une orientation ou une direction spécifique, et selon leur dominance oculaire. Les colonnes de sélectivité à l'orientation regroupent ainsi des cellules répondant préférentiellement à une orientation donnée dans une portion précise du champ visuel (Hubel et al., 1977). Au sein des colonnes présentes dans les couches 2 et 3 de V1, on retrouve également des blobs répondant aux couleurs et aux basses fréquences spatiales (Livingstone et Hubel, 1984). Ces colonnes de sélection à l'orientation sont elles-mêmes regroupées en hypercolonnes qui correspondent à un cycle complet des orientations possibles. Les hypercolonnes se distinguent par une dominance oculaire, qui permet, en les alternant, de comparer les informations arrivant des deux yeux et ainsi de traiter les disparités binoculaires afin d'extraire les propriétés de profondeur de la scène



(Gotts & Bremner, 1995 ; Choi et al., 2005 ; Parker, 2007) . Ainsi, plusieurs cartes sont superposées dans le cortex visuel primaire, chacune permettant une analyse particulière : la carte de la sélectivité à l'orientation permet l'analyse des orientations, des couleurs et du mouvement des barres et celle de la dominance oculaire est en partie responsable de la vision stéréoscopique.

Ainsi, V1 occupe donc un rôle extrêmement important puisqu'elle se charge d'organiser les informations, effectuer un premier traitement puis les relayer au sein des différentes aires visuelles du cortex, notamment V2, V3, V4 et MT/V5, elles aussi rétinotopiques.

### **2.1.2 De V2 à MT**

V2, V3 et V4 forment le cortex extrastrié. A la sortie de V1, la majorité des signaux rejoignent l'aire V2 où la ségrégation du traitement de l'information provenant des voies M, P et K est préservée. Cette aire est caractérisée par la présence de trois types de bandes, fines, épaisses et intermédiaires (Peterhans & von der Heydt, 1993 ; Shipp & Zeki, 2002). Les bandes épaisses sont notamment connectées à la sous-couche 4C $\beta$  et sont sensibles à l'orientation et la direction du mouvement. Les interbandes reçoivent également des efférents de la couche 4C $\beta$  et leurs neurones sont sensibles à l'orientation et à la forme. Les bandes fines sont connectées à différentes couches et sont sensibles aux couleurs. L'aire V3 reçoit ensuite dans sa partie dorsale des afférences des bandes épaisses de V2 ainsi que des connexions directes avec V1. Les neurones de V3 sont sélectifs à l'orientation et sensibles aux mouvements ainsi qu'aux contrastes (Tootell et al., 1997 ; Zeki, 2003). Les neurones de l'aire V4 sont connectés, entre autres, à la couche 4C $\beta$  de V1 et reçoivent des afférences de V3. Ils sont particulièrement sensibles à la couleur et participent à l'identification des objets (grâce à leur couleur, Lueck et al., 1989 ; Hadjikhani et al., 1998). Enfin, l'aire V5 ou aire MT (*Middle Temporal*) reçoit des signaux de V4 et ainsi que des informations directes de V1 (Anderson et al., 1998). Cette aire, dont nous aurons l'occasion de reparler dans la suite de cette thèse, est spécialisée dans le traitement du mouvement. Ses neurones répondent également préférentiellement pour une direction et orientation données, permettant d'extraire des informations de direction du mouvement (Kolster et al., 2010 ; Snowden et al., 1992 ; Van Essen et al., 1981). MT est ensuite directement connectée à d'autres aires dont MST (*Medial Superior Temporal*) codant pour un type particulier de mouvement appelé flux optique, dont nous reparlerons également plus en détails par la suite.

## 2.2 Les voies de traitement

L'ensemble des aires que nous venons de présenter sont organisées de façon à traiter des informations locales puis les intégrer ensemble pour former une information globale à partir de laquelle des objets complexes de l'environnement peuvent être perçus. Ceci est permis par la spécialisation des neurones dans chaque aire visuelle, et par l'augmentation progressive de la taille de leurs champs récepteurs, à la fois en fonction de l'excentricité mais aussi en fonction de la hiérarchie du système visuel (plus l'on monte dans la hiérarchie et plus les champs récepteurs sont gros, Grill-Spector & Malach, 2004 ; Wandell & Winawer, 2015). Les neurones dans différentes aires sont également fortement interconnectés et communiquent entre eux par des connexions bidirectionnelles. Les signaux progressent le long de la hiérarchie du système visuel grâce à des traitements ascendants (*'feedforward'*), tout étant régulés par des mécanismes de *feedbacks*, c'est-à-dire des boucles de rétroaction envoyant de l'information provenant d'aires de plus haut niveau. Les différentes distinctions anatomiques et fonctionnelles dans les aires visuelles permettent de distinguer deux grandes voies de traitement de l'information qui se poursuivent au-delà des aires mentionnées plus haut, nommée voie ventrale et voie dorsale.

La voie ventrale, aussi appelée voie du « *quoi ?* » est dédiée à l'identification et la reconnaissance des formes et objets (Creem & Proffitt 2001 ; Rossetti et al., 2017) grâce à l'extraction de leurs propriétés (forme, couleur, etc). Elle est donc liée aux voies M, P et K. Cette voie occipito-temporale part de l'aire V1, passe par V2 et V4, et rejoint le cortex inféro-temporal au sein duquel les neurones sont sélectifs aux formes complexes.

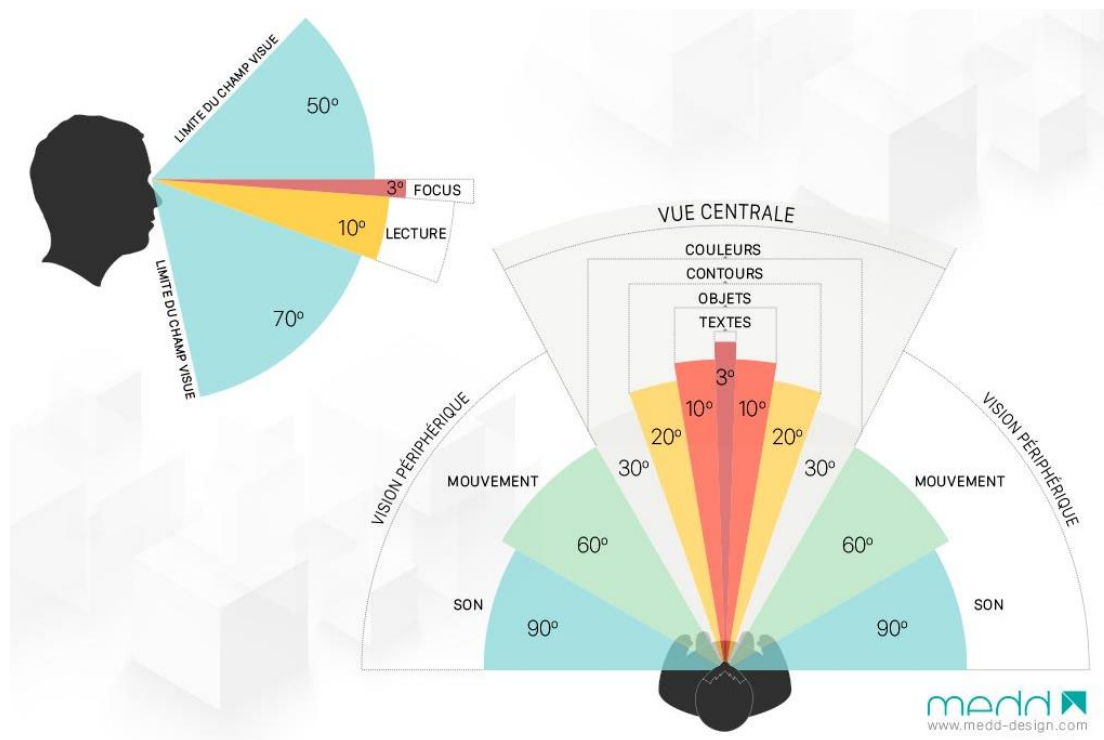
La voie dorsale, ou voie du « *où ?* » est associée au contrôle de l'action visuellement guidée, à la localisation des objets de l'environnement et à la perception du mouvement (Ungerleider & Mishkin, 1982). Le rôle de la voie M est donc prépondérant puisqu'elle permet le traitement des données spatiales des stimuli. Cette voie occipito-pariétale s'étend de l'aire V1 au cortex pariétal, en passant par V2 et MT/V5. Connectée à des aires de plus haut niveau, elle permet également de coordonner la vision et la motricité. A noter que même si la dichotomie entre ces deux voies est souvent reportée, il existe néanmoins une interconnectivité importante entre les différentes aires des deux voies tout au long de la chaîne de traitement (Rossetti et al., 2003 ; Chalupa & Werner, 2004 ; Kveraga et al., 2007).

### **3. Vision centrale et vision périphérique en résumé**

Dès l'entrée dans le système visuel, la topographie et l'anatomie de la rétine permettent de distinguer une partie centrale d'une partie périphérique dont le traitement est au moins aussi en partie dissocié dans le cortex. Les propriétés des différentes cellules rétinienne, et notamment l'organisation de leurs champs récepteurs de fréquences spatiales et temporelles différentes, leur permettent d'extraire de façon préférentielle certaines caractéristiques de l'environnement. La perception de celui-ci au sein du champ visuel est donc également divisée en une vision périphérique et une vision centrale, au sein desquelles les performances visuelles ne sont pas homogènes et dépendent grandement de l'excentricité.

Si l'on résume ce que l'on vient de voir, les cellules aux champs récepteurs de petite taille, de haute fréquence spatiale et basse fréquence temporelle en rétine centrale, ainsi que leur bonne sensibilité au contraste, permettent une acuité visuelle maximale en vision centrale. Ces caractéristiques couplées à une surreprésentation de la rétine centrale dans le cortex font de la portion du champ visuel associée le lieu de la vision fine et précise. Ainsi, elle est indispensable pour réaliser des tâches de haut niveau telles que la lecture (Chaparro & Young, 1993 ; Legge et al., 2001) ou la reconnaissance des visages et des expressions faciales (Calvo et al., 2014, Figure 6).

En rétine périphérique, les cellules ont des champs récepteurs plus grands, sensibles aux basses fréquences spatiales et hautes fréquences temporelles. L'acuité visuelle y décroît rapidement avec l'excentricité (à seulement 6° de l'axe du regard, elle est réduite de 75 %) et la vision périphérique ne permet donc d'effectuer que des tâches plus grossières, mais dont le rôle est tout aussi fondamental. Elle est notamment le lieu privilégié de la détection rapide et est une région propice à traiter le mouvement (Brandt et al., 1973, Figure 6).



**Figure 6. Représentation du champ visuel binoculaire et ses zones de capacités visuelles.** Plus l'on s'approche du centre de la vision et de la fovéa et plus la vision y est précise. *Tiré de [www.medd-design.com](http://www.medd-design.com).*

Les éléments impliqués dans la perception visuelle que nous venons de présenter peuvent être perturbés, à n'importe quel niveau, par des processus liés au vieillissement sain ou pathologique. Si la rétine est touchée, c'est le fonctionnement de l'ensemble des voies de traitements qui s'en trouve bouleversé, jusque dans le cortex. C'est ce que nous allons voir dans les prochaines parties de cette thèse, en commençant par le vieillissement sain.

# **PARTIE 2 - Vision et vieillissement**

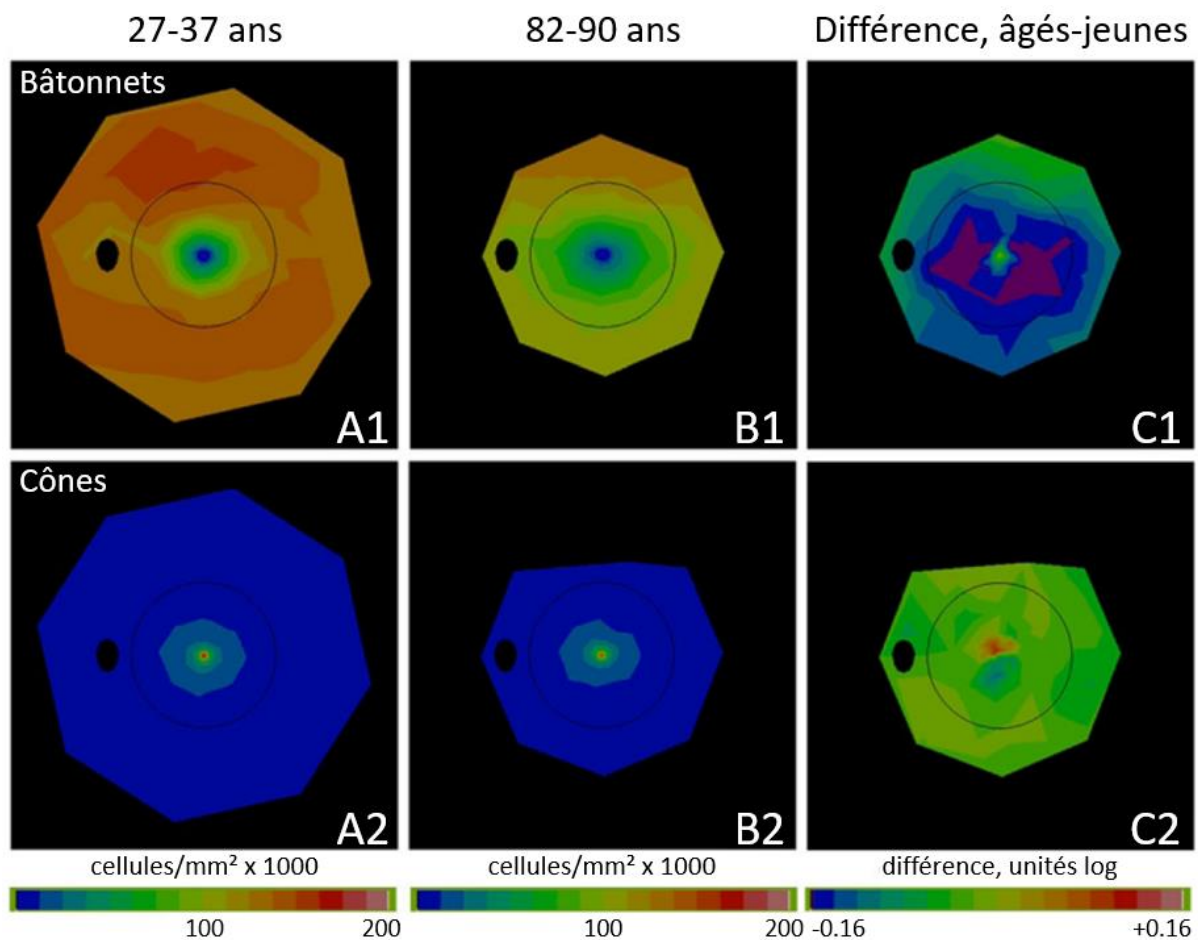
## **1. Du vieillissement sain à la déficience visuelle**

### **1.1 Vision et vieillissement sain**

Avec l'âge, la rétine évolue d'un point de vue vasculaire et structurel. En termes de changements vasculaires, on observe par exemple une diminution progressive de l'épaisseur de la choroïde, de la densité chorocapillaire ou encore du flux sanguin choroïdien (Ooto et al., 2014 ; Wakatsuki et al., 2015). Ces changements vasculaires sont intimement liés à des changements structuraux. Il a notamment été rapporté que l'activité des cellules de l'épithélium pigmentaire diminue avec l'âge (phénomène appelé sénescence, Hjelmeland et al., 1999), la membrane de Bruch s'épaissit et sa composition change (Ramrattan et al., 1994), le stress oxydatif augmente, une accumulation de déchets provoque la formation de drusens (Sarks, 1976), et surtout, une dégénérescence des photorécepteurs se met en place.

Si la densité des cônes reste plutôt stable au fil du temps, il a notamment été montré que le nombre de bâtonnets diminue d'environ 30 % entre 34 et 90 ans (Curcio et al., 1993 ; Bonnel et al., 2003, Figure 7). Cette baisse n'est pas homogène puisque la perte des bâtonnets est plus importante près de la fovéa et décroît à mesure qu'on s'en éloigne. La sensibilité de la vision scotopique associée aux bâtonnets décline donc plus rapidement avec l'âge que celle de la vision photopique (Jackson et al., 2002), avec un déclin linéaire de la sensibilité scotopique à une fréquence de 0.08 log par décennie, contre un déclin 0.04 log pour la sensibilité photopique (Jackson & Owsley, 2000). Également, le temps d'adaptation à l'obscurité médiée par les bâtonnets décline avec l'âge, ce qui contribue à des problèmes en vision nocturne chez les personnes âgées (Jackson et al., 1999). L'ensemble de ces changements reflètent donc une vulnérabilité des bâtonnets face à l'âge (Jackson & Owsley, 2000 ; Owsley et al., 2001). Concernant les cônes, leur survie dépend de la présence des bâtonnets qui sécrètent des facteurs de viabilité essentiels à leur maintien (Said et al., 2000 ; Mohand-Said et al., 2000 ; Fintz et al., 2003). Lorsque la perte de bâtonnets est trop importante, le nombre de cônes peut finir par également diminuer, ce qui a des conséquences directes sur toutes les fonctions visuelles qui leur sont associées. L'acuité visuelle va par exemple diminuer avec l'âge, notamment pour la vision de loin, même si dans un contexte de vieillissement normal la plupart des personnes de plus de 80 ans vont conserver une acuité correcte (20/40 ou plus, Gittings & Fozard, 1986). Outre les photorécepteurs, les cellules ganglionnaires et leurs axones sont également touchés

par le vieillissement naturel, à la fois dans les parties centrale et périphérique de la rétine (Gao & Hollyfield, 1992 ; Curcio & Drucker, 1993 ; Harwerth et al., 2008).



**Figure 7. Densité des photorécepteurs en fonction de l'âge.** Ces cartes topographiques sont présentées sur un œil gauche. Sur chacune d'entre elles, la fovéa est au centre, la macula est délimitée par le cercle noir et le nerf optique est représenté par le point noir. A1 et B1 présentent la distribution des bâtonnets chez les 27-37 ans et 82-90 ans. A2 et B2 illustrent la répartition des bâtonnets chez les 27-37 ans et 82-90 ans. C1 et C2 montrent la différence de densité des bâtonnets et des cônes entre les deux groupes (en unités log). C1 : la différence de densité des bâtonnets entre les groupes est la plus importante à une distance de 0.5 mm à 3 mm par rapport à la fovéa (parafovéa et périfovéa). Le violet indique que les personnes âgées ont 31 % de cellules en moins. C2 : la différence de densité des cônes entre jeunes et âgés est beaucoup plus faible, ce qui indique une très petite diminution de la densité des cônes avec l'âge. *Adapté de Curcio et al. (1993) et Curcio et al. (2020).*

Les effets du vieillissement sont également visibles dans le cortex et ont été mis en évidence dans de nombreuses études, pour beaucoup d'aires cérébrales, et ses conséquences sont multiples. Dans les aires visuelles, Brewer et Barton (2012) ont par exemple mis en évidence une diminution significative de la surface de V1 correspondant aux 0 à 3° de la fovéa et une augmentation de la taille des champs récepteurs au sein de celle-ci. Il a également été

montré que les réponses à des stimulations visuelles au sein de V1 sont réduites avec l'âge, avec plus précisément une moindre proportion active de cette aire chez des personnes âgées comparé à des personnes jeunes (Crossland et al., 2008). De plus, Salat et al. (2004) ont aussi rapporté une diminution de l'épaisseur corticale proche de cortex visuel primaire. Également, des études en électrophysiologie chez des primates non-humains et des chats ont permis de montrer une démyélinisation des fibres et des synapses de V1 avec l'âge (Peters et al., 2001a ; Peters et al., 2001b), démyélinisation qui a été liée à une augmentation des latences et délai de transfert de l'information dans les neurones de V1 (Wang et al., 2005), ce qui peut contribuer à un déclin des fonctions corticales. Ainsi, le traitement des informations visuelles au sein du cortex peut être lui-même modifié avec le vieillissement.

En résumé, si un déclin lié au vieillissement est bien présent tout au long du système visuel, il est important de noter qu'il n'est pas nécessairement homogène (notamment au niveau de la rétine où les bâtonnets sont plus affectés par l'âge). Les performances visuelles en vision centrale ou périphérique chez des populations âgées, et les fonctions visuelles de haut niveau qui en dépendent, ne le sont donc pas forcément non plus. Ceci rend difficile la compréhension du fonctionnement cognitif de personnes âgées à la vision saine lors de tâches visuelles de haut niveau, d'autant plus lorsqu'à ces évolutions normales liées au vieillissement sain viennent s'ajouter des altérations excessives et pathologiques qui peuvent entraîner une déficience visuelle voire, dans les cas les plus graves, une cécité légale.

## **1.2 Vision et déficience visuelle**

### **1.2.1 Définition**

Selon les estimations de l'OMS (2022), au moins 2.2 milliards de personnes souffrent d'une déficience visuelle touchant la vision de près ou de loin. Elle se caractérise par une réduction de la vision consécutive à une maladie ou un accident oculaire pouvant exister depuis la naissance, et peut toucher des personnes de tous âges, même si la majorité à plus de 50 ans. La plupart des malvoyants (environ 80 %) conservent une partie de leur vision et un traitement ou une correction peut parfois l'améliorer.

Dans sa nouvelle version de la Classification Internationale des Maladies de 2019 (World Health Organization, 2019), la déficience visuelle est définie selon deux modalités :

- *La déficience affectant la vision de loin* :
  - Légère : acuité visuelle corrigée comprise entre 6/12 et 6/18.
  - Modérée : acuité visuelle corrigée comprise entre 6/18 et 6/60.

- Sévère : acuité visuelle corrigée comprise entre 6/60 et 3/60.
- Cécité : acuité visuelle corrigée inférieure à 3/60.
- *La déficience visuelle affectant la vision de près :*
  - Acuité visuelle corrigée inférieure à N6 ou à M.08 à 40 cm.

La nouveauté par rapport aux versions précédentes de cette classification internationale est la prise en compte de l'acuité visuelle de près qui a un impact très important sur la qualité de vie des personnes déficientes visuelles. Le terme "basse vision" n'est également plus utilisé car l'OMS souhaite éviter une confusion entre le niveau d'acuité visuelle en lui-même et le besoin d'une réhabilitation visuelle du fait d'une situation incurable. Néanmoins, la basse vision correspondrait aujourd'hui aux déficiences modérées et sévères. En effet, la définition classique que donnait l'OMS à la basse vision avant cette version, correspondait à une acuité visuelle comprise entre 20/400 et 20/63 (ou 0.05 et 0.3 sur l'échelle décimale) sur le meilleur œil et avec la meilleure correction.

A noter que les centres d'aide aux patients ont gardé le nom de "centres basse vision" et s'appuient encore souvent sur les critères précédents pour l'évaluer. Généralement, ils la définissent comme une déficience visuelle fonctionnelle même après traitement et/ou correction. Elle est basée sur des mesures objectives de la perte de l'acuité visuelle et du champ visuel et concerne selon eux les patients avec une acuité inférieure à 20/63 à la perception lumineuse, avec un champ visuel compris entre 5° et 10° ou un champ visuel inférieur ou égal à 5° même si l'acuité centrale est intacte, selon la sévérité de l'atteinte.

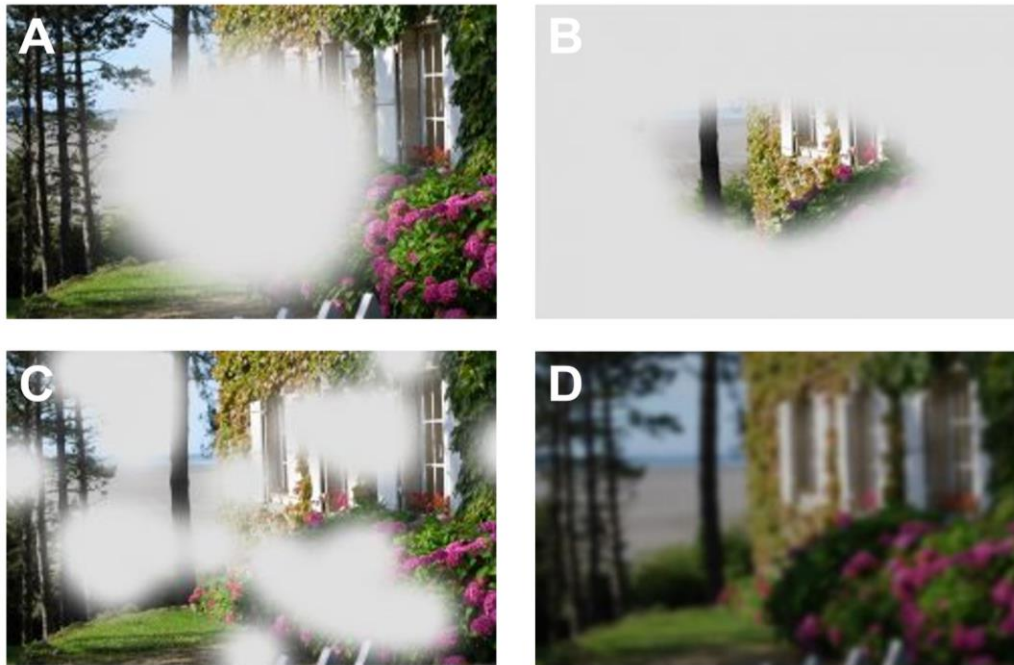
D'autres classifications officielles des déficiences visuelles existent, notamment celle de l'Union Européenne des Aveugles (European Blind Union, EBU) qui se base sur neuf critères d'évaluation : la sensibilité aux contrastes, l'adaptation et la sensibilité à lumière, la sensibilité à l'éblouissement, la vision des couleurs, la vision nocturne, la fixation, la nécessité d'un agrandissement pour lire un journal, l'acuité visuelle de près et de loin et le champ visuel (incluant hémianopsie, scotomes et corps flottants). A ces neuf critères s'ajoutent cinq paramètres secondaires : la diplopie (vision double d'un objet unique), l'horror fusionis (incapacité à fusionner deux stimuli), la dominance du plus mauvais œil, la fatigue et la lecture (vision, vitesse, erreurs, amplitude, quantité de lumière nécessaire). Le but est d'à la fois évaluer la déficience visuelle (la façon dont chaque œil fonctionne) et l'incapacité visuelle (les limitations des activités du patient).



### 1.2.2 Les causes de la déficience visuelle

Selon les mêmes estimations de l'OMS (2022), sur les 2.2 milliards de personnes souffrant d'une déficience visuelle dans le monde, plus de 200 millions présentent une déficience modérée ou sévère, et près de 40 millions sont atteintes de cécité. Leur prévalence augmente très largement avec l'âge (plus de 80 % des patients aveugles ont plus de 50 ans) et les femmes sont également plus touchées que les hommes. Ces déficiences visuelles peuvent être causées par diverses maladies (Figure 8), troubles et lésions touchant l'œil, et prendre des formes variées, parmi lesquelles :

- *la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la maladie de Stargardt* : maladie dégénérative de la rétine liée à l'âge pour la première, et maladie génétique pour la deuxième, elles touchent la macula et entraînent une perte de la vision centrale.
- *la rétinite pigmentaire et le glaucome* : la rétinite pigmentaire est une maladie génétique et le glaucome un maladie chronique, évolutive et progressive du nerf optique. Elles mènent à un rétrécissement progressif du champ visuel, donnant une vision en tunnel, jusqu'à une potentielle cécité.
- *la rétinopathie diabétique* : elle peut intervenir à la suite d' un excès de diabète. La vision devient floue et des tâches noires apparaissent.
- *la cataracte* : due à une opacification partielle ou totale du cristallin, elle entraîne une baisse progressive de la vue, accompagnée d'une gêne à la lumière



**Figure 8. Pathologies engendrant une déficience visuelle.** Même image vue par un patient atteint de (A) dégénérescence maculaire liée à l'âge ou de la maladie de Stargardt, (B) d'un glaucome ou d'une rétinite pigmentaire, (C) d'une rétinopathie diabétique et (D) d'une cataracte. *Adapté de [www.unadev.com](http://www.unadev.com).*

Les conséquences fonctionnelles de ces pathologies sont multiples et varient d'une personne à l'autre : la vision peut devenir floue, les couleurs être moins visibles, la lumière peut éblouir, il peut devenir difficile de voir quand il fait sombre, les patients n'ont plus qu'une partie fonctionnelle de leur champ visuel et sont donc incapables de voir une partie de ce qui les entourent... Ainsi, la représentation de l'environnement peut être partielle ou déformée et interagir avec celui-ci devient compliqué.

Comme nous pouvons l'imaginer, selon la maladie concernée, les atteintes du système visuel sont différentes. Parmi les différentes pathologies que nous venons de mentionner, celles touchant la rétine centrale sont souvent les plus handicapantes puisqu'elles engendrent les conséquences fonctionnelles les plus lourdes. Dans la suite de cette thèse, nous allons donc nous concentrer sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge, maladie la plus répandue dans les pays industrialisés, ainsi que sur la maladie de Stargardt, son homologue juvénile, voir quelles en sont les causes, les conséquences et les solutions, et quelles adaptations et réorganisations ce vieillissement pathologique entraîne tout au long des voies de traitement de l'information visuelle.

## **2. Le vieillissement pathologique**

### **2.1 La dégénérescence maculaire liée à l'âge**

La dégénérescence maculaire est la première cause de handicap visuel dans les pays avec une population vieillissante. Sa forme la plus courante, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), est une maladie dégénérative de la région centrale de la rétine, la macula. A la fois chronique, évolutive et invalidante, elle débute généralement après l'âge de 50 ans. Elle engendre une perte progressive de la vision centrale jusqu'à l'apparition d'un scotome, et les patients doivent alors apprendre à vivre avec les difficultés qui y sont associées : diminution graduelle de l'acuité visuelle (Pauleikhoff, 2005), de la capacité à lire (Cheong et al., 2008), à reconnaître les visages (Bullimore et al., 1991), se déplacer dans l'environnement (Scott et al., 2014 ; Aspinall et al., 2014 ; Wood et al., 2011) ...

Selon les estimations, 196 millions de personnes à travers le monde seraient atteintes de cette maladie, dont plus d'un million rien qu'en France (Wong et al., 2014). Sur l'ensemble de ces patients, 10,4 millions (soit 5,3 %) présentent une déficience modérée ou sévère allant jusqu'à la cécité (Flaxman et al., 2017). Du fait du vieillissement de la population et de l'allongement de l'espérance de vie, Wong et al. (2014) estiment que le nombre de cas pourrait doubler entre 2020 et 2040.

Par sa prévalence très élevée, son caractère incurable et son impact négatif sur la qualité de vie des patients, la dégénérescence maculaire liée à l'âge est donc aujourd'hui considérée comme un enjeu majeur de santé publique. Nous allons voir quelles en sont les causes, les conséquences de façon plus spécifique et quelles solutions sont apportées aux patients qui en sont atteints.

#### **2.1.1. Etiologie**

##### **La génétique et l'hérédité**

La DMLA est aujourd'hui considérée comme une maladie multifactorielle. Un premier facteur de risque qui favoriserait son apparition est la génétique. Des études d'association génétique à grande échelle (GWAS, 2017) ont identifié plus de 30 gènes qui pourraient être associés à un risque accru de développer une DMLA. En effet, des variations de certains de ces gènes semblent particulièrement liés au développement de la maladie ou à sa progression vers un stade avancé, notamment les gènes ARMS2/HTRA du chromosome 10 et le système du complément du chromosome 1 (Sobrin et al., 2011). De façon plus générale, le

dysfonctionnement de nombreux gènes régulant un ensemble de fonctions altérées au niveau de la rétine peut être responsable de son apparition (Fritsche et al., 2014). L'hypothèse d'une prédisposition génétique est également confirmée par des études comme celle de Seddon et al. (1997) qui ont évalué que les personnes ayant des antécédents familiaux d'une forme avancée de DMLA avaient environ trois fois plus de risques de développer la maladie. Néanmoins, la composante génétique ne suffit pas à expliquer toutes les apparitions de DMLA, ce qui est démontré par une étude menée sur une large cohorte de jumeaux monozygotes et dizygotes atteints de la maladie (Seddon et al., 2005). Si c'était le cas, tous les jumeaux monozygotes auraient dû développer la maladie contre environ 50 % des dizygotes, ce qui n'est pas le cas. Selon l'estimation de Seddon et al. (2005), les facteurs génétiques expliqueraient seulement 46 % à 71 % de la variation de la sévérité de la maladie, tandis que des facteurs environnementaux compteraient pour 19 % à 37 % dans cette variation.

## **L'âge**

Outre la génétique et l'hérédité, le principal facteur de risque est l'âge. L'enquête européenne EUREYE menée en 2006 (Augood et al., 2006) indique une augmentation importante de la fréquence d'apparition de la maladie avec l'âge, avec plus précisément 1 % de la population touchée avant 70 ans, 3 % des personnes appartenant à la tranche d'âge 70-80 ans et 12 % après 80 ans. En France, un récent rapport de la Haute Autorité de Santé (2022) rapporte des chiffres plus élevés encore avec 1 % des personnes de 50 à 55 ans, environ 10 % des 65 - 75 ans et entre 25 et 30% des plus de 75 ans, toutes formes et tous stades de la maladie confondus. Les altérations liées au vieillissement normal que nous avons vu plus haut, couplées à une prédisposition génétique à la maladie et à de potentiels facteurs de risques environnementaux présentés ci-dessous forment ensemble le terrain propice au développement de la DMLA.

## **Les facteurs environnementaux**

### *Le tabagisme*

Parmi les facteurs de risque environnementaux principaux, le tabagisme est connu pour augmenter considérablement le risque de développement d'une DMLA, qui aurait 3.2 à 3,6 fois plus de chances de survenir chez les fumeurs ou anciens fumeurs (Delcourt et al., 1998). Seddon et al. (1996) indiquent même que parmi leurs patients, environ 29 % de cas de DMLA était attribuable au tabagisme. L'explication réside dans le fait que fumer augmente le stress

oxydatif, lui-même directement associé au risque de développer une DMLA. Ce facteur environnemental interagirait en plus avec la génétique. Smith et al. (2006) ont par exemple montré qu'une personne présentant une susceptibilité génétique (la présence d'un gène identifié comme corrélé au développement de la maladie) et fumeuse avait une chance accrue de développer la maladie un jour, la combinaison de la génétique et du tabagisme étant supérieure à n'importe quel facteur pris isolément.

#### *L'exposition répétée à la lumière intense*

L'exposition répétée à la lumière naturelle du soleil ou à tout éclairage intense augmenterait également les risques de développer une maladie rétinienne. Les yeux de couleurs claires seraient particulièrement sensibles aux rayons ultraviolets, et une corrélation existerait entre une faible pigmentation irienne ou une forte sensibilité cutanée et le risque de développer DMLA (Mitchell et al., 1998 ; Holz et al., 1994). Une explication proposée est que les personnes aux yeux foncés pourraient présenter plus de mélanine tissulaire, y compris dans la choroïde et la rétine. La mélanine pourrait fournir une protection à la rétine pour la protéger de la lumière directe du soleil, réduisant ainsi les dommages oxydatifs et donc le risque de développer une DMLA.

#### *L'alimentation et l'hygiène de vie/facteurs constitutionnels*

Une mauvaise alimentation est également un facteur de risque acquis. Des carences en vitamines, un régime pauvre en oméga-3 ou en oligoéléments, bien que corrélés moins fortement au développement d'une DMLA, créés tout de même en terrain sur lequel les autres facteurs de risques peuvent avoir un impact encore plus important (Seddon et al., 2006 ; Lawrenson & Evans, 2015). L'hygiène de vie et certaines pathologies qu'on peut relier à l'alimentation sont également à prendre en considération : pathologies cardiovasculaires (Snow & Seddon, 1999), hypertension artérielle (Hyman et al., 2000), cholestérol, obésité (Seddon et al., 2003), dyslipidémie (Lin et al., 2022)... Ces pathologies sont particulièrement associées au risque de développer l'une des deux formes de la maladie, la forme humide, ce qui est un premier élément allant dans le sens de différentes pathogènes pour les différents types de DMLA, ce que nous allons voir dans le point suivant.

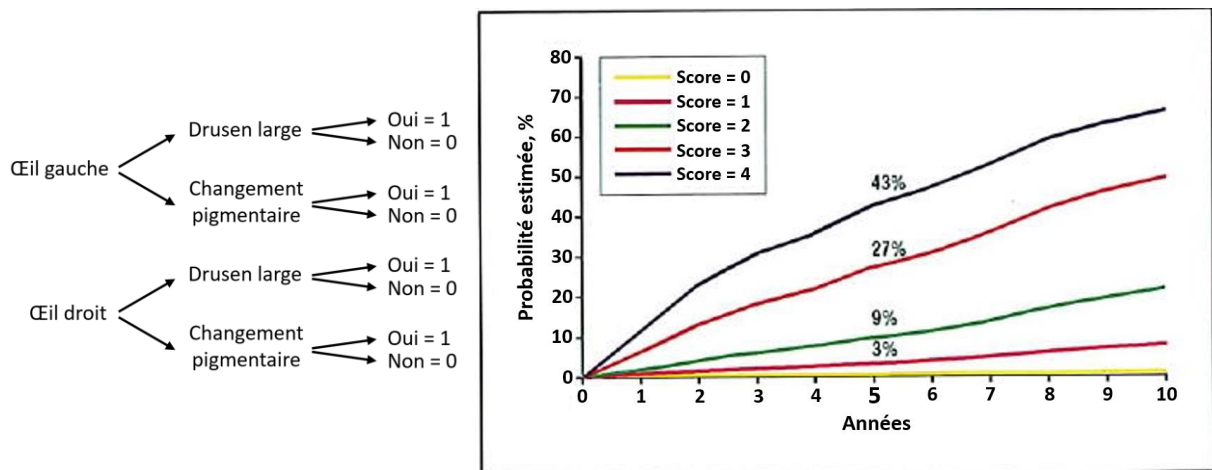
### **2.1.2 Physiopathologie des différents types de DMLA**

La dégénérescence maculaire, quelle que soit sa forme, est caractérisée à la fois par des atteintes anatomiques (lésions rétinienne) et fonctionnelles (atteintes visuelles). L'une comme

l'autre évolue avec l'avancement de la maladie mais se distinguent en fonction de la forme de dégénérescence dont souffre le patient.

### **Atteintes anatomiques**

Comme nous l'avons vu, au cours du processus naturel de vieillissement, les neurones sensoriels de la rétine, les photorécepteurs, vont naturellement se dégrader et mourir. Selon différentes études (dont Curcio, 2001) cette apoptose provoque une diminution de la densité des photorécepteurs dans la rétine centrale, qui reste qualitativement normale dans un premier temps avant de provoquer des atteintes fonctionnelles dans un second temps. Les photorécepteurs morts deviennent alors des déchets qui doivent être recyclés par les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Or, en vieillissant, ces cellules deviennent de moins en moins capables d'assurer leur rôle de phagocytose. Les débris (des résidus lipidiques et protéiques) s'amoncellent alors de façon excessive entre la membrane basale de l'EPR et la membrane de Bruch au niveau de la macula pour former des dépôts laminaires basaux ou drusens (Jackson et al., 2005), et leur formation est corrélée à la diminution de la densité des photorécepteurs (Salvi et al., 2006). L'accumulation de ces résidus augmente le stress oxydatif qui provoque à son tour une inflammation de l'épithélium pigmentaire qui aggrave la neurodégénérescence de la rétine (Lecerf & Desmettre, 2010), et les atteintes fonctionnelles qui y sont liées. La maladie étant progressive, elle va évoluer au fil du temps et pourra être classifiée en selon trois principaux stades : précoce, modéré et avancé. Tous les patients n'atteindront pas le dernier stade la maladie, et les risques de progression vers une forme avancée de DMLA peuvent être estimés par un système de points développé par l'AREDS (Age-Related Eye Disease Study, 2005). Il consiste à déterminer si des larges drusens ou des changements pigmentaires sont présents dans chacun des deux yeux. Chaque élément trouvé par œil vaut un point, et l'addition des points obtenus détermine le risque d'évolution vers un stade avancé (Figure 9).



**Figure 9. Risque de progression vers un stade avancé de la dégénérescence liée à l'âge.** Cette échelle développée de l'AREDS à partir de mesures répétées effectuées chez 4710 participants donne le pourcentage d'évolution d'une MLA vers une forme avancée de DMLA. Un score de facteurs de risque est mesuré en se basant sur la présence de drusens larges (plus de 125  $\mu\text{m}$  de diamètre) et de changements pigmentaires sur chaque œil. Pour un patient avec un score maximal de 4 points (présence de drusens larges et de changements pigmentaires au niveau des deux yeux), le risque de progression vers une forme avancée sur 5 ans est de 43 %. *Adapté de AREDS (2005).*

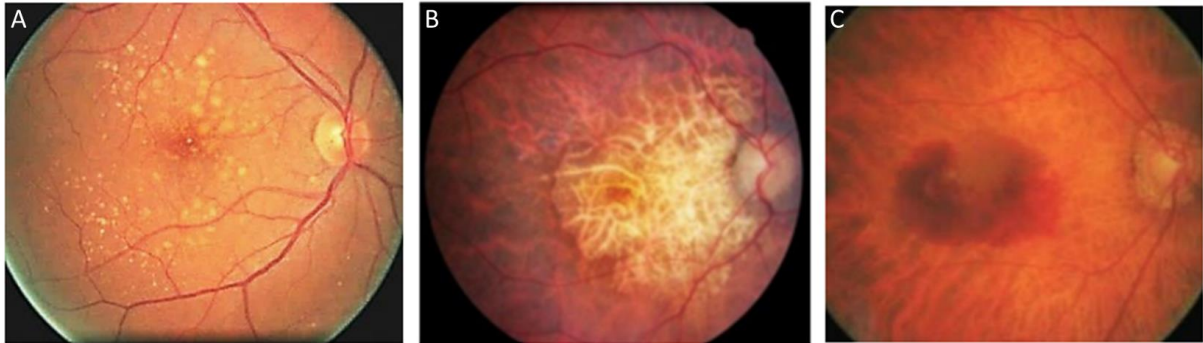
#### *Maculopathie liée à l'âge - stade précoce*

La maculopathie liée à l'âge peut être considérée comme un stade précoce de la DMLA. Elle est caractérisée par la présence de multiples petits drusens séreux, aux contours indistincts, mous et de taille intermédiaire (d'un diamètre compris entre 63 et 125  $\mu\text{m}$ , Figure 10A). Associés à des anomalies de l'EPR (hypo ou hyperpigmentation à la suite d'une inflammation), ils sont un marqueur de la pathologie à son stade précoce (Sarks et al., 2007). Les drusens ne sont néanmoins pas toujours indicateurs de l'apparition d'une DM. En effet, un second type, des drusens aux contours nets, durs et plus petits (moins de 63  $\mu\text{m}$ ) sont communs même chez les personnes jeunes.

#### *Dégénérescence maculaire liée à l'âge - stade modéré à avancé*

Lorsque la maladie atteint un stade modéré, il est possible d'observer chez le patient les multiples drusens de taille intermédiaire (diamètre entre 63 et 125  $\mu\text{m}$ ), auxquels viennent s'ajouter des drusens de plus en plus gros (d'un diamètre supérieur à 125  $\mu\text{m}$ ). Une atrophie géographique commence également à apparaître, entraînant les premières gênes visuelles ressenties par le patient, mais excluant encore à ce stade la fovéa. La DMLA modérée peut ensuite progresser vers deux formes plus sévères de la maladie : la DMLA atrophique et la DMLA exsudative, présentant chacune leurs particularités que nous allons détailler. Des

formes mixtes peuvent également être observées. A noter que les patients présentant une MLA auront 78 fois plus de risque de développer une DMLA que les personnes non atteintes de MLA, et ce risque augmente avec l'âge (Delcourt, Lacroux, & Carriere, 2005).



**Figure 10. Fonds d'œil de différents stades de la DMLA.** (A) Maculopathie liée à l'âge caractérisée par des drusens séreux (en jaune), généralement asymptomatique. (B) DMLA atrophique évoluée. On observe une lésion centrale (large plage d'atrophie) qui laisse apparaître la choroïde (en jaune) et induit la formation d'un scotome absolu en 5 à 10 ans. (C) DMLA exsudative avec néovaisseaux anormaux proliférant ayant entraînés une hémorragie sous rétiniennne. *Tiré de Tran (2010).*

### La DMLA atrophique ou sèche

La DMLA atrophique, aussi appelée géographique ou « sèche » est la plus fréquente et représente 80 à 90 % des diagnostics de DMLA. C'est une forme à évolution lente mais inéluctable, caractérisée par la formation de drusens mous et par une perte progressive des cellules de l'épithélium pigmentaire, formant alors des plages d'atrophie laissant apparaître la choroïde (Figure 10B). La perte des photorécepteurs est définitive et lorsque l'acuité visuelle atteint 20/30 ou moins, le processus atrophique est dit avancé. Les plages d'atrophie se développent généralement en région périfovéale, avant de s'élargir et se regrouper progressivement en un anneau périfovéal (Sunness, 1999). A ce stade, l'acuité visuelle est encore relativement préservée, malgré une vision centrale qui se réduit. La fixation centrale, au niveau de la fovéa, est encore possible et retarde de ce fait le développement de nouvelles stratégies telles que la mise en place d'une fixation excentrée (une PRL qui n'apparaît que lorsque la zone fovéale est atteinte, nous reviendrons sur ce point plus loin), ce qui à moyen ou long terme renforce le handicap visuel. Au stade le plus tardif de la DMLA atrophique, la zone centrale de la macula subit à son tour une dégénérescence et l'atrophie géographique dense et homogène entraîne alors une perte totale de la vision centrale. L'évolution étant lente et l'atteinte de la rétine centrale tardive, cette forme de DMLA n'est responsable que de 20 % des cas de cécité légale (Sunness, 1999). Il est également important de noter que la DMLA, quelle



que soit sa forme, n'atteint pas toujours les deux yeux. En effet, dans 35 à 55 % des cas, la DMLA sèche est monoculaire, et sa bilatéralisation survient en moyenne dans les 5 ans après l'atteinte du premier œil (Klein et al., 1997 ; Sunness et al., 1999).

### La DMLA néovasculaire ou exsudative

La DMLA néovasculaire, exsudative ou encore "humide", bien que moins courante (10 à 20 % des diagnostics), est plus agressive que la DMLA atrophique. Son évolution est rapide et sévère lorsqu'elle n'est pas prise en charge, et la vision centrale peut être perdue en l'espace de quelques mois voire semaines, contrairement à la seconde forme qui évolue généralement pendant plusieurs années avant d'atteindre ce stade avancé. C'est pour cette raison qu'elle est la principale cause de cécité chez les personnes de plus de 50 ans (Ferris et al., 1984 ; Ciulla et al., 2001). Elle s'explique par la formation de drusens séreux accompagnés d'une prolifération de néovaisseaux choroïdiens (processus appelé angiogenèse) sous l'EPR qui se décolle, provoquant une déformation de la rétine centrale (Rudolf et al., 2008 ; Salvi et al., 2006). Ce processus peut également être accompagné d'hémorragies sous-rétiniennes qui vont proliférer et remplacer les structures normales et saines de la rétine, dont les photorécepteurs, ainsi que d'un épaissement rétinien, permis grâce au caractère fenêtré des néovaisseaux (Figure 10C). Les dommages provoqués sont alors irréversibles et laissent place aux premiers symptômes graves ressentis par le patient. La maladie peut ensuite atteindre un stade encore plus avancé, appelé stade cicatriciel et marqué par une cicatrice disciforme. Comme pour la forme précédente, l'atteinte peut être monoculaire dans un premier temps, et le risque de développer la maladie dans le second est de 4 à 12 % par an (Sunness et al., 1999).

Si les atteintes anatomiques sont donc plutôt spécifiques à chacune des deux formes, il est important de noter que la dichotomie entre DMLA atrophique et exsudative n'est pas toujours très claire. En effet, les deux formes peuvent coexister et chaque forme de DMLA peut évoluer vers la deuxième forme. Par exemple, environ 20% des patients atteints de DMLA atrophique verront leur maladie évoluer vers une forme humide (Friedman et al., 2004). De même, si certaines atteintes fonctionnelles sont plus liées à l'une des deux formes, d'autres leur sont communes.

### **Atteintes fonctionnelles**

La DMLA est donc l'association entre des modifications rétiniennes naturelles liées au vieillissement et des modifications pathologiques différentes selon la forme de la maladie. Ces

nombreux changements sont perceptibles pour les patients en termes de diminution graduelle des facultés visuelles et d'aggravation de leurs symptômes au fil du temps.

Au stade primaire de la maladie (MLA), la maculopathie ne provoque pas ou peu d'atteinte fonctionnelle, et le diagnostic peut donc être retardé. Les premiers symptômes qui apparaîtront sont la conséquence de la diminution des bâtonnets et de l'augmentation de la présence des drusens : les patients ressentiront dans un premier temps une diminution de la sensibilité visuelle scotopique (nocturne) et photopique (diurne). Avec l'avancée de la dégénérescence maculaire, différents symptômes interdépendants se manifesteront (Salvi, et al., 2006) comme une altération de la perception des couleurs (notamment un jaunissement), une diminution de la sensibilité aux contrastes, une baisse de l'acuité visuelle, la déformation des lignes droites (métamorphopsies) ou encore l'apparition d'une tache sombre au centre de la vision, appelée scotome.

Parmi ces symptômes, certains sont plus présents et caractéristiques de l'une des deux formes de la maladie. Les métamorphopsies sont par exemple la conséquence directe de la déformation de la rétine dans la DMLA exsudative. De même, un scotome, défini comme une diminution de la sensibilité à la lumière d'une zone de la rétine, ici centrale (Cheung et Legge, 2005), ne sera pas forcément perçu de façon similaire chez deux patients différents. Étant la conséquence d'une dégénérescence de la rétine, il sera fixe sur celle-ci et bougera en même que les yeux, de façon à rester au centre du champ visuel du patient, mais la perception subjective des patients sera propre à chacun. Certains décriront la présence d'une tâche sombre au centre de leur champ visuel, ce que l'on nomme scotome positif, tandis que d'autres au contraire ne percevront rien, ce qui correspond à un scotome négatif. Un scotome négatif pourrait être comparé à la tache aveugle de la rétine, zone dépourvue de photorécepteurs mais dont nous n'avons pas conscience de la présence. Dans le cas d'un scotome négatif, la perte de la vision centrale sera mise en évidence lors d'un examen du champ visuel. Il est également possible de distinguer plusieurs types de scotomes, classés en fonction de l'atteinte de la vision centrale. Les scotomes absolus sont associés à l'absence totale de perception lumineuse en vision centrale. Ils sont denses, réguliers, homogènes et sans îlots fonctionnels. Leur présence indique que la plage atrophique a atteint la fovéa, ce qui a pour conséquence une perte totale de la vision centrale (Rudolf, et al., 2008). Cette zone de la rétine étant celle qui comprend la plus grande densité de cônes et la meilleure résolution spatiale, sa dégénérescence entraîne une chute drastique de l'acuité visuelle du patient, surtout pour la vision de près. Les scotomes relatifs sont quant à eux plus irréguliers et ne sont pas homogènes. Dans ce cas, à l'intérieur du scotome, certaines zones de la rétine centrale moins endommagées permettent aux patients de

garder une sensibilité résiduelle à la lumière et une perception floue au centre de leur champ visuel. Ces scotomes sont généralement aussi accompagnés de métamorphopsies. Il existe également des scotomes avec îlots qui contiennent une ou plusieurs zones de vision préservées. Dans ce cas, au sein de l'aire rétinienne atteinte, de petites zones sont conservées et les photorécepteurs y sont peu ou pas endommagés. Ces petits îlots ayant une résolution spatiale importante (puisque'ils se situent dans la macula), ils permettent aux patients de conserver une acuité visuelle correcte et donc de continuer à effectuer des tâches nécessitant une vision fine, par exemple, la lecture, même si une gêne est tout de même rapportée par les patients.

Les patients ayant une DMLA atrophique avancée auront généralement un scotome absolu, tandis que ceux avec une DMLA néovasculaire auront plutôt des scotomes relatifs, ce qui s'explique par les différentes atteintes anatomiques des deux formes de la maladie que nous avons vues précédemment. A noter également que puisque les deux formes peuvent coexister ou évoluer l'une vers l'autre, ces trois types de scotomes peuvent être combinés. Un scotome absolu sera par exemple rarement parfaitement dense et homogène dans son intégralité, mais aura généralement plutôt un centre opaque sans perception lumineuse et des limites plutôt relatives avec une perception de plus en plus importante à mesure que l'on s'éloigne de son centre, ce qui est la marque d'une dégénérescence plus importante en rétine centrale. La forme et la taille du scotome perçues par chaque patient seront aussi uniques et dépendront directement de la surface de la zone maculaire touchée. Ainsi, la plupart des patients décriront un scotome circulaire ou une ellipse, tandis que d'autres parleront de fer à cheval, d'une forme irrégulière ou annulaire, notamment dans la forme atrophique lorsque la fovéa n'est pas encore atteinte. La forme perçue évoluera au fil du temps à mesure de la dégénérescence, et la surface du champ visuel diminuera avec l'avancée de la maladie.

Il est également important de noter que la surface de la zone atrophique mesurée directement sur la rétine du patient ainsi que sa forme ne seront pas forcément parfaitement corrélées avec la perception subjective du patient. En effet, des phénomènes de complétion visuelle et de compensation par la vision binoculaire, ou même de réorganisations corticales que nous évoquerons plus loin peuvent directement influencer la perception du patient. Le phénomène de complétion visuelle, aussi appelé *filling-in*, correspond à un remplissage perceptif inconscient d'une zone aveugle de la rétine. L'exemple le plus connu est celui de la tache aveugle, partie de la rétine où s'insère le nerf optique et dépourvue de photorécepteurs, dont la partie du champ visuelle correspondante est comblée grâce au phénomène de complétion visuelle (Ramachandran, 1992). De la même façon, chez les patients ayant un scotome central, l'absence d'entrées visuelles au centre de la rétine peut favoriser un

réagencement cortical grâce à la plasticité cérébrale qui, même s'il ne permet pas de restaurer la fonction des tissus de la rétine perdus, peut générer de la complétion visuelle dans la zone du champ visuel correspondant au scotome (Safran & Landis, 1999). Cette complétion peut être instantanée et relativement étendue chez les patients (Zur & Ullman, 2003 ; Wittich et al., 2006), mais prend plus longtemps (quelques secondes) pour se mettre en place et s'étend sur une moindre surface lorsque le scotome utilisé est artificiel (Ramachandran & Gregory, 1991 ; De Weerd et al., 1998). La complétion visuelle chez cette population clinique dépend également du caractère binoculaire ou non de l'atteinte maculaire, la complétion étant beaucoup moins observée chez des patients ayant un seul touché par la DMLA (Cohen et al., 2003). Outre le fait que ce phénomène va donc influencer la perception subjective des patients, il peut masquer la présence d'un scotome pendant un temps plus ou moins long, jusqu'à ce que l'atteinte maculaire soit trop étendue pour être complétée, ce qui a souvent pour conséquence d'entraîner un retard de diagnostic.

### **2.1.3 Dépistage et diagnostic**

Le dépistage puis le diagnostic de la DMLA reposent sur la recherche des atteintes fonctionnelles et des atteintes anatomiques évoquées précédemment. Ils se font sur chacun des deux yeux car l'affection peut être bilatérale et asymétrique. Des campagnes de prévention et de sensibilisation sont régulièrement communiquées au grand public afin d'encourager les personnes de plus de 50 ans à se faire dépister et éviter un retard de diagnostic.

#### **Dépistage fonctionnel**

##### *La grille d'Amsler*

Pour dépister une potentielle DMLA, le premier outil à disposition des ophtalmologues est la grille d'Amsler, qui peut être également utilisée comme autotest par les patients. Il existe sept déclinaisons de cette grille, et la plus couramment utilisée consiste en un carré de 10 x 10 cm avec des lignes horizontales et verticales formant des petites carrés réguliers de 5 mm. Placée à environ 33 cm du patient, elle permet de détecter des anomalies dans les 20° centraux du champ visuel, soit 10° de chaque côté du point de fixation au centre de la grille. Son utilisation est simple puisqu'il suffit de fixer le point au centre de la grille et de vérifier si les lignes apparaissent droites, si leurs intersections forment des lignes droites et si les carrés ont tous la même taille, et ce pour chacun des deux yeux séparément. La sensation de voir les lignes déformées, interrompues, l'absence de perception du point noir centrale ou

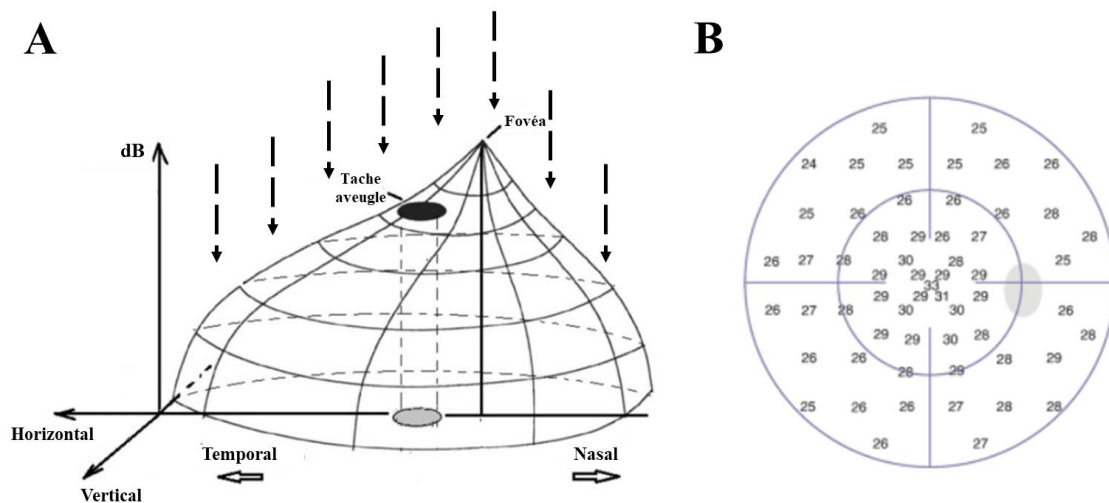
au contraire d'une tache noire autre que le point de fixation sont des symptômes laissant penser à une DMLA. Cette grille seule n'est néanmoins pas suffisante au dépistage puisque, comme nous l'avons vu, des phénomènes de complétions visuelles peuvent par exemple faire apparaître le scotome plus petit qu'il ne l'est en réalité, voire le masquer au début de la maladie (Archard et al., 1995)

### *La périmétrie*

L'intérêt d'un examen du champ visuel, aussi appelé périmétrie, est d'estimer les limites du champ visuel et d'établir une cartographie de la sensibilité rétinienne lorsqu'on stimule la rétine par une cible plus ou moins lumineuse, en particulier de sa partie centrale dans le contexte de la DMLA. L'examen se fait sur chacun des deux yeux séparément, et deux principales méthodes d'examen du champ visuel peuvent être utilisées : la périmétrie statique automatisée et la périmétrie cinétique de Goldmann.

### La périmétrie statique

La périmétrie statique est la méthode la plus utilisée, dont nous nous sommes d'ailleurs servis lors de la première étude qui sera présentée dans cette thèse (Chapitre 2). Pour cette raison, nous allons ici entrer dans les détails de son fonctionnement, en particulier lors de l'utilisation du périmètre Octopus 300 (König, Switzerland). Grâce à cet examen, il est possible en 5 à 10 minutes de cartographier de façon fine la sensibilité rétinienne à la lumière de chaque œil (Fankhauser et al., 1977). Pour cela, il est demandé au patient de fixer une cible statique au centre de l'écran, droit devant lui. L'appareil (le périmètre) projette alors des points lumineux fixes sur chaque point de la rétine testé dont l'intensité augmente graduellement (Figure 11). Lorsque le patient perçoit le stimulus lumineux, il doit alors appuyer sur un bouton.



**Figure 11. Périmétrie statique.** (A) Représentation tridimensionnelle de la sensibilité du champ visuel. Elle représente la hauteur de la perception en décibels (dB) de chaque point du champ visuel en fonction de l'excentricité. Les flèches illustrent la présentation du stimulus statique. (B) Cartographie de la sensibilité rétinienne de l'œil droit normal. Chaque nombre correspond au seuil de perception mesuré au point du champ visuel correspondant. *Adapté de Chandrinos (2017).*

Différents paramètres doivent être choisis avant de réaliser l'examen, notamment la surface du champ visuel examiné, la taille des stimuli, le nombre de localisations testées et le temps de présentation. Dans le cadre de la première expérience présentée dans cette thèse, nous avons testé les  $12^\circ$  et  $30^\circ$  du champ visuel central chez des patients atteints de dégénérescence maculaire pour chacun des deux yeux séparément. Les stimuli étaient des points lumineux d'une taille classique de  $0.43^\circ$  (la taille Standard III), utilisés pour tester 74 localisations. Chaque stimulus était présenté pendant 100 ms, durée suffisante pour percevoir les stimuli tout en minimisant le risque de saccades oculaires. Pour chaque localisation testée, un seuil est mesuré en faisant varier l'intensité lumineuse du stimulus, et sa sensibilité est évaluée en décibels (dB). Il existe différentes techniques de mesures mais la plus couramment utilisée consiste à diminuer l'intensité du stimulus par pas de 4 dB jusqu'à franchir le seuil de patient, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'il ne perçoive plus rien. L'intensité est ensuite augmentée par pas de 2 dB, donc plus finement, jusqu'à ce que le patient perçoive à nouveau le stimulus. La valeur obtenue est alors considérée comme le seuil de perception pour cette localisation. Une fois cette opération répétée pour chaque localisation, une cartographie de la sensibilité rétinienne à la lumière est établie. Différentes informations sont ensuite récupérées à la fin de l'examen (Figure 12). La première, l'échelle des niveaux de gris, permet d'évaluer la forme du scotome

et d'avoir une représentation visuelle du champ visuel central. Plus la couleur est sombre et plus le patient a besoin d'une intensité lumineuse élevée pour percevoir le stimulus lumineux. Lorsque la zone est entièrement noire, il ne perçoit rien, même à intensité maximale. Cette échelle est complétée par la cartographie en décibels qui indique la valeur de la sensibilité lumineuse, et l'analyse est également affinée par des cartes de probabilités corrigées. Elles présentent entre autres la déviation des valeurs mesurées chez le patient à partir des valeurs mesurées chez des personnes du même âge avec une vision normale (Hermann et al., 2008). La périmétrie permet également de faire ressortir des indices globaux tels que la déviation totale qui permet de résumer la sévérité de la perte du champ visuel afin de pouvoir la comparer rapidement à celles d'autres patients par exemple. Plus le chiffre en valeur absolue est élevé et plus l'examen est anormal. La déviation individuelle (sLV) permet quant à elle d'évaluer le caractère localisé ou diffus du déficit en estimant la différence de sensibilité rétinienne de points contigus. Plus les déficits sont homogènes et diffus et plus le chiffre obtenu est petit.

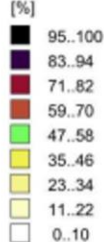
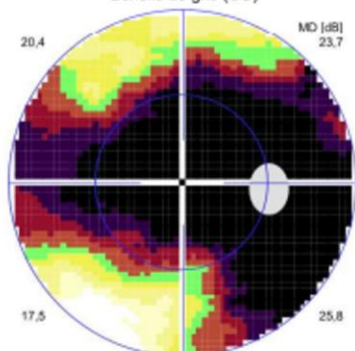
En résumé, la périmétrie statique permet donc de déterminer la forme approximative du scotome ainsi que ses zones absolues ou relatives grâce à une cartographie de la sensibilité rétinienne à la lumière. Cet examen peut également permettre de mettre en évidence des îlots de vision résiduelle à l'intérieur du scotome. Néanmoins, le résultat doit être considéré avec prudence car la cartographie repose sur les réponses subjectives du patient. Par exemple, s'il bouge les yeux pendant l'examen, ses réponses pourraient être faussées par des fausses détections ou non détections (faux positifs ou négatifs). C'est d'ailleurs pour cette raison qu'un indice de fiabilité accompagne la cartographie finale, dont il faut tenir compte pour l'interprétation des résultats. Ainsi, même s'il fournit des indications précieuses, il devra donc être accompagné d'examen plus précis évaluant les atteintes anatomiques de la rétine.

Œil droit (OD) / 20/01/2021 / 04:17:54

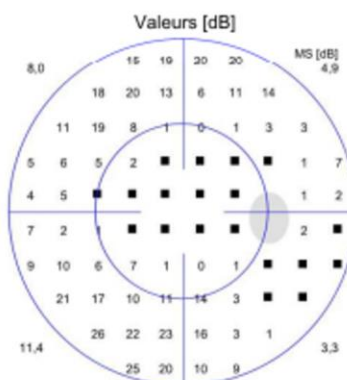
Sept-en-un

Échelle de gris (CO)

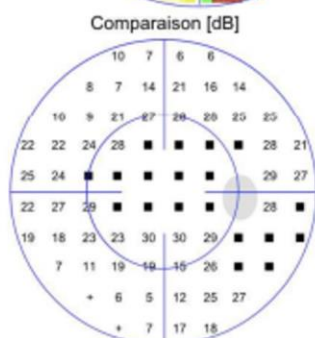
**A**



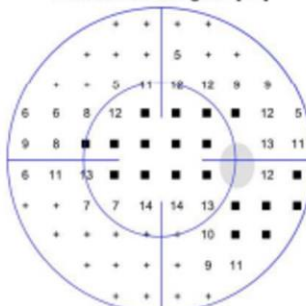
**B**



**C**

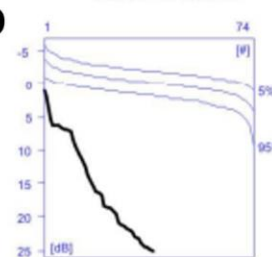


Différences corrigées [dB]



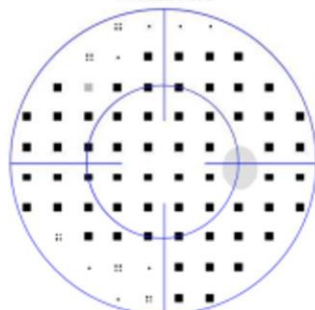
**D**

Courbe de défauts

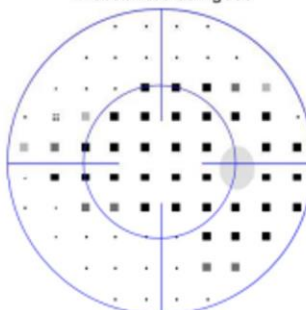


Déficits diffus [dB]: 16,0

Probabilités



Probabilités corrigées



[%]

- P > 5
- :: P < 5
- P < 2
- P < 1
- P < 0,5

Programmes: 32 Standard / Blanc/blanc / 4000 / III TOP  
 Paramètres: 31,4 / 4000 asb III 100 ms  
 Essais pièges: 0/4 (0%) +, 0/4 (0%) -  
 Réfraction S/C/A:  
 Pupille [mm]: 0,0  
 NV: T31 V1.0

Questions / Répétitions: 74 / 0  
 Durée: 02:35  
 RF: 0,0  
 VA[m]:  
 PIO [mmHg]:

Commentaires:

**E**

30°	
MS [dB]:	7,0
MD [< 2.0 dB]:	21,8
sLV [< 2.5 dB]:	8,8

**OCTOPUS®**

EyeSuite™ Périmétrie statique  
 OCTOPUS 300

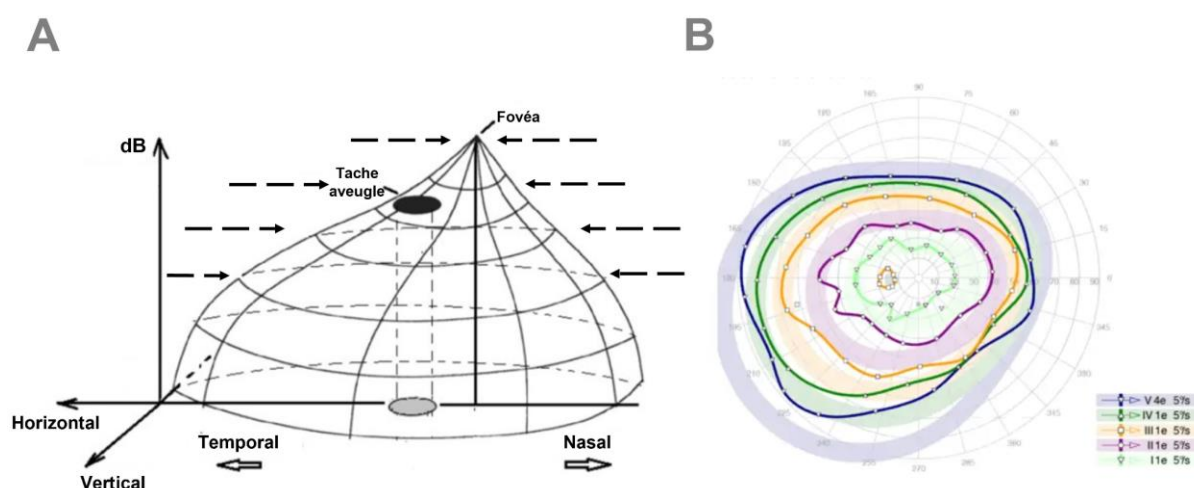
**HAAG-STREIT**  
 DIAGNOSTICS

**Figure 12. Examen du champ visuel d'un patient souffrant de DMLA.** (A) Échelle de gris permettant de voir la perte de sensibilité en pourcentage dans les 30° centraux du champ visuel. (B) Seuils de sensibilité à la lumière pour chaque point du champ visuel testé associés en décibels. Les zones noires (A) et les carrés noirs (B) représentent une perte totale de sensibilité au niveau des localisations du champ visuel associées. (C) Seuils de sensibilités en fonction de différentes corrections (notamment déviation des valeurs mesurées chez le patient à partir des valeurs mesurées chez des personnes du même âge avec une vision normale). (D) Courbe de défaut permettant d'évaluer le caractère localisé ou diffus du déficit. (E) Indices globaux résumant la sévérité de l'atteinte du champ visuel.



## La périmétrie cinétique

La seconde méthode d'examen du champ visuel est la périmétrie cinétique de Goldmann. Comme précédemment, le patient fixe un point central sur l'écran avec l'œil testé, mais contrairement à la périmétrie statique, les stimuli qui lui sont présentés sont des points lumineux en mouvement. Ils se déplacent de la périphérie vers le centre de la vision à vitesse angulaire constante jusqu'à ce qu'ils soient perçus, et le patient appuie alors sur un bouton. L'opération est répétée sur différents méridiens, et la mesure effectuée consiste en un relevé d'isoptères, c'est-à-dire les limites de champ pour la luminance testée (Figure 13).



**Figure 13. Périmétrie cinétique.** (A) Représentation tridimensionnelle de la sensibilité du champ visuel. Elle représente la hauteur de la perception en décibels (dB) de chaque point du champ visuel en fonction de l'excentricité. Les flèches illustrent la présentation du stimulus cinétique. (B) Isoptères obtenus en périmétrie cinétique chez un sujet normal. *Adapté de Chandrinos (2017).*

En faisant varier la luminance des points, il est possible d'estimer les contours du scotome absolu et relatif. Bien que plus rapide, cette technique est cependant moins précise que la périmétrie statique. La surface du scotome aura notamment tendance à être surestimée à cause du temps de réaction entre la perception du stimulus et le moment où le patient appuie sur le bouton (Vonthein et al., 2007).

## L'acuité visuelle

Outre la grille d'Amsler et la périmétrie, des mesures d'acuité visuelle de près et de loin sont également effectuées chez les patients. C'est la mesure de base de la fonction visuelle car elle est directement liée à la capacité de discrimination des détails fins dans le champ visuel. Puisqu'elle est normalement maximale en vision centrale, elle diminue drastiquement chez les patients ayant une forme avancée de DMLA. L'acuité visuelle la plus couramment évaluée est

l'acuité morphoscopique qui repose sur la reconnaissance de cibles visuelles pouvant être des figures, des lettres ou des chiffres. Ces caractères sont appelés optotypes. Ils sont construits selon des règles géométriques qui stipulent que chaque détail caractéristique (par exemple l'ouverture de la lettre "C") correspond à 1/5 de sa taille. L'acuité mesurée dépend de l'angle (en minute d'arc) du détail caractéristique de la plus petite lettre identifiée. Cet angle est appelé angle minimum de résolution (MAR). En clinique, les notations les plus utilisées sont celles de Snellen et de Monoyer. Celle de Snellen est donnée par la formule  $v = d/D$ , où "d" est la distance d'observation (généralement vingt pieds, soit environ six mètres) et "D" la distance à laquelle le détail caractéristique de l'optotype sous-tend un angle de 1 minute d'arc, et s'exprime donc sous la forme 20/x. L'échelle de Monoyer donne une acuité sous la forme d'une fraction de type x/10 et présente l'avantage d'être très simple. Elle est néanmoins peu utilisée pour les patients avec une déficience visuelle car elle repose sur une progression arithmétique de raison 1/10. Or, la différence d'angle apparent est plus grande entre 1/10 et 2/10 qu'entre 9/10 et 10/10, ce qui la rend peu précise à faible acuité. En recherche, le MAR est transformé selon une échelle logarithmique (abrégié logMAR) qui permet de mieux calculer des moyennes et des écart-types d'acuité visuelle. Le tableau 1 présente les correspondances entre les différentes notations.

Angle visuel MAR	logMAR	Monoyer	Snellen	Echelle décimale
200	2,3	1/200 (VBLM)	20/4000	0,005
100	2	1/100 (CLD à 30 cm)	20/2000	0,01
50	1,7	1/50 (CLD à 1 m)	20/1000	0,02
20	1,30	1/20	20/400	0,05
10	1	1/10	20/200	0,1
8	0,9	1,3/10	20/160	0,13
6,25	0,8	1,6/10	20/125	0,16
5	0,7	2/10	20/100	0,20
4	0,6	2,5/10	20/80	0,25
3,15	0,5	3,2/10	20/63	0,3
2,50	0,4	4/10	20/50	0,4
2	0,3	5/10	20/40	0,5
1,60	0,2	6,3/10	20/32	0,63
1,25	0,1	8/10	20/25	0,8
1	0,0	10/10	20/20	1
0,80	-0,10	12,5/10	20/16	1,25
0,63	-0,20	16/10	20/12,5	1,6
0,50	-0,30	20/10	20/10	2

**Tableau 1. Équivalence des différentes échelles de mesure d'acuité visuelle de loin.** VBLM : voit bouger la main ; CLD : compte les doigts.

Les échelles logMAR sont également plus fiables et précises que les autres échelles, en particulier pour les personnes avec de faibles acuités visuelles comme les patients atteints de DMLA (Falkenstein et al., 2008). Pour toutes ces raisons, nous nous servons donc de notations logMAR dans les études présentées dans les chapitres suivants. A noter que le logMAR n'a pas encore été adopté en clinique malgré ses meilleurs résultats car les mesures sont plus longues et le score donné contre intuitif (plus la valeur est élevée et moins l'acuité est bonne).

## **Dépistage anatomique**

Les dépistages fonctionnels que nous venons de présenter ne suffisent pas à eux seuls à établir un diagnostic précis d'une DMLA. Ils doivent être accompagnés d'examen anatomiques. Lorsqu'une DMLA est suspectée, un examen du fond de l'œil est systématiquement préconisé. Il sera ensuite complété par des examens plus approfondis qui permettront notamment de définir la forme de la maladie. Il s'agit de l'angiographie à la fluorescéine, l'angiographie au vert d'indocyanine, de la tomographie par cohérence optique (OCT) et l'imagerie en autofluorescence.

### *L'examen du fond d'œil*

L'examen du fond d'œil se fait après dilatation pupillaire à l'aide d'un biomicroscope. C'est l'élément clé du diagnostic d'une DMLA puisqu'il permet d'observer directement la macula et d'y détecter la présence de drusens, de zones pâles qui indiquent un amincissement de la macula dans la forme atrophique, ou d'atteintes anatomiques liées à la forme exsudative telles que des néovaisseaux, des hémorragies, un soulèvement de la macula, etc.

### *L'angiographie*

L'angiographie consiste à photographier le fond de l'œil après injection intraveineuse de colorants (fluorescéine ou vert d'indocyanine). Ces produits de contraste deviennent fluorescence lorsqu'ils sont éclairés, ce qui permet l'étude de la vascularisation rétinienne (angiographie à la fluorescéine) et choroïdienne (angiographie au vert d'indocyanine). Elle sert à préciser la forme clinique de la maladie (en particulier la forme exsudative), ainsi qu'à voir les lésions maculaires et leur taille.

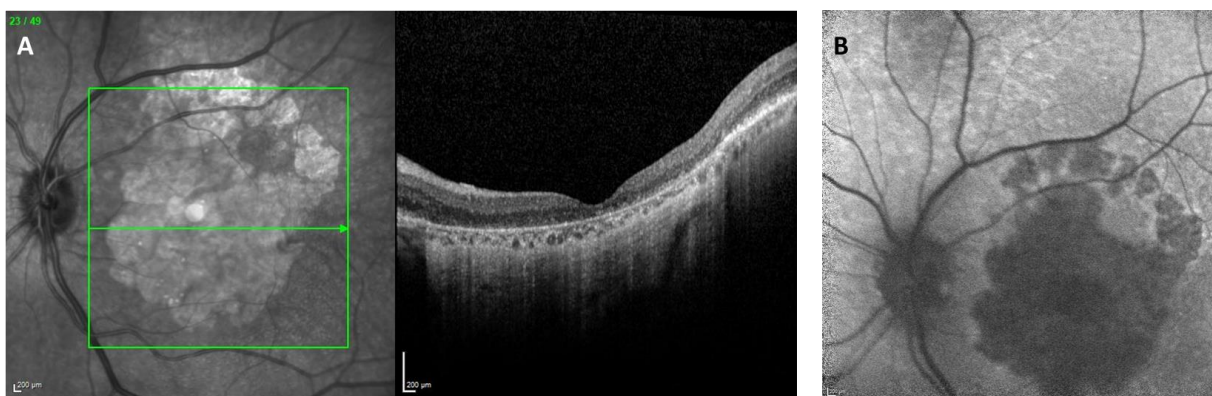
### *La tomographie par cohérence optique*

La tomographie par cohérence optique (ou OCT pour « *optical coherence tomography* » en anglais) est un examen ophtalmologique non invasif, indolore et rapide, qui vient souvent compléter un premier examen du fond d'œil. Si ce dernier permet d'examiner la surface de la rétine, l'OCT permet d'obtenir des images en coupes des couches de celle-ci et il est ainsi possible d'évaluer les variations d'épaisseur de la rétine et ses éventuelles modifications structurelles (Figure 14A). L'OCT est une technique récente qui évolue régulièrement. Les ophtalmologues et orthoptistes utilisent d'ailleurs de plus en plus couramment l'OCT-angiographie (OCT-A), qui permet d'obtenir à la fois les images en coupes de la rétine, mais aussi de fournir une image des vaisseaux sanguins de celle-ci. L'OCT s'apparente à une échographie optique, où la lumière infrarouge remplace les ultrasons. Durant l'examen, la tête du patient est positionnée sur une mentonnière et pendant qu'il regarde droit devant lui, un faisceau lumineux est projeté dans son œil pendant une acquisition qui prend quelques secondes. Le faisceau est composé d'une onde électromagnétique d'une longueur d'onde située proche de l'infrarouge qui va traverser les différents tissus de l'œil. Une portion de la lumière y est réfléchiée par les différentes structures à étudier et est collectée. Une technique d'interférométrie est ensuite utilisée pour analyser le chemin que la lumière reçue a parcouru depuis sa réflexion sur la structure d'intérêt et permet de reconstruire des images 3D des structures de la rétine. Il est alors possible de naviguer entre les différentes images en coupe acquises. Le volume peut être analysé en coupes axiales (aussi appelées OCT-B scans) horizontales, verticales ou obliques, ou dans le plan frontal (OCT-C scans). La résolution spatiale de l'OCT est élevée, de l'ordre de quelques micromètres, mais a une profondeur de pénétration limitée à quelques millimètres (de 1 à 3 mm selon les machines) par la diffusion de l'onde électromagnétique et son absorption. Cette profondeur cependant est suffisante pour permettre au médecin d'étudier la rétine et la choroïde, et dans le cas précis de la DMLA, d'examiner d'éventuellement épaississements ou décollements rétinien par exemple. Cette imagerie a de nombreux avantages puisqu'elle est donc directe et instantanée, ne demande aucune préparation préalable, et puisque le laser (ou la lumière peu cohérente) utilisé a une puissance relativement faible sans danger pour l'œil.

### *Les clichés en autofluorescence*

En complément de ces coupes de la rétine, des clichés en autofluorescence de la rétine sont souvent pris en même temps (Figure 14B). Ils peuvent se faire avec ou sans dilatation pupillaire, et à la différence de l'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine

présentée précédemment, ils ne nécessitent pas d'injection de produit de contraste. Le but de ces clichés est de réaliser une carte topographique de la distribution de la lipofuscine présente de l'épithélium pigmentaire. En effet, cette technique repose sur les propriétés d'autofluorescence de la lipofuscine, produit de dégradation des articles externes des photorécepteurs phagocytés, qui s'accumulent de façon pathologique et conduit à la dégénérescence des photorécepteurs. L'analyse de la distribution de la lipofuscine grâce à l'analyse de l'autofluorescence rétinienne apporte des informations précises sur l'origine et l'évolution de certaines pathologies rétinienne, et notamment de la DMLA et de la maladie de Stargardt.



**Figure 14. Tomographie par cohérence optique et imagerie en autofluorescence.** (A) OCT : la partie gauche montre le fond d'un œil gauche avec en blanc une zone atrophique chez un patient souffrant de DMLA. La partie droite montre une coupe de la rétine située au niveau du trait horizontal vert sur l'image de gauche. Au centre de l'image de coupe, la dépression permet de repérer la fovéa. (B) Imagerie en autofluorescence chez le même patient. La zone sombre correspond au scotome maculaire du patient.

Lors d'une suspicion de DMLA, l'utilisation conjointe de plusieurs des techniques présentées sera faite afin d'obtenir le diagnostic le plus pertinent et précis possible. Les différentes techniques d'imagerie seront indispensables tout au long du parcours clinique du patient, du dépistage de la maladie à l'évaluation des effets d'un traitement, en passant par le suivi de l'évolution de l'atteinte rétinienne.

### 2.1.4 Traitements

La DMLA est considérée comme une maladie incurable et les possibilités de traitement pour ralentir l'évolution de la maladie vers un stade avancé sont limitées, en particulier pour sa forme atrophique. Néanmoins, certaines solutions peuvent être proposées aux patients pour

essayer de stopper sa progression ou diminuer les chances d'une atteinte binoculaire lorsqu'un seul œil est touché.

## **Traitements préventifs**

Avant même l'apparition de la maladie, des mesures préventives sont conseillées à la population, et notamment aux personnes à risque, afin d'éviter le développement d'une DMLA. Les recommandations reposent sur l'évitement des facteurs acquis mentionnés plus tôt dans cette thèse qui augmentent la probabilité de développer la maladie. Il est ainsi fortement recommandé d'arrêter de fumer, de pratiquer une activité physique régulièrement et de lutter contre l'obésité et les maladies cardiovasculaires, et d'avoir une alimentation équilibrée. Cette dernière serait particulièrement importante puisque de nombreuses études, que nous allons détailler, montrent que différents apports en nutriments permettraient de diminuer le risque de développer une DMLA ou d'empêcher l'aggravation des symptômes.

Les premiers nutriments à considérer sont les acides gras oméga-3, une famille d'acide gras indispensables au bon fonctionnement du corps dont les effets anti-inflammatoires et antioxydants aident à prévenir le développement de diverses pathologies. Ce sont des composants importants des membranes cellulaires des photorécepteurs, et des études montrent qu'une consommation d'acides gras oméga-3 entraîne une réduction de la prévalence de la DMLA (Hodge, 2006 ; Chong et al., 2009 ; Christen et al., 2011). A l'inverse, les formes graves de la maladie se développent souvent chez des patients ayant une alimentation pauvre en oméga-3 (Lawrenson & Evans, 2015).

La lutéine et la zéaxanthine sont des caroténoïdes qui possèdent des propriétés également antioxydantes et ont un rôle protecteur de la macula puisqu'elle en est composée. Elles sont notamment utilisées par l'organisme pour filtrer une partie de la lumière bleue et se protéger contre les radicaux libres issus des rayonnements ultra-violets. Il existe de nombreuses études en faveur du rôle de ces deux pigments maculaires dans la réduction du risque de développer une DMLA. Chez les patients présentant déjà la maladie, une prise de lutéine et zéaxanthine sur le long terme pourrait également ralentir sa progression voire diminuer les symptômes (Ma et al., 2012).

D'autres micronutriments antioxydants tels que les vitamines et le zinc ralentiraient eux aussi la progression de la maladie. Ils empêchent notamment les réactions d'oxydation qui conduisent à l'altération des cellules de la rétine. L'étude du National Institutes of Health (2001) a par exemple montré qu'une supplémentation en antioxydants et zinc diminuait le risque de

développer une DMLA de 25 %. Les effets de la lutéine et de la zéaxanthine seraient également augmentés lorsqu'associés à de la vitamine A, C, E et du bêta-carotène.

### **Traitements pour stopper l'évolution de la maladie**

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif pour la forme atrophique de la DMLA. En revanche, pour la forme exsudative il est possible de limiter la progression des atteintes maculaires et stabiliser la vision. Les traitements proposés aux patients ne permettent néanmoins pas de restaurer la vision centrale, mais ont plutôt pour objectif de sauvegarder la vision périphérique résiduelle.

Parmi les traitements, les *anti-VEGF* sont les médicaments les plus fréquemment administrés aux patients. Ils ont pour but de limiter la prolifération de néovaisseaux qui se développent au centre de la rétine en bloquant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (ou VEGF) directement impliqué dans l'angiogenèse (la formation des néovaisseaux choroïdiens). Trois anti-VEGF sont actuellement proposés en France : le ranibizumab (Lucentis®), l'afibercept (Eylea®) et le bevacizumab (Avastin®). Leur administration se fait par injections intra-vitréennes toutes les quatre à six semaines, sous anesthésie locale. Pour être efficaces, ces anti-angiogéniques doivent être administrés au stade le plus précoce possible de la maladie et dès le diagnostic. Ils stabilisent la maladie et peuvent permettre une amélioration de l'acuité visuelle, mais ne mènent pas à une guérison définitive, les conséquences des zones atrophiées et de la perte de photorécepteurs sur la vision étant permanentes (Hussain & Ciulla, 2017).

La *thérapie photodynamique* peut être utilisée dans certains cas de DMLA exsudative lorsque les résultats des anti-VEGF sont insuffisants. Ce traitement consiste à injecter un produit photosensibilisant, de la vertéporfine (un colorant, Visudyne®), qui va aller se fixer sur les vaisseaux anormaux de la rétine. Le produit est activé par une lumière émise par un laser froid et va réagir en provoquant la formation de caillots sanguins qui vont obstruer les néovaisseaux. Ainsi, ils ne peuvent plus proliférer et finissent par régresser. Ce traitement administré seul n'apporte généralement aucun bénéfice visuel mais permet de ralentir l'avancée de la maladie. Il peut également être combiné à des anti-VEGF.

La *thermothérapie transpupillaire* est aujourd'hui moins utilisée que les deux solutions précédentes, notamment parce qu'elle serait moins efficace que la thérapie photodynamique (Mitamura et al., 2009). Il s'agit d'un traitement thermique de la néovascularisation choroïdienne. Un laser à diode thermique est dirigé sur les néovaisseaux et induit une

hyperthermie qui entraîne leur occlusion, sans atteinte rétinienne ou épithéliale secondaire (Mainster & Reichel, 2000). L'acuité visuelle des patients est ainsi stabilisée.

La *photocoagulation par laser argon ou krypton* a été l'un des premiers traitements proposés pour lutter contre la DMLA, notamment la forme humide, et est encore parfois utilisée (Gianni & Bini, 2007). L'objectif est ici de détruire les néovaisseaux et éviter les hémorragies en brûlant la partie de la rétine atteinte. Elle peut permettre la réapplication du décollement de la rétine, la disparition des métamorphopsies et de préserver l'acuité visuelle. Néanmoins, l'utilisation de ce laser peut créer une cicatrice rétinienne et ne doit être utilisé que sur des zones situées loin du centre de la macula.

La *vitrectomie* peut être proposée dans le cas d'une présence d'un hématorne maculaire important. Celui-ci entraîne une perte brutale et irréversible de l'acuité visuelle, mais une chirurgie par vitrectomie accompagnée d'une injection sous-rétinienne peut permettre à la fois de ralentir la progression de la maladie et une amélioration de l'acuité (Roller et al., 2010).

La *radiothérapie externe* est également une solution qui a été explorée, mais ses effets, notamment sur le long terme, sont encore discutables. L'irradiation pourrait empêcher la croissance de nouveaux néovaisseaux mais les résultats obtenus dans différentes études ne sont pas toujours significatifs (Marcus & Peskin, 2004 ; Prettenhofer et al., 2004).

## **Les futurs traitements**

De nombreux chercheurs à travers le monde essaient aujourd'hui de développer de nouvelles solutions pour lutter contre la DMLA. A court terme, ils visent l'amélioration des traitements déjà existants en les rendant plus efficaces et moins lourds pour les patients, par exemple en espaçant les injections intravitréennes. A plus long terme, l'objectif est de guérir entièrement la DMLA. Au vu du nombre très important de patients concernés, la DMLA est un enjeu majeur de santé publique qui bénéficie chaque année de nombreux financements de projets de recherche. Nous allons ici aborder les principaux, mais la liste n'est pas exhaustive.

De *nouveaux traitements antiangiogéniques* visant à réduire les fréquence des injections intravitréennes voire de les supprimer totalement sont en cours de développement. Nous pouvons par exemple citer le Vabysmo, un médicament autorisé en Europe depuis le début de l'année 2023. Il s'agit d'un traitement conçu pour bloquer simultanément plusieurs molécules à l'origine de la croissance des néovaisseaux, en combinant une action sur la voie VEGF et de l'angiopoïétine 2, un autre facteur de croissance. L'inhibition de ces deux voies permet d'augmenter la puissance du traitement et d'espacer la fréquence des injections



intravitréennes (Heier et al., 2022), ce qui est une amélioration pour les patients. Des essais cliniques de phase III portant sur des dispositifs rechargeables à libération continue sont également en cours. Cette nouvelle technique consisterait à implanter dans l'œil un dispositif libérant en continu un anti-VEGF qui n'aurait besoin d'être rechargé que tous les six mois.

La *thérapie génique* est une autre piste très prometteuse pour un futur plus lointain. Son objectif principal est de fournir un traitement anti-VEGF ponctuel et permanent. L'une des pistes consiste à aider l'œil à fabriquer son propre médicament. Deux essais cliniques sont en cours, l'un de phase I et l'autre de phase II. Un autre axe de recherche consiste à aider les cellules rétiennes à synthétiser la protéine CD59 via des injections. Contrairement à la plupart des solutions existantes ou en développement, la thérapie génique pourrait aider à ralentir les deux formes de la DMLA.

Un *collyre ou un traitement par voie orale* pourrait également permettre de supprimer totalement les injections intravitréennes. Néanmoins, cette piste est moins prometteuse que les précédentes puisque des essais cliniques ont été interrompus à cause d'effets secondaires.

Les *thérapies à base de cellules souches* sont une autre piste qui pourrait permettre à plus long terme de remplacer les cellules rétiennes détériorées ou perdues, en particulier les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, et présentent un espoir pour les patients touchés par la maladie même à un stade avancé (da Cruz et al., 2018).

Pour finir, une *rétine artificielle* pourrait aider les patients atteints de la forme atrophique à retrouver la vue. Des électrodes installées sous la rétine permettent de stimuler des neurones et d'envoyer le signal lumineux jusqu'au cerveau, qui décode l'information. La résolution est pour l'instant limitée mais les résultats sont prometteurs, et des équipes de recherches continuent d'améliorer ce point, pour l'instant sur des modèles animaux principalement (Prévo et al., 2020). L'étude européenne PRIMAvra a néanmoins récemment permis d'implanter une poignée de patients avec des résultats prometteurs. Le déploiement à grande échelle de cette technique n'est cependant pas pour tout de suite puisque l'opération qu'elle nécessite est lourde et la rééducation des patients est longue.

### **2.1.5 Quand les traitements échouent**

Comme nous l'avons vu, même s'il existe des traitements permettant de ralentir la progression de la maladie, à l'heure actuelle, rien ne permet de la guérir. Arrivé à un stade avancé, et en particulier dans la forme atrophique, les solutions proposées aux patients se concentrent principalement sur des aides visuelles et électroniques, ainsi que sur l'optimisation

de leur vision résiduelle périphérique. La rééducation basse vision a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant de s'adapter à leur nouvelle vision, à la fois en les aidant à choisir et utiliser des aides visuelles adaptées, et en leur proposant un accompagnement par des professionnels de santé (orthoptistes, psychomotriciens, etc) qui les aideront à développer des stratégies pour s'adapter à la perte de leur vision centrale dans leur quotidien.

### **Les aides visuelles**

Les aides visuelles utilisées par les patients basse vision permettent d'agrandir les images et d'améliorer leur perception en modifiant leur contraste ou leur luminosité. Elles sont très utiles dans leur vie quotidienne puisqu'elles leur offrent par exemple la possibilité de lire, ce qui est essentiel pour la conservation de l'autonomie. Différents types de loupes sont par exemple proposés aux patients en fonction de leurs besoins et leurs usages spécifiques au quotidien. Il existe des loupes de poche pour un usage ponctuel, à main pour les activités quotidiennes, à poser pour lire un texte sur une période plus longue, avec ou sans éclairage et dont le grossissement peut varier. Des verres filtrants peuvent également être montés sur les lunettes avec la correction adaptée au patient. Les filtres ont pour but de diminuer les éblouissements, augmenter les contrastes et améliorer le confort. Il est possible de choisir différentes teintes permettant de sélectionner la lumière et de protéger contre les ultraviolets. Les systèmes optiques grossissants tels que les lunettes loupes, aussi appelées lunettes Galilée sont équipés de verres grossissants qui s'adaptent à différentes distances d'utilisation même si elles sont plus adaptées à la vision de loin. Ces lunettes sont faites sur mesure par un opticien spécialisé en basse vision. Enfin, différentes lampes basse vision sont disponibles pour les patients, la plupart équipées en LED qui s'utilisent en complément des autres aides visuelles. L'éclairage permet notamment d'améliorer les contrastes et d'optimiser la vision résiduelle.

### **Les aides électroniques**

Les aides électroniques sont conçues pour être faciles d'utilisation et s'adapter aux nouvelles technologies. Elles peuvent être portables, fixes ou vocales. Les loupes électroniques, d'un format plutôt petit donc facile à transporter, permettent d'agrandir un texte et d'en augmenter le contraste en même temps. Elles peuvent également être reliées directement à une télévision pour projeter une image encore plus grande. Les vidéo-agrandisseurs permettent également une lecture ainsi qu'une écriture plus facile. Ils peuvent être accompagnés d'une tablette ou d'un système vocal. Leur capacité d'agrandissement est généralement plus

importante que celle d'une loupe électronique du fait de la dimension de l'écran et sont adaptables à de nombreuses situations professionnelles. De nombreux systèmes audio sont également disponibles. Ils sont d'une grande aide mais accepter de renoncer à la lecture pour les adopter peut être difficile pour certains patients. Ils peuvent prendre différentes formes, des assistants vocaux comme Alexa aux livres audios aujourd'hui très répandus. A noter que si ces différentes aides sont très utiles, les plus sophistiquées ont un coût parfois élevé qui est un véritable frein à l'accessibilité et à l'autonomie, le financement des aides à la lecture n'étant pas pris en charge par l'Assurance maladie.

### **La rééducation basse vision**

Outre les aides visuelles et électroniques, la rééducation basse vision devient nécessaire lorsque l'acuité visuelle d'un patient est très faible. Son objectif est d'améliorer la lecture et l'écriture, mais aussi de rendre plus faciles les activités du quotidien comme les déplacements, les activités domestiques ou les loisirs. Différents professionnels de santé vont participer à la prise en charge de la rééducation, tels que des ergothérapeutes, des instructeurs en locomotion ou des orthoptistes. Un ergothérapeute peut par exemple intervenir directement chez les patients et les aider à réaménager leur cadre de vie. Il peut les aider à repérer les endroits potentiellement dangereux, modifier les déplacements des meubles et objets pour faciliter les déplacements et les rendre plus accessibles, conseiller du matériel adapté à la basse vision pour que les objets du quotidien soient plus visibles, etc. L'instructeur en locomotion peut également être consulté pour apprendre à mieux se déplacer et optimiser la sécurité pour éviter les chutes. Tous les patients ne font pas nécessairement appel à un ergothérapeute ou un instructeur en locomotion, mais la plupart vont en revanche suivre des séances de rééducation avec un orthoptiste. Il va réaliser un bilan basse vision puis apprendre aux patients à mieux utiliser leur vision périphérique préservée à travers des exercices réalisés jusqu'à plusieurs fois par semaine selon leurs besoins. Cette rééducation n'est néanmoins possible qu'à un stade avancé de la maladie. En effet, tant que la fixation centrale est encore présente (c'est-à-dire tant que la zone fovéale n'est pas encore atteinte), il est très compliqué d'apprendre au patient d'entraîner sa vision périphérique efficacement. En revanche, lorsque la vision centrale est perdue et qu'un scotome est présent, l'entraînement peut débuter. A noter que celui-ci ne permet pas de récupérer la partie centrale de vision qui est définitivement perdue, mais de s'y adapter. A travers des exercices variés et adaptés en fonction des capacités de chacun, le patient apprend notamment à excentrer son regard et à utiliser une nouvelle zone de fixation rétinienne en

dehors du scotome. Cette zone s'appelle une PRL et elle sera présentée plus en détail un peu plus loin. L'objectif est de rendre l'utilisation de cette nouvelle fixation stable et efficace.

## **Le cas de l'apprentissage perceptif**

De nouvelles formes de rééducation sont encore développées par différentes équipes de recherche et cherchent à exploiter la neuroplasticité pour améliorer certaines fonctions visuelles. L'apprentissage perceptif est par exemple un outil intéressant, consistant à entraîner un patient sur une tâche spécifique afin d'améliorer sa perception visuelle liée à la tâche, avec des effets qui pourraient perdurer pendant au moins plusieurs mois (Fahle et al., 2002). Cet entraînement permettrait une amélioration spécifique au stimulus, au type de tâche, à l'œil entraîné, à la localisation de la rétine, à la fréquence spatiale et à l'orientation des stimuli utilisés pendant l'entraînement (Fahle et al., 2002). L'amélioration serait expliquée par une modification structurelle à long terme qui modifierait les propriétés des réponses des neurones, notamment dans le cortex visuel primaire (Ahissar & Hochstein, 1993 ; Fahle, 2005 ; Karni & Sagi, 1991). De façon intéressante, les effets positifs de l'apprentissage perceptif pourraient également se généraliser à d'autres tâches visuelles, mais cette capacité de généralisation, tout comme la conservation dans le temps des effets n'est pas encore très claire (DeLoss et al., 2014 ; Liu et al., 2012 ; Wang et al., 2013 ; Maniglia et al., 2016). Différents paramètres peuvent en effet venir moduler les résultats, comme la difficulté de la tâche utilisée durant l'entraînement, l'implication du participant (Lee et al., 2012 ; 2014) ou les ressources attentionnelles allouées au stimulus (Donovan & Carrasco, 2015 ; Paffen et al., 2008 ; Roelfsema et al., 2010 ; Tsushima & Watanabe, 2009). L'objectif est aujourd'hui de proposer la tâche d'apprentissage perceptif la plus efficace possible, celle qui permettra d'obtenir une amélioration significative de la vision résiduelle des patients, dont les effets seront généralisables à différentes fonctions visuelles, et qui perdureront dans le temps. L'apprentissage perceptif sera développé plus en profondeur dans le Chapitre 4 de cette thèse, où nous proposerons un nouveau protocole qui contrairement à ceux utilisés dans les études citées précédemment citées, se basera sur des tâches de haut niveau de traitement visuel.

## **2.2 La maladie de Stargardt**

La maladie de Stargardt peut être considérée comme l'homologue juvénile de la FMLA. Bien que considérée comme "rare", est la plus fréquente des maculopathies héréditaires. Sa prévalence est évaluée entre une personne sur huit mille et une sur dix mille. Comme la DMLA,

elle affecte particulièrement la macula, entraîne une perte progressive de la vision centrale et l'apparition d'un scotome. Néanmoins, elle n'est pas liée à l'âge mais est d'origine génétique. Ses atteintes fonctionnelles étant proches de celle de la DMLA, des patients atteints de cette maladie seront également inclus dans les études réalisées au cours de cette thèse.

### 2.2.1 Etiologie et symptômes

Cette dégénérescence maculaire juvénile (DMJ) d'origine génétique est causée le plus souvent par la mutation du gène ABCA4 (Gerber et al., 1995 ; Molday et al., 2009) impliqué dans le transport de lipides des photorécepteurs vers l'épithélium pigmentaire rétinien. Près de 90 % des cas sont transmis sur le mode autosomique récessif. Pour qu'une personne soit atteinte de cette maladie, ses deux parentes doivent donc être porteurs du gène altéré. Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de la maladie est de 25 %. S'agissant d'un gène récessif, il se peut qu'aucun membre de la famille n'ait développé la maladie avant.

Bien qu'il n'existe pas de preuve directe que la DMLA et la maladie de Stargardt soient liées, le gène ABCA4 fait néanmoins partie des nombreux gènes identifiés comme pouvant être impliqués dans la DMLA (Allikmets et al., 1997 ; 2000). L'anomalie de transport due à cette mutation génétique entraîne la formation de dépôts dans l'EPR qui modifient son fonctionnement et entraîne la mort des photorécepteurs. Sur des examens de la rétine, elle est reconnaissable par ses tâches maculaires et pérимaculaires jaunâtres et blanchâtres réparties sur le fond de l'œil bilatéralement qui correspondent à des dépôts au niveau de l'épithélium pigmentaire, et part une atrophie touchant la macula.

Il est généralement possible de distinguer deux formes de la maladie de Stargardt. La première est une forme purement maculaire, qui entraîne la perte rapide de la vision centrale bilatérale, la seconde est dite "flavimaculées", aussi nommée *fundus flavimaculatus* (Figure 15). Cette dernière cause dans un premier temps les tâches jaunâtres pisciformes sur la rétine périphérique et épargne la fovéa transitoirement, avant d'évoluer à son tour vers une dégénérescence atrophique de la rétine centrale. La première forme apparaît généralement chez les sujets jeunes avec un pic de fréquence entre 6 et 20 ans, tandis que la seconde apparaît souvent à un âge plus tardif chez des patients adultes "trop jeunes" pour une DMLA, qui est parfois décrite comme une forme frontière avec la DMLA. Dans ce deuxième cas, une acuité visuelle correcte est conservée plus longtemps. Il est également important de noter que contrairement à la DMLA (et sa forme exsudative en particulier), les complications liées à la néovascularisation choroïdienne sont rares.



**Figure 15. Forme fundus flavimaculatus de la maladie de Stargardt.** Les tâches jaunes réparties sur le fond d'oeil correspondent à des dépôts de lipofusine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire. Tiré de <https://www.snof.org/encyclopedie/maladie-de-stargardt>.

En termes d'atteintes fonctionnelles, DMLA et maladie de Stargardt sont très proches. Dans un premier temps, les symptômes des patients Stargardt évoluent de manière progressive. Les enfants ou adolescents se plaignent de rencontrer des difficultés pour lire, avant de reporter des scotomes au centre du champ visuel. La perte de vision est progressive et variable selon les patients, toutefois, plus la maladie apparaît tôt et plus l'atrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien est importante, et donc plus la perte de la vision centrale est rapide (Lewis, 1999). Chez la plupart des patients, la baisse d'acuité visuelle bilatérale diminue jusqu'à 1/10 ou 1/20, généralement avant 20 ou 30 ans (Rotenstreich et al., 2003), les conduisant à un stade de cécité légale, sans pour autant les rendre complètement aveugles puisque leur vision périphérique n'est pas atteinte. Comme dans le cas de la DMLA, en l'absence de vision centrale, les patients souffrant de DMJ sont généralement capables de se déplacer, d'être autonomes et indépendants, mais éprouvent des difficultés à lire, à identifier les visages et s'orienter dans leur environnement, etc.

### 2.2.2 Dépistages et traitements

Les atteintes fonctionnelles et anatomiques étant proches de celles de la DMLA, les moyens de dépistage sont les mêmes que ceux présentés précédemment. Les patients devront notamment se soumettre à des examens ophtalmologiques tels qu'une rétinographie, une imagerie en autofluorescence, une tomographie par cohérence optique... La principale différence est qu'étant une maladie génétique, ils devront également effectuer un test génétique qui permettra de poser un diagnostic clair.

Les principales recommandations faites aux patients pour limiter l'évolution de la maladie sont d'éviter les compléments avec de la vitamine A et d'utiliser des lunettes de soleil anti-UV (Federspiel et al., 2018). En termes de traitements, les possibilités sont également

limitées. Des essais pré-cliniques pour des thérapies géniques ou des transplantations de nouvelles cellules sont par exemple en cours avec des résultats encourageants, mais encore relativement loin d'aboutir à un traitement utilisable à grande échelle (voir Piotter et al., 2021 pour une revue). Néanmoins, les patients atteints de la maladie de Stargardt pourront suivre des séances de rééducation similaires à celle des patients DMLA afin de les aider à exploiter leur vision périphérique résiduelle, et notamment à développer et utiliser au mieux leur PRL.

## **2.3 Adaptations anatomo-fonctionnelles en présence d'un scotome central**

### **2.3.1 La PRL**

Chez une personne ayant une vision normale, la vision centrale permet de localiser et identifier une cible visuelle. En présence d'un scotome, cette opération est impossible et le patient est contraint de développer de nouvelles stratégies en déplaçant son regard et son attention de façon à ce que la cible d'intérêt soit perceptible au niveau de sa vision périphérique et plus spécifiquement d'une nouvelle fixation excentrée en dehors du scotome. Cette adaptation au scotome est utilisée pour toutes les tâches visuelles, de la lecture au déplacement d'un l'environnement (Crossland et al., 2005)

La nouvelle fixation excentrée nécessite une réadaptation du système oculomoteur (White & Bedell, 1990) et attentionnel, qui permettait avant l'apparition du scotome d'amener les images perçues en périphérie sur la fovéa (Von Noorden & McKensen, 1962). Une aire spécifique de la rétine, unique chez chaque patient, va ainsi se spécialiser et servir de substitution à la fovéa dans des tâches de fixation et d'identification de cibles visuelles. Ce point de fixation excentré préféré est appelé PRL (pour '*Preferred Retinal Locus*' en anglais, Schuchard, 1995). La définition de Crossland, et al. (2011) est aujourd'hui acceptée comme la plus pertinente : la PRL est « *une ou des régions de la rétine fonctionnelle utilisées préférentiellement pour détecter une cible visuelle dans une tâche spécifique. Celle-ci peut aussi être utilisée pour le déploiement attentionnel et servir de référence pour les mouvements oculomoteurs* ».

Dans cette définition, nous pouvons remarquer la mention d'une ou plusieurs PRLs misent en place. Ce point est intéressant car si en effet la majorité des patients vont développer une PRL (84,4% toutes formes confondues selon l'étude de Fletcher et al., 1999), certains n'en développeront aucune et d'autres en développeront plusieurs. Le principal élément qui explique ces différences inter-patients est l'atteinte anatomo-fonctionnelle en elle-même. Une PRL ne peut réellement se développer que lorsque les régions maculaires des deux yeux sont atrophiées et que les scotomes ne contiennent pas d'îlots fonctionnels au niveau de la fovéa (Von Noorden

& McKensen, 1962 ; Whittaker et al., 1988). De plus, la mise en place ne fait pas d'un coup mais dans le temps, à travers plusieurs étapes, en commençant par une phase initiale caractérisée par la diminution de la stabilité de la fixation centrale, directement liée à l'avancée de la maladie. La seconde phase intermédiaire est une alternance entre deux fixations, celles de la fixation centrale et de la fixation excentrée en développement, qui est suivie de la dernière phase où la fixation excentrée devient constante et stable (Rohrschneider et al., 1995). Plus spécifiquement, durant la première phase, sans scotome dense, c'est généralement la fixation la plus proche possible de la fovéa qui est conservée, à l'intérieur du scotome, puisque l'acuité visuelle y est meilleure. Également, si un seul œil est atteint, le second permet de compenser les pertes du premier et le développement d'une PRL sur le second n'est donc pas nécessaire, même si la fixation devient de moins en moins stable. En revanche, lorsque les scotomes sont devenus plus denses et que la vision centrale est perdue durant la dernière phase, les PRLs des patients se stabilisent, et sont généralement alors situées dans les 2° à 2.5° autour du scotome (Fletcher & Schuchard, 1997). A noter que toutes les études n'arrivent pas à cette conclusion, Timberlake et al. (1982) et Sunness et al. (1996) ayant montré que la localisation choisie n'est pas nécessairement située le plus proche possible de la fovéa. De plus, si chaque individu développe une PRL qui lui est propre durant ce processus, elle est néanmoins souvent située sur la bordure gauche du scotome (Guez et al., 1993) et sa position évolue peu au fil du temps (81 % des patients conservent la position initiale de leur PRL, Sunness & Applegate, 2005).

Le temps de la mise en place de la PRL est évalué à six mois en moyenne (Crossland et al. 2005), et même si ce délai peut être plus long pour certains patients, Sunness et Applegate (2005) ont montré que sur une période de cinq ans, le nombre de patients ayant développé une PRL passe de 77 % à 91 %. Également, dans le cas des patients développant plusieurs PRLs, leur nombre diminuerait avec la durée de la maladie. Le fait de spécialiser une PRL permettrait ainsi d'améliorer la stabilité de fixation (Crossland et al., 2005), ce qui a une conséquence positive directe sur la réalisation des tâches quotidiennes.

### **2.3.2 Réorganisations corticales**

Face à l'apparition d'un scotome central, l'adaptation fonctionnelle que représente la PRL pourrait être accompagnée d'adaptations au niveau cortical. En effet, en présence d'une dégénérescence maculaire, la perte d'influx nerveux au niveau de la lésion rétinienne dégrade l'information dès la rétine, ce qui provoque des déficits de bas niveau puis des déficits de plus haut niveau (mauvaise détection des visages, localisation dans l'espace perturbée, etc). Cela



s'explique en partie par le fait que la zone du cortex qui est connectée au scotome, appelée ZPL pour « zone de projection de la lésion », ne reçoit plus de message afférent. Néanmoins, les neurones de la ZPL sont toujours fonctionnels et il pourrait y avoir une restauration fonctionnelle de ces neurones connectés au scotome par un phénomène de plasticité, c'est-à-dire la capacité du système nerveux à changer sa structure et son fonctionnement en réaction à son environnement.

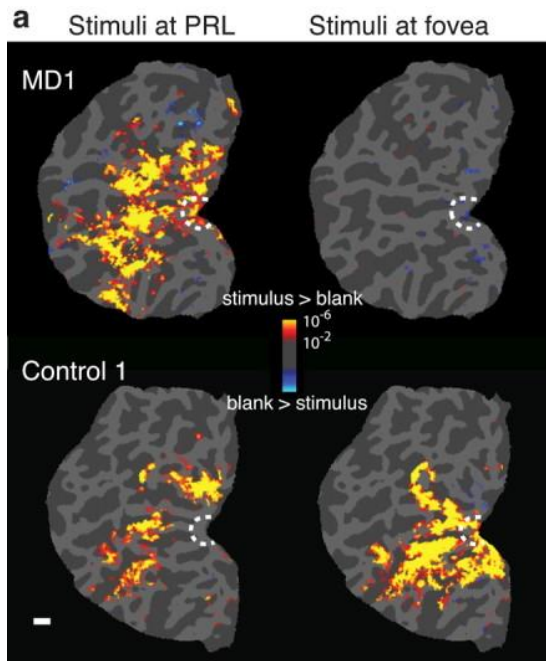
Différentes équipes de recherche ont mis en évidence de telles réorganisations sur des modèles animaux en utilisant de l'électrophysiologie. Dans l'étude de Kaas et al. (1990), une lésion rétinienne de 5° à 10° a été induite chez quatre chats. Les résultats ont permis de mettre en évidence une réorganisation de la carte rétinotopique du cortex visuel primaire. Plus précisément, les champs récepteurs des neurones codant pour la région de la rétine lésée (dans la ZPL) ont acquis des nouveaux champs récepteurs répondant à des portions de la rétine entourant les lésions. Ces changements n'étaient néanmoins visibles que lorsque les deux yeux étaient privés de vision centrale. De même, Gilbert et Wiesel (1992) ont induit des lésions rétiniennes chez des chats et des singes et ont enregistré les réponses des neurones des aires correspondantes immédiatement après l'induction de la lésion et deux mois plus tard afin de mesurer les changements induits à court et long terme. Quelques minutes après la lésion, ils rapportent que les champs récepteurs des neurones proches du centre de la lésion ne répondaient plus aux stimulations, alors qu'en bordure de la zone correspondant à la lésion, ils notent une large augmentation de la taille des champs récepteurs. A plus long terme, même la zone silencieuse était activée par des stimuli visuels, ce qui montre une expansion de la représentation de la zone périlésionnelle et une contraction de celle de la zone lésée. En utilisant une méthode similaire (enregistrement de l'activité neuronale de singes dont la rétine centrale était bilatéralement lésée), Heinen et Skavenski (1991) rapportent des résultats comparables. Immédiatement après l'induction de la lésion, les neurones de la ZPL ne répondaient plus à des stimulations lumineuses. En revanche, plus de deux mois et demi post-lésion, plus de la moitié des neurones de la ZPL pouvaient être activés en présentant des stimuli visuels au niveau de la rétine périphérique intacte des animaux. Ils notent également des champs récepteurs plus grands que la moyenne dans cette zone. Marik et al. (2014) apportent une explication anatomique au shift des champs récepteurs reporté dans les études précédentes. Chez deux macaques dont les rétines étaient bilatéralement lésées, ils ont observé que les neurones de la ZPL recevaient non seulement des entrées renforcées depuis la région entourant celle-ci grâce à des connexions horizontales longue distance, mais aussi que les axones de ces neurones changeaient rapidement. Plus précisément, ils indiquent que les axones des neurones

inhibiteurs localisés dans la ZPL s'étendaient au-delà de la bordure de la ZPL. L'électrophysiologie chez les modèles animaux semble donc montrer un remapping de la topographie du cortex visuel primaire, mais ces résultats sont à nuancer. En effet, une étude utilisant de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle présente des résultats contraires. Smirnakis et al. (2005), après avoir lésé bilatéralement la rétine de quatre macaques, n'observent pas de changement de taille de la ZPL dans le cortex visuel primaire, ni en IRMf, ni en électrophysiologie. Leurs mesures ont été effectuées jusqu'à sept mois et demi après induction de la lésion rétinienne, et ils indiquent donc que chez le macaque adulte, le potentiel de réorganisation de V1 pourrait être limité durant les mois suivant l'apparition du scotome.

Chez l'homme, il n'existe pas d'étude effectuant des enregistrements en électrophysiologie dans le cortex visuel primaire. La principale technique utilisée est l'IRM (anatomique ou fonctionnelle), qui apportent des résultats moins précis et bien plus hétérogènes que celles chez les animaux. Certaines études ont par exemple montré une diminution de la densité de matière grise au niveau de ZPL chez des patients atteints DMLA (en IRM anatomique haute résolution). Ce type de résultat est interprété comme l'association directe entre des lésions rétiniennes et la dégénération des neurones du cortex visuel associé. Plank et al. (2011) ont également indiqué que la diminution de la densité de la matière grise proche de la ZPL est corrélée à la taille du scotome. Ces résultats semblent donc indiquer que l'absence d'entrées rétiniennes provoque des altérations de la matière grise, et de façon plus générale qu'il existe une relation entre perte d'une partie du champ visuel, ici centrale, et épaisseur corticale à long terme. Dans une autre étude, Hernowo et al. (2014) rapportent que les réductions volumétriques ne seraient pas limitées au seul cortex visuel primaire, mais auraient lieu tout le long des voies visuelles suite à la perte du champ visuel central. Chez les patients Stargardt, ils indiquent une réduction volumétrique dans les nerfs optiques, le chiasma, les corps genouillés latéraux, les radiations optiques et le cortex visuel, tandis que chez les patients atteints de DMLA une différence significative par rapport à des contrôles est trouvée pour les corps genouillés latéraux, les radiaux optiques et le cortex visuel. Une étude récente rapporte également une diminution de l'épaisseur corticale et de la matière blanche, ainsi qu'une perte de la densité de myéline plus importante chez des patients avec une atteinte bilatérale que chez des contrôles dans le pôle occipital (Brown et al., 2023).

En plus de cette réduction volumétrique observée chez les patients, y compris au niveau de la ZPL, d'autres chercheurs rapportent des réorganisations fonctionnelles corticales. Baker et al. (2005) ont par exemple présenté des stimuli à deux patients atteints de DMJ en vision centrale puis en vision périphérique. Ils ont montré que la partie du cortex visuel primaire qui

normalement ne répond qu'à des stimuli présentés en vision centrale était très fortement activée par des stimuli présentés en vision périphérique chez ces patients (Figure 16). En revanche, cette même aire ne s'activait pas chez les patients lorsque les stimuli étaient présentés au centre de leur vision, ni quand ils étaient présentés en vision centrale chez les contrôles, ce qui semble indiquer une réorganisation du traitement visuel après l'apparition d'un scotome. Cette même équipe de recherche a également répliqué ces résultats chez trois patients supplémentaires présentant des scotomes denses (Baker et al., 2008). Ils ont aussi inclus deux patients avec îlots fonctionnels au sein du scotome, et n'ont pas trouvé chez ceux-ci de réorganisations corticales. Ils concluent donc que la réorganisation ne peut avoir lieu qu'en absence totale de vision fovéale. Ces résultats sont retrouvés dans une seconde étude (Dilks et al., 2014) où une patiente présentait une réorganisation en l'absence de vision centrale qui n'était pas présente cinq ans plutôt, lorsqu'elle présentait encore des îlots fonctionnels en rétine centrale. Également, il est intéressant de noter que les deux études de Baker et al. (2005 et 2008) ne prenaient pas en compte l'emplacement de la PRL. Dilks et al. (2009) ont donc essayé de déterminer si les réorganisations observées étaient spécifiques à la PRL au vu de sa surutilisation par rapport au reste de la rétine périphérique. Pour cela, ils ont présenté des stimuli au niveau de la PRL de deux patients atteints de DM ou au niveau d'un point avec une excentricité similaire à celle de leur PRL. Les activations du cortex fovéal (au niveau de ZPL donc) étaient similaires dans les deux conditions. Ce résultat semble donc aller dans le sens d'une réorganisation qui serait indépendante de l'entrée rétinienne périphérique, et donc d'un mécanisme passif de réorganisation corticale plutôt que d'un mécanisme dépendant de l'utilisation de la PRL.



**Figure 16. Réorganisations du traitement visuel chez un patient atteint de dégénérescence maculaire.** Cortex occipital aplati d'un patient atteint par la dégénérescence maculaire et un contrôle. Des stimuli ont été présentés à un patient atteint de DMJ et à un contrôle, soit au niveau de la fovéa, soit au niveau de la PRL (ou un point similaire à celui de la PRL du patient pour le contrôle). Les stimuli présentés en périphérie ont entraîné des activations fortes du cortex fovéal chez le patient (en haut à gauche, détournée en blanc), mais pas ceux présentés en vision fovéale chez le patient (en haut à droite). A l'inverse, une activité du cortex fovéal a été mesurée chez le contrôle seulement lorsque les stimuli étaient présentés au niveau de la fovéa (ligne du bas). *Tiré de Baker et al. (2005).*

Si ces premiers résultats présentés chez l'humain vont donc dans le sens de réorganisations corticales chez les patients suite à l'apparition de leur scotome, d'autres études présentent des résultats contradictoires. Sunness et al. (2004) ont par exemple réussi à obtenir des cartes rétinotopiques chez un patient atteint bilatéralement de DM. En plus de montrer qu'il était possible de faire de la rétinotopie chez cette population clinique, ils ont mis en évidence une diminution de l'activité au niveau du cortex ventral correspondant à la rétine inférieure, et une représentation au niveau du cortex dorsal préservée, correspondant à la rétine supérieure. Selon eux, aucune réorganisation corticale n'aurait eu lieu chez leur patient. De même Baseler et al. (2011) ont procédé à des enregistrements en IRMf chez seize patients souffrant de dégénérescence maculaire aux deux yeux (DMLA et Stargardt) et douze contrôles avec des lésions simulées (en masquant leur rétine centrale). Les auteurs n'ont pas trouvé de remapping à grande échelle chez les patients dans V1, V2 ou V3. Le signal mesuré chez les patients à l'intérieur de la ZPL n'était pas différent de celui mesuré chez les contrôles dont la vision centrale était masquée par un scotome central simulé. Contrairement aux résultats rapportés dans les études précédentes, cette zone ne semble donc pas se réorganiser pour répondre à des stimuli périphériques. Également, Baseler et al. (2011) n'ont pas non plus trouvé de différence entre patients et contrôles en termes de taille de champs récepteurs de population (pRF pour « *population receptive field* » en anglais). Ils proposent finalement que les signaux mesurés dans la ZPL dans les précédentes études pourraient ne provenir que de feedbacks ou de connexions latérales entre les neurones, et non pas être le reflet d'une réelle réorganisation.

L'ensemble de ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer de différentes façons, notamment par le fait que la réorganisation fonctionnelle ne serait que partielle et dépendrait de plusieurs facteurs. Elle dépendrait par exemple de la lésion du patient, et ne serait possible que si le scotome est absolu et bilatéral (Baker et al., 2008 ; Dilks et al., 2014). Certaines études remettent également en question les résultats de Dilks et al. (2009) et leur hypothèse d'une réorganisation indépendante de l'entrée rétinienne périphérique, et avancent qu'au contraire les réorganisations reposeraient sur un mécanisme plutôt actif qui serait dépendant de l'utilisation de la PRL. Schumacher et al. (2008) trouvent des résultats allant dans ce sens. Dans leur étude, la stimulation de la région périphérique correspondant à la PRL des patients augmentait l'activité de la zone répondant normalement à la vision centrale plus qu'en présentant les mêmes stimuli au niveau d'une zone périphérique de même excentricité. Liu et al. (2010) arrivent aux mêmes conclusions en trouvant une représentation corticale plus étendue pour la PRL que pour des régions de mêmes excentricités. A noter cependant que la direction de la relation entre développement d'une PRL et réorganisation n'est pas claire. En effet, le développement de la PRL pourrait être à l'origine des réorganisations dans le cortex primaire (Das, 1997), ou à l'inverse le potentiel de réorganisation des neurones codant pour une certaine région pourrait encourager le développement de la PRL dans cette région (Altpeter et al., 2000). Ces deux phénomènes pourraient aussi être codépendants. Une troisième hypothèse pouvant expliquer les résultats hétérogènes des différentes études reposent sur le caractère passif ou actif de la tâche effectuée pendant les enregistrements. Liu et al. (2010) indiquent par exemple que la zone silencieuse (la ZPL) était plus petite lorsque la tâche était active, ce qui supposerait que des signaux feedbacks possiblement associés à un processus attentionnel joueraient un rôle important dans les activations enregistrées, rejoignant l'hypothèse de Baseler et al. (2011). Les mêmes auteurs (Liu et al., 2010) notent également des effets plus forts chez les patients présentant une dégénérescence maculaire juvénile. L'âge d'apparition de la maladie serait donc à prendre également en compte. Plus elle apparaîtrait jeune et plus la réorganisation corticale serait efficace. De façon intéressante, Masuda et al. (2008) ont également montré que la ZPL était silencieuse pendant des tâches passives de fixations, alors que durant une tâche active, des réponses synchronisées avec les stimuli dans la ZPL étaient mesurables (mais pas chez les contrôles). Leur hypothèse est que ces réponses sont causées par des signaux rétroactifs (c'est-à-dire provenant d'aires de plus haut niveau) qui ne seraient efficaces qu'en l'absence d'entrées visuelles. Plus récemment, Masuda et al. (2021) ont pu montrer des résultats similaires, en ajoutant que l'activité mesurée dépendant d'une tâche active était moins prononcée lorsque les patients avaient les yeux ouverts comparés à des enregistrements avec les yeux fermés. Ceci

suggère que les signaux feedbacks reçus peuvent être partiellement supprimés par des signaux résiduels feedforwards. Les réorganisations observées ne seraient donc pas liées aux entrées visuelles feedforwards mais bien à des signaux feedbacks.

Si l'on résume l'ensemble des études présentées dans cette section, la présence ou l'absence de réorganisations dans le cortex visuel primaire chez l'humain après la perte de la vision centrale n'est pas claire. De même, si elles existent, leur nature et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas bien maîtrisés non plus. La raison est la difficulté à comprendre comment interagissent les différentes caractéristiques individuelles des patients avec les paramètres des tâches présentées, mais aussi avec les mécanismes neuronaux à l'oeuvre à différentes échelles : âge, durée depuis l'apparition du scotome, taille du scotome, scotome avec ou sans îlot, spécificité de la PRL, tâche active ou passive, mécanismes feedbacks et feedforwards...

De façon intéressante, la compréhension de l'ensemble de ces mécanismes pourrait avancer en explorant des aires de plus haut niveau du système visuel. En 2013, Shao et al. ont effectué des mesures de champs récepteurs de population chez un macaque atteint d'une forme de dégénérescence maculaire juvénile. Leurs résultats montrent que la bordure de la ZPL dans V1 était stable et que la taille des pRFs des voxels non-désafférentés augmentait d'environ 20 % (ce qui est cohérent avec les données en électrophysiologie chez l'animal bien que ces effets soient plus faibles, voir Gilbert & Wiesel, 1992 et Heinen & Skavenski, 1991). Ce premier résultat semble donc montrer que le cortex visuel primaire a des capacités de réorganisations limitées, et il en est de même pour l'aire V2. En revanche, en faisant les mêmes mesures dans l'aire MT/V5, impliquée dans la perception du mouvement, ils montrent une activation plus étendue de cette aire lorsque la rétine périphérique était stimulée comparé à un macaque avec un scotome artificiel masquant sa vision centrale. L'activation était même similaire chez le macaque avec DMJ à celle du macaque stimulé plein champ (sans scotome artificiel), et beaucoup plus de voxels de MT répondaient à des stimulations en vision périphérique. De plus, les champs récepteurs de population de MT présentaient une distribution différente par rapport à ceux de V1 et V2, avec une réduction de leur taille par rapport à ceux du macaque contrôle avec un scotome artificiel. Ils interprètent ces résultats comme une consolidation des connexions survivantes en l'absence d'information sensorielles. Cette aire extra-striée présenterait donc un plus haut potentiel de réorganisation que le cortex visuel primaire. Burnat et al. (2017) trouvent également avec une technique différente un potentiel de réorganisation supérieur de l'équivalent de MT/V5 chez le chat. Après induction de lésions rétinienne centrales et bilatérales, ils ont mesuré l'activité moléculaire du marqueur *zif268* (impliqué dans

la plasticité neuronale et l'activité synaptique, Knapska et Kaczmarek, 2004) jusqu'à trois mois post-lésion. Dans les aires V1, V2, V3 et V4, l'activité de ce marqueur était réduite de façon permanente dans la ZPL. A l'inverse, trois mois après la lésion, l'activité avait augmenté dans MT. De même, dans l'aire 7 (équivalente au lobule pariétal inférieur chez le primate), l'activité moléculaire, bien qu'ayant diminuée durant les premières semaines post-lésions, a ensuite augmentée en périphérie de la ZPL un mois après la lésion. Dans cette même étude, les auteurs se sont aussi intéressés à l'impact de la perte de la vision centrale sur la perception du mouvement à travers trois tâches comportementales de détection de mouvement global et de discrimination de direction (mouvement translationnel, haut versus bas). De façon très intéressante, les performances des chats n'ont pas été affectées par l'induction des lésions centrales et se sont même améliorées après la lésion. Ils proposent donc que la perte de la rétine centrale entraîne une amélioration de la vision périphérique en sensibilisant le système visuel au traitement du mouvement qui se repose sur les feedbacks de MT/V5 et de l'aire 7.

Chez l'humain, l'exploration d'aires telles que MT chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire n'a jamais été faite. Pourtant, Smirnakis et al. (2005) qui n'observaient pas de réorganisation dans le cortex visuel primaire ont proposé une explication cohérente avec les résultats générés grâce aux modèles animaux. Selon eux, le système nerveux de l'adulte peut difficilement créer de nouvelles connexions longues distances telles que celles nécessaires dans des zones avec des connectivités spatialement limitées et de petits champs récepteurs (comme dans V1). En revanche, la réorganisation serait plus aisée dans les zones avec des champs récepteurs plus larges et se chevauchant, et avec des connectivités importantes (comme dans V5) puisqu'il n'est pas nécessaire d'y créer un nouveau réseau de connexions. Il serait donc particulièrement pertinent de s'intéresser aux potentielles réorganisations chez les patients dans des aires telles que V5 et de plus haut niveau encore. De plus, comme le montre l'étude de Burnat et al. (2017), la perte de la vision centrale pourrait sensibiliser la vision périphérique et améliorer les performances dans des tâches de perception du mouvement. Si cette hypothèse est juste, cela pourrait signifier qu'il serait plus probable d'observer des réorganisations corticales chez les patients avec une perte de la vision centrale dans MT ou dans des aires de plus haut niveau (ce qui n'a jamais été testé). Mieux encore, en se basant sur les résultats de Burnat et al. (2017) il est légitime de se demander si, comme chez le chat, la perte de la rétine centrale n'entraînerait pas une amélioration de la vision périphérique en sensibilisant le système visuel au traitement du mouvement chez les patients. Si tel est le cas, il est possible que cette amélioration soit mesurable grâce à des tâches comportementales en psychophysique.

Afin de tester ces hypothèses, la suite de cette thèse se basera en très grande partie sur l'étude du flux optique, un mouvement particulier et complexe traité dès MT puis dans un large réseau d'aires visuelles de plus haut niveau. Dans la troisième partie de cette introduction, nous commencerons donc par présenter ce qu'est le flux optique, comment il est normalement traité et quelle est son utilité. Reprenant la même organisation que précédemment, nous verrons ensuite comment sa perception est affectée par le vieillissement sain. En effet, cette question est importante puisque nous savons maintenant que dès la rétine, c'est la partie périphérique qui est la plus touchée par les effets de l'âge (par exemple avec la diminution des bâtonnets, Curcio et al., 2001), et qu'elle est particulièrement importante pour le traitement du mouvement, et qu'au niveau cortical, les modifications liées au vieillissement que nous avons évoquées pourraient aussi venir perturber le traitement du mouvement. Comprendre comment le vieillissement sain affecte le traitement de ce type de mouvement est donc une base essentielle qui nous permettra ensuite de se pencher sur la question des effets du vieillissement pathologique. Chez les patients DMLA, nous verrons notamment que très peu d'études comportementales se sont intéressées à la perception du flux optique chez cette population clinique alors qu'il est 1) fortement lié à locomotion, notamment chez les personnes âgées et donc essentiel dans la vie de tous les jours et 2) susceptible d'apporter une meilleure compréhension des capacités perceptives des patients en vision périphérique, mais aussi de leurs réorganisations corticales dans les aires de haut niveau suite à l'apparition de leur scotome si l'on considère les études chez l'animal (Shao et al., 2013 ; Burnat et al., 2017), ainsi que de l'interaction entre réorganisations et perception.



# **PARTIE 3 - Flux optique, vieillissement sain et pathologique**

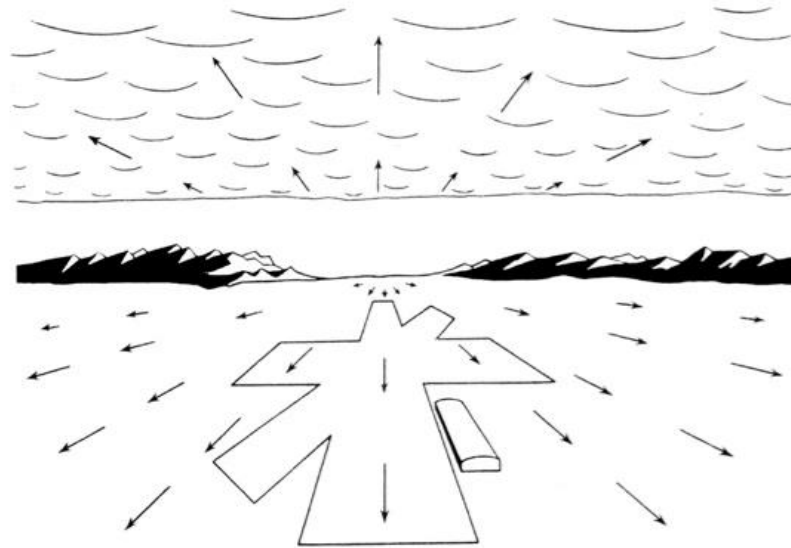
## **1. Traitement du flux optique**

Le mouvement est de façon générale essentiellement traité dans la voie dorsale au sein d'un large réseau d'aires plus ou moins spécialisées. Dès V1, chez les carnivores, des neurones (surtout ceux situés dans la couche IV de cette aire) codent la direction du mouvement sur des petites portions du champ visuel et sont directement connectées à l'aire MT qui code le mouvement de façon globale. Des cas cliniques démontrent l'importance MT dans le traitement du mouvement puisqu'il a été établi qu'une lésion bilatérale de MT entraîne une akinétopsie (incapacité à percevoir le mouvement, Zeki, 1991 ; Rizzo et al., 2008). De plus, les cellules de MT sont sensibles au déplacement de l'objet plus qu'à sa nature, le cortex y est donc organisé en colonnes codant pour la direction du mouvement, de la même manière que les colonnes d'orientation de V1. Au-delà de MT, les aires se spécialisent dans le traitement de mouvement plus complexe comme le flux optique, parmi lesquelles l'aire temporale médiane supérieure (MST) et les aires intrapariétales ventrales et latérales (VIP et LIP).

Le flux optique est défini par Gibson (1979) comme la projection de la scène visuelle sur la rétine pendant le déplacement de l'observateur. Il permet d'extraire des informations de notre mouvement propre, notamment des vecteurs de direction et de vitesse, et de déterminer le sens, la vitesse et la distance des objets à partir d'indices visuels et lumineux (Gibson, 1947 ; Gibson, 1950 ; Warren et al., 1988). Il est donc fortement lié à la navigation et la locomotion et est essentiel, par exemple, pour éviter les collisions avec différents objets présents dans l'environnement (McLeod & Ross, 1983 ; Green & Oh, 2008). Il est considéré comme un mouvement global particulier puisqu'il est caractérisé par une stimulation d'une large portion du champ visuel et par la présence de gradients de vitesse, avec typiquement une vitesse faible en vision centrale qui augmente en vision périphérique en fonction de l'excentricité (Duffy & Wurtz, 1997 ; Koenderink, 1986).

Le flux optique peut également se décomposer en trois composantes ou patterns liées au type et à la direction du mouvement de l'observateur Gibson (1979). Le pattern *translationnel* correspond à un mouvement linéaire de translation vers la droite ou la gauche, ou de haut en bas, présent par exemple lorsque l'on tourne la tête. La composante *rotationnelle* est induite par le balancement de la tête lors de la marche ainsi que par la rotation des yeux

(Goossens et al., 2006) et se traduit par un mouvement dans le sens horaire ou anti-horaire. La composante *radiale* correspond à un déplacement vers l'avant ou l'arrière. Elle se manifeste par une contraction lors d'un déplacement vers l'arrière (les points au sein du champ visuel se déplacent vers l'intérieur du champ visuel, de la rétine périphérique à la rétine centrale) et par une expansion lors d'un déplacement vers l'avant (vers l'extérieur du champ visuel).



**Figure 17. Le flux optique.** Le flux optique est représenté par les flèches pendant un déplacement vers l'avant. La composante radiale est ici illustrée, et le point d'expansion du mouvement est situé au centre de la figure et indique l'endroit vers lequel l'observateur se dirige. Les gradients de vitesse augmentent avec l'excentricité, le mouvement en périphérie apparaît donc plus rapide qu'au niveau du point d'expansion. *Tiré de Gibson, 1950.*

C'est l'action conjointe de ces trois composantes du flux optique qui permet d'extraire des informations de l'environnement afin de réaliser différentes actions au sein de l'environnement. L'une des plus importantes, le *heading* (Bruss & Horn, 1983), permet d'estimer la direction de notre mouvement propre pendant la locomotion et de se diriger vers une cible (Gibson, 1958 ; Warren et al., 2001). Pour cela, l'observateur utilise les indices visuels fournis, entres autres, par la composante radiale, et notamment son point d'expansion (ou FOE pour "*focus of expansion*" en anglais), c'est-à-dire le point de fuite à partir duquel ou vers lequel converge le mouvement (Warren et al., 1988, Figure 17). De plus, si les projections rétiniennes peuvent être perturbées par d'autres indices extérieurs comme le balancement de la tête ou le mouvement des yeux pendant la locomotion, le *heading* y est résistant (van den Berg, 1992 ; Kim et al., 1996 ; Cutting & Readinger, 2002). En 2022, Matthis et al. ont montré, en enregistrant des données oculométriques chez des participants marchant dans un

environnement naturel (sur un chemin de randonnée) l'existence de stratégies oculomotrices qui permettaient de stabiliser les projections rétiniennes, rendant très efficace l'utilisation de ce type d'indices visuels pendant la locomotion.

L'estimation de la vitesse et la position des objets de notre environnement par rapport à notre propre vitesse et position dans l'espace, appelé *flow parsing*, est un second mécanisme important qui repose sur le flux optique (Warren et Rushton, 2009). Le *flow parsing* est plus complexe que le *heading* puisqu'il nécessite à la fois d'évaluer le mouvement de l'objet, mais aussi d'y soustraire le flux optique généré par le mouvement de l'observateur (Warren et Rushton, 2007 ; 2008 ; 2009). En effet, lorsqu'un objet pénètre dans le champ visuel de l'observateur, son mouvement est capté par la rétine et est confondu au mouvement apparent de l'environnement se projetant sur la rétine dû au déplacement du corps. Le *flow parsing* permet alors de compenser le mouvement dû au déplacement de l'observateur grâce aux différentes composantes du flux optique à l'endroit où se situe l'objet, de façon à extraire le mouvement propre à celui-ci (Foulkes et al., 2013). En estimant la position, la vitesse et la trajectoire d'un objet, il est ainsi possible d'interagir avec lui, en l'évitant ou en l'attrapant par exemple en estimant son temps avant contact (McLeod & Ross, 1983 ; Green & Oh, 2008).

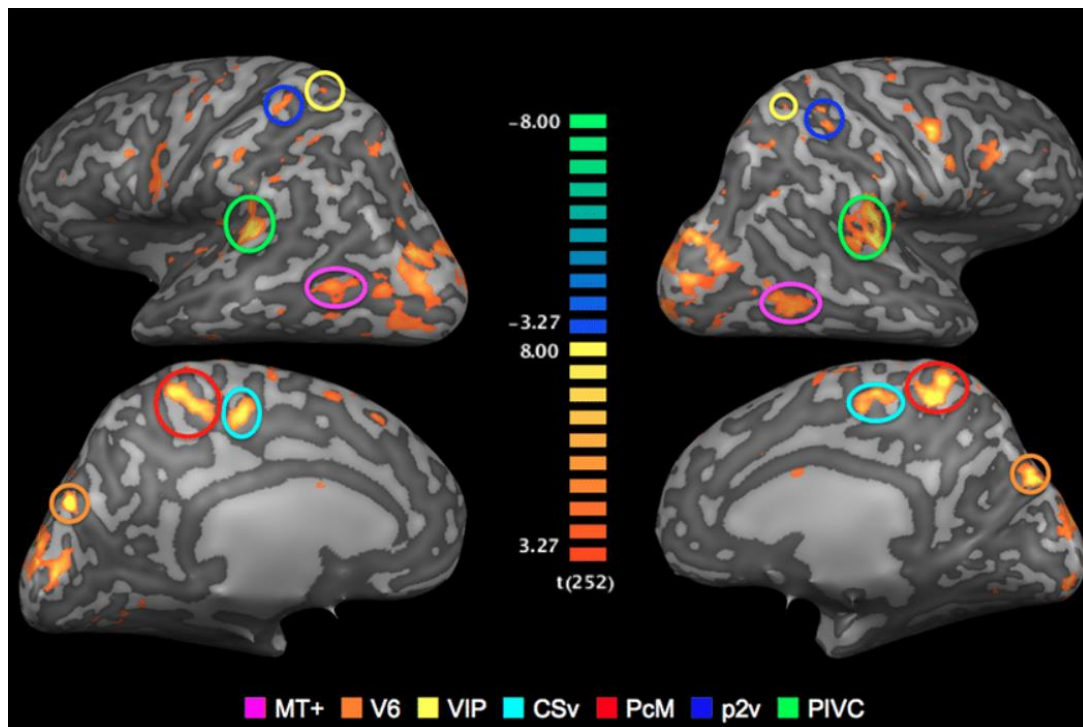
Lors de la locomotion, en plus du *heading* et le *flow parsing* reposant sur le flux optique, la locomotion nécessite de faire appel à d'autres mécanismes basés sur des modalités sensorielles telle que la proprioception. Cette dernière est également directement liée au flux optique puisque les indices visuels qu'il permet d'extraire sont utiles au maintien de l'équilibre (Lee & Aronson, 1974 ; Stoffregen, 1985). De la perception du mouvement local simple au *heading* et *flow parsing*, puis à l'intégration d'information de proprioception, on observe ainsi une gradation de la complexité des informations qui doivent être traitées. Elle est possible grâce aux différentes aires formant le réseau du traitement du flux optique, que nous avons mentionnées rapidement au début de cette Partie 3 et que nous allons maintenant détailler.

Le mouvement local (sur une petite portion de la rétine) et global (sur une portion plus large combinant des mouvements locaux) est traité avant les patterns plus complexes de flux optique. Le pattern translationnel (droite/gauche ou haut/bas) ne contenant pas de gradient de vitesse, est traité dans différentes aires bas à moyen niveau, notamment V3A, V6 et MT/V5 (Dumoulin et al., 2000 ; Pitzalis et al., 2006 ; Barton & Brewer, 2017). Afin de localiser ces aires, les protocoles des études en IRMf citées font généralement appel à des stimuli composés de nuages de points cohérents (tous les points se dirigent dans la même direction) ou incohérents (les points bougent aléatoirement) voire statiques. Ils permettent ainsi de montrer

que les aires sont particulièrement sensibles à des mouvements cohérents, donc du mouvement global plutôt que local. Après MT/V5, l'information est ensuite transmise à l'aire MST où débute le traitement des composantes rotationnelles et radiales du flux optique, notamment par l'extraction des informations de mouvement en trois dimensions de l'environnement et du mouvement de soi. Plus précisément, MST est divisible en une région latérale (MSTl) qui traite les informations de vitesse des objets et est liée à la poursuite oculaire (Tanaka & Farah, 1993, Ilg, 2008), et une région dorsale (MSTd) sélective aux trois composantes ainsi qu'à leur combinaison (Graziano & Gross, 1994 ; Takahashi et al., 2007 ; Mineault et al., 2012 ; Sato et al., 2010). Il est à noter que ce sont des enregistrements sur des modèles animaux (en électrophysiologie chez le macaque notamment) qui ont permis d'obtenir dans un premier temps ces informations sur le rôle de MST, qui ont ensuite pu être corroborées par des études en IRMf chez l'Homme. La sensibilité de MST aux patterns de flux optique permet ainsi d'y traiter le *heading* ou le mouvement propre (Duffy & Wurtz, 1995). Les neurones de MST sensibles au flux optique ont en plus des champs récepteurs pouvant avoir une taille de 100° de diamètre chez les primates (Duffy & Wurtz, 1991), ce qui fait de cette aire un lieu d'intégration des patterns de mouvement à travers un très large portion du champ visuel à la fois central et périphérique. Le flux optique étant très lié à la locomotion, des études montrent également que cette aire peut être multisensorielle en intégrant le flux optique aux informations vestibulaires (dont il déduit le mouvement inertiel et la localisation du corps dans l'espace, Takahashi et al., 2007 ; Gu et al., 2010). La locomotion et les tâches de *heading* en sont d'autant plus facilitées.

En plus de MT et MST, d'autres aires impliquées dans le traitement des composantes du flux optique ont été identifiées, notamment VIP et CSv. Dans leur étude, Wall et Smith (2008) ont par exemple enregistré les réponses de différentes aires dont MT, MST, VIP et CVs pendant qu'ils présentaient à leur participant des stimuli compatibles ou non compatibles avec la locomotion. Les stimuli compatibles avec la locomotion consistaient en ensemble de points en mouvement contenant les composantes rotationnelles et radiales (un patch), tandis que les stimuli incompatibles avec la locomotion étaient composés de neuf patches similaires (contenant donc neuf points d'expansion, ce qui n'est pas cohérent avec un mouvement de soi). Ils ont ainsi montré que MT répondait aussi fortement dans les deux conditions, indiquant que cette aire répond au mouvement global en général, tandis que VIP (aire ventrale intrapariétale) et CSv (Cingulate Sulcus Visual Area) s'activaient beaucoup plus dans la condition compatible avec le mouvement de soi. MST présentait quant à elle des activations intermédiaires. D'autres études présentent des résultats similaires, que ce soit chez l'humain dans un contexte d'étude

sur la vection (la sensation de mouvement de soi pouvant être induite lors de la présentation de stimuli de flux optique, Uesaki & Ashida, 2015), ou chez le modèle macaque lors de la réplique du protocole de Wall et Smith (2008 ; Cottureau et al., 2017), mettant ainsi en avant le large réseau codant le flux optique (Figure 18).



**Figure 18. Régions sélectives au flux optique.** Ces cartes montrent les régions activées plus fortement par des stimuli de flux optique (consistant avec la locomotion) que par des stimuli de mouvement aléatoire (non-consistent avec la locomotion), projetées sur les hémisphères droit et gauche d'un participant de l'étude de *Uesaki et Ashida (2015)*.

Ce réseau étant très lié à la locomotion, il a également été montré que CSv est elle-même fortement connectée aux représentations somatosensorielles des pieds et des jambes (Smith et al., 2018 ; De Castro et al., 2021), et que les mouvements des jambes déclenchent des activations dans CSv (Serra et al., 2019). L'ensemble des études présentées confirme donc à la fois la présence d'un réseau de traitement du flux optique, la spécialisation de plus en plus importante à mesure que l'on avance dans la hiérarchie du traitement, mais aussi le lien direct entre flux optique, mouvement de soi et locomotion.

La capacité à traiter le flux optique est donc essentielle dans notre quotidien, mais comme toute fonction dépendant de la vision, le vieillissement sain comme pathologique peut venir affecter ce processus. Plus spécifiquement, le mouvement dépendant beaucoup de la voie M du système visuelle, nous savons maintenant qu'il est détecté principalement en vision

périphérique, hypothèse qui a été confirmée par des expériences comportementales (Brandt et al., 1973). Cependant, dans le cas du flux optique, plus complexe qu'un simple mouvement local ou global, des études plus récentes relèvent plutôt un rôle complémentaire et non dissociable des visions périphérique et centrale pour son intégration, contribuant ainsi de façon égales à sa perception dans des conditions de vision normales (Habak et al., 2002). Ceci pourrait avoir plusieurs implications qui vont nous intéresser dans la suite de cette thèse.

1. Dans un contexte de vieillissement sain, la sensibilité en vision périphérique décline plus rapidement qu'en vision centrale et que le vieillissement provoque des modifications fonctionnelles au niveau cortical.

*Ces changements normaux dus à l'âge entraînent-ils une diminution de la capacité à percevoir le flux optique chez les personnes âgées ?*

2. Les différentes composantes du flux optique sont traitées dans un large réseau d'aires plus ou moins spécialisées dans le traitement des différentes composantes.

*Les effets du vieillissement normal comme pathologique sont-ils les mêmes pour toutes les composantes du flux optique ?*

3. Dans un contexte de vieillissement pathologique et en particulier de perte de vision centrale, des études sur des modèles animaux ont montré que les aires traitant le mouvement seraient plus à même de se réorganiser que des aires de bas niveau (Burnat et al., 2013 ; Shao et al., 2017).

*De telles réorganisations existent-elles dans ces aires traitant le mouvement chez les patients avec une dégénérescence maculaire ? Et si oui, ces réorganisations sont-elles perceptibles et mesurables au niveau comportemental, notamment en permettant aux patients un traitement plus efficace et des performances améliorées ?*

## **2. Flux optique et vieillissement sain**

Les changements perceptifs liés à l'âge sont depuis longtemps un sujet d'intérêt pour de nombreux chercheurs dans divers domaines. La perception du mouvement en particulier a très largement été étudiée car elle repose sur différentes étapes de traitement interconnectées et complexes, en impliquant à la fois des traitements de bas niveau et des traitements de haut

niveau dans un large réseau d'aires corticales. Si l'hypothèse d'un déclin perceptif général a dominé un temps dans la littérature scientifique (Trick et Silverman, 1991), nous allons voir qu'il existe aujourd'hui de nombreuses preuves montrant que le vieillissement n'affecte pas de façon homogène la capacité à traiter et percevoir le mouvement, et dépend plutôt de nombreux facteurs (Andersen, 2012 ; Owsley, 2011). Pour ces raisons, la perception du mouvement peut être considérée comme un modèle idéal pour étudier le vieillissement perceptif (Billino et Pilz, 2019).

Parmi les très nombreuses études qui concernent la perception du mouvement, il faut distinguer celles s'intéressant au traitement du mouvement local de celles portant sur le mouvement global. L'étude de mouvement local se fait généralement en utilisant des stimuli comme des *gratings* qui fournissent des informations locales telles que la luminance (ce qui correspond à un mouvement de premier ordre) ou le contraste local (mouvement de second ordre, Cavanagh & Mather, 1989). Le mouvement local est principalement analysé dans des aires de bas niveau, dans le cortex visuel primaire notamment (Smith et al., 1998). Pour étudier le mouvement global, les nuages dynamiques de points aléatoires (kinématogrammes ou RDK pour « *random dots kinematograms* » en anglais) sont les plus utilisés. Le flux optique est un mouvement global particulier caractérisé par une stimulation d'une large portion du champ visuel et par la présence de gradients de vitesse, avec typiquement une vitesse faible en vision centrale qui augmente en vision périphérique en fonction de l'excentricité (Duffy & Wurtz, 1997 ; Koenderink, 1986). Comme nous l'avons vu, son traitement est principalement fait dans un large réseau d'aires de moyens à haut niveau, avec notamment une forte implication de MT/V5 et MST qui permettent d'intégrer les signaux de mouvement à travers l'espace (Duffy & Wurtz, 1991 ; Born & Bradley, 2005).

Nous nous intéressons dans le cadre de thèse spécifiquement au traitement du flux optique, nous ne rentrerons donc pas dans les détails des études portant sur la perception du mouvement local dans le cadre du vieillissement sain. Signalons simplement que les études le concernant présentent des résultats allant dans le sens d'une diminution des capacités à le percevoir avec l'âge, modulée néanmoins par différents paramètres comme la vitesse ou le contraste (voir Billino et Pilz, 2019 pour une revue).

Concernant le mouvement global en général (avec et sans gradients de vitesses), les résultats présentés sont nuancés. Les mesures effectuées dans la plupart des études reposent sur des estimations de seuils de cohérence du mouvement, en faisant varier le ratio signal sur bruit. Les participants inclus dans ces études sont soit d'âge continu (de 18 à 80 ans par exemple), soit répartis dans deux groupes, typiquement dans le groupe jeune pour les volontaires de 18 à

30 ans et dans le groupe âgé pour les plus de 60 ans. Cette seconde méthode est la plus courante, et permet globalement de montrer une augmentation des seuils de cohérence avec l'âge (Allen et al., 2010 ; Andersen & Atchley, 1995 ; Atchley & Andersen, 1998 ; Gilmore et al., 1992 ; Snowden & Kavanagh, 2006 ; Wojciechowski et al., 1995). Les designs de corrélations à travers des âges continus sont un peu plus précis et permettent d'estimer que les seuils de cohérence augmentent de 1 % (Tran et al., 1998 ; Trick & Silverman, 1991) à 2.7 % par décennie (Billino et al., 2008). Cependant, il est à noter que le déclin ne serait pas linéaire mais que les performances diminueraient surtout après 70 ans (Arena et al., 2012 ; Bennett et al., 2007 ; Bogfjellmo et al., 2013).

Si ces études semblent donc indiquer un effet de l'âge sur la perception du mouvement global, les résultats sont pourtant plus subtils que ceux qui concernent le mouvement local et il est nécessaire de les nuancer. En effet, les paramètres des stimuli utilisés influencent grandement les performances des personnes âgées, parmi lesquels : le contraste (Allen et al., 2010), la durée de présentation des stimuli (Bennett et al., 2007 ; Conlon et al., 2017), leur position (Wojciechowski et al., 1995), leur taille (Hutchinson et al., 2014), leur vitesse (Arena et al., 2012 ; Bocheva et al., 2013 ; Bogfjellmo et al., 2013 ; Genova & Bocheva, 2013 ; Norman, Ross, Hawkes, & Long, 2003) ou encore leur direction (Ball & Sekuler, 1986 ; Pilz et al., 2017 ; Bennett et al., 2007 ; Bocheva et al., 2013 ; Bogfjellmo et al., 2013). De plus, parmi l'ensemble de ces études portant sur le mouvement global, peu d'entre elles s'intéressent spécifiquement au flux optique (en utilisant des stimuli avec gradients de vitesses). Ce sont pourtant celles qui présentent les résultats les plus hétérogènes, et sont en plus difficiles à comparer entre elles puisque la plupart utilisent des protocoles différents, et ne s'intéressent pas à l'ensemble des composantes du flux optique (translationnelle, radiale et rotationnelle).

La composante translationnelle est de loin la plus étudiée et la majorité des études rapportent une diminution de la capacité à percevoir mouvement avec l'âge, en particulier après 70 ans. Trick et Silverman (1991) ont par exemple effectué des mesures chez des personnes de 25 à 80 ans à partir de stimuli d'une vitesse de  $5.8^\circ/s$  et indiquent que les seuils étaient environ deux fois plus élevés chez les personnes de plus de 70 ans comparées à celles de moins de 30 ans. Ce résultat est similaire à celui de Bstarenett et al. (2007) qui avaient choisis une vitesse comparable ( $6^\circ/s$ ), et proche de celui de Billino et al. (2008) qui, avec une vitesse de  $6.6^\circ/s$ , ont montré une augmentation des seuils de perception, qui étaient néanmoins graduels. En plus d'une détérioration de la capacité à discriminer ce type de patterns, Tran et al. (1998) reportent également une diminution de la détection du mouvement chez les personnes âgées (en utilisant eux aussi une vitesse faible de  $2.5^\circ/s$ ). De même, Arena et al. (2012) ont montré que jusqu'à



70 ans la perception de patterns translationnels était relativement préservée, et que la dégradation après 70 ans était surtout marquée chez les femmes. Ils notent également un effet de la vitesse, avec une augmentation des seuils de cohérence particulièrement prononcée pour des vitesses basses (0.625 °/s) et élevées (10°/s). L'interaction entre effet de l'âge et de la vitesse est également retrouvée dans l'étude de Bogfjellmo et al. (2013) qui indiquent que le mouvement global translationnel serait traité par différents systèmes indépendants sensibles à différentes vitesses, et que celui lié aux vitesses faibles serait le plus vulnérable aux effets de l'âge (vitesse de 1.6°/s dans leur étude). A noter cependant que la diminution de la sensibilité au mouvement est plutôt graduelle selon eux et commence avant 70 ans. Bocheva et al. (2013) arrivent à la même conclusion en demandant à leur participant d'effectuer une tâche de discrimination de mouvement (droite ou gauche) avec des vitesses de 6.72°/s et 18.8°/s, tout comme Snowden et Kavanagh (2006) qui ont testé des vitesses allant de 0.5°/s à 4°/s et n'ont trouvé une différence significative que pour des vitesses moyennes inférieures à 2°/s.

Cependant, certaines études ne trouvent pas de différence entre des participants jeunes et âgés pour le pattern translationnel. Kavcic et al. (2011) ont par exemple mesuré des seuils de cohérence lors d'une tâche de discrimination de mouvement translationnel (vers la droite ou la gauche) en utilisant des stimuli à vitesse élevée (30°/s) projetés sur une large portion du champ visuel (60° x 40°) et ont montré que les participants jeunes et âgés obtenaient des seuils comparables. De même, Tetewsky et Duffy (1999) ne trouvent pas de différence, en utilisant eux aussi des stimuli large champ (90° x 60°). Également, Pilz et al. (2017), en utilisant des stimuli plus petits (9.4° de diamètre) et de plus faible vitesse (6°/s) ne notent pas de différence entre jeunes et âgés en testant les quatre directions cardinales.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, ces résultats hétérogènes peuvent s'expliquer par le choix des paramètres expérimentaux, et la vitesse semble être le critère le plus important. Les faibles vitesses semblent globalement plus vulnérables face à l'âge, mais la limite même entre vitesse faible et élevée n'est pas clairement définie. Au vue des différents résultats présentés à travers ces études, nous pouvons néanmoins estimer qu'en dessous d'une vitesse de 3 à 5°/s la capacité à percevoir le pattern translationnel est détériorée chez les personnes âgées, surtout après 70 ans. Un autre paramètre influençant les résultats semble être la taille des stimuli. Les études ne rapportant pas de différence entre jeunes et âgés ont généralement les stimuli les plus larges (Kavcic et al., 2011 : 60° x 40°, Tetewsky & Duffy, 1999 : 90° x 60°) que celles utilisant des stimuli plus petits (par exemple Billino et al., 2008 : 9.4° de diamètre, Bogfjellmo et al., 2013 : 5.8° de diamètre). A noter que là encore il n'existe pas de définition claire "petits" ou "grands" stimuli. Pilz et al. (2017) et Billino et al. (2008)

ont par exemple choisi une taille de  $9.4^\circ$  de diamètre, qui peut être considérée comme une taille intermédiaire et arrive à deux résultats différents. L'effet de la taille du stimulus a été explicitement testé par Hutchinson et al. (2014) en mesurant des seuils de cohérence de mouvement chez des jeunes et des âgés et en la faisant varier. Ils ont pu montrer que les performances des participants âgés n'étaient pas affectées par cette taille, alors que les jeunes participants étaient moins bons que les âgés pour des stimuli de petite taille. Il est donc intéressant de noter que dans certains cas, le vieillissement peut devenir avantageux. Pour terminer sur les explications des différences de résultats dans les études, il est important de mentionner que certains facteurs individuels complexifient l'analyse des résultats. Bien qu'il ne fasse pas entièrement consensus, l'effet du genre est souvent mentionné dans la littérature. Lorsqu'un effet est reporté, il est plutôt modéré et il va généralement dans le sens d'une détérioration plus importante avec l'âge chez les femmes (Gilmore et al., 1992 ; Atchley et Andersen, 1998). Néanmoins, des études récentes ont montré qu'une différence pourrait exister même chez les femmes jeunes et s'accroître avec le vieillissement (Snowden & Kavanagh, 2006 ; Shaqiri et al., 2018).

L'effet de l'âge sur le pattern radial a nettement moins été exploré, et les études existantes présentent à la fois des protocoles et des résultats hétérogènes. Warren et al. (1989) ont développé une tâche de détection du *heading* à partir de stimuli radiaux (de  $40^\circ \times 20^\circ$ ) et ont montré une augmentation des seuils mesurés chez les participants âgés. À noter que celle-ci, même si existante, était modeste. Lich et Bremmer (2014) montrent également que la précision du *heading* diminue graduellement avec l'âge (en utilisant des stimuli de  $2.7^\circ/s$  projetés sur un écran de  $60^\circ$ ), résultats allant dans le sens de celui de Falkenberg et Bex (2007). Également, lors d'une tâche de discrimination de *heading* (qui consistait à indiquer si le point d'expansion d'un pattern radial était à gauche ou à droite du centre), Mapstone et al. (2008) ont montré de moins bons résultats chez le groupe de personnes âgées, et ce quelle que soit la taille des stimuli ( $25^\circ$ ,  $40^\circ$  ou  $60^\circ$  de diamètre). De même, Kavcic et al. (2011) qui ne trouvaient pas d'effet significatif de l'âge pour le pattern translationnel observent par contre avec des stimuli similaires (mêmes vitesse, contraste, taille) une détérioration pour le pattern radial. Plus précisément, les seuils mesurés lors de leur tâche de discrimination de *heading* (droite ou gauche du centre) étaient plus élevés chez des participants âgés (de plus de 70 ans) que jeunes ou d'âge intermédiaire (jusqu'à 50 ans environ).

À l'inverse, Billino et al. (2008) qui trouvaient une détérioration de la perception du pattern translationnel montrent dans la même étude que l'estimation du *heading* est stable au cours du temps. Ce résultat rejoint celui de Atchley et Andersen (1998). Ils ont estimé des seuils

de cohérence lors d'une tâche de détection de *heading* avec des stimuli présentés à différentes vitesses (4.8°/s à 22°/s) et différentes excentricités (d'une taille systématique de 10° et une excentricité de 0°, 10°, 20° et 40°) et ont montré des seuils équivalents chez tous les participants. Il est également intéressant de noter que les chercheurs ont aussi mesuré des seuils pour le pattern translationnel suivant le même protocole et ont trouvé une détérioration pour celui-ci modulé par l'excentricité et le genre (plus hauts seuils chez les femmes âgées au niveau de leur fovéa).

D'autres études encore présentent des résultats intermédiaires. O'Brien et al. (2001) ont trouvé un effet de l'âge sur la perception du *heading* quand les participants devaient discriminer des points d'expansion à droite ou à gauche du centre de l'écran, mais pas quand ils devaient discriminer des mouvements en expansion ou en contraction (d'une taille de 90° x 60°). Mapstone et al. (2006) ont quant à eux rapporté des effets de l'âge sur du mouvement de soi simulé par des objets en mouvement mais pas par des nuages de points (projetés sur 60° x 90° du champ visuel).

Comme pour le mouvement translationnel, la variabilité des paramètres expérimentaux utilisés peut expliquer les divergences de résultats. Le contraste, que nous n'avons pas mentionné pour le pattern translationnel, influence par exemple directement les résultats. Allen et al. (2010) ont notamment montré que les participants jeunes percevaient mieux le *heading* à partir du flux radial, mais principalement lorsque le contraste des stimuli était faible. Un point important est également la nature de la tâche effectuée par les participants. En effet, si beaucoup d'études sur le mouvement translationnel ont évalué la discrimination de la direction (droite vs gauche ou haut vs bas), la plupart des études portant sur le pattern radial ont évalué la perception du *heading* et non la discrimination entre un mouvement en expansion ou en contraction. Il est donc difficile de comparer directement les résultats obtenus pour ces deux types de patterns. Également, comme précédemment la vitesse semble jouer un rôle important, mais elle n'a pas été systématiquement explorée. De plus, la composante radiale du flux optique présente des gradients de vitesse pouvant être plus ou moins importants, contrairement à la translationnelle, ce qui rend d'autant plus compliqué la comparaison entre les différentes études et l'évaluation de l'impact de cette variable.

Pour terminer, la dernière composante du flux optique, la rotationnelle, n'a quasiment pas été étudiée dans le cadre du vieillissement sain comme pathologique alors qu'il est fréquent dans la vie de tous les jours (car induit par le balancement de la tête pendant la marche). Une seule étude s'est intéressée à ce pattern où les stimuli consistaient en des nuages de points bougeant à vitesse constante sur 12° du champ visuel. L'absence de gradients de vitesse en fait

donc des stimuli de mouvement global et pas directement des stimuli de flux optique consistants avec la locomotion. Il est tout de même intéressant de noter que les auteurs ont montré que les participants âgés avaient des seuils plus élevés quand ils devaient discriminer des mouvements horaires versus antihoraires. Ce résultat était fortement dépendant du contraste des stimuli puisque les effets étaient beaucoup plus forts à faible contraste.

Une explication apportée au déclin des capacités à traiter les composantes du flux optique rapporté dans certaines de ces études est directement liée aux effets du vieillissement parfois observé dans les aires traitant le mouvement. Même si peu d'études existent chez l'Homme, il a par exemple été montré que les neurones de MT/V5 chez des macaques âgés présentaient une sélectivité et sensibilité à la direction du mouvement et à la vitesse réduite (Liang et al., 2010 ; Yang et al., 2009). Chez l'Homme, une étude en IRMf rapporte également une augmentation de l'activité dans le cortex visuel chez les personnes âgées, et en particulier dans MT, ce que les auteurs interprètent comme le signe d'un recrutement plus large nécessaire pour traiter le mouvement global lorsque l'on vieillit (Biehl et al., 2017). Néanmoins, davantage d'études chez l'Homme seraient nécessaires pour réellement comprendre les effets de l'âge sur les différentes traitant le mouvement.

Si l'on résume ce que l'on vient de voir, bien que la littérature sur les effets du vieillissement sur la perception du mouvement global soit vaste, elle l'est moins pour le flux optique et les processus à l'œuvre ne sont pas encore bien compris. Ceci s'explique principalement par des paramètres expérimentaux extrêmement variés (vitesse, taille des stimuli, type de tâches, composante testée, etc) qui interagissent entre eux. De plus, une part disproportionnée des études se sont intéressées au pattern translationnel, et les trois composantes du flux optique n'ont jamais été testées sur les mêmes participants, ce qui limite toute comparaison entre elles. Pourtant les trois patterns sont essentiels au quotidien, et évaluer l'effet de l'âge sur chacun d'entre eux permettrait d'avancer sur la compréhension de l'évolution de la perception au cours du temps. Ce sera l'objet de l'étude présentée dans le Chapitre 3 de cette thèse.

Pour finir, si la compréhension de la perception du flux optique au cours du vieillissement sain est difficile à appréhender, elle l'est d'autant plus dans le cadre du vieillissement pathologique. Comme nous allons le voir, très peu d'études se sont intéressées au traitement du flux optique chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire, et les quelques résultats existants sont hétérogènes.

### 3. Flux optique et dégénérescence maculaire

Comme nous l'avons vu précédemment, beaucoup d'études se sont intéressées à la réorganisation corticale après l'apparition d'un scotome via des protocoles en IRM ou électrophysiologie. Grâce aux modèles animaux et humains, nous savons qu'il pourrait y avoir une réorganisation corticale en faveur de la vision périphérique (Baker et al, 2005) ou au moins de la zone de la PRL (Schumacher et al., 2008 ; Liu et al., 2010), ainsi qu'en faveur des aires de haut niveau comme MT ou MST (Burnat et al., 2017 ; Shao et al., 2013). De plus, chez l'animal, Burnat et al. (2017) qui avaient montré une activité moléculaire plus importante en V5 chez le chat, se sont aussi intéressés à l'impact de la perte de la vision centrale sur la perception du mouvement. Dans leur tâche, ils présentaient un mouvement translationnel (droite/gauche) à l'animal, créé à l'aide de nuages de points aléatoires pour tester sa capacité de détection en fonction d'indices de direction et de vitesse. Ils observaient que les lésions rétiniennes centrales ne détérioraient pas la capacité des chats à détecter le mouvement. Plus étonnant encore, chez certains animaux la perception visuelle est améliorée.

Chez l'humain, peu d'études présentent des résultats comportementaux concernant la capacité à percevoir ce type de mouvement chez les patients atteints de dégénérescence maculaire. De plus, certaines d'entre elles se sont intéressées à la vection (la sensation de déplacement du corps de l'observateur d'origine vestibulaire et/ou visuelle) et non pas directement à la perception du flux optique ou la capacité à le discriminer. Tarita-Nistor et al. (2008) ont par exemple montré que les patterns rotationnel et radial du flux optique engendraient une plus forte perception de vection chez les patients que chez des contrôles. Plus précisément, la corrélation entre leur report perceptif et les mesures objectives de l'inclinaison de leur tête était plus précise que celle du groupe contrôle. Une seconde étude va dans ce sens, en montrant également une sensation de vection induite par des stimuli radiaux plus forte chez les patients que chez des contrôles (Luu et al., 2021). Les patients atteints de DMLA seraient donc plus sensibles au mouvement, donc plus sensibles à leur position dans l'espace, ce qui est intéressant dans le contexte de l'étude du flux optique mais n'indique pas nécessairement une amélioration de la capacité à le traiter.

Concernant la perception du flux optique en elle-même, peu d'études s'y sont intéressées. Dans l'une d'entre elles, Shanidze et Vergheze (2019) ont évalué chez huit patients atteints de dégénérescence maculaire binoculaire leur capacité à discriminer la vitesse et la direction de mouvements translationnels à partir de nuages de points et à différentes excentricités (5°, 10° et 15°). Aucune différence n'a été observée entre les patients et un groupe

contrôle du même âge, indiquant que pour des stimuli à fort contraste et à vitesse modérée, la perception du mouvement des patients est intacte.

D'autres études présentent en revanche des résultats contraires. Mali et al. (2010) ont montré que des patients DMLA avec une perte de la vision centrale binoculaire détectaient significativement moins bien un pattern rotationnel comparés à des sujets âgés ou des sujets jeunes. En revanche, les résultats des patients DMLA avec une vision correcte n'étaient pas significativement différents de ceux des autres groupes. Dans l'étude de Odom et al. (2010) également, des patients et des contrôles devaient déterminer la position du focus d'expansion de stimuli radiaux. La précision du *heading* était mesurée, et les résultats indiquent que celle des patients était détériorée. De même, Eisenbarth et al. (2008) présentent des résultats allant dans le sens d'une détérioration de la perception chez les patients, puisque ceux-ci avaient des seuils de contraste plus élevés que des contrôles appariés en âges lorsqu'il leur était demandé de discriminer la direction d'un mouvement présenté à des excentricités allant jusqu'à 20°. A noter cependant que les stimuli utilisés dans cette étude faisaient plutôt appel à du traitement de mouvement local, donc peu comparable avec du flux optique présenté sur une large portion du champ visuel. Cependant, ayant fait des mesures à de grandes excentricités, leurs résultats suggèrent une détérioration du traitement du mouvement en vision périphérique au-delà du scotome.

Les éléments présents dans la littérature ne permettent donc pas comprendre clairement comment évolue le traitement du flux optique chez ces patients au niveau comportemental. Si la majorité semble aller dans le sens d'une détérioration de la perception du mouvement en général, l'étude de Tarita-Nistor et al. (2008) et dans une moindre mesure celle de Shanidze et Verghese (2019) laissent toujours planer le doute sur la possible présence de réorganisations corticales qui pourraient soit améliorer la perception ou la sensibilité au mouvement, soit compenser la perte de la vision centrale chez les patients. De nouvelles études plus approfondies doivent donc être conduites et doivent notamment évaluer la perception des trois composantes du flux optique chez les mêmes patients. C'est ce qui sera fait dans la première étude présentée dans cette thèse.

# CHAPITRE 2 : Traitement du flux optique chez les patients atteints de dégénérescence maculaire

Ce chapitre a donné lieu à une publication (Annexe 1) :

Guénot, J., Trotter, Y., Fricker, P., Cherubini, M., Soler, V., & Cottureau, B. R. (2022). Optic Flow Processing in Patients With Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 63(12), 21. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.12.21>

**INTRODUCTION** - Comme nous l'avons vu dans le précédent chapitre, la dégénérescence maculaire entraîne une perte de la vision centrale mais une vision périphérique résiduelle persiste. Une hypothèse est que la surutilisation de la vision périphérique pourrait entraîner des réorganisations corticales permettant de compenser cette perte. Des réorganisations dans MT, l'aire traitant le mouvement, ont été observées sur des modèles animaux (Shao et al., 2013) et ont même été corrélées à une amélioration de la capacité à discriminer du mouvement après la perte de la vision centrale (Burnat et al., 2017). Chez les patients, nous ne savons pas si de telles réorganisations existent dans cette aire, ni quelles sont les conséquences qu'elles pourraient avoir au niveau comportemental. En particulier, nous ne savons pas si la perception du flux optique, un mouvement complexe dont une partie des pré-traitements sont effectués dans MT, est modifiée après la perte de vision centrale.

**METHODOLOGIE** - Une tâche psychophysique de discrimination de direction de mouvement a été développée. Des seuils de cohérence de mouvement ont été mesurés chez douze patients et douze contrôles appariés en âge et en genre à l'aide de kinématogrammes de points aléatoires (RDKs) reproduisant les trois composantes du flux optique (translationnelle, radiale et rotationnelle).

**RÉSULTATS** - Les seuils mesurés chez les patients et leurs contrôles appariés en genre et en âge étaient similaires pour les trois patterns de flux optique. Une corrélation négative a été observée entre le temps écoulé depuis le diagnostic de la maladie et les seuils de cohérence mesurés pour le pattern translationnel.

## 1. Introduction

Comme évoqué dans l'introduction de cette thèse, la dégénérescence maculaire est la première cause de handicap visuel au monde, et le nombre de personnes atteintes par cette maladie ne cesse d'augmenter du fait du vieillissement de la population mondiale. Les patients perdent peu à peu leur vision centrale, ce qui diminue fortement leurs perceptions visuelles et les handicapent dans de nombreuses tâches, telles que la lecture (Cheong et al., 2008 ; Varadaraj et al., 2018) ou la reconnaissance des visages (Lane et al., 2018). Leur vision périphérique étant généralement plutôt préservée, l'évolution des fonctions visuelles reposant essentiellement sur celle-ci a été peu explorée. Pourtant la capacité des patients à utiliser efficacement leur vision périphérique restante n'est pas si évidente et leur capacité à traiter le mouvement, et en particulier le flux optique est peu connue. Les trois composantes du flux optique (translationnelle, rotationnelle et radiale) sont pourtant essentielles pour la perception du *heading* (Warren et al., 1988 ; Van den Berg, 1992), l'intégration du chemin parcouru pendant un déplacement (Kearns et al., 2002) et l'estimation du mouvement des objets qui permet notamment d'éviter des collisions (Warren et Rushton, 2009). C'est particulièrement vrai chez les populations âgées qui se reposent sur leur vision plus fortement que sur leurs autres sens durant leur déplacement (Anderson et al., 1998 ; Bugnariu & Fung, 2007). Un autre élément important à prendre en considération est le fait que, si le traitement du flux optique est généralement connu pour être effectué principalement en vision périphérique (Brandt et al., 1973 ; McManus et al., 2017), certaines études montrent que la vision centrale, absente chez ces patients, pourrait aussi y contribuer (Habak et al., 2002).

Parmi les quelques études sur ce sujet, certaines soutiennent l'idée que le traitement du flux optique pourrait être préservé chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire. Shanidze et Verghese (2019) ont par exemple mesuré des seuils de discrimination de mouvement et de vitesse pour le pattern translationnel chez des patients en utilisant des kinématogrammes de points aléatoires (RDKs) présentés sur une large portion du champ visuel périphérique. Les seuils obtenus n'étaient pas significativement différents chez les patients et leurs contrôles appariés en âge. D'autres études portant sur lavection (la sensation de mouvement de soi induite par des stimuli de flux optique) vont également dans ce sens. Tarita-Nistor et al. (2008) ont par exemple montré que les patterns rotationnel et radial du flux optique engendraient une plus forte perception devection chez les patients que chez des contrôles du même âge. La corrélation entre leur report perceptif et les mesures objectives de l'inclinaison de leur tête était plus précise que celle du groupe contrôle. Une seconde étude va dans ce sens,



en montrant également une sensation de vection induite par des stimuli radiaux plus forte chez les patients (Luu et al., 2021). Ces deux études vont donc dans le sens non seulement d'une rétine périphérique qui resterait fonctionnelle, mais aussi d'un traitement du flux optique qui pourrait même être amélioré chez les patients, possiblement au travers de réorganisations corticales qui se mettraient en place suite à l'apparition du scotome et permettraient d'améliorer le traitement des informations en vision périphérique. Cependant, il est important de noter que ces deux études ont seulement évalué la sensation de mouvement de soi des patients, mais ne permettent pas de savoir si ces mêmes patients obtiendraient de meilleurs résultats lors d'autres tâches utilisant autrement le flux optique (par exemple des tâches de discrimination de direction de mouvement).

Si les conclusions des études présentées ci-dessus sont encourageantes pour les patients, d'autres trouvent des résultats allant à l'encontre de celles-ci. Odom et al. (2010) ont demandé à des patients et des contrôles de déterminer la position du point d'expansion de stimuli radiaux et ont montré que la précision du *heading* chez les patients était détériorée. Également, même s'ils n'ont pas utilisé de stimuli plein champ (et s'ils se sont donc plutôt focalisés sur du traitement de mouvement local), Eisenbarth et al. (2008) ont montré que les patients avaient des seuils de contraste plus élevés que des contrôles appariés en âge lorsqu'il leur était demandé de discriminer la direction d'un mouvement présenté à des excentricités allant jusqu'à 20°. Dans cette étude, il est difficile de savoir exactement quelle partie de la rétine était stimulée car les auteurs n'ont pas mesuré l'emplacement de la PRL des patients, néanmoins ayant fait des mesures à de grandes excentricités, leurs résultats suggèrent que le traitement du mouvement pourrait être détérioré au-delà du scotome.

Ces différentes études ne permettent donc pas de savoir clairement comment évolue le traitement du flux optique chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire après la perte de leur vision centrale. Également, aucune étude n'a actuellement évalué les trois composantes du flux optique (translationnelle, rotationnel et radiale). C'est donc ce que nous proposons de faire ici. Une tâche de discrimination de mouvement sera utilisée et des seuils de cohérence seront mesurés grâce à une procédure psychophysique adaptative bayésienne pour chacun des trois patterns, chez un groupe de patients atteints de dégénérescence maculaire et chez un groupe de contrôles appariés en genre et en âge. Les participants contrôles effectueront la tâche avec des scotomes artificiels reproduisant celui de leur patient associé afin de s'assurer que les deux groupes de participants reçoivent des entrées visuelles comparables. Ces mesures ont également été reproduites sans scotome chez les contrôles pour évaluer la contribution de la vision centrale dans notre tâche.

## 2. Méthodes

### 2.1 Participants

Treize patients atteints d'une forme de dégénérescence maculaire ont été recrutés pour participer à cette étude. L'un d'entre eux, âgé de 87 ans, a très rapidement rapporté des nausées pendant la passation de l'expérience et n'a pas été en mesure de réaliser la tâche, il a donc été retiré de l'étude. Nous avons donc collecté des données complètes sur un groupe de douze patients (six femmes, âge moyen =  $64.67 \pm 14.72$  ans) présentant une perte de vision centrale. Six d'entre eux avaient reçu un diagnostic de dégénérescence maculaire liée à l'âge, trois de la maladie de Stargardt et les trois derniers de dégénérescence maculaire atrophique. Ce dernier diagnostic était posé lorsque les ophtalmologues n'étaient pas en mesure de confirmer avec certitude la présence d'une DMLA ou de la maladie de Stargardt. C'était par exemple le cas lorsqu'un patient de moins de 60 ans, un âge plutôt jeune pour développer une DMLA, se présentait avec une perte de la vision centrale très rapide (seulement une semaine pour l'une des patiente), ou lorsque les ophtalmologues estimaient que la dégénérescence précoce de la rétine était d'origine génétique mais que les tests génétiques ne permettaient pas de confirmer une altération du gène ABCA4, présente dans la maladie de Stargardt. Les données cliniques principales utilisées lors de cette étude sont reportées dans le Tableau 2 (genre, âge, temps écoulé depuis le diagnostic de dégénérescence maculaire, œil testé lors de la tâche, aire du scotome, excentricité et angle polaire de la PRL). Les tâches psychophysiques ont été réalisées monoculairement sur le meilleur œil. Il était défini par la meilleure acuité visuelle ou par l'œil directeur en cas d'acuité similaire pour les deux yeux. Tous les patients ont été recrutés au Centre de la Rétine de l'hôpital Purpan et ont effectué une série d'examens ophtalmologiques lors d'une visite d'inclusion. Seuls les patients répondant aux critères d'inclusion suivants ont participé à l'étude.

Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir entre 18 et 90 ans et être atteints d'une forme de dégénérescence maculaire à un stade suffisamment avancé pour avoir une vision résiduelle dans les deux yeux, c'est-à-dire une acuité visuelle comprise entre 1.3 logMAR et 0.5 logMAR (ce qui correspond à 0.05 et 0.3 sur une échelle décimale). Cette acuité visuelle est définie comme étant de la basse vision. Ils devaient aussi présenter des scotomes denses, binoculaires et sans îlots fonctionnels, c'est-à-dire sans aucune partie fonctionnelle de la rétine à l'intérieur des scotomes. Les scotomes des deux yeux devaient avoir une taille inférieure à  $10^\circ$  de rayon afin que les patients soient en mesure de voir au moins une partie de l'écran et réaliser la tâche. La stabilité de la fixation oculaire était aussi prise en compte et seuls

les patients dont une seule PRL était détectée lors l'examen d'OCT étaient inclus. Le choix de l'œil testé pendant les tâches, la mesure de la taille du scotome et l'évaluation de la stabilité de fixation oculaire sont décrites dans la section suivante. Les patients présentant d'autres maladies ou troubles visuels étaient écartés de l'étude (glaucome, décollement de la rétine, cataracte). Parmi les critères d'exclusion figuraient également l'incapacité à comprendre la tâche, le fait d'être atteint d'une maladie neurodégénérative ou psychiatrique, d'avoir une dégénérescence maculaire unilatérale, un îlot fonctionnel au sein du scotome, une absence de PRL ou à l'inverse la présence de plusieurs d'entre elles. Les contrôles recrutés pour l'étude étaient des participants appariés en genre et en âge (six femmes, moyenne d'âge = 64.5 ± 14.33 ans). Tous avaient une acuité visuelle corrigée supérieure à 6/10 sur l'œil testé. Ces participants ont été recrutés via des annonces et un article respectivement publiés sur les réseaux sociaux et dans un journal local. Aucun d'entre eux ne présentait de maladie visuelle, neurodégénérative ou psychiatrique connue. Le Tableau 2 présente également les caractéristiques des contrôles appariés inclus dans l'étude. Tous les participants de l'étude, patients et contrôles, ont donné leur consentement écrit avant de participer. Le protocole expérimental a été approuvé par un Comité de Protection des personnes avant le début de l'étude (protocoles 13018–14/04/2014 et 2020-A02441-38) et les tests se sont déroulés au Centre de Recherche Cerveau et Cognition.

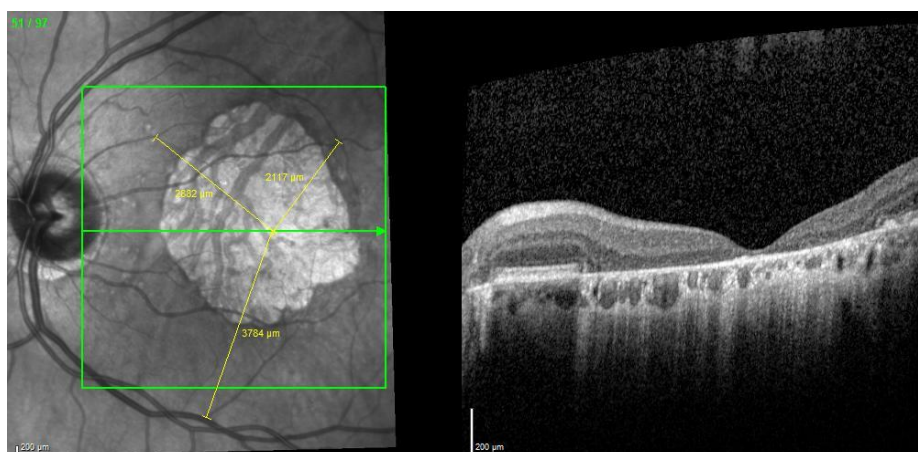
Participant	Genre	Age (années)	Durée depuis le diagnostic (années)	Diagnostic	Acuité visuelle (logMAR)		Œil testé	Aire du scotome (degré <sup>2</sup> )	Excentricité de la PRL (degré)	Angle polaire de la PRL (degré)
					OD	OS				
MD1	F	57	20	Stargardt	1.17	0.71	OS	15.36	10.58	265.93
MD2	M	63	8	DM atrophique	0.66	0.56	OD	6.6	2.49	322.19
MD3	M	26	10	Stargardt	1.23	1.16	OD	12.96	14.97	329.19
MD4	F	58	23	DM atrophique	0.76	≥ 1.72	OD	12.18	3.10	187.43
MD5	F	62	7	DM atrophique	0.68	0.54	OS	14.94	8.94	189.73
MD6	M	59	8	Stargardt	0.63	0.5	OS	7.8	4.75	268.43
MD7	M	80	8	DMLA	0.42	≥ 1.72	OD	8.52	2.21	302.25
MD8	F	71	9	DMLA	0.8	0.75	OD	20	15.56	315
MD9	M	71	5	DMLA	≥ 1.72	0.47	OS	20	4.17	342.56
MD10	F	74	6	DMLA	0.95	0.88	OS	20	12.40	204.29
MD11	M	75	2	DMLA	0.82	1.61	OD	7.72	3.99	101.56
MD12	F	80	5	DMLA	0.49	0.55	OD	14.48	4.10	255.89
C1	F	56	—	—	-0.09	-0.1	OS	—	—	—
C2	M	62	—	—	-0.01	-0.16	OD	—	—	—
C3	M	27	—	—	-0.21	-0.17	OD	—	—	—
C4	F	61	—	—	0.02	-0.15	OD	—	—	—
C5	F	62	—	—	0.01	0.02	OS	—	—	—
C6	M	57	—	—	0.12	0.11	OS	—	—	—
C7	M	80	—	—	0.08	-0.05	OD	—	—	—
C8	F	71	—	—	0.15	0.25	OD	—	—	—
C9	M	71	—	—	0.14	-0.08	OS	—	—	—
C10	F	76	—	—	-0.01	0.09	OS	—	—	—
C11	M	75	—	—	0.11	0.38	OD	—	—	—
C12	F	76	—	—	0.15	0.23	OD	—	—	—

**Tableau 2. Résumé des caractéristiques cliniques des patients et des contrôles inclus dans l'étude.** Notations cliniques : OS, œil gauche ; OD, œil droit.

## 2.2 Examens cliniques

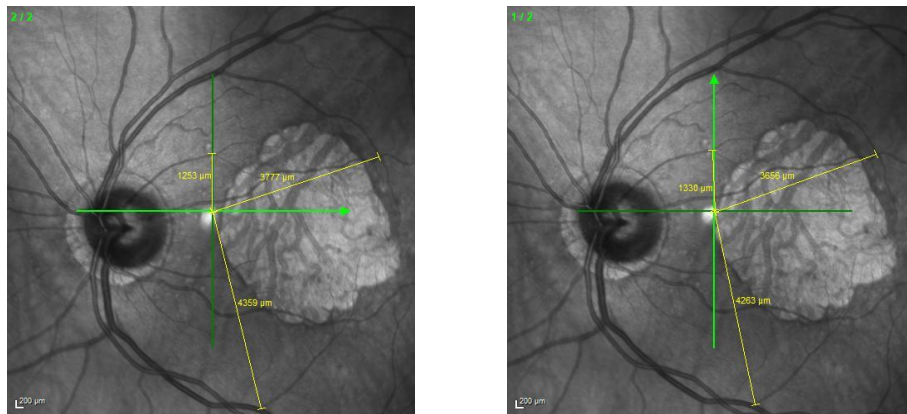
### 2.2.1 Tomographie par cohérence optique - localisation de la PRL

Durant la visite d'inclusion, tous les patients ont effectué une tomographie par cohérence optique ou OCT (du modèle Spectralis OCT, Heidelberg Engineering) sur chaque œil séparément. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 1, ce procédé d'imagerie oculaire permet d'obtenir en quelques secondes et de manière non invasive des images en coupes de l'œil grâce à un balayage des structures oculaires par de la lumière infra-rouge. Lors de l'examen, la tête du patient est stabilisée sur une mentonnière et un appuie frontal. Il lui est demandé de fixer un point lumineux tout en restant immobile pendant quelques secondes. Lors d'un examen classique, l'OCT permet d'étudier les différentes structures de l'œil, dont la macula, et de mettre en évidence des lésions pathologiques du tissu maculaire. Dans cette étude, l'OCT est utilisé afin d'estimer la position de la PRL par rapport à la fovéa en utilisant la méthode décrite dans Maniglia et al. (2018). Dans un premier temps, il est demandé au patient de regarder droit devant lui et une image à haute résolution du fond de l'œil centrée sur la zone maculaire atrophique est acquise. En balayant cette image, il est possible de localiser la fovéa en repérant la région rétinienne centrale déprimée (Figure 19). Chez quelques rares patients, cette zone est rendue très peu visible à cause de l'atrophie due à la dégénérescence maculaire. Dans ce cas, la fovéa est localisée en se basant sur les distances moyennes horizontales et verticales entre la fovéa et le centre du disque optique rapportées dans la littérature, soit  $15,5^\circ$  horizontalement et  $-1,5^\circ$  verticalement (Rohrschneider, 2004). Trois repères visuels sont ensuite positionnés sur l'image (des croisements de vaisseaux sanguins) et leurs coordonnées sont mesurées en microns par rapport à la fovéa (Figure 19).



**Figure 19. Localisation de la fovéa grâce à la tomographie par cohérence optique.** Cette première étape permet de repérer la fovéa sur les images, puis de positionner trois repères visuels et calculer leurs coordonnées par rapport à la fovéa. Ces repères sont présentés en jaune sur l'image.

Dans un second temps, il est demandé au patient de localiser un point lumineux émis par l'OCT et de le fixer. Naturellement, le patient utilisera sa PRL pour effectuer cette fixation. Une nouvelle image sera alors acquise, centrée cette fois directement sur la PRL. Les trois repères visuels utilisés précédemment sont alors positionnés sur ce nouveau scan, et leurs coordonnées (en microns) sont à nouveau calculées, cette fois-ci par rapport à la PRL. Les coordonnées de la PRL par rapport à la fois sont alors déterminées par trilatération.



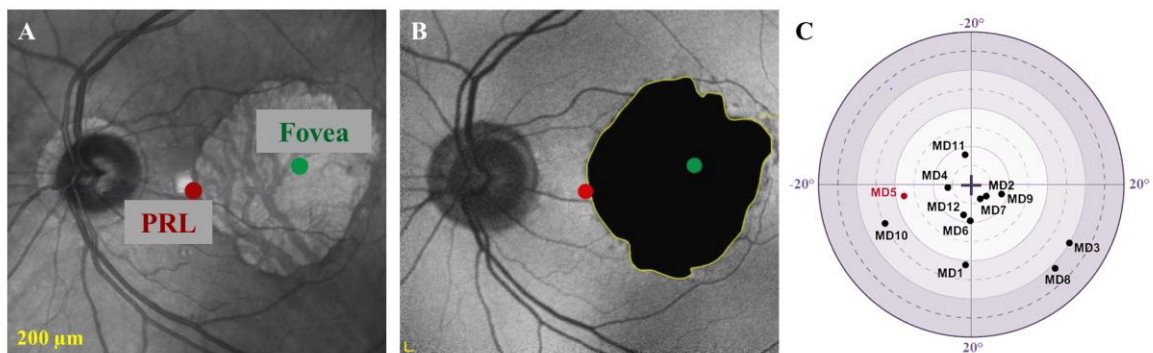
**Figure 20. Localisation de la PRL grâce à la tomographie par cohérence optique.** Ici sont présentées deux images successivement acquises chez un même patient. La croix verte correspond à l'emplacement de la PRL. Ces deux croix situées au même endroit indiquent une fixation stable. Les repères visuels choisis précédemment sont positionnés sur ces nouvelles images et leurs coordonnées sont calculées par rapport à la fovéa.

Ces coordonnées en microns sont finalement converties en degrés d'angle visuel, en considérant que  $288 \mu\text{m}$  sur la rétine correspondent à  $1^\circ$  d'angle visuel (Drasdo & Fowler, 1974). Cette seconde étape était répétée à trois reprises afin d'obtenir trois mesures de la PRL sur chaque œil (Figure 20). Entre chaque acquisition d'image centrée sur la PRL, l'OCT était défocalisé et il était demandé au patient de fermer les yeux quelques secondes avant de se repositionner. Cette opération permettait de s'assurer de la stabilité de la fixation oculaire au niveau de la PRL, ainsi que de la présence d'une unique PRL. La PRL était considérée comme stable lorsque la variabilité entre les trois différentes mesures était inférieure à  $2^\circ$ . Ce critère a été adapté à partir de la classification des fixations utilisées par Fujii et al. (2002) et Crossland et al. (2009). Les coordonnées finales de la PRL étaient obtenues en moyennant les trois différentes mesures, puis converties en coordonnées polaires (voir Tableau 1).

### 2.2.2 Imagerie en autofluorescence - taille du scotome

En complément à l'OCT, un examen en autofluorescence a été effectué en utilisant la même machine. Pour rappel, cette imagerie récente et non invasive repose sur les propriétés

d'autofluorescence de la lipofuscine présente dans l'épithélium pigmentaire. La formation et l'accumulation de lipofuscine conduit à une dégénérescence des photorécepteurs et est visible lors de cet examen. L'autofluorescence rétinienne apporte une visibilité sur la distribution de la lipofuscine et permet ainsi d'obtenir des informations précises sur l'origine et l'évolution de maladies telles que les dégénérescences maculaires. Dans cette étude, nous l'avons utilisée comme complément à l'OCT afin de visualiser le scotome. Lors de cet examen, le patient reste dans la même position que pendant l'OCT (assis, la tête posée sur une mentonnière et un appuie frontal). Il lui est demandé de regarder droit devant lui pendant qu'une lumière très vive est émise pendant quelques secondes. Les deux yeux sont là encore examinés successivement. Un ophtalmologue se charge ensuite de délimiter le bord du scotome sur le cliché (Figure 21). L'image est ensuite importée sur Matlab et l'aire du scotome (en degré<sup>2</sup> d'angle visuel) est extraite par le logiciel. Cette aire sera ensuite utilisée pendant l'expérience pour créer un scotome artificiel pour le contrôle apparié en âge et en genre de chaque patient (voir le point 2.4 de ce chapitre).



**Figure 21. Mesure du scotome grâce à l'imagerie en autofluorescence.** Imagerie (A) standard et (B) en autofluorescence de l'un des patients inclus dans l'étude (MD5). L'atrophie maculaire (entourée de jaune) est délimitée sur l'imagerie en autofluorescence avec l'aide d'un ophtalmologue. La PRL et la fovea sont respectivement représentées par un point rouge et vert sur les deux images. A noter que les deux images ont été retournées afin de les aligner avec le champ visuel. (C) Positions des PRLs pour les douze patients inclus.

### 2.2.3 Examen du champ visuel

En complément de l'OCT et de l'imagerie en autofluorescence, chaque patient a passé un examen du champ visuel (ou périmétrie, sur chaque œil) à 12° et 30° sur un Octopus® 300 perimeter (Köniz, Suisse). Cet examen permet de confirmer la présence d'un scotome central et d'une périphérie saine. Cette périmétrie statique nous permet d'estimer la sensibilité à la lumière à l'intérieur du champ visuel grâce à des tests lumineux d'intensité et de taille variable (voir la Partie 2 du Chapitre 1, point 2.1.3 pour des détails). Pendant l'examen, une lumière

fixe est présentée à différents endroits du champ visuel du patient dont l'intensité augmente progressivement jusqu'à ce qu'il la perçoive. Ainsi, l'analyse de la périmétrie permet de s'assurer que le scotome est bien absolu et sans îlots fonctionnels à l'intérieur, ce qui n'est pas toujours parfaitement visible sur les clichés de l'OCT et l'imagerie en autofluorescence. Elle permet aussi de s'assurer que la mesure de l'aire du scotome basée sur la taille de la zone atrophique est cohérente avec la perception plus subjective du patient rapportée lors de ce test, même si, comme nous l'avons également vu, il est normal de retrouver une différence, notamment à cause de phénomènes de complétion visuelle.

#### **2.2.4 FrAct - détermination de l'œil testé**

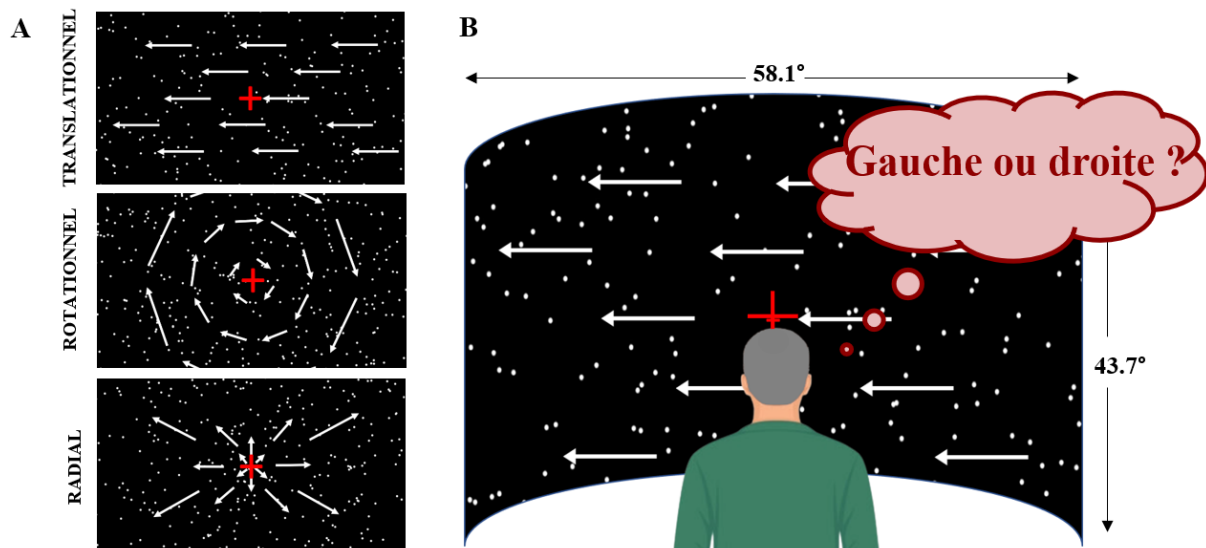
Comme indiqué précédemment, tous les participants de l'étude ont testé de façon monoculaire sur leur meilleur œil. Leur acuité visuelle a donc été mesurée en utilisant le test des lettres de Sloan du Freiburg Visual Acuity and Contrast Test (FrACT ; Bach, 2006). L'utilisation de ce test robuste a été validée chez différentes populations cliniques (Bach, 2006 ; Wesemann, 2002). L'acuité visuelle est mesurée de manière fiable via une procédure staircase adaptative. Une lettre aléatoire est présentée au participant parmi les 10 lettres de Sloan (C, D, H, K, N, O, R, S, V ou Z) qui sont des optotypes, c'est-à-dire des caractères utilisés classiquement pour mesurer l'acuité visuelle. Le participant est assis à deux mètres de l'écran (une distance proche de celle séparant l'écran et le participant lors de la passation de l'expérience en psychophysique) et voit s'afficher successivement 18 lettres sur l'écran. Il a trente secondes pour indiquer quelle lettre il perçoit. Au-delà, l'essai est considéré comme un échec. Le participant reçoit un feedback audio lui indiquant l'exactitude de sa réponse. A l'issue de ce test, l'œil présentant la meilleure acuité visuelle est choisi pour être utilisé lors des mesures en psychophysique. La principale raison derrière ce choix est que, lorsqu'il existe une différence d'acuité visuelle chez les patients, c'est la PRL du meilleur œil qui est généralement la plus utilisée et sollicitée (Schuchard, 2005). Concernant les contrôles, l'œil sélectionné pour faire la tâche est le même que celui de leur patient apparié en âge et en genre.

### **2.3 Stimuli de flux optique**

Les stimuli utilisés lors de cette tâche étaient des nuages dynamiques de points aléatoires (kinématogrammes) proches de ceux utilisés dans l'étude de Tarita-Nistor et al. (2008), codés avec la Psychophysics Toolbox de Matlab (Brainard, 1997 ; Pelli, 1997) et projetés sur un grand écran convexe permanent aux stimuli de couvrir une large portion du

champ visuel des participants ( $58.1^\circ \times 43.7^\circ$  d'angle visuel, avec un taux de rafraîchissement de 60 Hz et une résolution de 1400 x 1050 pixels). Les points étaient des disques blancs de  $0.2^\circ$  de diamètre bougeant sur un fond noir avec un contraste de 100%. Leur densité moyennement était de 0.3945 points par degré d'angle visuel. Les patterns de mouvement utilisés et leurs paramètres ont été définis en nous basant sur une précédente étude en électrophysiologie (Graziano et al., 1994). La durée de vie de chaque point était fixée à 200 ms, pendant lesquels chaque point suivait individuellement une trajectoire rectiligne à vitesse constante. Lorsque la durée de vie d'un point était écoulée, il lui était aléatoirement assigné une nouvelle localisation sur l'écran ainsi qu'une trajectoire et une vitesse correspondant à cette nouvelle localisation. Afin d'éviter un clignotement de tous les points toutes les 200 ms, chaque point se voyait attribuer un âge aléatoire compris entre 0 et 166 ms au moment de son apparition sur l'écran. Chaque point atteignant le bord de l'écran était également repositionné aléatoirement. Ces différents processus ont permis d'égaliser la densité des points et la luminance moyenne sur l'écran au cours de chaque essai de l'expérience. De plus, les kinématogrammes de points aléatoires formaient les trois types de patterns du flux optique : translationnel, rotationnel et radial (Figure 22). La vitesse du mouvement translationnel était de  $7^\circ/s$ , une valeur choisie car correspondant à la vitesse moyenne préférée des neurones de MT selon une étude d'électrophysiologie effectuée chez des macaques (Priebe et al., 2006). La distribution des vitesses des patterns rotationnels et radiaux était différente de celle des patterns translationnels. Dans ces deux conditions, un gradient de vitesse était présent. La vitesse  $S$  de chaque point était donc calculée en fonction de son excentricité  $E$  et était calculée par  $S \times E$ , avec  $S$  choisi pour égaliser la vitesse moyenne des patterns rotationnels et radiaux avec celle des patterns translationnels, c'est-à-dire  $7^\circ/s$ . Cette opération permettait ainsi d'égaliser les différents paramètres entre les trois patterns de mouvements et d'obtenir des seuils de cohérence du mouvement comparables pour chacune des trois composantes. Les trajectoires individuelles des points ne contenant pas de trajectoires courbes ou d'accélération, et la taille des points, leur densité et la vitesse moyenne étant égalisées, la seule différence entre ces trois conditions était le mouvement global formé par les points.





**Figure 22. Stimuli et protocole expérimental.** (A) Les stimuli utilisés étaient des RDKs bougeant dans différentes directions. Les trois composantes du flux optique ont été utilisées : translationnelle (en haut), rotationnelle (au centre) et radiale (en bas). (B) Les RDKs étaient projetés sur un large écran convexe à une distance de 180 cm du participant. Il leur était demandé de fixer la croix rouge au centre de l'écran et de reporter la direction du mouvement du stimulus (droite ou gauche pour le mouvement translationnel, horaire ou antihoraire pour le rotationnel et vers l'avant ou l'arrière pour le radial). La cohérence du mouvement était manipulée et l'estimation finale correspondait à 80 % de détection correcte.

## 2.4 Procédure et design expérimental

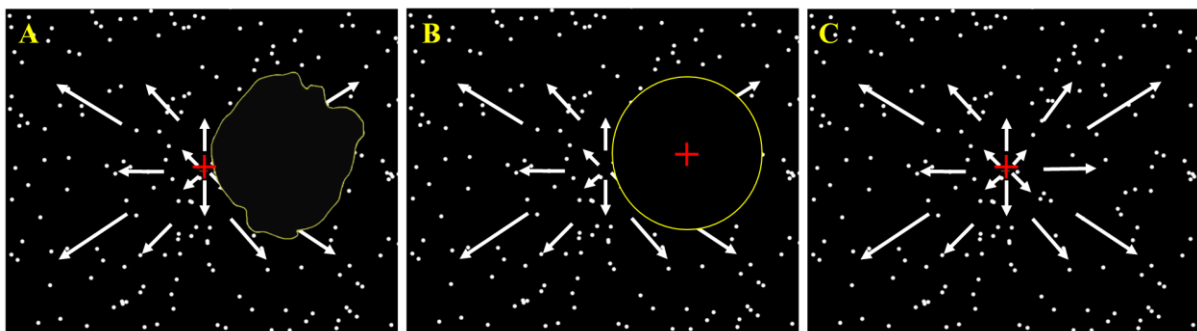
Pendant toute l'expérience, les participants étaient assis sur une chaise dont la hauteur était adaptée de façon à ce que leurs yeux soient alignés avec le centre de l'écran situé à une distance de 180 cm. Une mentonnière et un support frontal étaient utilisés pour minimiser les mouvements des participants. Il leur était demandé de bouger le moins possible pendant l'expérience, en particulier lors de la présentation des stimuli.

Les stimuli étaient présentés par blocs de 64 essais pour une durée d'environ trois minutes. Un seul pattern du flux optique était présenté pendant un bloc (translationnel, rotationnel ou radial). La consigne était, pour chacun des essais, de reporter la direction du mouvement perçu (vers la droite ou la gauche pour translationnel, dans le sens horaire ou antihoraire pour le pattern rotationnel ou en expansion ou contraction pour le pattern radial). La tâche était un choix forcé entre deux directions de mouvements possibles (2AFC). Les stimuli étaient présentés pendant 200 ms et les participants avaient deux secondes pour donner leur réponse. Passé ce délai, la réponse était considérée comme incorrecte. Un feedback audio était également émis après chaque essai. Durant chacun des blocs, la cohérence du mouvement était manipulée, c'est-à-dire le pourcentage de points bougeant dans la même direction (le

signal) versus le pourcentage de points se déplaçant dans des directions aléatoires (le bruit). Le seuil de cohérence du mouvement obtenu à la fin de chaque bloc correspondait à 80% de détection correcte et était calculé à l'aide d'une approche psychométrique adaptative Bayésienne détaillée dans le point suivant. Au cours de passations avec des participants pilotes, il est apparu qu'il existait une grande variabilité interindividuelle pendant la première série de blocs. Certains participants, notamment les plus âgés, n'étaient parfois pas habitués à l'utilisation d'un clavier et se trompaient de touches en répondant, ce qui entraînait des seuils de cohérence très élevés et des performances ne correspondant pas réellement à leur perception du mouvement. En revanche, dès qu'ils s'étaient habitués à la tâche, leurs performances augmentaient énormément. Pour cette raison, en plus d'un entraînement rapide qui permettait de leur expliquer la tâche, les trois premiers blocs étaient également considérés comme un apprentissage de la tâche et ont donc été écartés des analyses futures.

Pendant toute la durée des passations, il était demandé aux patients de fixer une croix centrale rouge avec la PRL de leur meilleur œil, tandis que l'autre œil était occulté. La position de la croix au centre de l'écran correspondait aussi au focus d'expansion du flux optique et coïncidait avec le *heading* simulé pour les patterns radiaux. Les participants contrôles, quant à eux, ont fait l'expérience sous deux conditions de vision. La condition principale avait pour but d'égaliser autant que possible les entrées visuelles chez chaque contrôle et son patient apparié. Les patients devant fixer la croix avec leur PRL, naturellement la position de leur fovéa se retrouvait sur un point excentré de l'écran, unique pour chaque patient en fonction de la position de leur fovéa par rapport à leur PRL (Figure 23A). Pour chaque contrôle apparié, la croix de fixation était donc placée à l'endroit où la fovéa du patient se trouvait pendant sa passation. La vision centrale du contrôle était également masquée par un scotome artificiel de la même aire que le scotome de son patient apparié (Figure 23B). Pendant cette condition, le centre de l'écran, et par conséquent le focus d'expansion des patterns radiaux, était projeté sur leur rétine périphérique, à une position équivalente à la position de la PRL du patient. Ce protocole permettait aux patients et aux contrôles de recevoir des entrées visuelles comparables, notamment en égalisant la position et la surface du champ visuel occultée pendant la tâche. Cette technique permettait donc de caractériser l'effet de la dégénérescence maculaire sur le traitement visuel des différents patterns du flux optique lors d'une stimulation large du champ visuel. Les contrôles devant fixer un point excentré pendant cette condition expérimentale plutôt que droit devant eux, un oculomètre a également été utilisé afin de mesurer la position de leurs yeux et vérifier que cette fixation inhabituelle pour les contrôles n'entraînait pas une fixation oculaire instable ou des saccades. L'oculomètre n'a en revanche

pas été utilisé avec les patients. En effet, durant la calibration il est demandé au participant de fixer une série de points sur l'écran de façon précise. Or, en l'absence de vision centrale, la calibration demande un temps beaucoup plus important, ce qui aurait significativement réduit la durée des enregistrements avec les patients, et donc la robustesse des mesures psychophysiques. Cependant, la stabilité de fixation au niveau de leur PRL était un critère d'inclusion et a donc été contrôlée au moment de la visite d'inclusion. Les contrôles ont également effectué la tâche dans une seconde condition visuelle. Cette fois-ci ils devaient fixer une croix positionnée au centre de l'écran et les stimuli étaient affichés plein champ, sans la présence d'un scotome (Figure 23C). Cette condition contrôle avait pour but de déterminer la contribution de la vision centrale dans notre tâche.

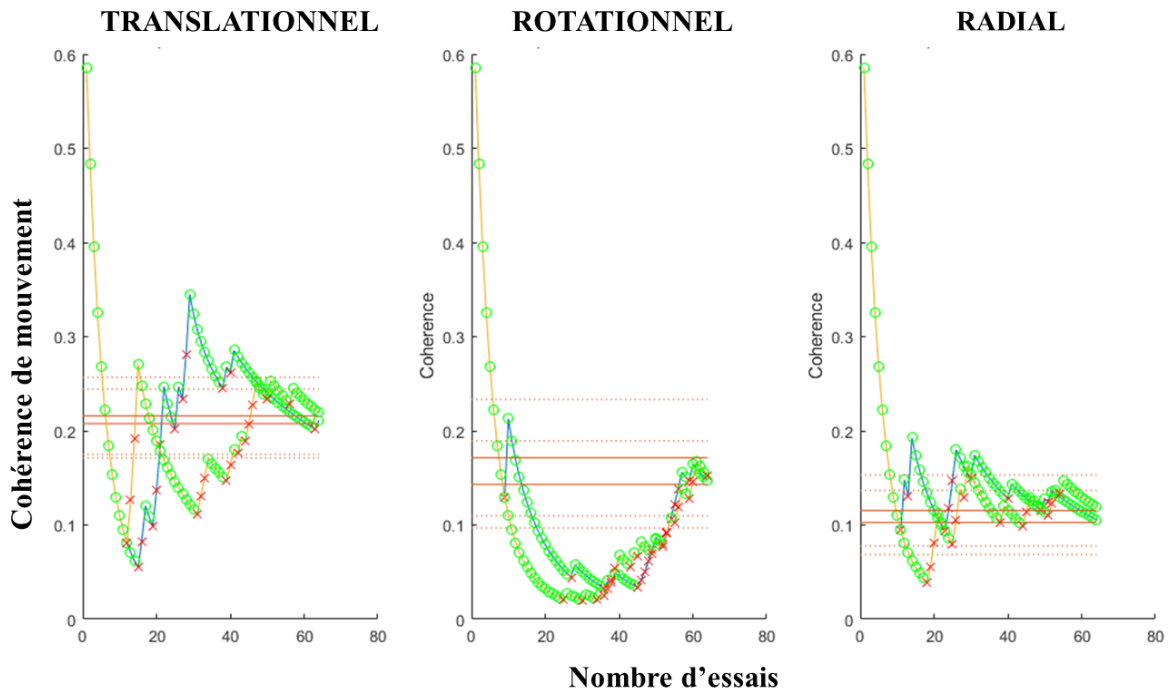


**Figure 23. Représentation schématique des entrées visuelles durant la tâche.** (A) Les patients fixaient la croix rouge centrale avec leur PRL. Leur scotome (entouré en jaune) masquait une portion du champ visuel propre à chacun, en fonction de la position de leur PRL par rapport à leur fovéa. (B) Dans la condition principale pour les contrôles, ils devaient fixer la croix présentée à la position correspondant à la fovéa de leur patient apparié, et leur vision centrale était masquée par un scotome artificiel. La taille et la position de ce scotome simulé correspondait à celles mesurées chez le patient apparié lors des examens cliniques. Pour cette illustration, ce sont les données du patient MD5 qui ont été utilisées. (C) Dans une seconde condition de vision, les participants contrôles devaient fixer la croix rouge centrale avec leur fovéa, et leur champ visuel n'était pas masqué par un scotome.

Les participants, contrôles et patients, ont effectué trois blocs pour chaque pattern du flux optique (translationnel, rotationnel et radial). Entre chaque bloc, ils avaient la possibilité de faire une pause afin de réduire leur fatigue. L'ordre de passation des blocs (et des conditions de vision pour les contrôles) a été changé aléatoirement afin de minimiser l'effet de l'apprentissage sur les résultats. L'expérience au complet a été effectuée en une seule session d'environ une heure pour les patients, et une session d'une heure et demie pour les contrôles puisque les mesures de ce groupe incluaient deux conditions de vision (sans scotome et avec un scotome artificiel).

## **2.5 Estimation robuste des seuils de cohérence du mouvement à l'aide d'une méthode psychométrique adaptative bayésienne**

Puisqu'il est difficile de réaliser des mesures psychophysiques longues chez une population âgée, et encore plus chez des patients âgés, les seuils de cohérence du mouvement ont été estimés à l'aide de la procédure adaptative QUEST (Watson & Pelli, 1983). Cette méthode bayésienne permet d'estimer rapidement et de façon robuste des seuils psychophysiques. Elle suppose que la fonction psychophysique qui sous-tend les performances des participants suit une distribution de Weibull. Pendant un bloc, les paramètres estimés de cette fonction sont actualisés après chaque essai sur la base de la performance du participant (par exemple une réponse précédente correcte ou incorrecte). Les valeurs de cohérence correspondaient à l'estimation actuelle du maximum de vraisemblance du seuil. Le nombre d'essais de chaque bloc a été fixé à 64 en se basant sur les résultats d'une précédente étude qui a démontré que ce nombre permet d'obtenir des résultats robustes dans la majorité des cas tout en minimisant le temps nécessaire pour obtenir un seuil (Watson & Pelli, 1983, Figure 24). Le seuil initial du premier essai du bloc était fixé à 58 % de cohérence, valeur basée sur des enregistrements pilotes chez des patients et des contrôles. En effet, en fixant un seuil plus élevé, par exemple 100 % pour le premier essai, le seuil de cohérence final mesuré était beaucoup moins précis et robuste et aurait nécessité un plus grand nombre d'essais pour obtenir un résultat réellement fiable et satisfaisant. La robustesse et la reproductibilité de nos mesures psychophysiques ont été validées par des tests-tests effectués chez deux patients et quatre contrôles. Les résultats ont permis de s'assurer que les seuils estimés étaient stables, autant entre les blocs qu'entre les sessions expérimentales.



**Figure 24. Estimation des seuils de cohérence de mouvement à l'aide de la procédure adaptative QUEST.**

La courbe jaune représente une première effectuée chez un participant pour le pattern translationnel, rotationnel et radial. La courbe bleue est une deuxième mesure réalisée par le même participant. Chaque cercle vert correspond à un essai correct et chaque croix rouge un essai incorrect. Après une bonne réponse, le seuil de cohérence diminue, et après une fausse il augmente. Le seuil final mesuré, représenté par les lignes oranges, correspond à 80 % de détection correcte. Les lignes en pointillés donnent des intervalles de confiance. Nous pouvons voir que les mesures effectuées lors des deux essais étaient très proches pour chacun des patterns, confirmant leur robustesse.

## 2.6 Analyses statistiques

Pour chaque participant et chaque pattern du flux optique (translationnel, rotationnel et radial), les seuils estimés lors de la passation des trois blocs ont été moyennés ensemble. Afin de comparer les performances des participants contrôles avec et sans scotome artificiel, et d'ainsi estimer l'importance de la vision centrale dans notre tâche, une ANOVA à deux facteurs a d'abord été réalisée, avec le pattern du flux optique (translationnel, rotationnel et radial) et la condition de vision (avec ou sans scotome artificiel) comme facteurs intra-sujets. Pour comparer les performances des patients et de leurs contrôles appariés une ANOVA à deux facteurs a ensuite également été utilisée, avec les patterns du flux optique (translationnel, rotationnel et radial) comme facteur intra-sujets et le groupe (patients ou contrôles) comme facteur inter-sujets. Un test de la sphéricité de Mauchly a montré que celle-ci était toujours respectée, aucune correction n'a donc été appliquée. Les effets significatifs révélés par les

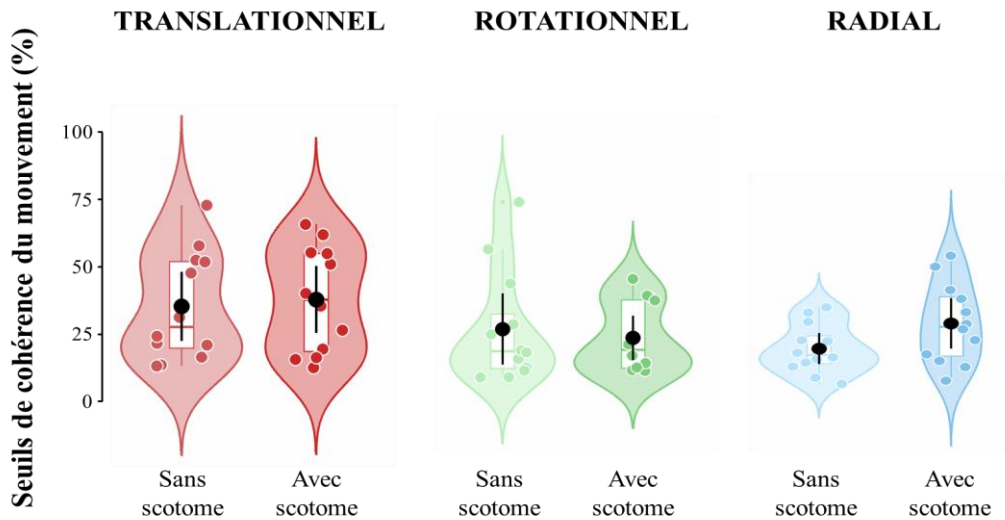
ANOVA ont été explorés avec des t-tests pairés comme tests post-hoc, corrigés chaque fois pour les comparaisons multiples avec la méthode de Bonferroni. Pour finir, l'impact des différentes caractéristiques cliniques des patients a été exploré. La force des corrélations entre les seuils de cohérence mesurés et l'âge, l'acuité visuelle, la taille du scotome et le temps écoulé depuis le diagnostic de dégénérescence maculaire a été évaluée à partir du coefficient  $r$  de corrélation de Pearson.

### 3. Résultats

#### 3.1 Rôle de la vision centrale sur le traitement du flux optique chez les participants contrôles

Le but principal de cette étude était de caractériser l'impact de la dégénérescence maculaire sur le traitement des différents patterns du flux optique. Des seuils psychophysiques ont été mesurés pendant une tâche de discrimination de direction de mouvement chez patients et des contrôles appariés en âge et en genre. Les contrôles ont effectué les tests sans scotome et avec un scotome artificiel similaire à celui du patient auquel ils étaient appariés. Avant d'analyser les données des patients, les données des contrôles avec et sans scotome ont été comparées afin de déterminer l'influence de la vision centrale sur le traitement du flux optique dans notre tâche (Figure 25).

Pour cela, une ANOVA à deux facteurs avec la condition de vision (avec et sans scotome) et le pattern du flux optique (translationnel, rotationnel et radial) comme facteurs intra-sujets a été utilisée. Cette ANOVA n'a pas permis de mettre en évidence un effet significatif de la condition de vision  $F(1, 11) = 2.25$ ,  $p = 0.162$ ,  $\eta_p^2 = 0.170$ , ni de l'interaction entre la condition de vision et le pattern de flux optique,  $F(2, 22) = 1.44$ ,  $p = 0.258$ ,  $\eta_p^2 = 0.116$ . Ces résultats suggèrent que, chez les participants contrôles, l'absence de vision centrale ne détériore pas la capacité à traiter le flux optique. Le traitement du flux optique serait donc principalement effectué en vision périphérique dans notre tâche. L'ANOVA a en revanche montré un effet significatif du pattern du flux optique,  $F(2, 22) = 6.87$ ,  $p = 0.004$ ,  $\eta_p^2 = 0.384$ . Les t-tests pairés post-hoc indiquent que cet effet est principalement dû à des seuils plus élevés pour le pattern translationnel que pour le pattern rotationnel (seuil moyen pour le pattern translationnel =  $36.1 \pm 19.67$  %, seuil moyen pour le pattern rotationnel =  $25.03 \pm 16.72$  %,  $p = 0.036$ ,  $d = 0.674$ ) et radial (seuil moyen pour le pattern radial =  $24.43 \pm 12.72$  %,  $p = 0.015$ ,  $d = 0.801$ ). Les seuils de cohérence de mouvement pour les patterns rotationnel et radial n'étaient pas significativement différents ( $p = 0.1$ ,  $d = 0.048$ ).



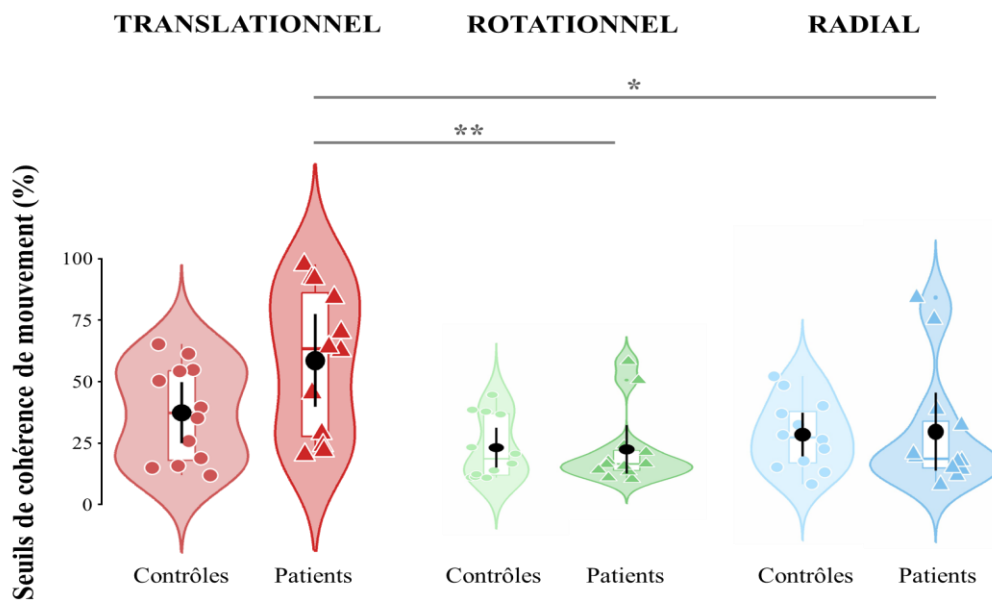
**Figure 25. Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les contrôles avec et sans scotome artificiel.** Les points noirs représentent les moyennes au niveau du groupe. Les barres d'erreur en noir correspondent à l'intervalle de confiance à 95 % associé. Les boxplots donnent la médiane, le premier et le dernier quartile. Les cercles représentent les données individuelles des participants et ont été décalés horizontalement pour permettre une meilleure visibilité.

### 3.2 Comparaison entre les seuils de cohérence du mouvement chez les patients et leurs contrôles appariés avec un scotome artificiel

Les performances des contrôles dans la condition avec un scotome artificiel similaire et taille et position à celui de leur patient apparié ont ensuite été comparées à celles des patients. Seules leurs données avec scotome ont été considérées lors de la comparaison avec les patients (Figure 26).

Une nouvelle ANOVA à deux facteurs a été utilisée, avec le pattern du flux optique (translationnel, rotationnel ou radial) comme facteur intra-sujets et le groupe (patient ou contrôle) comme facteur inter-sujets. En accord avec les résultats rapportés précédemment, l'ANOVA a montré un effet significatif du pattern du flux optique,  $F(2, 44) = 14.29$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 1.725$ . Les t-tests post-hoc ont une nouvelle fois indiqué des seuils plus élevés pour le pattern translationnel que pour le pattern rotationnel (seuil moyen pour le pattern translationnel =  $48.05 \pm 27.14$  %, seuil moyen pour le pattern rotationnel =  $22.84 \pm 14.03$  %,  $p < 0.001$ ,  $d = 1.167$ ) et que pour le pattern radial (seuil moyen pour le pattern radial =  $29.23 \pm 20.3$  %,  $p = 0.009$ ,  $d = 0.785$ ). Aucune différence n'est apparue entre les patterns rotationnel et radial ( $p = 0.897$ ,  $d = 0.367$ ). De façon intéressante, si l'ANOVA n'a pas montré d'effet significatif du groupe,  $F(1, 22) = 1.19$ ,  $p = 0.287$ ,  $\eta_p^2 = 0.051$ , elle a en revanche mis en évidence une

interaction entre le groupe et le pattern du flux optique,  $F(2, 44) = 3.28$ ,  $p = 0.047$ ,  $\eta_p^2 = 0.130$ , même si cet effet était moins marqué que l'effet du pattern seul. Des t-tests pairés post-hoc corrigés pour les comparaisons multiples n'ont en revanche pas montré de différences significatives entre les seuils de cohérence mesurés chez les deux groupes pour les patterns translationnels ( $p = 0.21$ ,  $d = 0.838$ ), rotationnels ( $p = 0.887$ ,  $d = 0.084$ ) ou radiaux ( $p = 0.964$ ,  $d = 0.019$ ). Des t-tests pairés additionnels ont aussi montré chez les patients des seuils de cohérence différents entre le pattern translationnel d'un côté (seuil moyen pour le pattern translationnel =  $58.7 \pm 30.05$  %), et le pattern rotationnel (seuil moyen pour le pattern rotationnel =  $22.24 \pm 15.76$  %,  $p = 0.001$ ,  $d = 1.519$ ) et radial de l'autre (seuil moyen pour le pattern radial =  $29.43 \pm 25.5$  %,  $p = 0.014$ ,  $d = 1.050$ ). En revanche, aucune différence entre les patterns n'est apparue chez les contrôles (seuil moyen pour le pattern translationnel =  $37.39 \pm 20.39$  %, rotationnel =  $23.44 \pm 12.74$  et radial =  $29.04 \pm 14.54$  %,  $p = 1.0$ ,  $d = 0.482$ ,  $d = 0.840$  dans les deux cas).



**Figure 26. Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les patients et leurs contrôles appariés en âge et en genre.** Les points noirs représentent les moyennes au niveau du groupe. Les barres d'erreur en noir correspondent à l'intervalle de confiance à 95 % associé. Les boxplots donnent la médiane, le premier et le dernier quartile. Les couleurs les plus claires représentent les données des contrôles et les plus foncées des patients. Les données individuelles sont données par les points pour les patients et par les triangles pour les contrôles appariés. (\*,  $p < 0.05$  ; \*\*,  $p < 0.01$ )

Comme visible sur la Figure 26, quelques données aberrantes apparaissent dans les résultats, notamment les seuils de deux patients mesurés pour les patterns rotationnel et radial.



Afin de contrôler si ces données extrêmes n'influençaient pas les résultats, les analyses ont été reproduites sans ces deux patients et leurs contrôles appariés, et les mêmes effets ont été retrouvés. En comparant les seuils de cohérence de mouvement chez des patients et leurs contrôles appariés en genre et en âge, il apparaît donc que la présence d'une dégénérescence maculaire n'altère pas le traitement des trois composantes du flux optique.

### **3.3 Contrôle de la robustesse des résultats en comparant les seuils de cohérence du mouvement chez les patients et leurs contrôles appariés sans scotome artificiel**

Afin de contrôler la robustesse des résultats précédents, des analyses similaires ont été reproduites en comparant les données acquises chez les patients et les données des contrôles appariés dans la condition de vision sans scotome cette fois-ci.

Une ANOVA à deux facteurs avec le pattern du flux optique (translationnel, rotationnel et radial) comme facteur intra-sujets et le groupe (patient ou contrôle) comme facteur inter-sujets a donc été reproduite. Étant donnés les résultats rapportés dans les deux précédentes sections, il n'est pas étonnant que les effets obtenus restent globalement inchangés. Un effet fort du pattern apparaît une nouvelle fois,  $F(2, 44) = 12.63$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 0.365$ , tout comme une interaction significative entre le groupe et le pattern du flux optique,  $F(2, 44) = 3.83$ ,  $p = 0.029$ ,  $\eta_p^2 = 0.148$ . L'effet du pattern était là aussi principalement lié à des seuils translationnels plus élevés que pour les deux autres patterns. Les résultats des t-tests post-hoc étaient similaires à ceux trouvés en comparant les données des patients et de leurs contrôles appariés avec un scotome artificiel. Les patients avaient notamment des seuils comparables à ceux des contrôles pour les trois composantes du flux ( $p < 0.05$ ). Ces résultats ont aussi été reproduits en contrôlant un potentiel effet des données extrêmes, qui n'influençaient pas non plus dans ce cas les conclusions de cette analyse statistique.

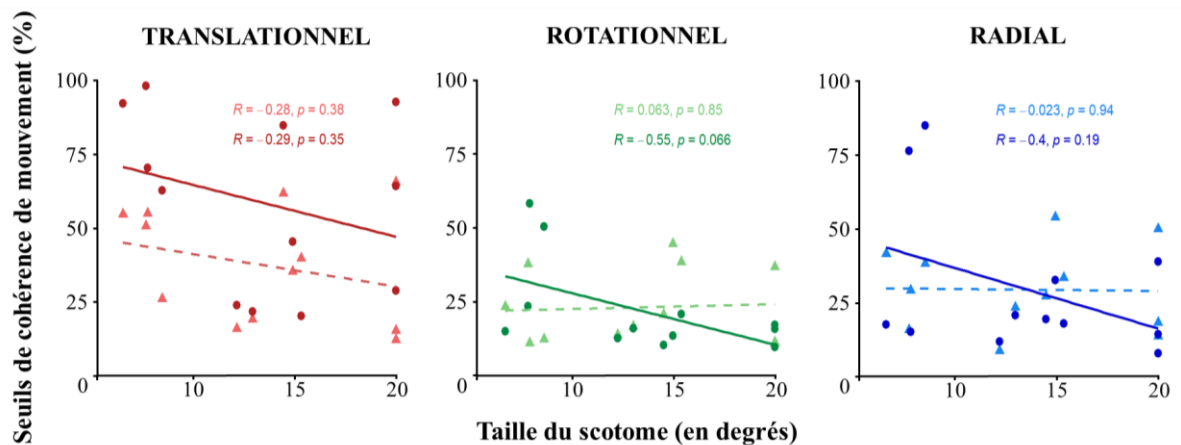
Les conclusions de cette analyse restent donc inchangées, malgré la présence d'une dégénérescence maculaire, le traitement du flux optique semble être globalement préservé chez les patients. Leurs performances sont comparables à celles de participants à la vision saine, effectuant la tâche en vision centrale et sans amputation d'une partie du champ visuel.

### **3.4 Corrélations entre les seuils de cohérence du mouvement estimés chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire et leur données cliniques**

Chaque patient souffrant de dégénérescence maculaire est unique et il existe une large variété de caractéristiques cliniques au sein de notre groupe de participants, notamment, différentes tailles de scotome, différentes durées depuis que le diagnostic de la maladie a été posé, différents âges, acuité visuelles, genres, etc (voir Tableau 1 pour le détail de ces caractéristiques). Afin de tester si les seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois patterns du flux optique étaient corrélés à ces données cliniques, des coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés.

#### **3.4.1 Seuils de cohérence et taille du scotome**

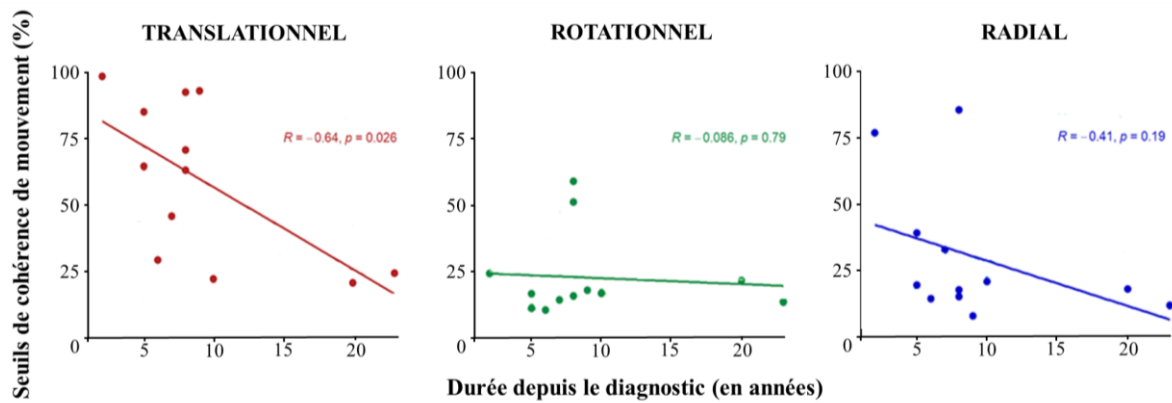
La principale donnée clinique chez nos patients dans le cadre de cette étude était la taille de leur scotome. A noter que chez les contrôles, la taille du scotome artificiel utilisé pendant la tâche (la même taille que celle de leur patient apparié) a été utilisée pour effectuer une corrélation avec leurs seuils de cohérence. Pour chacune des composantes du flux optique, aucune corrélation significative n'a été trouvée avec les seuils de cohérence du mouvement mesurés ( $p > 0.05$ , Figure 27). Il est tout de même intéressant de remarquer qu'une tendance vers une corrélation négative semble se dessiner pour le pattern rotationnel chez les patients ( $r(10) = -0.55$ ,  $p = 0.066$ ). Ces résultats restent néanmoins cohérents avec les résultats précédents, à savoir que dans cette tâche le flux optique est principalement traité par la vision périphérique.



**Figure 27. Corrélations entre les seuils de cohérence de mouvement pour chacune des composantes du flux optique et la taille du scotome.** Les points individuels et les droites de régression sont représentés par les couleurs foncées et les points pour les patients, et les couleurs claires et les triangles pour les contrôles. Les coefficients de corrélation de Pearson (R) et leur valeur de p associée sont fournis en haut de chaque panel.

### 3.4.2 Seuils de cohérence et durée depuis le diagnostic de la maladie

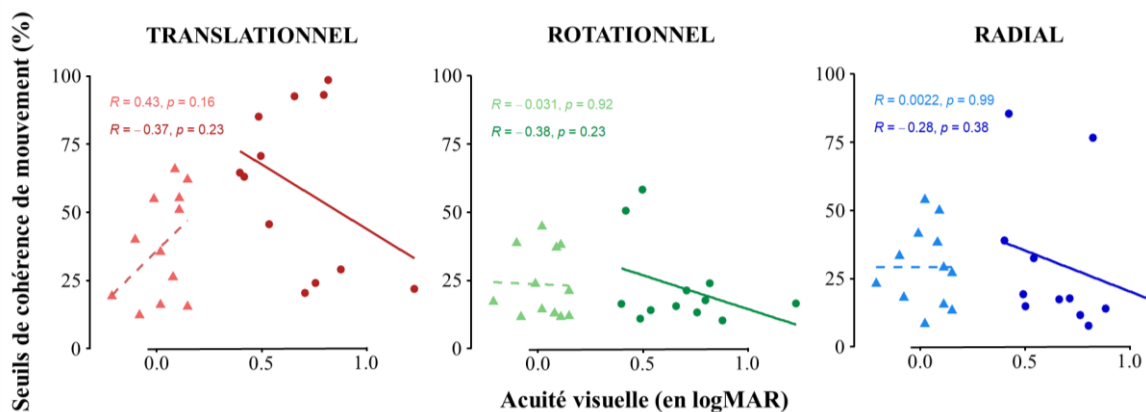
Une autre variable importante à considérer dans cette étude était le temps écoulé depuis que le diagnostic avait été posé. Aucune corrélation n'a ici été trouvée entre les seuils de cohérence et cette durée pour les patterns rotationnels et radiaux ( $p > 0.05$ , Figure 28). En revanche et de façon intéressante, une cohérence négative a pu être établie pour le pattern translationnel,  $r(10) = -0.64, p = 0.026$ . Pour rappel, les résultats précédents avaient démontré que les seuils de cohérence mesurés étaient plus élevés pour le pattern translationnel que pour les deux autres patterns, en particulier chez les patients. Cette corrélation pourrait signifier que si la capacité à traiter cette composante du flux est détériorée dans un premier temps, elle pourrait s'améliorer au fil du temps. A noter également que nous avons choisi ici la durée écoulée depuis le diagnostic et non pas depuis l'apparition de la maladie car il est très compliqué d'établir son commencement avec exactitude. En effet, de nombreux patients consultent leur ophtalmologiste lorsqu'ils constatent une gêne visuelle ou une diminution de leur acuité importante. Or, lorsque les symptômes de la maladie commencent réellement à provoquer un désagrément, elle a généralement débuté au moins quelques semaines ou mois avant la première consultation.



**Figure 28.** Corrélations entre les seuils de cohérence de mouvement pour chacune des composantes du flux optique et la durée écoulée depuis le diagnostic. Les points individuels pour chaque patient et les droites de régression sont fournis pour chaque pattern de mouvement. Les coefficients de corrélation de Pearson (R) et leur valeur de p associée sont fournis en haut de chaque panel.

### 3.4.3 Seuils de cohérence et acuité visuelle

Le lien entre l'acuité visuelle et les performances à la tâche a également été explorée chez les patients et les contrôles. Aucune corrélation n'a été trouvée ( $p > 0.05$ , Figure 29). Ce résultat est cohérent avec l'absence de corrélation entre la taille du scotome et les seuils de cohérence, puisqu'il existe un lien direct entre celle-ci et l'acuité visuelle.

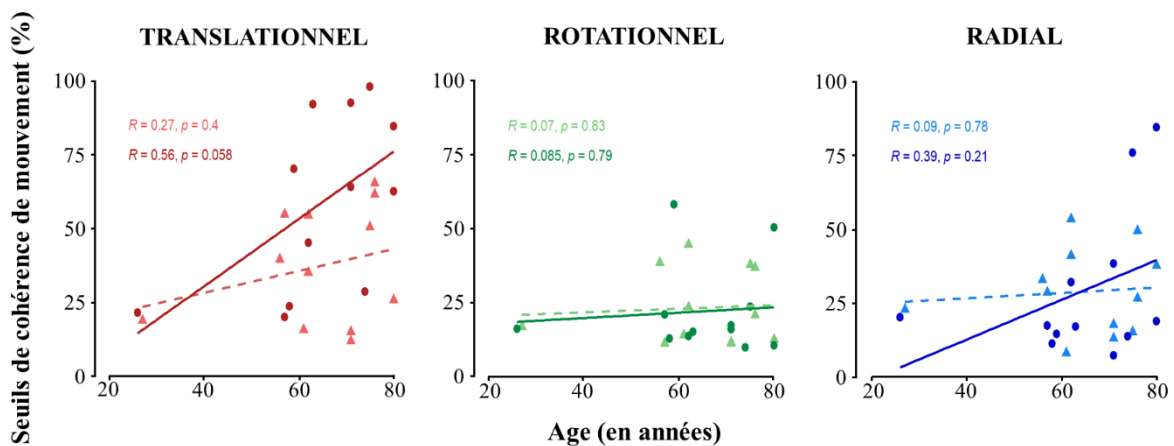


**Figure 29.** Corrélations entre les seuils de cohérence de mouvement pour chacune des composantes du flux optique et l'acuité visuelle. Les points individuels et les droites de régression sont représentés par les couleurs foncées et les points pour les patients, et les couleurs claires et les triangles pour les contrôles. Les coefficients de corrélation de Pearson (R) et leur valeur de p associée sont fournis en haut de chaque panel.

### 3.4.4 Seuils de cohérence et âge

La dernière donnée clinique d'intérêt est l'âge des participants, qui n'était pas non plus significativement corrélée avec les seuils de cohérence du mouvement chez les patients ou les

contrôles ( $p > 0.05$ , Figure 30). Cependant chez les patients, une tendance a été observée pour le pattern translationnel,  $r(10) = 0.56$ ,  $p = 0.058$ . Même si cette tendance doit être observée avec prudence aux vues de la distribution biaisée des âges des patients (un patient et son contrôle étaient beaucoup plus jeunes que les autres participants), elle pourrait indiquer un effet de l'âge pour le pattern translationnel, rapporté à nombreuses reprises dans la littérature (voir Billino et Pilz, 2019, pour une revue sur l'effet du vieillissement sur la perception du mouvement, ou le chapitre suivant de cette thèse). A noter également que cette tendance n'a pas été observée dans le groupe contrôle  $r(10) = 0.27$ ,  $p = 0.369$ .



**Figure 30. Corrélations entre les seuils de cohérence de mouvement pour chacune des composantes du flux optique et l'âge.** Les points individuels et les droites de régression sont représentés par les couleurs foncées et les points pour les patients, et les couleurs claires et les triangles pour les contrôles. Les coefficients de corrélation de Pearson (R) et leur valeur de p associée sont fournis en haut de chaque panel.

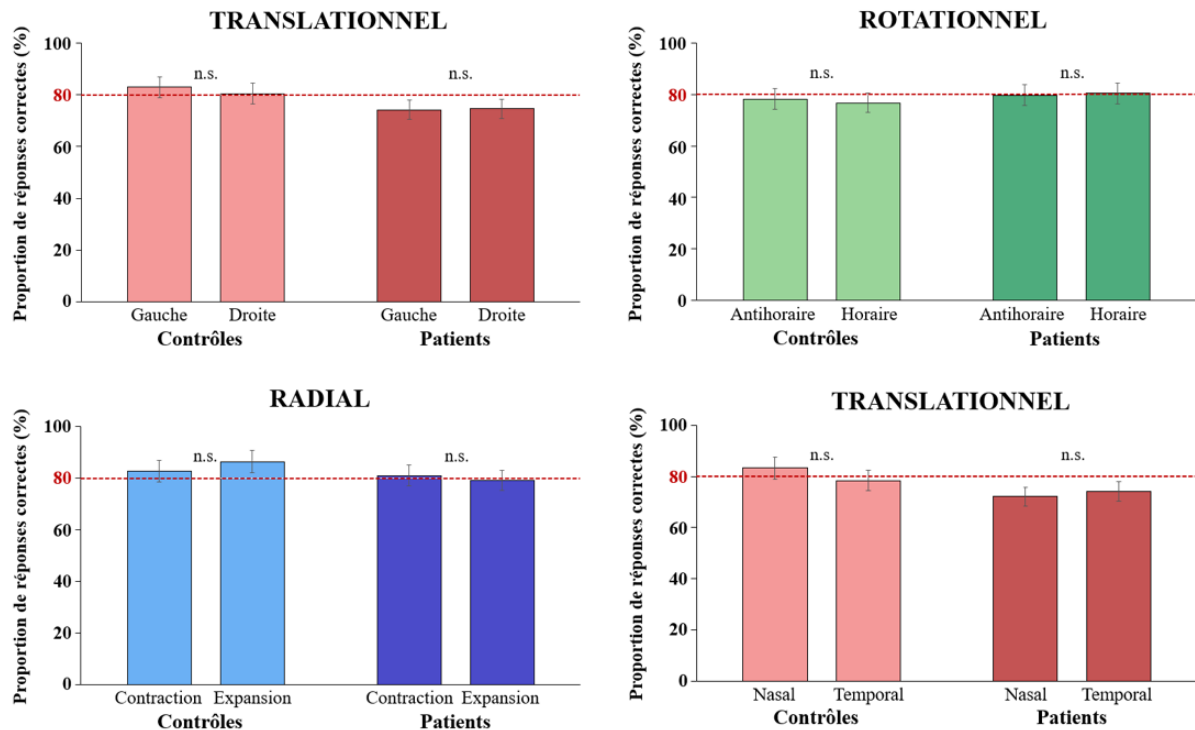
### 3.5 Analyses de potentiels biais expérimentaux

Pour être tout à fait complet dans l'analyse des résultats présentés précédemment, des dernières analyses ont été réalisées dans le but de contrôler de potentiels biais qui auraient pu survenir dans notre tâche. Un éventuel biais de direction dans les réponses comportementales, d'effet de genre ainsi que les données d'oculométrie chez les participants contrôles ont été contrôlés.

#### 3.5.1 Biais de directions

Pour chacune des trois composantes du flux optique, nous avons vérifié si les réponses comportementales n'étaient pas biaisées dans une direction plutôt qu'une autre : vers la droite ou la gauche pour le pattern translationnel, dans le sens horaire ou antihoraire pour le pattern rotationnel et dans le sens de la contraction ou de l'expansion pour le pattern radial. Pour

chaque pattern, les pourcentages de réponses correctes dans chaque direction ont été calculés et comparés par des t-tests pairés. Aucun biais de direction n'a été trouvé pour les trois patterns ( $p > 0.05$ , Figure 31), ni chez les patients, ni chez les contrôles. Pour le pattern translationnel, ces analyses ont été reproduites en prenant en compte l'œil testé afin de déterminer s'il existait un biais envers les mouvements temporaux ou nasaux. Là encore, aucune différence significative n'a été observée.

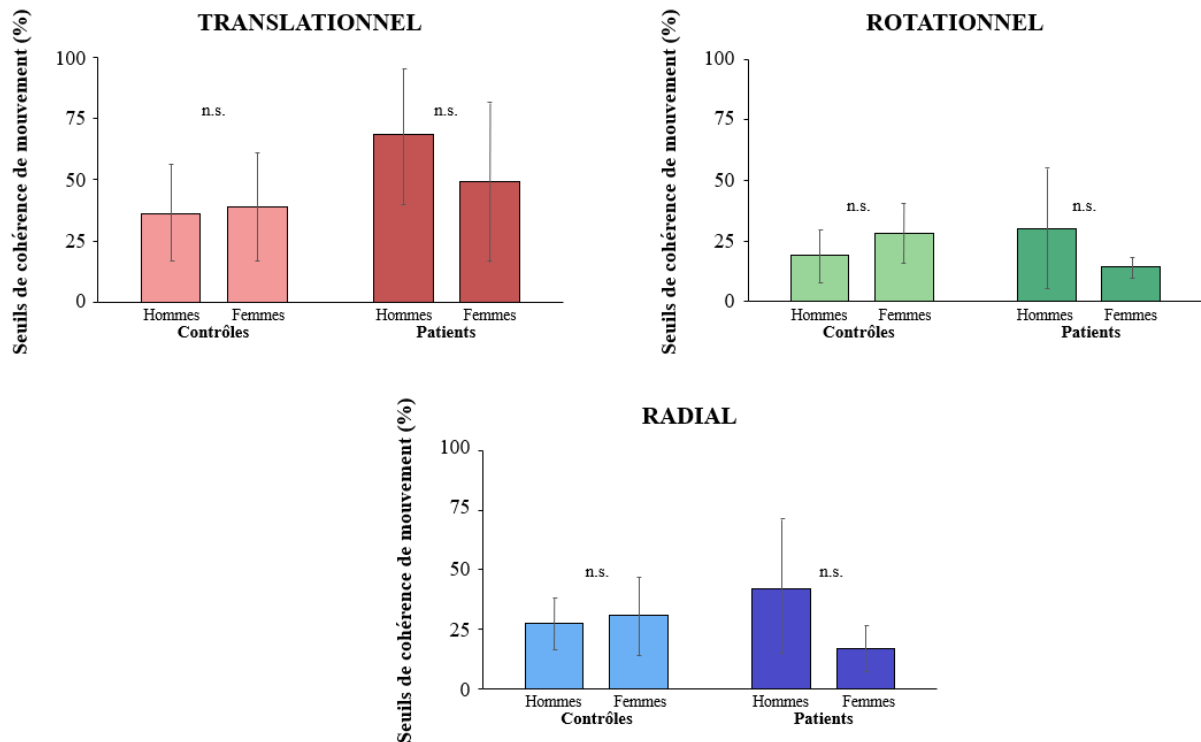


**Figure 31. Proportions des réponses correctes pour chaque direction de chacune des composantes du flux optique.** Proportion de réponses correctes pour (A) les mouvements vers la droite vers la gauche (pattern translationnel), (B) horaires ou antihoraires (pattern rotationnel), (C) contraction ou expansion (pattern radial) et (D) les mouvements le long des directions nasales ou temporaux (pattern translationnel). Les couleurs claires et foncées représentent respectivement les données des contrôles (avec scotome artificiel) et des patients. Les segments noirs correspondent aux intervalles de confiance à 95 %. *n.s.* : non significatif.

### 3.5.2 Biais de genre

De nombreux papiers ont rapporté un effet du genre dans la perception du mouvement translationnel. Ces études vont dans le sens de seuils de cohérence plus élevés chez les femmes pour ce pattern, notamment chez les femmes âgées (Gilmore et al., 1992 ; Atchley & Andersen, 1998 ; Snowden & Kavanagh, 2006 ; Shaqiri et al., 2018). Il semblait donc intéressant de voir si dans notre étude nous étions en mesure de retrouver cet effet. Des t-tests pairés comparant les seuils de cohérence chez les hommes et les femmes au sein des deux groupes séparément

ont été effectués et n'ont pas mis en évidence d'effet significatif du genre (Figure 32). Les analyses ont également été faites en comparant les seuils de tous les hommes avec ceux de toutes les femmes (patients et contrôles confondus dans les deux groupes), et les résultats obtenus n'ont pas changé ( $p > 0.05$ ). L'absence d'effet du genre peut s'expliquer ici par le faible nombre de sujets (douze hommes et douze femmes en tout).

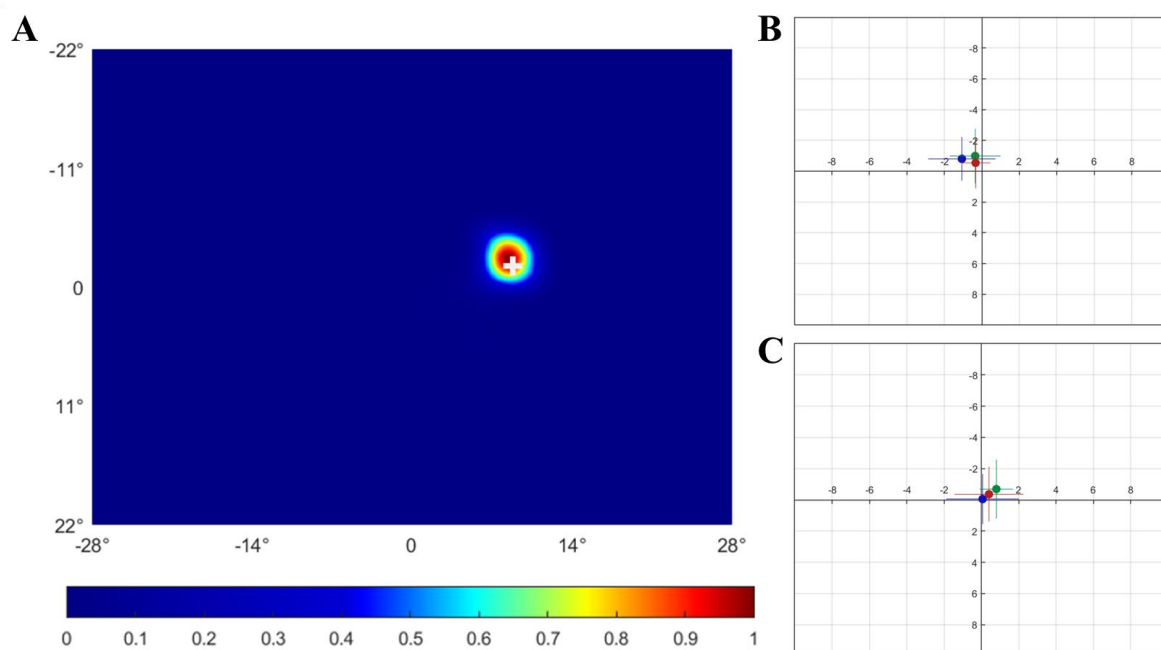


**Figure 32. Moyennes des seuils de cohérence de mouvement des hommes et des femmes chez les contrôles et les patients.** Les couleurs claires et foncées représentent respectivement les données des contrôles et des patients pour les patterns (A) translationnel, (B) rotationnel et (C) radial. Les segments noirs correspondent aux intervalles de confiance à 95 %.

### 3.5.3 Biais liés à la fixation oculaire chez les contrôles

Chez les contrôles, les mouvements oculaires ont été enregistrés avec un oculomètre EyeLink 1000 placé à 35 cm d'eux, à une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz. Nous n'avons pas effectué d'enregistrements chez les patients car la calibration chez cette population est longue et aurait limité le temps dédié aux enregistrements psychophysiques. Les données du participant contrôle C6 ont été écartées des analyses suivantes car ce participant portait des lunettes et des reflets ont rendu le signal très bruité. Pour les onze autres participants et pour chaque condition expérimentale, la position moyenne de l'œil pendant les 200 ms de présentation de chaque stimulus a été calculée. Les essais pendant lesquels les participants ont

cligné des yeux ont été enlevés des analyses pour éviter les artefacts. La Figure 33A montre la heatmap de la durée de fixation normalisée du participant contrôle C5 (apparié au MD5 dont les données ont été utilisées pour les Figures 21 et 23) dans la condition de vision qui permettait de matcher les entrées visuelles de la paire contrôle-patient. Il y avait donc un scotome artificiel masquant une partie du champ visuel, et au centre de celui-ci la croix de fixation positionnée au niveau de la fovéa du patient pairé. Même si la croix de fixation était excentrée dans cette condition, la fixation oculaire était précise et stable tout au long de l'expérience. Ce résultat est aussi vrai au niveau du groupe, ce qui montre la Figure 33 panels B et C, avec des positions moyennes de l'œil par rapport à la croix de fixation stable pour les trois patterns du flux optique. Ces positions moyennes du regard étaient similaires à celles mesurées dans la condition sans scotome et avec une fixation droit devant, avec la croix de fixation au centre de l'écran.



**Figure 33. Fixations oculaires chez les patients et leurs contrôles pour chaque composante du flux optique.**

(A) Durée de fixation normalisée chez le contrôle apparié en genre et âge du patient MD5 dans la condition avec un scotome artificiel correspond à celui du patient. Le point de fixation pendant la tâche est donné par la croix blanche. (B) Positions moyennes des yeux par rapport à la croix de fixation chez le groupe contrôle pendant la condition avec scotome. Les points rouges, verts et bleus représentent respectivement les positions pour le pattern translationnel, rotationnel et radial. Les segments horizontaux et verticaux donnent l'intervalle de confiance à 95 % sur l'axe des x et des y. (C) Même chose pour la condition sans scotome, avec la fixation droit devant.



## 4. Discussion

Le but de cette première étude était de caractériser l'impact de la dégénérescence maculaire, et notamment de la dégénérescence maculaire liée à l'âge sur le traitement du flux optique. Une meilleure compréhension de ce sujet est importante car les personnes âgées s'appuient principalement sur des indices visuels pendant la locomotion, plus que des personnes plus jeunes (Chapman & Hollands, 2006 ; Andersen et al., 1998). Afin d'atteindre cet objectif, une approche Bayésienne adaptative a permis d'estimer des seuils de cohérence de mouvement pour les composantes translationnelle, rotationnelle et radiale du flux optique, à la fois chez des patients atteints de dégénérescence maculaire, mais aussi chez des participants contrôles appariés en âge et en genre. Les entrées visuelles de chaque patient et son contrôle ont été égalisées en utilisant des scotomes artificiels sur mesure, avec une taille et une position unique pour chaque paire de participants. Le résultat principal que nous avons pu mettre en avant est que, malgré leur maladie et leur très basse acuité visuelle, les patients présentant une perte de la vision centrale sont toujours en mesure de discriminer la direction du mouvement des patterns du flux optique.

L'une des nouveautés de cette étude est que des seuils de cohérence lors d'une tâche de discrimination de mouvement pour l'ensemble des patterns n'avaient jamais été mesurés chez cette population clinique. Les résultats obtenus pour les patterns rotationnel et radial, montrent qu'ils étaient similaires chez les patients et leurs contrôles, ce qui suggère que la perception de ces deux patterns est préservée chez les patients. Une étude basée sur des données préliminaires nuance cette conclusion. En effet, il a été rapporté que lorsque du bruit était ajouté à des stimuli radiaux, la capacité des patients à juger la direction du mouvement de soi (*heading*) était détériorée (Odom et al., 2010). Les patients pourraient ainsi être affectés différemment selon les fonctions visuelles étudiées. Le *heading* serait diminué tandis que d'autres fonctions comme la discrimination du pattern radial serait intacte. Des explorations complémentaires seraient nécessaires afin de comprendre les conséquences de la dégénérescence maculaire sur le traitement de ces deux composantes du flux optique. Il serait par exemple intéressant de comparer les performances de patients et de contrôles sur une tâche de *heading* puis de discrimination de mouvement en gardant des stimuli avec le plus de paramètres similaires possibles, tels que la taille et la densité des points, la vitesse du mouvement, le contraste, la taille, le gradient de vitesse, la taille des stimuli, etc. En effet, tous ces paramètres sont susceptibles d'influencer les résultats obtenus lors d'une tâche de discrimination de mouvement

ou de *heading*, ce qui rend particulièrement difficile la comparaison des résultats de différentes études.

Nos résultats suggèrent aussi que les seuils mesurés pour le pattern translationnel sont comparables entre les patients et leurs contrôles. Si d'autres études se sont déjà intéressées à ce pattern chez cette population, leur nombre reste là encore limité, et les différents résultats obtenus ne sont pas toujours en accord les uns avec les autres. Dans une précédente étude de Shanidze et Verghese (2019), des patients et leurs contrôles appariés en âge ont par exemple effectué des tâches de discrimination de direction et de vitesse avec des patterns translationnels présentés en vision périphérique. Les seuils mesurés n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes, ce qui est en accord avec nos propres résultats. A l'inverse, une seconde étude basée sur du mouvement local plutôt que sur du mouvement global présenté plein champ a montré que les patients avaient besoin d'un seuil de contraste significativement plus élevé afin de pouvoir discriminer du mouvement (Eisenbarth et al., 2008). Les stimuli étaient ici présentés à 10° et 20° d'excentricité à un groupe de patients ou de contrôles appariés en âge. Nos résultats ne sont donc pas directement en accord avec ceux d'Eisenbarth et al. puisque nous ne rapportons pas de détérioration dans la capacité à percevoir le flux translationnel. Cependant, nos deux expériences présentent de nombreuses différences et leurs résultats divergents ne sont pas pour autant incompatibles, mais pourraient plutôt indiquer que la dégradation de la capacité à discriminer du mouvement local comme dans leur tâche n'implique pas forcément une même diminution pour le traitement du flux optique. Ainsi, suivant la même logique que pour le pattern radial, toutes les fonctions visuelles ne seraient pas impactées de la même façon, et il serait intéressant d'enregistrer des données sur une population plus large en utilisant des stimuli avec des caractéristiques similaires durant plusieurs expériences afin de clarifier l'impact de la dégénérescence maculaire sur la perception du pattern translationnel, et plus largement sur la perception de mouvements locaux ou globaux.

Parmi les études qui se sont intéressées à la perception du mouvement chez les patients présentant une perte de la vision centrale, on peut également citer celle de Tarita-Nistor et al. (2008). Dans celle-ci, des patients atteints de dégénérescence maculaire binoculaire et des contrôles appariés en âge devaient reporter leur perception de mouvement de soi, aussi appelée vection, engendrée lorsqu'on leur présentait des patterns translationnels et rotationnels. Les patients de cette étude ressentaient la vection plus tôt que les contrôles, ce qui suggère que la perception du mouvement de soi pourrait être améliorée chez cette population. De même, Luu et al. (2021) ont montré une sensation de vection plus forte chez les patients comparé à des sujets sains. Même si les stimuli utilisés dans ces deux études étaient proches des nôtres,

l'objectif était différent puisque nos participants devaient discriminer la direction du mouvement et non pas reporter leur sensation de vection. Il est également peu probable que nos stimuli aient pu engendrer une perception du mouvement de soi à cause de leur durée très courte (200 ms) et leur vitesse moyenne relativement faible (7°/s). En comparaison, Tarita-Nistor et al. (2008) ont par exemple utilisé dans patterns translationnels avec une vitesse moyenne de 60°/s et exposaient les patients à ces stimuli pendant deux minutes. Nos résultats ne peuvent donc pas être directement comparés à ceux de ces deux études, mais il est intéressant de les rapprocher. Le fait que la vection soit améliorée chez les patients mais pas la capacité à discriminer le mouvement semble indiquer que les réseaux corticaux sous-tendant ces deux fonctions cognitives pourraient être différents.

Parmi les corrélations effectuées entre les données cliniques des patients et leurs seuils de cohérence des mouvements, un résultat intéressant est la corrélation négative entre les seuils translationnels mesurés et la durée depuis le diagnostic. Même si cette corrélation doit être interprétée avec prudence et n'implique pas forcément une causalité, elle soulève l'intéressante possibilité pour les patients d'améliorer au moins partiellement leur capacité à traiter les mouvements translationnels au fil du temps, et ce malgré la présence de leur dégénérescence maculaire et de leur âge. Cette amélioration pourrait être sous-tendue par une potentielle plasticité neuronale, comme observée sur des modèles animaux. Comme nous l'avons déjà mentionné, Burnat et al. (2017), ont par exemple montré des réorganisations dans l'aire MT/V5 impliquée dans la perception du mouvement, ainsi qu'une amélioration de la perception du mouvement chez des chats adultes quelques mois après que leur rétine centrale ait été lésée. Cette idée ouvre des perspectives intéressantes pour le développement de futures approches thérapeutiques basées sur de l'entraînement oculomoteur (Rosengarth et al., 2013) ou de l'apprentissage perceptif (Maniglia et al., 2018 ; 2016). Le Chapitre 4 de cette thèse sera d'ailleurs en partie consacrée à la présentation d'un projet multicentrique incluant de l'apprentissage perceptif chez les patients.

Outre la comparaison des performances chez les patients et leurs contrôles, l'un des résultats principaux de cette étude est que les seuils de cohérence mesurés pour le pattern translationnel étaient significativement plus élevés que pour les patterns rotationnel ou radial chez les deux groupes. Il est peu probable que cet effet soit causé par des différences dans nos stimuli puisque les patterns étaient basés sur des paramètres identiques (densité et taille des points, vitesse moyenne, luminance, contraste, etc). Cet effet pourrait donc refléter un effet de l'âge qui a souvent été reporté dans la littérature (Billino et al., 2019), effet qui pourrait affecter le pattern translationnel uniquement. Kuba et al. (2012) ont par exemple rapporté un effet de

l'âge pour le translationnel, mais pas pour le pattern radial. Dans notre étude, nous n'avions que deux participants jeunes (un patient de 26 ans et son contrôle apparié en âge et genre), et il est donc difficile de conclure clairement ce point. Néanmoins, cette hypothèse de l'effet de l'âge sur la perception des trois patterns du flux optique sera explorée par des mesures psychophysiques sur une large population dans le chapitre suivant.

Un autre résultat important de cette étude concerne la comparaison des seuils de cohérence mesurés chez les contrôles en l'absence de scotome avec les seuils mesurés en présence d'un scotome défini à partir des mesures cliniques de leur patient apparié. Si les seuils obtenus étaient similaires dans les deux conditions de vision, il était néanmoins important d'utiliser des scotomes artificiels dans notre tâche car des études précédentes ont démontré que la vision centrale pouvait contribuer au traitement du flux optique (Habak et al., 2002), et parce que nous souhaitons rendre les entrées visuelles reçues par chaque patient et son contrôle apparié aussi comparables que possibles. Il apparaît que dans notre tâche et dans nos conditions expérimentales, la vision périphérique seule suffisait à la réaliser, ce qui est cohérent à la fois avec les précédentes études qui avaient montré, contrairement à celle de Habak et al. (2002), que la vision périphérique traitait principalement le mouvement (Brandt et al., 1973 ; McManus et al., 2017), et avec l'idée que le flux optique est traité dans des aires visuelles de haut niveau dont les neurones ont de gros champs récepteurs (Cardin & Smith, 2010 ; Cottureau et al., 2017).

Dans notre étude, les participants avaient pour consigne de fixer une croix statique tout au long de l'expérience et ne pas bouger la tête. Cette instruction nous a permis de contrôler leurs projections rétiniennes, et notamment de s'assurer que ces entrées visuelles étaient les plus similaires possibles entre chaque patient et son contrôle apparié en âge et en genre. Cependant, pendant la locomotion, les yeux et la tête peuvent bouger librement, ce qui complexifie grandement les projections rétiniennes et les patterns de flux optique que doit traiter et interpréter le cerveau. Si la plupart des études s'intéressant au traitement du flux optique utilisent, comme la nôtre, des stimuli simplifiés afin de contrôler un maximum de variables, il serait pertinent d'en mener dans des conditions plus réalistes. C'est ce que Matthis et al. (2022) ont fait dans une récente étude. Dans celle-ci, les participants devaient marcher dans un environnement naturel (sur un chemin de randonnée) tout en portant un oculomètre binoculaire. Les données récoltées ont permis de simuler le flux rétinien en intégrant les mouvements des yeux et du corps. Durant la locomotion sur ce terrain complexe, les auteurs ont ainsi pu montrer que les stratégies oculomotrices des participants leur permettaient de stabiliser les projections rétiniennes. Il serait intéressant que de futures études testent si de tels

mécanismes existent toujours chez des populations âgées et cliniques, et notamment chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire.

Pour conclure, les résultats de cette première étude suggèrent que, malgré leur faible acuité visuelle et la perte de leur vision centrale, les patients atteints de dégénérescence maculaire sont toujours capables de percevoir la direction de stimuli de flux optique.

# CHAPITRE 3 : Vieillesse saine et traitement du flux optique

Ce chapitre a donné lieu à un article actuellement en révision dans le journal Scientific Reports (Annexe 2) :

Guénot, J., Trotter, Y., Delaval, A., Baurès, R., Soler, V., & Cottureau, B. R. (In review). Processing of translational, radial and rotational optic flow in older adults.

**INTRODUCTION** - Le vieillissement impacte un large éventail de fonctions visuelles. Malgré les nombreuses études que nous avons vues en introduction, nous ne comprenons toujours pas bien comment le traitement du mouvement, et plus spécifiquement du flux optique évolue avec l'âge. Dans le contexte de cette thèse, cette question a son importance puisque les patients atteints de dégénérescence maculaire sont souvent âgés (DMLA), mais pas systématiquement (maladie de Stargardt). Après avoir évalué la perception du flux optique chez cette population clinique, nous l'avons donc évaluée chez des personnes jeunes et âgées à la vision saine.

**MÉTHODOLOGIE** - La tâche psychophysique précédemment développée a été utilisée pour mesurer des seuils de cohérence de mouvement chez un groupe de 42 personnes jeunes (18 - 30 ans) et 42 personnes âgées (70 - 90 ans). Les stimuli étaient soit présentés plein champ, soit en vision périphérique (un scotome masquant les 20° centraux du champ visuel). Une vitesse moyenne de 7°/s a été utilisée chez les 84 participants, ainsi qu'une vitesse supplémentaire de 14°/s chez un sous-groupe de 46 participants afin de déterminer l'impact de cette variable chez nos participants jeunes et âgés.

**RÉSULTATS** - Les seuils mesurés chez les participants âgés étaient similaires à ceux des participants jeunes pour le pattern translationnel, les seuils pour le pattern radial étaient plus élevés chez les âgés à la vitesse la plus lente, et les seuils pour le pattern rotationnel étaient plus bas chez les âgés. Ces résultats soutiennent l'idée que le vieillissement n'entraîne pas un déclin général de la perception visuelle, mais affecte différemment le traitement des différentes composantes du flux optique.

# 1. Introduction

Comme nous l'avons déjà mentionné plusieurs fois au cours de cette thèse, la population mondiale vieillit et il devient donc de plus en plus nécessaire de comprendre les conséquences de vieillissement pathologique, tel que nous avons tenté de la faire au cours du chapitre précédent avec des patients souffrant de dégénérescence maculaire, mais aussi du vieillissement sain, ce qui sera l'objet de ce nouveau chapitre. De nombreuses équipes de recherche ont étudié les effets de l'âge sur la perception du mouvement en général (voir par exemple Billino & Pilz, 2019 pour une revue de littérature sur ce sujet). Les travaux qui nous intéressent ici sont ceux portant spécifiquement sur le flux optique, essentiel par exemple pour le *heading* (Warren et al., 1988 ; Van Den Berg, 1992), en particulier chez les personnes âgées qui s'appuient principalement sur leur vision durant la navigation (Chapman & Hollands, 2006 ; Anderson et al., 1998 ; Bugnariu & Fung, 2007).

Parmi les trois patterns du flux optique (translationnel, radial et rotationnel), c'est la composante translationnelle qui, comme nous l'avons vu, a été largement la plus étudiée, notamment à travers des tâches de discrimination de mouvement (discrimination entre un mouvement vers la droite ou vers la gauche) basées sur des kinématogrammes de points aléatoires (RDKs). La plupart de ces études ont montré que la perception du pattern translationnel est globalement détériorée avec l'âge, surtout après 70 ans (Arena et al., 2013 ; Bennett et al., 2007 ; Bogfjellmo et al., 2013). Cependant, différents paramètres visuels peuvent moduler ce déficit (voir Billino & Pilz, 2019 pour une revue) tels que le contraste et la luminance des points (Allen et al., 2010), la taille des stimuli (Hutchinson et al., 2014) ou la vitesse, avec des déficits généralement plus prononcés pour des vitesses lentes (moins de 2°/s, Snowden & Kavanagh, 2006).

Les conséquences du vieillissement sur les patterns rotationnels et radiaux ont été bien moins explorées dans la littérature, et les résultats rapportés sont plus hétérogènes que pour le pattern translationnel. Billino et al. (2008) ont par exemple montré que la perception du *heading* à partir du flux optique radial restait stable en vieillissant, tout comme Atchley et Andersen (1998). A l'inverse, Warren et al. (1989) ont trouvé dans leur étude une augmentation des seuils de détection du *heading*. Lich et Bremmer (2014), en utilisant un set-up de réalité virtuelle, ont également montré que les personnes âgées faisaient plus d'erreurs lors d'une tâche de jugements du *heading*. D'autres études vont également dans le sens d'une détérioration de la perception du *heading* à partir de flux radial (Falkenberg & Bex, 2007 ; Mapstone et al., 2008 ; Kavcic et al., 2011), avec des effets parfois limités (O'Brien, 2001 ; Mapstone et al., 2006).

Pour le pattern rotationnel, les effets de l'âge sur son traitement n'ont été explorés que dans une seule étude à laquelle un faible nombre de sujets (dix participants jeunes et dix âgés) a participé et qui utilisait des stimuli de mouvement global plutôt que du réel flux optique (sans gradient de vitesse, Allen et al., 2010). Elle rapporte que les seuils de discrimination chez les personnes âgées étaient plus élevés que chez les jeunes pour le pattern rotationnel (ainsi que pour les deux autres composantes du flux optique), mais principalement lorsque le contraste des stimuli étaient faibles.

Les effets du vieillissement sur le traitement des trois composantes du flux optique ne sont donc à ce jour pas entièrement compris, et n'ont de plus jamais réellement été testés en même temps sur une même population. L'objectif principal de cette étude était donc d'avancer sur cette compréhension en estimant des seuils de cohérence du mouvement pour les trois composantes chez deux larges groupes de participants (84 sujets au total) en utilisant des kinématogrammes de points aléatoires projetés sur un écran incurvé et couvrant une large portion du champ visuel, afin de reproduire les patterns de flux optique se projetant sur la rétine durant la navigation. Le protocole utilisé était très proche et complémentaire à celui de l'étude présentée dans le Chapitre 2 de cette thèse, et reposé sur une procédure adaptative bayésienne robuste.

Également, puisqu'il a été reporté dans une étude que les performances de discrimination de mouvement chez les personnes âgées étaient spécifiquement amoindries en vision centrale (Wojciechowski et al., 1995), un second objectif était de caractériser ce traitement quand seule la vision périphérique était stimulée. Les mêmes mesures ont donc été effectuées dans une condition où la vision centrale des participants était masquée par un scotome artificiel simulant la vision d'un patient atteint de dégénérescence maculaire. Aucun effet de la perte de la vision centrale n'avait été trouvé dans l'étude précédente (Chapitre 2), mais le nombre de participants y était limité. Le but était donc ici de vérifier si un effet faible de l'absence de vision centrale pouvait exister et n'être visible qu'avec un grand nombre de participants. Les temps de réaction des participants ont également été systématiquement enregistrés afin de comprendre si, indépendamment d'un ralentissement psychomoteur lié à l'âge, le temps de réaction des participants était différent selon les patterns du flux optique traités et les conditions de vision (avec ou sans scotome).

L'ensemble de ces mesures a également été reproduit à une vitesse supérieure (14°/s contre 7°/s en moyenne) puisque cette variable semble être celle qui module le plus les résultats obtenus chez les participants âgés dans les nombreuses études présentées dans cette introduction et dans le Chapitre 1 de cette thèse. Pour finir, les différences liées au genre ont



aussi été prises en considération durant l'analyse des résultats. Différentes études ont montré que les effets de l'âge sur le traitement du mouvement seraient plus prononcés chez les femmes que chez les hommes (Hutchinson et al., 2012 ; Billino & Pilz, 2019).

## **2. Méthodes**

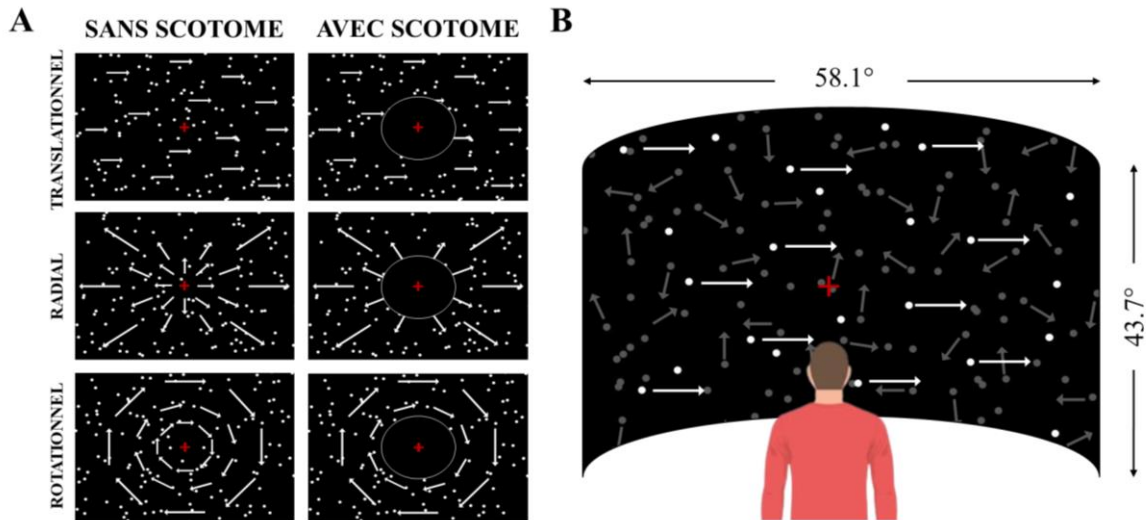
### **2.1 Participants**

Quatre-deux participants âgés de 70 à 90 (18 femmes, d'un âge moyen de  $73.52 \pm 4.24$ ) et quatre-deux jeunes participants de 18 à 30 ans (25 femmes, d'un âge moyen de  $23.88 \pm 3.01$ ) ont été inclus dans cette étude. Aucun de ces participants n'avaient de maladie visuelle connue ni de trouble neurologique. Tous avaient une acuité visuelle corrigée supérieure à 7/10 sur au moins un œil. Leur acuité visuelle a été mesurée en monoculaire pour chaque œil en utilisant le test des lettres de Sloan du Freiburg Visual Test (voir la partie sur les examens du chapitre précédent pour plus de détails). Les participants ont été recrutés par le biais de journaux locaux et ont tous donné leur consentement éclairé avant de participer à l'étude. La recherche a été conduite en Centre de Recherche Cerveau et Cognition, et le protocole expérimental utilisé a été validé par un Comité de Protection des Personnes (protocole 2020-A02441-38).

### **2.2 Stimuli de flux optique**

Les stimuli utilisés dans cette nouvelle étude étaient similaires à ceux créés pour l'expérience présentée dans le Chapitre 2 (voir Figure 34). Pour rappel, ils consistent en des patterns de flux optique translationnels, radiaux et rotationnels définis par des kinémogrammes de points aléatoires générés sous Matlab et composés de points blancs de  $0.2^\circ$  de diamètre bougeant sur un fond noir avec un contraste maximal. La densité moyenne des points était de 0.3945 points degré d'angle visuel. La durée de vie maximale de chaque point était de 200 ms pendant lesquelles ils se déplaçaient à vitesse constante en ligne droite. Les points étaient repositionnés aléatoirement sur l'écran à la fin de leur durée de vie où lorsqu'ils atteignaient le bord de l'écran. Afin d'éviter un clignement de tous les points simultanément, un âge de départ aléatoire était attribué à chaque point au début de chaque stimulus. Les stimuli étaient ainsi construits de façon à égaliser autant que possible tous ces paramètres pendant l'intégralité de l'expérience. La vitesse moyenne de chaque mouvement était de  $7^\circ/s$ . Pour les patterns radiaux et rotationnels, un gradient de vitesse permettait de calculer la vitesse de chaque point en fonction de son excentricité. Le point d'expansion de ces deux patterns correspondait au centre de l'écran. La taille des points, leur densité et leur vitesse

étant égalisées entre tous les mouvements, la seule différence étant le mouvement global formé par ces nuages de points. Ces stimuli étaient projetés sur un écran convexe de  $58.1^\circ \times 43.7^\circ$ . La description plus complète de ces stimuli est présentée dans le Chapitre 2.



**Figure 34. Stimuli et conditions expérimentales.** (A) Les trois composantes du flux optique (translationnelle, radiale et rotationnelle) ont été définies à partir de RDKs. Deux conditions de vision ont été utilisées : sans scotome (plein champ, colonne de gauche) et avec un scotome artificiel de  $10^\circ$  de rayon (colonne de droite). Le scotome est entouré en blanc seulement pour l'illustrer. (B) Les RDKs étaient projetés sur un large écran convexe à une distance de 180 cm. Les participants devaient fixer la croix centrale et reporter la direction du mouvement perçue. La cohérence du mouvement était manipulée et le seuil estimé correspondait à 80 % de détections correctes. Un essai pour le pattern translationnel avec une cohérence de 20 % est illustré ici. Les points gris représentent le bruit et les blancs le signal (tous les points étaient blancs pendant l'expérience).

Contrairement à l'étude présentée dans le Chapitre 2, nous avons voulu ici prendre en compte l'effet de la vitesse sur nos résultats. Ainsi, ces stimuli ont aussi été générés en utilisant une vitesse moyenne des points de  $14^\circ/s$  et ont été utilisés pour mesurer les performances d'un sous-groupe de participants avec cette vitesse plus élevée que la vitesse principale de notre tâche.

### 2.3 Procédure et design expérimental

Le setup expérimental était également similaire à celui utilisé lors de la première expérience. Les participants étaient assis sur une chaise placée à 180 cm de l'écran, avec les yeux à hauteur du centre de l'écran. La tête reposait sur une mentonnière et il était demandé au participant de bouger le moins possible durant les enregistrements. La tâche était effectuée en monoculaire sur le meilleur œil (ou l'œil directeur en cas d'acuité équivalente dans les deux

yeux) et l'autre était masqué. Tous les participants devaient fixer une croix placée au centre de l'écran durant l'intégralité de la tâche. La stabilité de leur fixation oculaire était enregistrée par un oculomètre placé 35 cm devant eux.

Une tâche à deux choix forcés a cette fois encore été utilisée pour mesurer les seuils de discrimination de direction des trois patterns de flux optique. Les stimuli étaient présentés par blocs de 64 essais permettant de mesurer un seuil. La présentation des stimuli durait 200 ms puis les participants avaient deux secondes pour reporter la direction perçue du mouvement (voir le Chapitre précédent pour plus de détails). Il leur était demandé de répondre le plus rapidement possible tout en maximisant leurs performances, une réponse correcte étant préférable à une réponse trop rapide. Passé le délai de deux secondes, l'essai était considéré incorrect. Un feedback audio permettait aux participants de savoir si leur réponse était correcte après chaque essai.

Pendant chacun des blocs, la cohérence du mouvement était manipulée, c'est-à-dire le pourcentage de points bougeant dans la même direction versus le pourcentage de points se déplaçant dans des directions aléatoires. Le seuil final était mesuré en utilisant une procédure adaptative bayésienne (QUEST, cette méthode est également présentée en détails dans la section 2.5 du Chapitre 2) et correspondait à 80 % de détections correctes. Pour chaque pattern de flux optique, le premier bloc était considéré comme un entraînement et était écarté des analyses futures. Pour les deux groupes de participants, des seuils de cohérence ont été mesurés pour chaque pattern de flux optique dans deux conditions de vision, sans scotome (vision plein champ) ou avec un scotome artificiel de  $10^\circ$  de rayon placé au centre de l'écran et masquant ainsi la portion centrale du champ visuel (vision périphérique uniquement), dans le but d'évaluer la contribution de celle-ci dans notre tâche. Pour chaque pattern et chaque condition de vision, trois seuils de cohérence ont été mesurés.

Des données supplémentaires ont également été enregistrées chez un sous-groupe de participants (23 âgés et 23 jeunes) avec une vitesse moyenne de  $14^\circ/s$ . Dans ces cas, et comme précédemment, trois blocs pour chaque pattern de flux optique et pour les deux conditions de vision ont été enregistrés avec cette nouvelle vitesse plus élevée. L'ensemble des blocs était randomisé afin de minimiser les effets d'apprentissage et l'intégralité des mesures étaient réalisées en deux sessions d'une heure à une heure et demie selon le nombre de vitesses à tester.

## 2.4 Analyses statistiques

Chaque participant a réalisé trois blocs de mesures pour chaque pattern de flux optique (translationnel, radial et rotationnel) dans les deux conditions de vision (plein champ sans scotome ou vision périphérique avec un scotome artificiel masquant la vision centrale). Ces trois seuils de cohérence ont systématiquement été moyennés et les analyses statistiques présentées dans la partie suivante ont été faites à partir de cette moyenne.

Les résultats ont été découpés en trois parties. La première (section 3.1) consiste à évaluer les effets de l'âge sur le traitement des différentes composantes du flux optique au travers de deux ANOVAs multi-factorielles (l'une portant sur les seuils de discrimination de mouvement, l'autre sur les temps de réaction) effectuées sur les données récoltées pour les conditions avec une vitesse moyenne de 7°/s chez tous les participants (42 jeunes et 42 âgés). Les facteurs d'intérêts étaient : le groupe d'âge (jeunes ou âgés), le pattern de flux optique (translationnel, radial et rotationnel), la condition de vision (plein ou champ ou vision périphérique avec un scotome artificiel central), et le genre (homme ou femme).

La seconde partie des résultats (section 3.2) porte sur les effets de la vitesse sur le traitement des composantes du flux optique. Deux nouvelles ANOVAs multifactorielles ont été réalisées (une pour les seuils de cohérence et l'autre pour les temps de réaction) avec les données collectées chez le sous-groupe de participants (23 jeunes et 23 âgés) pour qui les deux vitesses ont été testées. Aux facteurs d'intérêts précédemment mentionnés venaient s'ajouter dans ce cas la vitesse (7°/s et 14°/s).

Pour finir, dans la troisième partie (section 3.3) des analyses supplémentaires ont été faites afin de contrôler d'éventuels biais dans les mesures. Sont notamment pris en compte la stabilité de la fixation oculaire des participants chez les deux groupes de participants ainsi que la proportion des réponses correctes pour chaque direction des mouvements afin de vérifier si les réponses comportementales n'étaient pas biaisées envers une direction (par exemple vers la droite ou vers la gauche pour le pattern translationnel).

Les distributions des données n'étant pas normalement distribuées (notamment les seuils de discrimination de mouvement qui sont généralement non gaussiens et biaisés vers la droite), toutes les données ont été normalisée par une transformation log10 avant analyse (Hamasha et al., 2022). De plus, lorsque le test de sphéricité de Mauchly était statistiquement significatif, la correction de Greenhouse-Geisser était appliquée (Greenhouse & Geisser, 1959). Les résultats significatifs des ANOVAs ont été exploré avec des t-test et des t-tests pairés post-hocs. Afin de faciliter la comparaison avec l'étude précédente ainsi qu'avec le reste de la

littérature scientifique, la moyenne et la déviation standard reportées dans le texte et montrées sur les figures correspondent au seuil de cohérence exprimé en pourcentage (avant la transformation logarithmique).

### **3. Résultats**

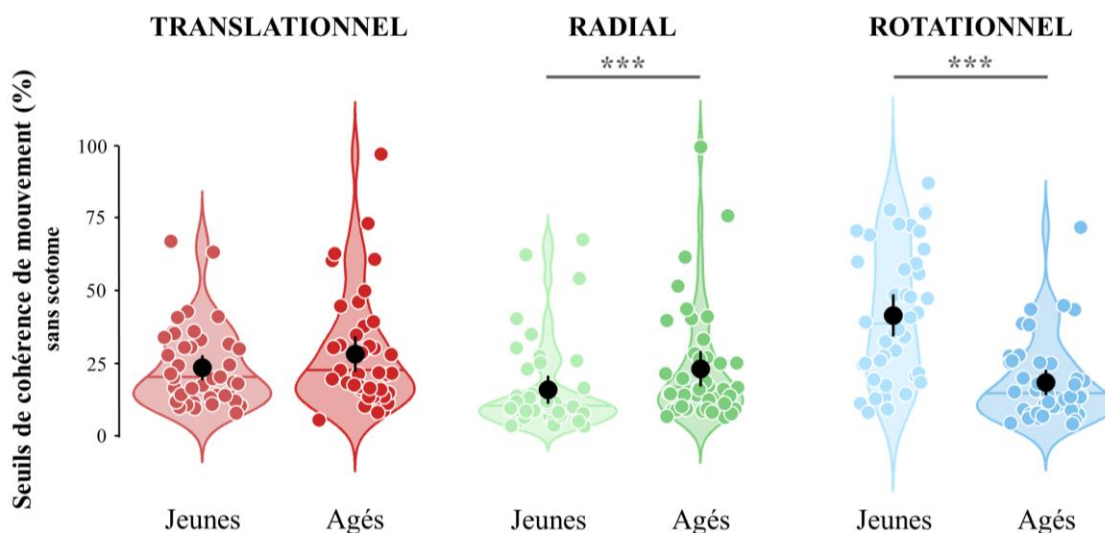
#### **3.1 Effet de l'âge sur le traitement des composantes du flux optique**

Le but principal de cette étude était d'évaluer l'impact de l'âge sur la perception du flux optique. Comme pour l'étude menée avec des patients souffrant de dégénérescence maculaire présentée dans le chapitre précédent, des seuils psychophysiques ont été mesurés pour les trois composantes du flux optique (translationnel, radial et rotationnel) chez des participants jeunes (18 à 30 ans) et âgés (70 à 90 ans).

##### **3.1.1 Effets de l'âge sur les seuils de cohérence du mouvement**

Afin d'analyser les données, une ANOVA avec le groupe (jeune ou âgé) et le genre (homme ou femme) comme facteurs inter-sujets et le pattern de flux optique (translationnel, radial ou rotationnel) et la condition de vision (présence ou absence de scotome) comme facteurs intra-sujets a été conduite. Les résultats mettent en évidence un effet significatif du pattern de flux optique,  $F(2, 160) = 24.58$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 0.237$ . Des t-tests post-hoc (avec un ajustement de Welch pour les inégalités de variance) corrigés pour les comparaisons multiples (avec la méthode de Bonferroni) montrent que les seuils étaient significativement plus bas pour le pattern radial ( $19.3 \pm 15.6$  % en moyenne) que pour les patterns rotationnel ( $29.9 \pm 21.6$  %,  $p < 0.001$ ,  $d = 0.584$ ) et translationnel ( $25.9 \pm 16.3$  %,  $p < 0.001$ ,  $d = 0.581$ ), et qu'aucune différence n'existait entre les deux derniers patterns ( $p = 1.0$ ,  $d = 0.075$ ). L'ANOVA n'a montré aucun effet du groupe seul ( $F(1, 80) = 0.19$ ,  $p = 0.662$ ,  $\eta_p^2 = 0.002$ ), mais l'interaction entre le groupe et le pattern du flux optique était significative,  $F(2, 160) = 45.85$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 0.364$ . Des tests post-hoc ont cette fois indiqué que les seuils de cohérence étaient significativement plus bas pour le groupe jeune pour le pattern radial (moyennes pour le pattern radial : groupe jeune =  $15.7 \pm 13.0$  %, groupe âgé =  $22.9 \pm 17.2$  %,  $t(163.98) = 4.14$ ,  $p < 0.001$ ,  $d = 0.638$ ) mais plus bas pour les âgés pour le pattern rotationnel (moyennes pour le pattern rotationnel : groupe jeune =  $40.8 \pm 22.9$  %, groupe âgé =  $19.1 \pm 13.2$  %,  $t(16.73) = 7.70$ ,  $p < 0.001$ ,  $d = 1.188$ , voir Figure 35). Les seuils obtenus pour le pattern translationnel n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (moyennes pour le pattern translationnel : groupe jeune =  $23.9 \pm 14.2$  %, groupe âgé =  $27.8 \pm 18.1$  %,  $t(165) = 1.44$ ,  $p = 0.151$ ,  $d = 0.223$ ).

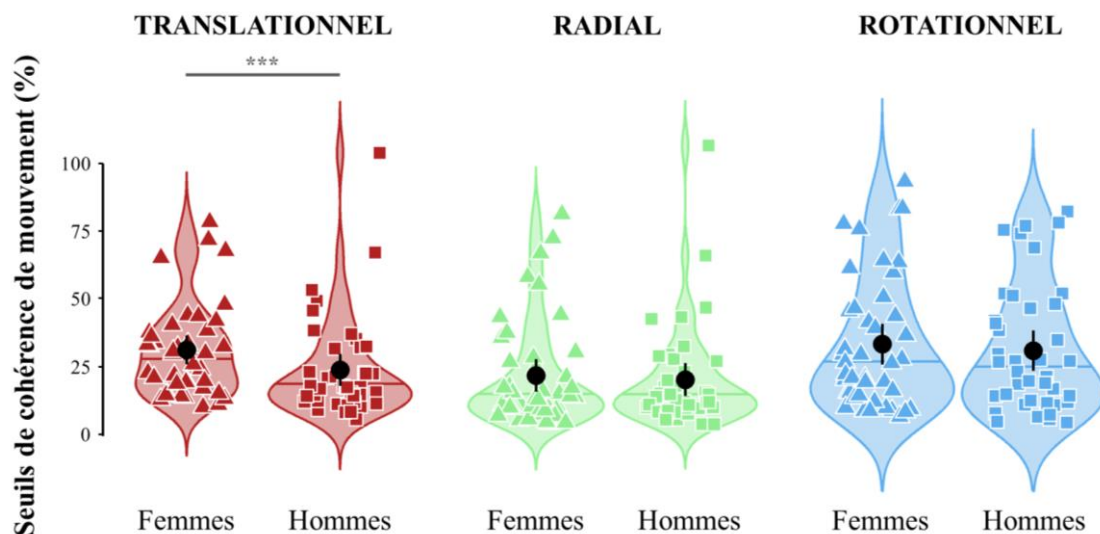
Des t-tests pairés post-hoc ont aussi permis de montrer que les participants jeunes avaient des seuils plus élevés pour le pattern rotationnel que pour le pattern translationnel ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.807$ ) et que pour le pattern radial ( $p < 0.001$ ,  $d = 1.496$ ), et plus élevés pour le pattern translationnel que pour le pattern radial ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.808$ ). Chez les participants âgés, les seuils étaient plus élevés pour le pattern translationnel que radial ( $p = 0.007$ ,  $d = 0.369$ ) et rotationnel ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.649$ ), mais aucune différence entre les pattern radial et rotationnel n'est apparue ( $p = 0.084$ ,  $d = 0.274$ ).



**Figure 35. Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les participants jeunes et âgés.** Les données sont en rouge pour le pattern translationnel, en vert pour le radial et en bleu pour le rotationnel. Les couleurs les plus claires représentent les participants âgés et les plus foncées les participants jeunes. Les points noirs correspondent aux moyennes des groupes et les barres d'erreur à l'intervalle de confiance à 95 %. Les lignes horizontales donnent les médianes des groupes. Les cercles fournissent les données individuelles des distributions. (\*\*\*,  $p < 0.001$ ).

De plus, aucun effet du genre seul n'a été trouvé, ( $F(1, 80) = 2.21$ ,  $p = 0.141$ ,  $\eta_p^2 = 0.030$ ), mais l'interaction entre le genre et le pattern du flux optique était significative, ( $F(2,160) = 3.46$ ,  $p = 0.034$ ,  $\eta_p^2 = 0.031$ ) (voir Figure 36). Des t-tests post-hoc permettent de montrer que les femmes avaient des seuils plus élevés que les hommes pour le pattern translationnel exclusivement (moyenne des femmes =  $29.1 \pm 15.8$  %, moyennes des hommes =  $22.4 \pm 16.3$  %,  $t(81.92) = 3.27$ ,  $p = 0.002$ ,  $d = 0.696$ ), sans différence pour le pattern rotationnel (moyenne des femmes =  $31.6 \pm 22.4$  %, moyenne des hommes =  $28.2 \pm 20.7$  %,  $p = 0.345$ ,  $d = 0.201$ ) ou radial (moyenne des femmes =  $19.7 \pm 15.5$  %, moyenne des hommes =  $18.9 \pm 15.7$  %,  $p = 0.332$ ,  $d = 0.210$ ) entre les deux groupes. Par ailleurs, des t-tests pairés indiquent que les

femmes avaient des seuils significativement plus bas pour le pattern radial que pour les patterns rotationnel ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.674$ ) et translationnel ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.808$ ). Aucune différence n'a été trouvée entre les patterns rotationnel et translationnel chez les femmes ( $p = 1.0$ ,  $d = 0.057$ ). Chez les hommes, des résultats similaires émergent, avec des seuils plus bas pour le pattern radial que pour les patterns rotationnel ( $p = 0.002$ ,  $d = 0.492$ ) ou translationnel ( $p = 0.019$ ,  $d = 0.342$ ), et sans aucune différence entre les composantes rotationnelle et translationnelle ( $p = 0.448$ ,  $d = 0.200$ ). Également, aucune interaction significative entre le genre et le groupe ou la condition de vision (avec ou sans scotome) n'a été mise en évidence ( $p > 0.05$ ). Pour rappel, la variable du genre a été prise en considération puisqu'il a été montré à plusieurs reprises que les femmes âgées avaient des seuils de cohérence plus élevés que les hommes âgés (Gilmore et al., 1992 ; Atchley et Andersen, 1998).



**Figure 36. Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les hommes et chez les femmes.** Les triangles correspondent aux données individuelles des femmes et les carrés aux données des hommes. (\*\*,  $p < 0.001$ ). Voir Figure 35 pour plus de détails.

Un autre résultat important est la présence d'un effet significatif de la condition de vision,  $F(1,80) = 7.85$ ,  $p = 0.006$ ,  $\eta_p^2 = 0.079$  (moyenne sans scotome =  $24.9 \pm 19.6$  %, moyenne avec scotome =  $25.1 \pm 17.4$  %). En revanche, aucune interaction significative entre cette variable et le pattern ou le groupe n'est apparue (respectivement  $F(2, 160) = 0.59$ ,  $p = 0.558$ ,  $\eta_p^2 = 0.007$  et  $F(1, 80) = 0.91$ ,  $p = 0.344$ ,  $\eta_p^2 = 0.012$ ). Par conséquent, même si la présence d'un scotome augmente légèrement les seuils de cohérence chez tous les participants, les résultats obtenus dans les deux conditions de vision lorsque l'on compare les performances des deux groupes sont similaires. Notamment, que l'on s'intéresse aux données avec ou sans

scotome séparément, le résultat principal qui en ressort dans les deux cas est la présence de seuils de cohérence plus élevés pour le pattern radial chez les âgés, et plus élevés chez les jeunes pour le pattern rotationnel.

### 3.1.2 Effets de l'âge sur les temps de réaction

La distribution des temps de réaction des participants au sein des deux groupes a ensuite été examinée afin de déterminer si, au-delà d'un ralentissement psychomoteur attendu chez les personnes âgées, les différentes variables de l'étude pouvaient moduler leur temps de réponse. Avant de commencer les expériences, il était systématiquement précisé au participant que son temps de réaction était pris en compte et qu'il devait ainsi répondre le plus rapidement possible, tout en privilégiant cependant l'exactitude de la réponse donnée, qui était la plus importante.

Afin d'analyser ces nouvelles données, une nouvelle ANOVA a été conduite avec le groupe et le genre comme facteurs inter-sujets et le pattern de flux optique et la condition de vision comme facteurs intra-sujets. Cette ANOVA a montré un effet significatif du groupe,  $F(1, 65) = 1.62, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.204$ . Les temps de réaction étaient en moyenne 97 ms plus longs chez les participants âgés (moyenne des âgés =  $575 \pm 129$  ms et moyenne des jeunes =  $478 \pm 93$  ms,  $d = 0.857$ ). Un effet du pattern de flux optique était également présent,  $F(2, 130) = 5.72, p = 0.006, \eta_p^2 = 0.092$ . Des t-tests post-hoc (avec ajustement de Welch), toujours corrigés pour les comparaisons multiples (avec la méthode de Bonferroni), ont montré que les temps de réaction étaient en moyenne plus courts pour le pattern translationnel (moyenne =  $514 \pm 119$  ms) que pour le pattern radial (moyenne =  $540 \pm 130$  ms,  $p < 0.001, d = 0.205$ ). Aucune différence entre les patterns translationnel et rotationnel (moyenne pour le pattern rotationnel =  $526 \pm 118$  ms,  $p = 0.257, d = 0.109$ ) ou radial et rotationnel ( $p = 0.501, d = 0.099$ ) n'a été trouvée. L'ANOVA a également montré un effet significatif de l'interaction entre le groupe et le pattern de flux optique (Figure 37),  $F(2, 130) = 1.07, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.133$ . Des t-tests post-hoc indiquent que les jeunes participants avaient des temps de réaction plus courts pour les pattern translationnel (moyennes pour le pattern translationnel =  $454 \pm 87$  ms chez les jeunes et  $573 \pm 117$  ms pour les âgés,  $t(135.48) = 6.73, p < 0.001, d = 1.144$ ), radial (moyennes pour le pattern radial =  $481 \pm 78$  ms chez les jeunes et  $596 \pm 145$  ms pour les âgés,  $t(123.11) = 5.67, p < 0.001, d = 0.960$ ) et rotationnel (moyennes pour le pattern rotationnel =  $497 \pm 109$  ms chez les jeunes et  $555 \pm 121$  ms pour les âgés,  $t(135.44) = 3.00, p = 0.003, d = 0.511$ ) que les participants âgés. Des t-tests pairés complémentaires ont aussi permis de montrer que les participants jeunes avaient des temps de réaction plus courts le pattern translationnel que pour le radial ( $p < 0.001, d = 0.335$ ) ou le rotationnel ( $p < 0.001, d = 0.396$ ), et similaires pour les



patterns radial et rotationnel ( $p = 0.380$ ,  $d = 0.105$ ). Les participants les plus âgés répondaient significativement plus vite quand ils devaient discriminer la direction du pattern rotationnel par rapport au radial ( $p = 0.005$ ,  $d = 0.288$ ), et étaient aussi rapides pour les patterns radial et translationnel ( $p = 0.243$ ,  $d = 0.143$ ) ou rotationnel et translationnel ( $p = 0.157$ ,  $d = 0.158$ ). Pour terminer, l'ANOVA n'a pas permis de mettre en avant un effet du genre ( $F(1, 65) = 1.43$ ,  $p = 0.235$ ,  $\eta_p^2 = 0.001$ ), de la condition de vision ( $F(1, 65) = 0.25$ ,  $p = 0.617$ ,  $\eta_p^2 = 0.001$ ) ni d'aucune autre interaction ( $p > 0.05$ ).

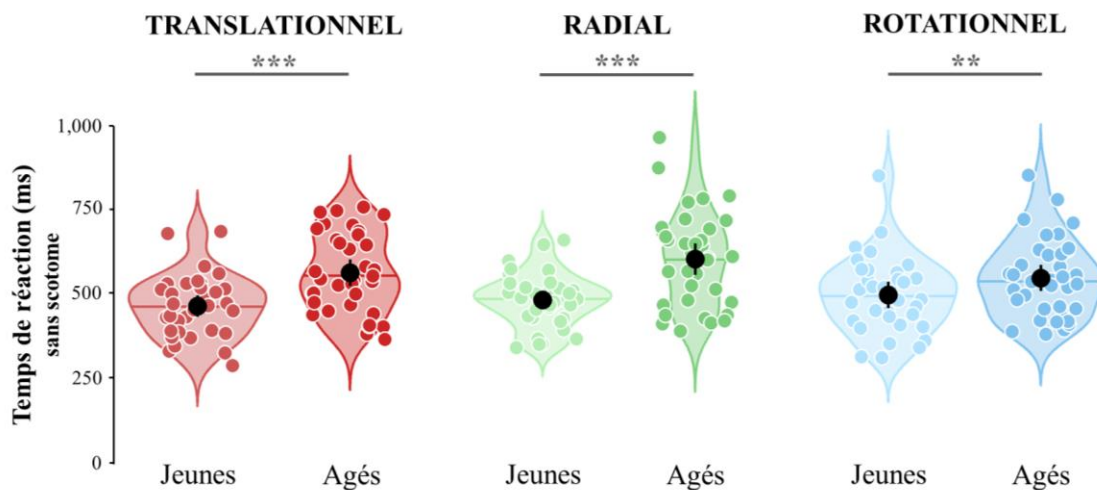


Figure 37. Distributions des temps de réaction estimés pour les trois composantes du flux optique chez les participants jeunes et âgés. (\*\*,  $p < 0.01$  ; \*\*\*,  $p < 0.001$ ). Voir Figure 35 pour plus de détails.

### 3.2 Effets de la vitesse

Dans la littérature, il a été démontré que de nombreuses variables pouvaient influencer les performances des participants âgés. La vitesse du mouvement est notamment un facteur important à prendre en compte, puisqu'une vitesse moyenne très faible ou très élevée peut significativement diminuer les performances chez cette population (Arena et al., 2012 ; Bocheva et al., 2013 ; Bogfjellmo et al., 2013 ; Genova & Bocheva, 2013 ; Norman, Ross, Hawkes, & Long, 2003). Dans notre étude, la vitesse moyenne était de  $7^\circ/s$ , ce qui est plutôt lent, et nous avons donc voulu voir si elle pouvait influencer les résultats précédemment présentés. Les seuils de cohérence de mouvement étant notamment plus faibles au sein du groupe âgé pour le pattern radial, nous avons voulu tester une vitesse plus rapide afin de déterminer si celle-ci pouvait améliorer les seuils obtenus au sein de ce groupe. Dans cette optique, un sous-groupe de participants jeunes et âgés (23 jeunes dont 16 femmes, d'un âge moyen de  $23.3 \pm 2.61$  ans, et 23 âgés dont 13 femmes, d'un âge moyen de  $73.3 \pm 4.53$  ans) ont

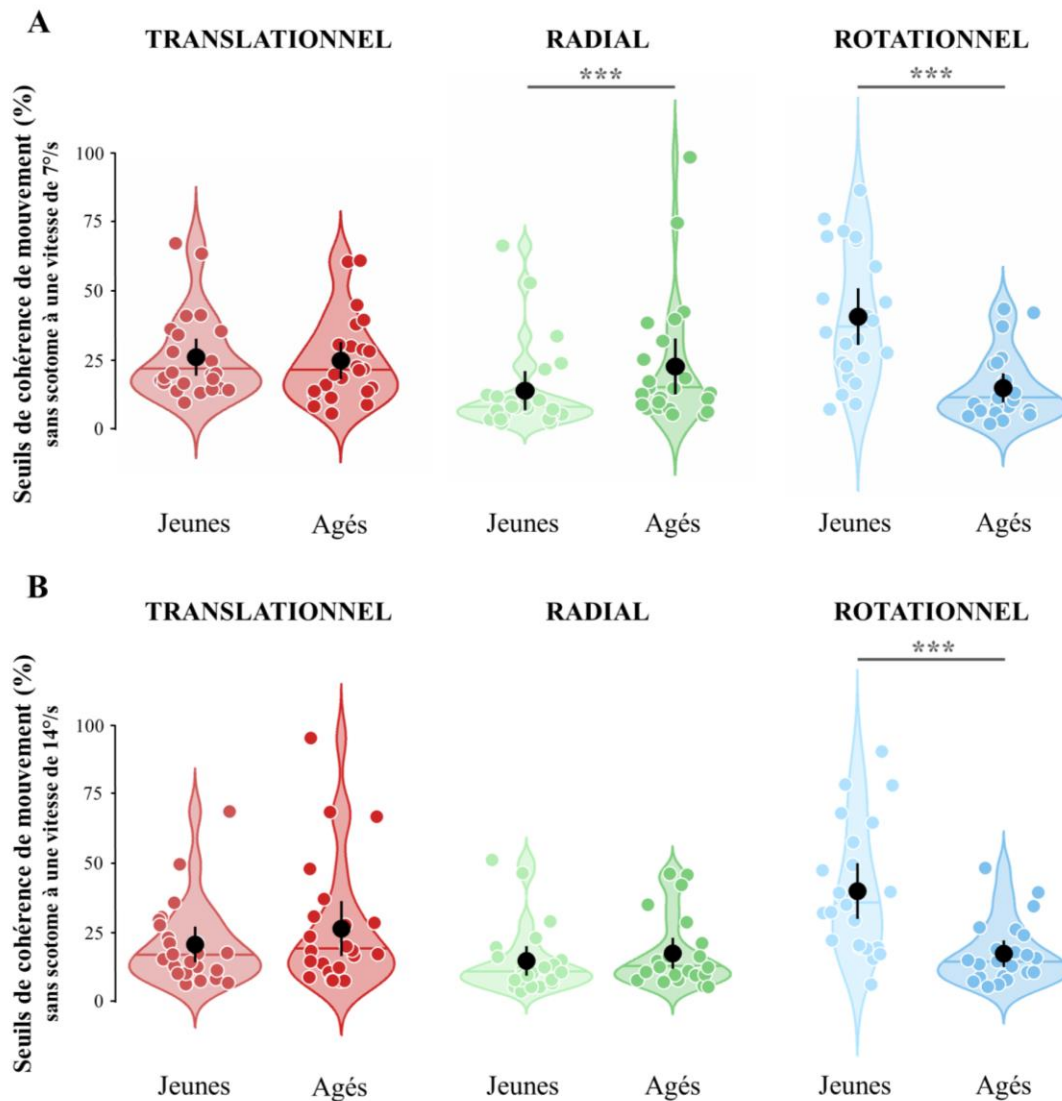
effectué des tests supplémentaires. Comme précédemment, trois seuils de cohérence de mouvement ont été mesurés pour chacun des trois patterns de flux optique, sans et avec un scotome artificiel central, cette fois-ci avec une vitesse moyenne des points de 14°/s. Ces trois seuils ont été moyennés pour chaque participant et dans chaque condition et les analyses statistiques suivantes ont été faites sur ces moyennes.

Une ANOVA avec le groupe (jeune ou âgé) et le genre (homme ou femme) comme facteurs inter-sujets, et le pattern de flux optique (translationnel, radial ou rotationnel), la condition de vision (sans ou avec scotome central) et la vitesse (7°/s ou 14°/s) comme facteurs intra-sujets a été utilisée pour analyser les données. Les résultats obtenus sont proches de ceux décrits dans la partie précédente. L'effet de la condition de vision était significative,  $F(1, 42) = 6.06$ ,  $p = 0.018$ ,  $\eta_p^2 = 0.128$ , avec des seuils globalement plus élevés lorsque la partie centrale du champ visuel était masquée (moyenne sans scotome =  $23.5 \pm 19.3$  %, moyenne avec scotome =  $24.7 \pm 18.7$  %,  $d = 0.124$ ). L'effet du pattern du flux optique est retrouvé également chez ce groupe avec les deux vitesses confondues,  $F(2, 84) = 19.57$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 0.335$ . Des analyses post-hoc révèlent qu'indépendamment du groupe, les seuils étaient plus bas pour le pattern radial (seuil moyen pour le pattern radial =  $17.9 \pm 15.4$  %,  $p = 0.001$ ,  $d = 0.705$ ) que pour les patterns rotationnel (seuil moyen pour le pattern rotationnel =  $29.7 \pm 21.5$  %,  $p = 0.001$ ,  $d = 0.705$ ) et translationnel (seuil moyen pour le pattern translationnel =  $24.8 \pm 17.7$  %,  $p < 0.01$ ,  $d = 0.588$ ), et les seuils de ces deux derniers patterns étaient similaires ( $p = 0.431$ ,  $d = 0.175$ ). De même, l'interaction entre le pattern et le groupe est à nouveau significative,  $F(2, 84) = 25.29$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 0.378$ , avec chez les âgés des seuils plus élevés pour le patterns radial (seuils moyens pour le pattern radial :  $15.3 \pm 13.7$  % chez les jeunes,  $20.5 \pm 16.5$  % chez les âgés,  $t(181.96) = 3.11$ ,  $p = 0.002$ ,  $d = 0.458$ ) et plus bas pour le pattern rotationnel que chez les jeunes (seuils moyens pour le pattern rotationnel ( $41.0 \pm 23.2$  % chez les jeunes,  $18.4 \pm 11.8$  % chez les âgés,  $t(181.99) = 8.76$ ,  $p < 0.001$ ,  $d = 1.292$ ). Les seuils mesurés étaient équivalents dans les deux groupes pour le pattern translationnel (seuils moyens pour le pattern translationnel :  $23.7 \pm 15.9$  % chez les jeunes,  $25.8 \pm 19.3$  % chez les âgés,  $t(178.97) = 0.39$ ,  $p = 0.697$ ,  $d = 0.057$ ). A l'inverse, l'interaction entre le genre et le pattern n'est pas retrouvée chez ce sous-groupe,  $F(2, 84) = 1.51$ ,  $p = 0.226$ ,  $\eta_p^2 = 0.004$ .

En outre, l'ANOVA montre un effet significatif de la vitesse,  $F(1,42) = 5.60$ ,  $p = 0.023$ ,  $\eta_p^2 = 0.164$ , avec des seuils de cohérence plus élevés pour la vitesse la plus basse (moyenne à 7°/s =  $24.9 \pm 18.3$  %, moyenne à 14°/s =  $23.3 \pm 19.6$  %,  $d = 0.156$ ). De plus, l'interaction entre la vitesse et le groupe était aussi significative,  $F(1, 42) = 3.55$ ,  $p = .033$ ,  $\eta_p^2 = 0.028$ . Des t-tests pairés post-hoc ont permis de montrer que les seuils de cohérence étaient significativement plus

bas pour la vitesse la plus élevée chez les participants âgés (moyenne à 7°/s = 22.6 ± 16.4 % et à 14°/s = 20.5 ± 17.4 %,  $p = 0.007$ ,  $d = 0.229$ ), tandis que les seuils étaient similaires pour les deux vitesses chez les jeunes participants (moyenne à 7°/s = 27.3 ± 20.7 % et à 14°/s = 26.1 ± 21.2 %,  $p = 0.053$ ,  $d = 0.095$ ). A noter cependant qu'une tendance allant dans le même sens que les résultats des âgés se dessine aussi chez les jeunes. L'interaction entre la vitesse et le pattern de flux optique était significative également,  $F(2, 84) = 3.69$ ,  $p = 0.035$ ,  $\eta_p^2 = 0.100$ . Des t-tests post-hoc indiquent notamment que, pour le pattern translationnel, les seuils mesurés étaient plus bas lorsque la vitesse était la plus élevée (moyenne à 7°/s = 26.0 ± 14.8 %, moyenne à 14°/s = 23.6 ± 20.1 %,  $p = 0.023$ ,  $d = 0.332$ ). Pour les patterns rotationnel et radial, les seuils étaient semblables aux deux vitesses (moyennes pour le pattern rotationnel : à 7°/s = 29.8 ± 21.5 %, à 14°/s = 29.7 ± 21.7 %,  $t(181.99) = 0.02$ ,  $p = 0.984$ ,  $d = 0.003$  ; moyennes pour le pattern radial : à 7°/s = 19.1 ± 16.6 %, à 14°/s = 16.6 ± 14.0 %,  $t(181.97) = 1.29$ ,  $p = 0.199$ ,  $d = 0.190$ ). Également, à 7°/s tout comme à 14°/s, les seuils de cohérence étaient plus bas pour le pattern radial que pour le pattern rotationnel ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.608$  et  $d = 0.803$ ) ou translationnel ( $p < 0.001$ ,  $d = 0.682$  et  $d = 0.513$ ), et les seuils des deux derniers patterns étaient équivalents ( $p = 1.0$ ,  $d = 0.023$  à 7°/s et  $p = 0.059$ ,  $d = 0.316$  à 14°/s).

Pour terminer, l'ANOVA a permis de montrer une interaction significative entre le groupe, le pattern de flux optique et la vitesse,  $F(2, 84) = 5,61$ ,  $p = 0.007$ ,  $\eta_p^2 = 0.096$  (voir Figure 368). L'analyse post-hoc de cette triple interaction a cette fois consisté en deux ANOVAs supplémentaires, la première en prenant en compte uniquement les performances obtenues avec la vitesse moyenne de 7°/s, et la seconde avec les données à 14°/s. La première ANOVA revenait à faire une analyse similaire à celle présentée sur le grand groupe de participants avec presque moitié moins de participants (84 sujets pour l'ANOVA précédente vs 46 pour celle-ci). Elle a ainsi permis de montrer qu'il était possible de reproduire les résultats présentés précédemment sur un sous-groupe de participants, confirmant ainsi la robustesse et la reproductibilité des données. Notamment, le résultat principal qui en ressort est la présence de seuils plus élevés chez les âgés pour le pattern radial et plus bas pour le pattern rotationnel que chez les jeunes participants.



**Figure 38. Distributions des seuils de cohérence de mouvement estimés pour les trois composantes du flux optique chez les participants jeunes et âgés avec une vitesse de 7°/s et 14°/s. (\*\*\*,  $p < 0.001$ ). Voir Figure 35 pour plus de détails.**

La seconde ANOVA, qui permettait d'isoler les données obtenues avec des mouvements d'une vitesse moyenne de 14°/s, à quant à elle montré un effet significatif du pattern de flux optique,  $F(2, 84) = 18.65$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 0.317$ , ainsi que de l'interaction entre le groupe et le pattern ( $F(2, 84) = 15.56$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p^2 = 0.281$ ). Cependant, si les analyses post-hocs ont encore une fois montré des seuils plus élevés chez les jeunes pour le pattern rotationnel ( $t(89.96) = 6.13$ ,  $p < 0.001$ ,  $d = 1.278$ ), la différence entre eux et les âgés n'était plus observée pour le pattern radial à la vitesse la plus élevée ( $t(89.65) = 0.99$ ,  $p = 0.323$ ,  $d = 0.207$ , voir Figure 38B).

Les distributions des temps de réaction chez les deux sous-groupes ont aussi été analysées en utilisant comme précédemment une ANOVA avec le groupe et le genre comme facteurs inter-sujets et le pattern de flux optique, la condition de vision et la vitesse comme facteurs intra-sujets. Les résultats obtenus étaient similaires à ceux du groupe plus large de participants, avec notamment des temps de réaction plus élevés chez pour le groupe de participants âgés. La seule différence est que dans cette nouvelle analyse, l'effet du genre était significatif,  $F(1, 41) = 4.22$ ,  $p = 0.046$ ,  $\eta_p^2 = 0.044$ , avec un temps de réaction chez les femmes supérieur à celui des hommes (moyennes :  $548 \pm 125$  ms pour les femmes et  $511 \pm 125$  ms pour les hommes,  $d = 0.322$ ).

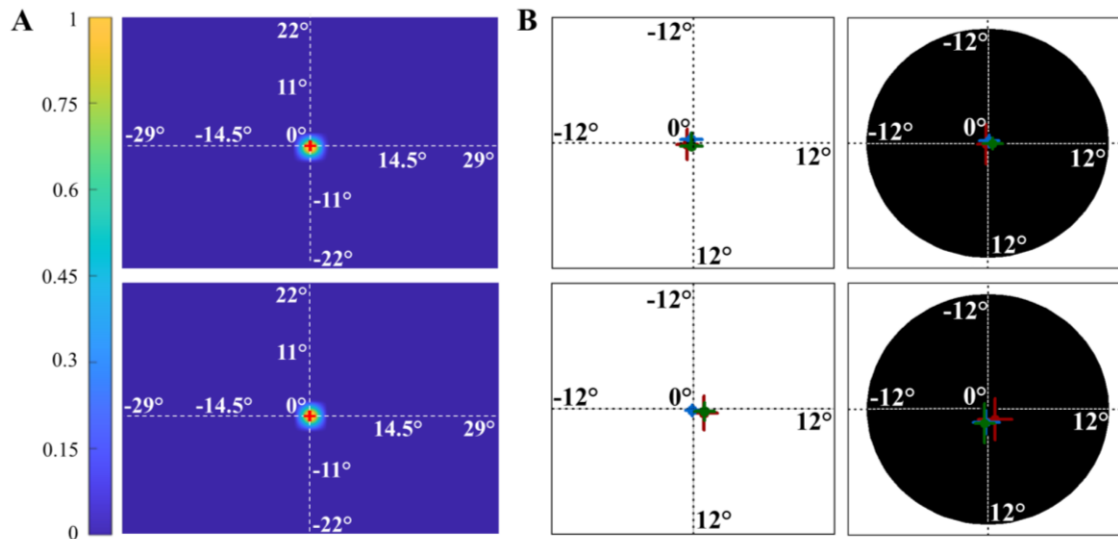
En résumé, ces résultats suggèrent que les seuils de cohérence du mouvement diminuent lorsque la vitesse augmente, en particulier chez les personnes âgées. Le traitement du pattern radial chez ces derniers pourrait ainsi être dégradé à faible vitesse de mouvement, mais s'estomperait à des vitesses plus élevées.

### **3.3 Contrôles des biais dans les mesures**

#### **3.3.1 Stabilité de la fixation oculaire**

Afin de contrôler si nos données n'étaient pas biaisées par une fixation oculaire instable, pour chaque participant, la position du regard pendant les 200 ms de présentation des stimuli a été moyennée. Les essais pendant lesquels un clignement de l'œil était détecté ont été exclus de l'analyse. Ce contrôle permet notamment de vérifier si la fixation oculaire était aussi stable quel que soit le stimulus présenté, et si certains mouvements, par exemple le pattern translationnel, n'entraînaient pas plus de saccades oculaires. Il permet aussi de contrôler la fixation lorsqu'un scotome était présent pendant la tâche et de s'assurer que les 20° de vision centrale des participants étaient toujours masqués par celui-ci. La Figure 39A présente la fixation oculaire de deux participants, un jeune et un âgé, pendant l'intégralité de la passation des expériences, toutes conditions confondues. Nous pouvons voir que chez ces deux sujets la fixation était très stable. La stabilité de fixation se retrouve également au niveau des groupes comme le montre la Figure 39B. Nous pouvons y voir les fixations oculaires moyennes durant la présentation de chaque pattern de flux optique, chez les jeunes et les âgés, avec et sans scotome. Il est à noter que la variabilité est légèrement plus importante au sein du groupe des participants âgés et la fixation moyenne un peu moins précise, mais ceci pourrait n'être dû qu'au reflet de données plus bruitées chez les personnes âgées. En effet, une bonne partie

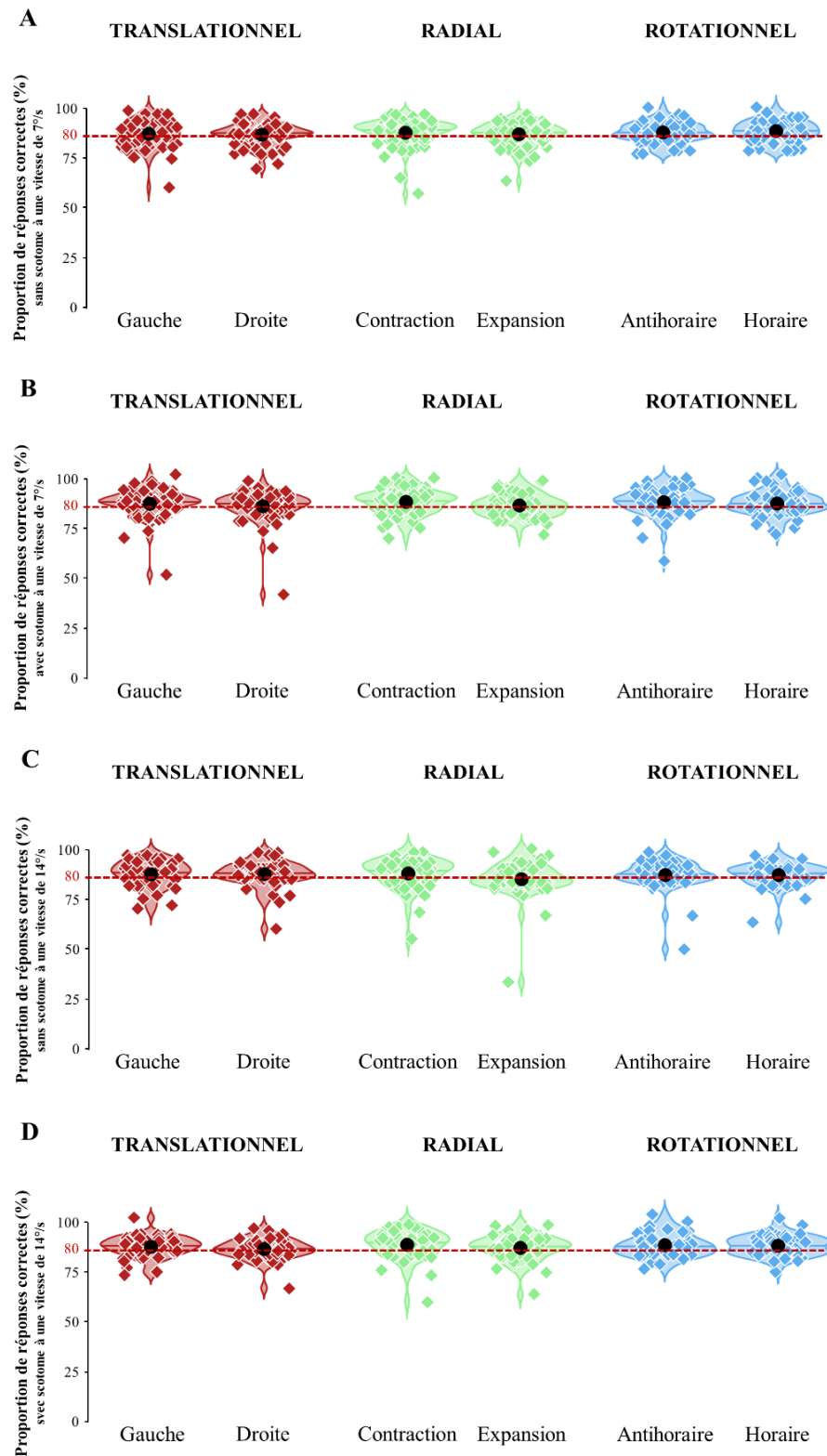
des participants de ce groupe portaient des lunettes ce qui pouvait rendre difficile la calibration et pouvait dégrader la précision des données enregistrées.



**Figure 39. Fixations oculaires chez les participants jeunes et âgés.** (A) Durée de fixation normalisée chez deux participants, un jeune (en haut) et un âgé (en bas). Le point de fixation est donné par la croix centrale rouge. (B) Positions moyennes des yeux dans le groupe jeune (en haut) et âgé (en bas) pour les deux conditions de vision (sans scotome à gauche et avec scotome à droite). Les points rouges, verts et bleus représentent respectivement les trois positions pour les patterns translationnel, radial et rotationnel. Les lignes horizontales et verticales donnent les intervalles de confiance à 95 % sur l'axe des x et des y. Même si les stimuli étaient projetés  $58.1^\circ \times 43.7^\circ$  du champ visuel, ne sont représentés ici que les  $\pm 12^\circ$  autour de la croix de fixation pour améliorer la visibilité des résultats.

### 3.3.2 Biais de direction de mouvement

Pour terminer, pour chaque pattern de flux optique, les réponses comportementales ont été analysées afin de vérifier si elles pouvaient être biaisées envers une direction (vers la droite ou la gauche pour le pattern translationnel, vers la contraction ou l'expansion pour le pattern radial et dans le sens horaire ou antihoraire pour le pattern rotationnel). Des t-tests comparant le pourcentage de réponses correctes dans chaque direction, et pour chaque pattern n'ont pas montré de biais significatif quelle que soit la condition expérimentale ou le groupe ( $p > 0.05$ , Figure 40).



**Figure 40. Proportion de réponses correctes pour les deux directions de chaque composante du flux optique dans chaque condition expérimentale.** (A) Stimuli plein champ sans scotome à une vitesse de 7°/s. (B) Stimuli périphériques avec scotome à une vitesse de 7°/s. (C) Stimuli plein champ sans scotome à une vitesse de 14°/s. (D) Stimuli périphériques avec scotome à une vitesse de 14°/s. Voir figure 35 pour plus de détails.

## 4. Discussion

Le but de cette étude était de caractériser le traitement du flux optique chez des participants jeunes et âgés. Celui-ci occupe un rôle essentiel pour la locomotion, et il est donc important de comprendre comment son traitement pourrait être affecté par le vieillissement sain puisque, comme nous l'avons vu, les personnes âgées se reposent beaucoup plus que les jeunes sur ce type d'indices visuels pour naviguer dans l'espace (Andersen et al., 1998). Une approche bayésienne adaptative a été utilisée afin de mesurer des seuils de cohérence de mouvement pour les composantes translationnelle, radiale et rotationnelle du flux optique, chez des participants jeunes (entre 18 et 30 ans,  $n = 42$ ) et âgés (entre 70 et 90 ans,  $n = 42$ ). Les résultats de cette étude montrent que le vieillissement impacte différemment ces trois patterns de mouvement.

Le pattern translationnel est de loin le plus exploré dans la littérature scientifique concernant les effets du vieillissement sain comme pathologique. Les études telles que la nôtre, basées sur l'utilisation de kinématogrammes de points aléatoires, reportent généralement que les seuils de discrimination de mouvement augmentent avec l'âge (Ball & Sekuler, 1986 ; Trick & Silverman, 1991), en particulier après 70 ans (Bennett et al., 2007 ; Arena et al., 2012). En utilisant des designs de corrélation, plusieurs groupes de recherche ont trouvé une diminution constante avec l'âge des seuils mesurés (Billino & Bremmer, 2008 ; Bogfjellmo et al., 2013 ; Tran et al., 1998). En revanche, d'autres études n'ont pas observé d'effet de l'âge durant des tâches de discrimination de direction de mouvement basées sur du mouvement translationnel. C'est par exemple le cas de l'étude de Kavcic et al., (2011), qui reportent des seuils similaires chez leurs participants jeunes ou âgés. Tetewsky & Duffy (1999) ne trouvent pas non plus de différence significative entre les groupes. Différents facteurs pourraient expliquer ces divergences de résultats rapportés au sein de la littérature (Hutchinson et al., 2012 ; Billino et Pilz, 2019), tels que la vitesse des mouvements, la taille ou le contraste des stimuli. La vitesse semble notamment fortement impacter les résultats obtenus dans les différentes études. Snowden et Kavanagh (2006) ont par exemple montré que les participants âgés avaient des seuils significativement plus élevés que les participants jeunes uniquement pour des vitesses moyennes inférieures à  $2^\circ/s$ . Dans notre étude, nous n'avons pas observé d'effet de l'âge pour le pattern translationnel contrairement à de nombreuses autres études. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que nous avons choisi des vitesses modérées ou plutôt élevées ( $7^\circ/s$  et  $14^\circ/s$ ) qui ne permettraient pas de mesurer un effet de l'âge, résultat en accord avec des études utilisant des vitesses proches. Allen et al. (2010) par exemple ne notent pas d'effet de l'âge à



une vitesse de 5.6°/s avec un contraste des stimuli était maximal, comme dans notre étude. Cette hypothèse est également soutenue par nos analyses qui montrent que les performances des jeunes participants étaient stables quelle que soit la vitesse des stimuli, alors que les participants âgés obtenaient des seuils significativement meilleurs à la vitesse la plus élevée. Chez ces derniers et à la vitesse la plus basse (7°/s), les seuils de cohérence étaient notamment plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Cet effet du genre était limité au pattern translationnel et aucun effet de cette variable n'est apparu pour les patterns radial et rotationnel. Aucune interaction avec celle-ci n'a pas été établie non plus, notamment avec le groupe. Dans la littérature sur le vieillissement, de nombreuses études ont noté que les seuils de discrimination de mouvement étaient plus élevés chez les femmes âgées que chez les hommes âgés (Gilmore et al., 1992 ; Atchley & Andersen, 1998). En outre, des données plus récentes ont montré que ces différences liées au genre pouvaient aussi être observées chez des participants plus jeunes et ainsi être présentes à tout âge mais éventuellement s'accroître au fil du temps (Snowden & Kavanagh, 2006 ; Shaqiri et al., 2018 ; Billino & Pilz, 2019). L'effet significatif du genre seul, et l'absence d'interaction entre celui-ci et le groupe dans notre étude indique que nos données vont dans le sens de cette deuxième hypothèse.

L'effet de l'âge sur le traitement du pattern radial a nettement moins été exploré que celui sur le pattern translationnel, et les conclusions des différentes études qui s'y sont intéressées sont relativement hétérogènes. Warren et al. (1989) ont à l'origine reporté que les seuils mesurés lors d'une tâche de *heading* augmentaient légèrement avec l'âge. Si des études plus récentes ont également trouvé que l'estimation du *heading* à partir du pattern radial du flux optique était significativement détériorée chez les participants les plus âgés (Lich & Bremmer, 2014 ; Falkenberg & Bex, 2007 ; Mapstone et al., 2008 ; Kavcic et al., 2011), d'autres au contraire n'ont pas mesuré de différence significative par rapport à des participants plus jeunes (Atchley & Andersen, 1998 ; Billino et al., 2008). D'autres études encore ont conduit à des résultats intermédiaires. Par exemple, O'Brien et al. (2001) ont trouvé un effet de l'âge sur la perception du *heading* quand les participants devaient discriminer des points d'expansion à droite ou à gauche du centre de l'écran, mais pas quand ils devaient discriminer des mouvements en expansion ou en contraction (comme nous le faisons dans notre tâche). Mapstone et al. (2006) ont quant à eux rapporté des effets de l'âge sur du mouvement de soi simulé par des objets en mouvement mais pas par des nuages de points. Comme pour le pattern translationnel, les différents paramètres des stimuli influencent donc les résultats trouvés. Le contraste fait notamment partie, pour ce pattern aussi, des variables importantes à considérer. Allen et al. (2010) ont par exemple montré que les participants jeunes avaient de meilleures

performances de perception du *heading* à partir du flux radial que les âgés, mais principalement pour les stimuli avec un faible contraste. Les différentes études mentionnées dans ce paragraphe diffèrent par de nombreux aspects (la nature de la tâche, la taille des stimuli, leurs propriétés locales, le contraste...), et il est donc difficile d'en extraire un ou plusieurs paramètres qui pourraient expliquer clairement les divergences entre les résultats obtenus. Un autre point important est que la majorité de ces études a donc évalué la perception du *heading*. Même si les stimuli utilisés reposaient sur des patterns de flux optique radiaux comme dans notre étude, ce type de tâche reste différent de la nôtre (discrimination de direction du mouvement et non pas détection ou détection du point d'expansion) et la comparaison doit être faite avec prudence. Un autre paramètre important à considérer est la vitesse moyenne des stimuli. Dans notre étude, les seuils pour le pattern radial étaient significativement plus élevés chez les participants âgés dans la condition de vitesse la plus faible (7°/s), mais cet effet disparaissait lorsque la vitesse était plus grande (14°/s). Cette différence ne semble pas pouvoir être attribuée à un nombre de sujets plus faibles qui ont été testés à 14°/s (n = 46 versus n = 84) puisque les effets de l'âge étaient toujours observés pour la vitesse la plus basse sur ce sous-groupe. Ce résultat suggère donc que le traitement du pattern radial du flux optique chez les personnes âgées pourrait être impacté à des vitesses faibles mais pas élevées, ce qui serait également cohérent avec les conclusions apportées pour le pattern translationnel (les âgés étant meilleurs pour ce pattern à des vitesses plus élevées dans notre étude, et comme rapporté par Snowden & Kavanagh, 2006). Si la vitesse seule n'explique probablement pas entièrement les résultats hétérogènes des différentes études. Lich et Bremmer (2014) et Falkenberg et Bex (2007) ont chacun rapportés un effet de l'âge sur la perception du *heading* malgré une différence de vitesse importante, d'un ratio de presque 14), elle reste indéniablement un facteur important qui n'a pourtant pas été systématiquement exploré. Il serait donc intéressant de mener de futures études dont le but serait de caractériser son rôle dans la perception du *heading* et son interaction avec l'âge au cours de ce processus.

Le troisième pattern, le rotationnel, a été très rarement utilisé dans les études portant sur le traitement du flux optique chez les humains (sauf dans une étude en IRM de Strong et al, 2017 et dans ma première étude présentée dans le chapitre précédent chez des patients souffrant de dégénérescence maculaire, Guénot et al., 2022), alors qu'il est pourtant fréquent dans la vie de tous les jours puisqu'il est directement lié aux rotations et balancements de la tête lors de la marche. Les résultats que nous avons obtenus sont les plus surprenants de cette étude puisque les seuils de cohérence mesurés chez les participants âgés étaient cette fois significativement plus bas que ceux mesurés chez les jeunes participants. Ce résultat n'était pas particulièrement

attendu lorsque nous avons commencé l'étude, mais il est pourtant à la fois fort et robuste, et était systématiquement retrouvé dans toutes les conditions (avec ou sans scotome, avec une vitesse faible ou élevée). Bien que pouvant sembler étonnants, ce n'est néanmoins pas la première fois que des résultats allant dans le sens d'améliorations chez des personnes âgées sont rapportés dans littérature. Betts et al. (2005) ont notamment montré que leurs participants âgés étaient meilleurs dans une tâche de discrimination de direction de mouvement de *sinewave gratings* quand les stimuli étaient présentés avec un contraste élevé et lorsqu'ils couvraient une large portion du champ visuel, comme c'était le cas au cours de notre expérience. Dans leur étude, cet effet était également causé par de faibles performances chez les personnes jeunes. Les auteurs ont avancé l'hypothèse qu'il serait dû à la suppression spatiale, un mécanisme de segmentation basé sur le mouvement (Wist et al., 2000), possiblement induit par des signaux d'inhibition de l'environnement dans les neurones des zones sélectives au mouvement (par exemple dans MT, Born, 2000 ; Raiguel et al., 1995), et qui pourrait diminuer avec l'âge en raison d'une altération du fonctionnement GABAergique. Il est néanmoins difficile de savoir si un lien peut être fait entre nos résultats et ceux de Betts et al. (2005). Cependant, les patterns de flux rotationnels contiennent des gradients de vélocité qui sont probablement traités dans les aires visuelles au-delà de MT telles que MST (Duffy et Wurtz, 1991), au sein de laquelle ce mécanisme a aussi été reporté dans la littérature (Eifuku & Wurtz, 1998). De nouvelles études seront nécessaires pour clarifier ce point, ainsi que pour mieux comprendre pourquoi les améliorations chez les personnes âgées sont observées uniquement pour le pattern rotationnel. De plus, une seule étude semble avoir réellement exploré les effets de l'âge sur la perception de patterns rotationnels (Allen et al., 2010). Les auteurs y ont montré que les participants âgés avaient des seuils plus élevés quand ils devaient discriminer des mouvements horaires ou antihoraires, mais principalement lorsque le contraste des stimuli était faible. Dans leur étude, les patterns rotationnels étaient composés de points bougeant à vitesse constante et leur projection couvrait seulement 12° du champ visuel. Nos stimuli étaient beaucoup plus larges (projetés sur un écran incurvé de 58.1° x 43.7° d'angle visuel), et la vitesse n'était pas constante puisqu'un gradient de vitesse dépendant de l'excentricité était appliqué aux points (contrairement à l'étude de Allen et al., 2010, qui utilisaient des points bougeant à la vitesse constante de 5.6°/s). Ainsi ces différences de taille de stimuli et de type de mouvement (mouvement global à vitesse constante versus pattern de flux optique consistant avec le mouvement de soi) pourraient expliquer ces divergences de résultats.

Un autre résultat important de cette étude est que les seuils de discrimination du mouvement étaient plus élevés en présence d'un scotome artificiel occultant la vision centrale

(sur un rayon de 10°). Dans l'étude présentée au Chapitre 2 basée sur un protocole similaire, nous avons montré que les performances de nos participants à la vision saine n'étaient pas affectées par la présence d'un scotome masquant la vision centrale (Guénot et al., 2022). Cette différence de résultat pourrait s'expliquer par le fait que l'effet du scotome artificiel est faible et seulement détectable sur un large groupe de participants (84 participants étaient inclus dans cette étude contre 12 contrôles dans la précédente). Cette hypothèse a été vérifiée en effectuant des analyses supplémentaires sur des sous-groupes de 12 participants de cette étude tirés aléatoirement parmi les 84 participants ou parmi les 42 sujets du groupe âgé, et l'effet du scotome n'était en effet pas significatif. De plus, si dans la littérature il est la plupart du temps rapporté que le flux optique, et le mouvement en général est plutôt traité en vision périphérique (Brandt et al., 1973 ; McManus et al., 2017) une contribution de la vision dans ce traitement a aussi été documentée (Habak et al., 2002). Nos résultats vont dans ce sens et suggèrent que le flux optique serait aussi traité en partie en vision centrale.

Une limite de cette étude sur le vieillissement que nous pouvons mentionner est que nous n'avons pris en compte que deux groupes d'âges distincts (18 - 30 ans et 70 - 90 ans). Cependant, choisir un continuum (18 - 90 ans par exemple) aurait pu permettre de caractériser de façon plus précise la façon dont évolue le traitement du flux optique tout au long du vieillissement (voir Billino & Pilz, 2019). Un tel échantillon pourrait notamment aider à clarifier si les changements perceptifs sont progressifs ou s'ils apparaissent plutôt à partir d'un certain âge. Une autre potentielle limite est que nos patterns de flux optique étaient basés sur des RDKs. Bien que ces stimuli permettent d'isoler précisément les différentes composantes de mouvement et de contrôler leur niveau de cohérence, ils ne sont néanmoins pas très écologiques, et des expériences supplémentaires seraient donc nécessaires (par exemple en incluant les patterns de flux optique dans des stimuli plus riches visuellement) afin pour déterminer si les résultats obtenus dans cette étude restent inchangés dans un contexte plus proche de la vie quotidienne).

Un autre élément qui a été considéré dans cette étude est le fait que le flux optique, et plus généralement les stimuli de mouvement, peuvent entraîner des mouvements oculaires (Lappe et al., 1999). Pour contrôler si les seuils de discrimination de mouvement estimés pour nos deux groupes de participants n'étaient pas affectés par de tels mouvements ou par des fixations oculaires instables, il était demandé aux participants de fixer une croix centrale tout au long des enregistrements pendant que leurs fixations oculaires étaient enregistrées avec un oculomètre. L'analyse de ces données montre que les fixations étaient stables au sein des deux groupes. Notamment, aucune différence de stabilité des fixations n'a été trouvée entre les

groupes jeunes et âgés, et ce quelle que soit la condition expérimentale (avec ou sans scotome, pour les différents patterns de flux optique et à 7°/s ou 14°/s). Ces résultats confirment ceux de l'étude présentée dans le chapitre précédent qui ne montrait pas de différence de fixation selon le pattern de flux optique. Ils sont également cohérents avec l'étude de Bennett et al. (2007) qui ont montré que la précision des mouvements oculaires ne diminuait pas avec l'âge. A noter aussi que la durée de nos stimuli était très courte (200 ms), ce qui réduit la possibilité de saccades pendant leur présentation, et empêche les participants de développer une stratégie leur permettant d'améliorer leurs performances (ils n'ont pas le temps de suivre le mouvement des patterns pour faciliter la discrimination de sa direction). Ces résultats peuvent néanmoins être nuancés par des résultats opposés obtenus dans le contexte d'études portant sur la latence des saccades et les poursuites oculaires (Munoz et al., 1998 ; Knox et al., 2005), qui montraient par exemple une altération de l'initiation de la poursuite oculaire avec l'âge. Récemment, une équipe de recherche (Matthis et al., 2022) a enregistré chez des participants jeunes leurs mouvements oculaires pendant qu'ils marchaient dans un environnement naturel réel (sur un chemin en extérieur). L'analyse de leurs données leur a permis de proposer que les mouvements oculaires pourraient servir à la stabilisation des projections du flux optique sur les rétines, et ainsi faciliter l'adaptation de la vitesse de marche et de la direction lors de la locomotion. Il serait intéressant d'explorer si ces effets sont détériorés chez des participants âgés ou chez des patients atteints de maladies visuelles comme la dégénérescence maculaire, population chez lesquelles des déficits ont été observés pendant la marche (Berard et al., 2009 ; Lalonde-Parsi & Lamontagne, 2015).

En conclusion, cette étude a permis de montrer que les effets de l'âge sur le traitement des trois composantes du flux optique (translationnel, radial et rotationnel) ne sont pas homogènes. Les seuils de discrimination de direction du mouvement augmentaient avec l'âge pour le pattern radial à la vitesse la plus faible uniquement, mais à l'inverse diminuaient avec l'âge pour le pattern rotationnel quelle que soit la vitesse des stimuli. Le pattern translationnel quant à lui ne différait pas entre les jeunes et les âgés quelle que soit la vitesse, même si une vitesse plus élevée permettait aux participants âgés d'améliorer significativement leurs performances. En accord avec les conclusions de précédentes études (Billino & Pilz, 2019), nos résultats soutiennent l'idée que le vieillissement ne conduit pas à un déclin généralisé de la perception visuelle, mais a plutôt des effets spécifiques pour le traitement de chacune des composantes du flux optique. Ces conclusions ont d'importantes implications pour le développement de dispositifs d'assistance pour les personnes âgées, notamment dans le contexte de la locomotion.

# CHAPITRE 4 : Mise en place du projet multicentrique ReVis-MD

*Réorganisations visuo-cognitives spontanées et induites par entraînement chez les patients atteints de dégénérescence maculaire - mise en place d'un projet multicentrique*

**INTRODUCTION** - Les deux précédentes études nous ont permis de déterminer que 1) les patients sont toujours capables de percevoir le flux optique et 2) le vieillissement sain n'affecte pas de la même façon la capacité à traiter tous les types de mouvement. Ces effets de l'âge hétérogènes soulignent la complexité des effets du vieillissement sain et pathologique. Dans la première étude, nous avons également pu voir une corrélation négative entre performance pour le pattern translationnel et la durée depuis le début de la maladie, qui pourrait indiquer un déficit après la perte de vision centrale dans un premier temps, puis une amélioration dans un second, mécanisme éventuellement sous-tendu par des réorganisations corticales. Le but de ce chapitre est ainsi de présenter le projet multicentrique ReVis-MD qui vise à évaluer les réorganisations spontanées et induites par entraînement chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge ou de la maladie de Stargardt.

**MÉTHODES** - En collaboration avec le Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition de Grenoble, nous avons développé un protocole en deux parties. Des tâches psychophysiques et en IRMf (basées sur de la perception de mouvements translationnels et de catégorisation de scènes visuelles, ainsi que des mesures de pRFs) permettront d'évaluer les réorganisations spontanées chez des patients atteints de dégénérescence maculaire (Partie 1). Un protocole d'apprentissage perceptif sera ensuite utilisé pour évaluer s'il est possible d'induire des réorganisations corticales chez cette population clinique, et de voir si ces réorganisations sont 1) mesurables d'un point de vue comportemental et 2) visibles au niveau cortical (Partie 2).

**RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES** - Deux premiers patients ont été inclus et des résultats préliminaires ont permis de s'assurer que 1) il est possible de mesurer l'activité des aires cérébrales impliquées dans le traitement du mouvement et de la catégorisation des scènes visuelles chez les patients, 2) l'apprentissage perceptif a permis aux deux patients d'améliorer leur perception visuelle pour les deux tâches, et 3) il est possible de mesurer des pRFs chez une patiente.

## 1. Introduction au projet multicentrique

Comme nous l'avons vu tout au long de cette thèse, la dégénérescence maculaire entraîne une baisse de l'acuité visuelle et une diminution des facultés des patients dans de nombreuses tâches. Mon premier objectif était de comprendre si, malgré un stade avancé de la maladie, les patients étaient toujours en mesure de discriminer des patterns de flux optique, capacité visuelle peu explorée chez cette population. Ce questionnaire est capital notamment puisque l'on sait que les personnes âgées se reposent davantage sur des indices visuels pendant leur locomotion que des personnes jeunes (Andersen et al., 1998 ; Bugnariu & Fung, 2007). Les résultats de la première étude ont montré que chez douze patients et douze contrôles appariés en âge et en genre, les seuils de cohérence de mouvement mesurés étaient comparables, ce qui laisse penser que la perception du flux optique pourrait être préservée chez les patients.

Néanmoins, ce résultat est à mettre en perspective avec le fait que, dans la seconde étude menée chez un groupe de 42 personnes de plus 70 ans et un groupe de 42 participants de moins de 30 ans à la vision saine, un effet du scotome a été mis en évidence. En effet, les participants, indépendamment de leur groupe, ont obtenu des seuils significativement plus élevés lorsque leur vision centrale était masquée par un scotome artificiel. La diminution des performances liée à l'absence de vision centrale étant a priori faible, les résultats observés chez les patients et les contrôles de la première étude sont donc à considérer avec prudence.

D'autres éléments viennent également nuancer les conclusions de la première étude et conduisent à de nouveaux questionnements. Pour la composante translationnelle notamment, les seuils mesurés chez les patients étaient très hétérogènes, allant de moins de 25 % de cohérence pour certains à presque 100 % (soit quasiment le niveau de la chance dans notre protocole). Ces résultats montrent que certains patients percevaient très bien ce pattern, tandis que d'autres éprouaient beaucoup de difficultés à le discriminer, phénomène semblant assez spécifique à cette composante du flux optique puisque les performances pour les deux autres composantes (rotationnelle et radiale) étaient beaucoup moins hétérogènes. Le faible nombre de participants de cette étude rend là aussi difficile l'interprétation et la compréhension de ces importantes différences interindividuelles. Néanmoins, une piste intéressante pourrait être suggérée par la corrélation négative observée entre la durée depuis le diagnostic de la maladie et les seuils de cohérence mesurés (plus le diagnostic était ancien et meilleure était la performance). Même si ce résultat doit être considéré avec prudence, il pourrait signifier qu'après la perte de leur vision centrale, la perception de cette composante se détériorerait dans

un premier temps avant de s'améliorer à nouveau dans un second temps. Ce processus pourrait être sous-tendu par des réorganisations corticales qui permettraient de compenser la perte de la vision centrale (Shao et al., 2013 ; Burnat et al., 2017). A noter que si dans cette étude aucune corrélation n'a été trouvée entre l'âge et les performances, cette variable est également très importante. Si l'on considère l'hypothèse de réorganisations corticales qui apparaîtraient au fil du temps, les personnes jeunes et âgées n'ont pas forcément une plasticité cérébrale équivalente (et ont donc une capacité de réorganisation potentiellement différente). Dans cette étude, seul un patient était vraiment jeune (26 ans) ce qui ne permet pas de conclure sur d'éventuelles interactions entre l'âge, les effets de la maladie, les réorganisations corticales et les performances. L'âge pourrait aussi influencer les résultats en eux-mêmes, de nombreuses études montrant une détérioration de la perception du pattern translationnel dans le vieillissement sain (voir Billino & Pilz pour une revue). Dans la première étude comme dans la seconde, les résultats montrent en effet des seuils de cohérence de mouvement plus élevés chez les âgés pour le pattern translationnel que pour les deux autres patterns. Cependant, la seconde étude sur les effets du vieillissement basée sur le n'a pas permis de montrer de différence entre jeunes et âgés pour cette composante.

Certaines questions restent donc en suspens à ce stade de la thèse. On peut notamment se demander si une détérioration de la perception du flux optique, en particulier du pattern translationnel, ne serait pas malgré tout présente chez les patients mais n'aurait pas été mise en avant dans la première étude à cause d'un nombre trop faible de participants. Également, si cette dégradation existe, il est intéressant de se demander si elle pourrait être présente dans un premier temps, avant de disparaître au fil du temps grâce à des mécanismes tels que des réorganisations corticales. Cette hypothèse se base uniquement sur la corrélation négative rapportée entre les seuils et la durée depuis le diagnostic de la maladie, et doit donc être considérée avec prudence. Cependant, dans le contexte de l'exploration de réorganisations corticales, la question de l'influence de l'âge sur celles-ci se pose également, et notamment : seraient-elles plus rapides à s'installer ou plus importantes chez les patients jeunes ?

Pour tenter de répondre à ces questions, lever les limites de la première étude, mais aussi pour élargir la compréhension des capacités visuo-cognitives des patients atteints de dégénérescence maculaire, un projet multicentrique financé par une ANR en collaboration avec le Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC) de Grenoble a été mis en place. Ce projet du nom de ReVis-MD (*Reorganizations of Visuo-cognitive skills in macular degeneration patients*) se focalise sur l'exploration de la cognition spatiale de façon plus large, par une approche interdisciplinaire basée sur des mesures comportementales en



psychophysiques et des enregistrements en IRMf. Deux tâches principales y sont incorporées, l'une de discrimination de mouvement proche de celle utilisée dans les deux études présentées précédemment, et l'autre de haut niveau de perception de scènes visuelles, tâches à la fois différentes et complémentaires qui sont liées par leur utilité dans l'exploration de l'environnement.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la limite principale de la première étude de cette thèse est le nombre restreint de participants, qui pourrait avoir eu pour conséquence de masquer un effet du scotome chez les patients. Le premier intérêt d'un tel projet multicentrique est donc de pouvoir inclure un maximum de patients, qui sont généralement difficiles à recruter en grand nombre. Le but sera de faire passer, dans la mesure du possible, l'ensemble des tâches (psychophysiques et IRMf) à tous les patients inclus dans les deux centres de recherche (CerCo et LPNC).

Les questions en suspens, par exemple savoir si une détérioration existerait dans un premier temps uniquement avant de diminuer grâce à des réorganisations corticales, seront elles aussi explorées au cours de ce projet. D'un point de vue théorique, nous savons que les patients doivent se reposer sur leur vision périphérique résiduelle dont la résolution spatiale est bien plus faible pour effectuer des tâches visuelles, et plus largement ils doivent apprendre à développer des stratégies visuelles pour s'adapter à leur maladie (Sabel et al., 2011). Au fil du temps, la plupart des patients développent un point de fixation préféré en dehors du scotome (en vision périphérique, une PRL, pour remplacer leur fovéa pendant des tâches visuelles, Schuchard, 1995 ; Crossland et al., 2005 ; 2011). Une hypothèse est qu'en surutilisant leur vision périphérique, et en particulier leur PRL, des réorganisations corticales au sein du cortex visuel pourraient se mettre en place (Baker et al., 2005 ; 2008 ; Schumacher et al., 2008 ; Dilks et al., 2009) et se répercuter positivement sur le comportement des patients, par exemple en améliorant leurs capacités à traiter des informations visuelles. Plus précisément, ces réorganisations pourraient être de deux types. Le premier repose sur l'hypothèse que des populations neuronales traitant auparavant les informations provenant de la vision centrale pourraient par exemple devenir sélectives à des stimulations de la partie intacte de la rétine périphérique, via des connexions latérales (Baseler et al., 2011 ; Marik et al., 2014). Le second type suppose que les neurones connectés à la PRL pourraient raffiner leur sélectivité et leurs champs récepteurs devenir plus petits, permettant ainsi aux neurones de traiter des informations plus finement qu'avant ces réorganisations (Shao et al., 2013). Comme nous l'avons vu en introduction, la quasi-totalité des études qui se sont intéressées à ce processus chez les patients atteints de dégénérescence maculaire n'ont exploré que le cortex visuel primaire, et les résultats

obtenus sont trop contrastés pour qu'on puisse se faire une idée claire sur l'existence de telles réorganisations dans les aires de bas niveau. En revanche, les travaux récents menés sur des modèles animaux (macaque et singe, voir Shao et al., 2013 et Burnat et al., 2017) suggèrent que des réorganisations pourraient survenir et être plus prononcées dans des aires de plus haut niveau et notamment dans l'aire MT/V5 qui code le mouvement, avec à la fois une réorganisation au sein de l'aire MT et une réorganisation de ses champs récepteurs de population. Le projet que nous présentons ici va donc explorer à la fois les réorganisations dans des aires de bas niveau, mais aussi et surtout dans des aires de haut niveau. De façon intéressante, si les données chez l'animal sont encourageantes, l'équipe du LPNC qui collabore sur ce projet a montré sur des données préliminaires que le traitement des basses fréquences spatiales était préservé chez les patients et était également associé à la fois à des portions de V1 connectés au scotome, mais aussi à des aires de plus haut niveau (Ramanoël et al., 2018). Ainsi, des réorganisations corticales dans les aires visuelles de haut niveau pourraient effectivement exister chez les patients, mais leur localisation n'est pas claire, tout comme leurs conséquences sur la perception visuelle.

Également, pour ce qui est des effets de l'âge et éventuelles réorganisations qui se mettraient plus rapidement en place chez les patients qui développent la maladie lorsqu'ils sont jeunes, il est prévu dans le projet d'inclure à la fois des patients ayant la maladie de Stargardt et une DMLA. Certaines études soutiennent en effet cette hypothèse. Liu et al. (2010) rapportent par exemple que la zone silencieuse (la ZPL) était plus petite voire inexistante chez des patients Stargardt comparés à des patients ayant une DMLA, et pour une taille de scotome pourtant équivalente. Ce résultat est cohérent avec le fait que la plasticité diminue avec l'âge (Burke & Barnes, 2006). Si cette hypothèse est donc correcte, les patients Stargardt devraient avoir des réorganisations plus prononcées que les patients DMLA.

Etant donné qu'il est prévu dans ce projet d'inclure des patients avec une forme avancée des deux maladies, l'objectif sera dans un premier temps d'évaluer les participants en psychophysique et une IRMf et de comparer leurs résultats comportementaux et leurs activités cérébrales. Cette première partie permettra donc de déterminer s'il existe des *réorganisations spontanées chez les patients*, et dans quelle mesure celles-ci peuvent être corrélées à l'âge d'apparition de la maladie. Dans un second temps, nous essayerons de déterminer si des réorganisations, qu'elles existent à la base ou non, peuvent être *induites par un protocole d'apprentissage perceptif*. Cette deuxième partie présente un double avantage en termes de recherche fondamentale et clinique. D'un point de vue clinique, entraîner les patients grâce à l'apprentissage perceptif sur ces tâches pourrait permettre d'améliorer leurs performances et

dans le meilleur des cas, améliorer un peu leur qualité de vie en leur permettant de mieux traiter les informations de mouvement ou celles liées à la catégorisation de scènes, et donc de mieux traiter leur environnement visuel. Lors de mon Master 1, j'avais déjà eu l'occasion de tester un tel protocole de rééducation chez des patients DMLA (mais avec des tâches de bas niveau de détection de contraste), qui avait permis de montrer une amélioration significative des performances des patients (Contemori et al, *in prep*). Si l'hypothèse de réorganisations dans les aires de plus haut niveau est confirmée, l'apprentissage perceptif pourrait permettre, avec les tâches que nous prévoyons d'utiliser, une amélioration plus importante encore que celles observées lors de cette précédente étude. Du point de vue des apports théoriques, après l'apprentissage, des mesures en IRMf seront à nouveau faites chez les patients, ce qui permettra de déterminer si des réorganisations se sont mises en place lors de la rééducation, que ce soit en termes d'activités cérébrales plus élevées, de raffinement des champs récepteurs de population (surtout au niveau de la PRL et en bordure du scotome), ou de la réactivation des neurones de la zone de projection de la lésion. Pour rappel, ce type de mesures n'a jamais été fait chez les patients atteints de dégénérescence maculaire dans les aires de haut niveau, notamment celles traitant le mouvement. Quels que soient les résultats obtenus, ils seront donc nouveaux et permettront d'avancer sur la compréhension des conséquences de la maladie, à la fois au niveau cortical et comportemental avec l'apprentissage perceptif.

## 2. Méthodologie

### 2.1 Présentation générale : déroulé, hypothèses, objectifs

L'objectif général du projet est de mieux comprendre les réorganisations visuo-cognitives chez les patients souffrant d'une dégénérescence maculaire. Le protocole mis en place dans les deux centres de recherche, au CerCo (CNRS UMR 5549) à Toulouse et au LPNC (CNRS UMR 5105) à Grenoble, se déroulera en deux grandes parties (Figure 41).

La **partie 1** aura pour *objectif principal* d'évaluer les réorganisations spontanées qui se mettent en place après l'apparition d'un scotome chez les patients, à la fois au niveau comportemental et cortical. Les réorganisations seront étudiées par le biais de mesures psychophysiques grâce à deux tâches visuelles de moyen à haut niveau. La première portera sur la perception du pattern translationnel du flux optique et sera relativement proche de celle utilisée dans les deux premières études de cette thèse. La seconde sera une tâche de catégorisation de scènes visuelles (environnement intérieur versus extérieur, ces tâches seront décrites en détails plus loin). Les réorganisations au niveau cérébral seront évaluées par des

mesures réalisées en IRMf, en utilisant également deux tâches visuelles similaires à celles utilisées en psychophysiques qui seront adaptées pour l'IRMf. Un protocole de rétinotopie sera également réalisé en IRMf chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire afin de mesurer la taille de leurs champs récepteurs de population (pRFs). Il est à noter que certains participants ne pourront pas effectuer les mesures en IRMf, notamment les personnes âgées qui pourraient présenter des contre-indications à l'IRM (présence de prothèse, pacemaker, etc). Néanmoins, il sera possible de caractériser les réorganisations visuo-cognitives chez ces patients en évaluant leurs performances lors des tâches en psychophysique (discrimination de direction de mouvement et reconnaissance de scènes). Ils pourront donc être inclus dans l'étude et deux cohortes de participants seront constituées : une cohorte IRM (mesures psychophysiques et en IRMf) et une cohorte non-IRM (mesures psychophysiques seules). L'*objectif secondaire* de la partie 1 sera d'évaluer les différences de réorganisations spontanées entre les patients souffrant de la forme juvénile de la dégénérescence maculaire (maladie de Stargardt) et la forme âgée (DMLA), l'âge pouvant avoir un impact sur les résultats obtenus (les réorganisations pourraient être plus présentes chez les personnes jeunes présentant la maladie de Stargardt que nous l'avons vu). Les patients inclus seront donc d'âges variés, et pour chaque nouveau patient inclus un participant contrôle sain apparié en âge et en genre sera recruté. Chaque participant contrôle effectuera les mêmes mesures que son patient apparié en fonction de sa cohorte.

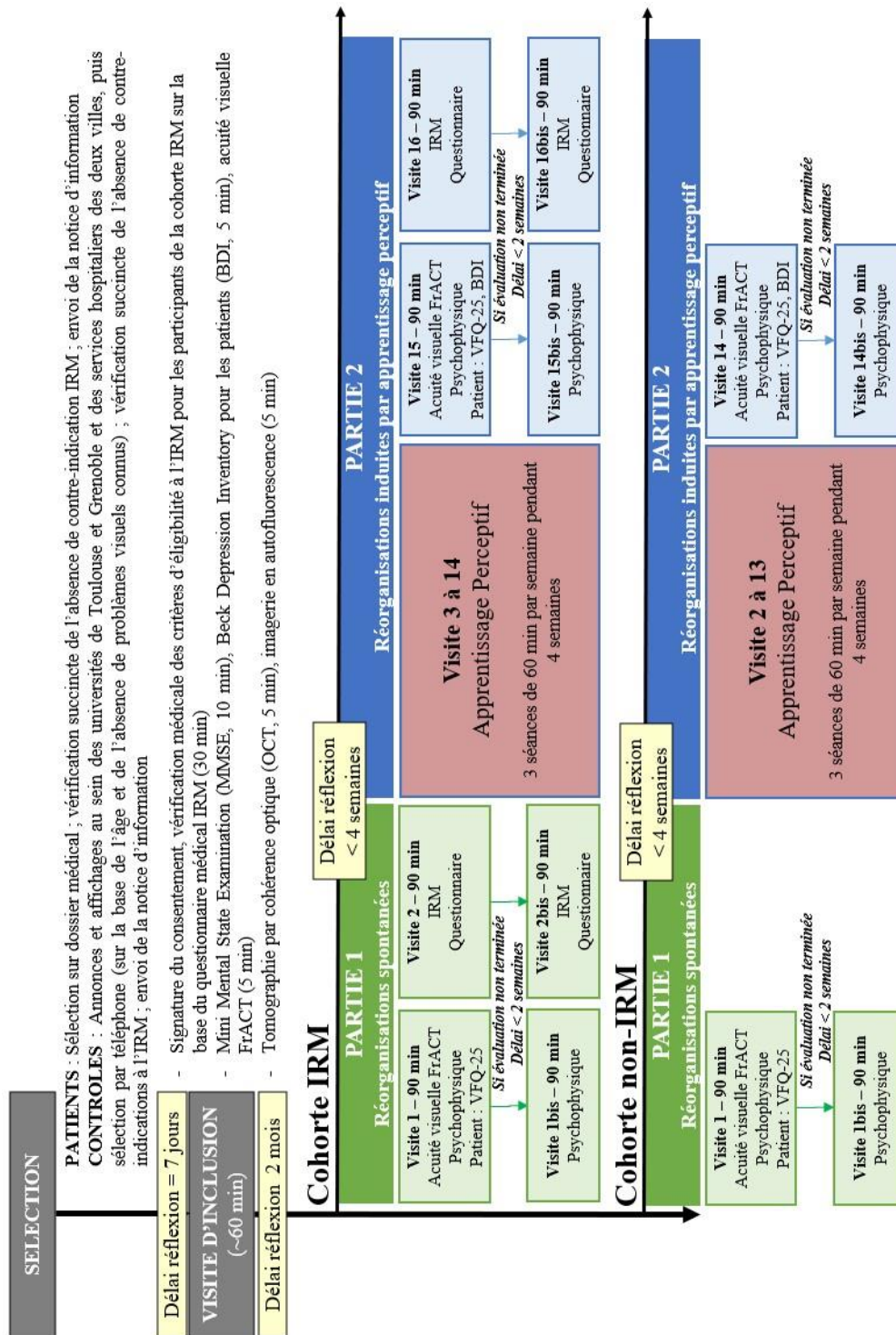
L'hypothèse de la partie 1 est la suivante : *des réorganisations spontanées surviennent chez les patients atteints de dégénérescence maculaire suite à l'apparition de leur scotome. Elles peuvent être identifiées au niveau comportemental à travers les performances des patients lors de tâches visuelles de haut niveau, mais aussi au niveau cérébral dans des aires de haut niveau associées aux tâches visuelles.* Au niveau comportemental, les performances aux tâches psychophysiques devraient être meilleures chez les patients que chez les contrôles appariés dans les mêmes conditions de vision (avec un scotome artificiel masquant leur vision centrale). D'après les résultats obtenus lors de l'étude 1 (cf Chapitre 2), ces différences de performances, du moins pour la tâche de discrimination de mouvement, pourraient n'être visibles qu'avec un grand nombre de patients, et cette limite ne sera plus un problème dans ce nouveau protocole. Au niveau cérébral, les activations dans les aires associées aux deux tâches de haut niveau devraient être plus fortes et plus étendues chez les patients que chez les contrôles, dont le champ visuel sera également masqué. L'ensemble de ces résultats devrait être influencé par l'âge des patients inclus, avec des performances meilleures en

psychophysiques et activations plus fortes et plus étendues chez les patients ayant développé la maladie à un jeune âge (donc chez les patients avec la maladie de Stargardt).

La **partie 2** aura pour *objectif principal* d'évaluer les réorganisations induites par un protocole d'apprentissage perceptif. Après avoir évalué les réorganisations spontanées dans la partie 1, les patients inclus dans le protocole suivront un apprentissage perceptif qui consistera à effectuer des séances d'entraînements visuels trois fois par semaine pendant quatre semaines. Durant chaque séance, les participants devront réaliser les mêmes types de tâches que lors de l'évaluation de la partie 1 (une tâche de discrimination de mouvement et une de catégorisation de scènes visuelles). A la fin de l'apprentissage, ses effets seront évalués en comparant les performances mesurées lors de nouvelles mesures psychophysiques et IRMf avec celles enregistrées lors de la partie 1.

L'hypothèse de la partie 2 est la suivante : *des entraînements visuels peuvent augmenter les réorganisations dans les aires visuelles de haut niveau chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire*. L'apprentissage perceptif que suivront les patients basé sur la perception du mouvement translationnel et la catégorisation de scènes visuelles devraient améliorer les performances comportementales des patients. Au niveau cortical, les aires cérébrales impliquées dans le traitement des informations liées aux tâches psychophysiques pourraient être plus actives après l'apprentissage.

Pour finir, avant et après l'apprentissage perceptif, chaque patient remplira également un questionnaire de qualité de vie afin d'avoir des mesures plus subjectives sur l'effet que pourrait avoir un tel apprentissage sur celle-ci (VFQ-25, présenté en Annexe 3).



**Figure 41. Présentation du déroulé du protocole.** Après l'inclusion, la Partie 1 a pour objectif d'évaluer les réorganisations spontanées. La cohorte IRM passera deux sessions d'expériences en psychophysique (visite 1 et visite 1bis), et la cohorte IRM passera en plus deux sessions d'IRM (visite 2 et visite 2bis). La partie 2 du protocole a pour objectif d'évaluer les réorganisations induites par apprentissage perceptif. Les participants effectueront trois séances d'entraînement sur des tâches psychophysiques pendant quatre semaines (visites 2 à 13 pour la cohorte non-IRM et visite 3 à 14 pour la cohorte IRM). A fin de l'entraînement, les mêmes mesures que celles effectuées pendant la Partie 1 seront refaites (visite 14 et visite 14bis mesures psychophysiques pour la cohorte non-IRM, et visite 15 et 15bis mesures psychophysiques puis visite 16 et visite 16bis mesures IRM pour la cohorte IRM).

## 2.2 Participants

Le recrutement des patients se fera à l'aide d'un ophtalmologue associé au projet dans chacune des villes. Les patients recrutés seront majoritairement déjà suivis au Centre de la Rétine (CHU de Toulouse) ou au Service d'Ophtalmologie (CHU de Grenoble) et leur sélection se fera sur la base des informations disponibles dans leur dossier médical tel que leur âge, leur diagnostic, leur acuité visuelle ou l'absence d'autres troubles de la vision. Pour chaque patient inclus, un contrôle apparié en âge et en genre sera recruté dans la même ville que le patient apparié. Le recrutement de ces volontaires se fera par voie d'affichage et, dans le cas de Toulouse, certains participants de l'étude 2 (Chapitre 3) seront recontactés. Tous les participants intéressés par cette étude devront suivre une visite d'inclusion afin d'être inclus définitivement. Les critères d'inclusion et de non-inclusion varieront en fonction du groupe (patient ou contrôle) et de la cohorte (IRM ou non-IRM). Ils sont détaillés dans le Tableau 3.

### CRITERES D'INCLUSION

Patients	Contrôles
Avoir entre 18 et 85 ans	Avoir entre 18 et 85 ans
Etre atteint de DM au niveau des deux yeux	Avoir une acuité visuelle > 5/10
Avoir un scotome dense et stable au niveau des deux yeux	Avoir un score > 23 au MMSE
Avoir un point de fixation préféré (PRL) stable sur au moins un œil	
Avoir une acuité visuelle > 20/400 sur l'œil du point de fixation préféré	
Avoir un score > 23 au MMSE	
Avoir un score < 19 au BDI-II	

### CRITERES DE NON-INCLUSION

Patients	Contrôles	Tous les participants de la cohorte IRM
Glaucome, décollement de la rétine ou toute autre pathologie visuelle empêchant l'acuité d'être corrigée à la normale	Glaucome, décollement de la rétine ou toute autre pathologie visuelle empêchant l'acuité d'être corrigée à la normale	<i>Contre-indications à l'IRM :</i>
Pathologie psychiatrique ou neurologique passée ou présente	Pathologie psychiatrique ou neurologique passée ou présente	Pacemaker ou défibrillateur cardiaque
Prise de stupéfiants et/ou médicaments impactant les fonctions neurocognitives (notamment antidépresseurs)	Prise de stupéfiants et/ou médicaments impactant les fonctions neurocognitives (notamment antidépresseurs)	Matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique
Participation à un autre type d'entraînement visuel dans le contexte d'un suivi médical chez un professionnel de santé (ex : orthoptiste) pendant la durée de l'inclusion	Dégénérescence maculaire	Clips hémostatiques des anévrismes intracrâniens ou des artères carotides
		Implants orthopédiques
		Claustrophobie
		Troubles importants de l'audition

**Tableau 3. Détails des critères d'inclusion et non-inclusion dans le protocole ReVis-MD.** Les critères d'inclusion et de non-inclusion seront différents pour les contrôles et les patients. Des critères de non-inclusion supplémentaires devront également être respectés pour la cohorte IRM.

## **2.3 Examens**

### **2.3.1 Test d'acuité visuel : FrACT**

Afin de vérifier tous ces critères d'inclusion, différents tests seront effectués, dont le FrAct. Comme pour les deux précédentes études, tous les participants réaliseront ce test rapide sur ordinateur sur chaque œil séparément (voir le Chapitre 2 section 2.2.4 pour une description). Il permettra à la fois de vérifier chez les contrôles que leur acuité visuelle est bien supérieure à 5/10 et chez les patients de voir si l'acuité visuelle inscrite dans leur dossier médical n'a pas évoluée. Également, le fait d'utiliser le même test dans les deux villes permettra de normaliser les mesures chez tous les participants de l'étude. Comme précédemment, les patients effectueront toute l'expérience monoculairement sur le meilleur œil, et chaque contrôle sera testé sur le même œil que son patient apparié.

### **2.3.2 Mini Mental State Examination (MMSE)**

Le MMSE (Folstein et al., 1975) est un test psychologique permettant de s'assurer que les participants (patients et contrôles) ne souffrent pas de troubles cognitifs, surtout après 50 ans, et seront en mesure de comprendre les consignes expérimentales. Ce questionnaire de 30 questions se passe en moins de 10 minutes, et tous les participants obtenant un score inférieur à 23/30 ne pourront pas être inclus dans l'étude.

### **2.3.3 Beck Depression Inventory (BDI-II)**

De nombreux patients atteints par la dégénérescence maculaire, en particulier à un stade avancé, sont touchés par la dépression. Dans une étude de 2007 (Bandello et al), 15.1 % des patients DMLA examinés présentaient par exemple une dépression, contre seulement 4.6 % des personnes âgées sans troubles visuels graves. Pour cette raison et afin d'évaluer l'état psychologique des patients, ils devront tous passer le Beck Depression Inventory. La durée de ce test est d'environ 5 minutes et les patients obtenant un score strictement supérieur à 19, c'est-à-dire un score correspondant à un syndrome de dépression modéré) ne seront pas inclus dans l'étude. Ce contrôle est essentiel car dans cette étude nous prévoyons d'inclure principalement des patients avec une dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique. Or, il n'existe à l'heure actuelle aucune solution pour traiter cette forme de la maladie et si nous espérons que le protocole proposé permettra d'améliorer certaines fonctions visuelles chez les patients, ce résultat n'est pas garanti. Si un patient en dépression fondait de trop grands espoirs



sur la réussite de cette étude et n'obtenait pas les résultats espérés, les conséquences pourraient être très négatives pour lui.

### **2.3.4 OCT et imagerie en autofluorescence**

Durant toute la durée du protocole, nous utiliserons, comme pour l'étude 1 (Chapitre 2) des scotomes artificiels pour égaliser les entrées visuelles entre chaque patient et son contrôle apparié en âge. Pour chaque patient, nous aurons donc besoin de connaître la position de la PRL, sa distance par rapport à la fovéa, ainsi que la taille du scotome. Nous utiliserons une méthode proche de celle présentée précédemment, mais en apportant quelques modifications.

#### **Stabilité de la PRL et position par rapport à la fovéa**

La mesure de la stabilité oculaire sera très proche de celle présentée dans la partie 2.2.1 du Chapitre 2. Pour rappel, le patient sera installé sur une chaise, la tête positionnée sur une mentonnière, et il sera demandé dans un premier temps de regarder droit devant lui. Le premier cliché acquis permettra de repérer sa fovéa. Ensuite, il lui sera demandé de repérer puis fixer un point lumineux. Lorsque sa fixation sera stabilisée, un nouveau cliché sera pris, permettant de voir la position de la PRL. Il sera ensuite demandé au patient de fermer les yeux puis de recommencer le processus, le tout à trois reprises. La légère évolution par rapport à l'étude 1 est que la position de la PRL par rapport à la fovéa ne sera plus mesurée avec une méthode de trilatération (en repérant des croisements de vaisseaux sanguins sur chaque cliché), mais sera mesurée directement via le logiciel de l'hôpital grâce à un outil de mesure intégré à celui-ci. L'outil en question permet d'obtenir une mesure en microns, qui sera ensuite convertie en pixels et en degré d'angle visuel pour être ensuite utilisée durant les différentes tâches. Le critère pour évaluer la stabilité de la fixation sera en revanche la même que précédemment, à savoir une différence entre les trois mesures de la PRL de moins de 2° (Fujii et al., 2002 ; Crossland et al., 2009).

#### **Scotome dense**

La mesure du scotome se fera de la même façon qu'avant, à partir de l'imagerie en autofluorescence (voir section 2.2.2 du Chapitre 2 pour une description détaillée). A noter que dans ce protocole les patients ne feront plus d'examen du champ visuel pour différentes raisons. La principale est un gain de temps (il fallait compter au minimum 30 minutes pour cet examen seul lors de l'inclusion, parfois plus, et nous avons maintenant le MMSE et le BDI-II à faire

passer en plus), et la seconde est que nous utiliserons un scotome artificiel pendant la tâche également pour les patients. En effet, pour combler son absence, le protocole en lui-même évoluera puisque dans cette étude, les patients comme les contrôles auront un scotome artificiel placé sur l'écran durant toutes les tâches. Également, la taille du scotome ne correspondra plus à la surface du scotome mesurée sur les images en autofluorescence, mais aura pour diamètre le diamètre le plus grand mesuré sur le scotome (la plupart des scotomes n'étant pas parfaitement ronds). De cette façon, nous serons sûrs d'avoir égalisé les entrées visuelles chez chaque patient et son contrôle apparié. A noter également qu'il est de toute façon peu probable d'avoir un patient avec des îlots sains au centre de son scotome, non seulement parce que tous les patients auront une DM à un stade avancé, mais aussi parce que si c'était le cas, il est probable que la PRL apparaisse à l'intérieur du scotome du patient, ce que nous verrions durant l'OCT.

## **2.4 Les tâches**

Nous allons ici présenter en détail les différentes tâches que devront réaliser les participants durant ce protocole. Pour rappel, lors de la Partie 1, un participant suivant l'intégralité du protocole effectuera une évaluation à l'aide de tâches psychophysiques de discrimination de direction de mouvement et de catégorisation de scènes (visite 1), ainsi que des mesures en IRMf grâce aux deux mêmes types de tâches (visite 2) et de la rétinopathie (visite 2bis). Lors de la Partie 2, chaque patient réalisera des séances d'apprentissage perceptif (visite 3 à 14) basée sur le même type de tâches psychophysiques, suivies d'une évaluation finale semblable à celle de la Partie 1 (psychophysiques, visite 15 et 15bis et en IRMf, visite 16 et 16bis). Les mêmes tâches seront effectuées par tous les participants inclus dans l'étude, à Toulouse comme à Grenoble. Le matériel utilisé dans les deux centres sera parfois différent mais les paramètres expérimentaux seront équivalents (la taille des stimuli sera notamment égalisée en degré d'angle visuel). Nous allons donc détailler les paramètres de présentation dans chaque laboratoire de recherche.

### **2.4.1 PARTIE 1 - Tâches psychophysiques**

A Toulouse, les expériences de psychophysiques seront réalisées sur un écran de 196 x 141 cm, d'une résolution de 1024 x 768 pixels et d'un taux de rafraîchissement de 60 Hz. Les participants seront placés à une distance de 180 cm de l'écran. A Grenoble, l'écran sera de 51.5 x 32 cm, avec une résolution de 1900 x 1200 pixels et un taux de rafraîchissement de 60 Hz, et

sera placé à 57 cm des participants. Les stimuli seront adaptés de façon à mesurer  $15^\circ \times 15^\circ$  dans les deux villes.

### **Discrimination de mouvement**

La première expérience psychophysique est basée sur les expériences de discrimination de direction de mouvement des études 1 (Chapitre 2) et 2 (Chapitre 3) de cette thèse. La différence avec ces précédentes études est que les participants ne seront cette fois évalués que sur le pattern translationnel. La raison principale est le temps et la fatigabilité des patients âgés qui devront, tout au long du protocole, également effectuer la tâche de discrimination de scènes visuelles lors des mêmes séances. Le choix du pattern translationnel repose sur les diverses raisons évoquées plus haut : une grande intervariabilité entre les patients de l'étude 1, la corrélation négative entre le temps écoulé depuis le diagnostic de la maladie et les seuils mesurés, le fait que ce pattern est le plus exploré dans la littérature sur le vieillissement sain et pathologique et permet donc plus facilement de comparer nos résultats à ceux des autres études, et le fait que dans les deux études ce pattern était moins bien perçu par les participants âgés que les deux autres (rotationnel et radial). Également, les résultats obtenus chez le modèle chat (Burnat et al., 2017) et singe (Shao et al., 2013) indiquaient une réorganisation spécifique de l'aire MT/V5, très impliquée dans le traitement de cette composante du flux optique, après l'induction d'un scotome maculaire, et surtout une corrélation avec l'amélioration des performances lors d'une tâche de détection de mouvement dans la première étude.

#### *Stimuli*

Comme précédemment, les stimuli sont des nuages de points aléatoires (kinématogrammes) générés avec la Psychophysics Toolbox de Matlab (Brainard, 1997 ; Pelli, 1997). Les points sont des disques blancs de  $0.2^\circ$  de diamètre bougeant sur fond noir avec un contraste maximal et d'une densité moyenne de 0.3945 points par degré d'angle visuel. La durée de vie de chaque point est de 200 ms et leur âge de départ est aléatoirement défini entre 0 et 166 ms. Ils suivent une trajectoire rectiligne à vitesse constante et sont repositionnés aléatoirement à la fin de leur durée de vie ou lorsqu'ils atteignent le bord de l'écran. Contrairement aux études précédentes, les kinématogrammes ne forment que le pattern translationnel du flux optique à une vitesse de  $7^\circ/s$  (voir les sections 2.3 du Chapitre 2 et 2.2 du Chapitre 3 pour plus de détails).

## *Procédure*

Les participants sont assis face à l'écran et positionnés de façon à ce que leurs yeux soient alignés avec le centre de l'écran. Une mentonnière et un support frontal sont utilisés pour minimiser les mouvements des participants. Les stimuli sont présentés par bloc de 64 essais qui permettent de mesurer un seuil de cohérence de mouvement en environ trois minutes. Pour chaque essai, la consigne est de reporter la direction du mouvement perçu à l'aide du clavier. Contrairement aux protocoles précédents, la direction du mouvement translationnel (le seul évalué dans ce protocole) n'est plus vers la droite ou la gauche, mais vers le haut ou le bas. La raison est que, lorsque ces stimuli seront utilisés dans l'IRM, nous aurons besoin de maximiser la stabilité de la fixation oculaire des participants. Or, les patterns droites/gauches sont plus susceptibles d'entraîner des saccades que des patterns haut/bas. A noter que des seuils mesurés chez des pilotes sains ainsi que chez une patiente en utilisant les deux combinaisons de directions a permis de montrer qu'il n'y avait pas de différence de performances entre des patterns haut/bas ou droite/gauche. La tâche reste un choix forcé entre deux directions (haut ou bas) et les stimuli sont toujours présentés pendant 200 ms, avec un délai de deux secondes pour répondre. Passé ce délai, la réponse est considérée comme fausse. Durant le bloc, la cohérence de mouvement est manipulée (le pourcentage de points dans la même direction versus le pourcentage de points se déplaçant dans des directions aléatoires) et le seuil final correspond à 80 % de détection correcte, calculé à l'aide de l'approche psychométrique adaptative Bayésienne QUEST (décrite en détails section 2.5 du Chapitre 2). Une indication audio est donnée au participant après chaque essai pour lui indiquer si la réponse donnée est correcte ou non. Les temps de réaction sont également enregistrés. Les participants ont tous effectué quatre blocs (quatre mesures de seuil) lors de cette Partie 1, et la première mesure était considérée comme de l'entraînement.

Les mesures sont toutes effectuées sur le meilleur œil des patients, et il leur est demandé de fixer une croix centrale avec leur PRL, comme dans l'étude 1. Comme mentionné précédemment, ce nouveau protocole a évolué par rapport à la première étude, et un scotome artificiel sera positionné sur l'écran pendant toute la durée de la tâche, chez les contrôles comme chez les patients. Le scotome sera placé de façon à respecter la distance entre la fovéa et la PRL de chaque patient, et il sera un cercle d'un diamètre correspondant au diamètre le plus large du scotome du patient. Il sera positionné au même endroit de l'écran pour le contrôle apparié en genre et en âge au patient. Les contrôles et les patients auront donc des entrées visuelles parfaitement équivalentes, et aucun éventuel îlot fonctionnel à l'intérieur d'un scotome d'un patient que nous n'aurions pas détecté lors des examens cliniques ne pourra

influencer les résultats. Également, les participants contrôles effectueront uniquement les mesures avec le scotome et la condition sans scotome ne sera plus évaluée. La raison est, comme précédemment, un temps limité puisque tous devront également faire la tâche de discrimination de scènes visuelles lors de la même séance. Entre chacun des trois blocs (un d'entraînement et deux de mesures), les participants seront libres de faire des pauses s'ils le souhaitent et l'ensemble de ces enregistrements pour cette tâche durera environ 15 minutes.

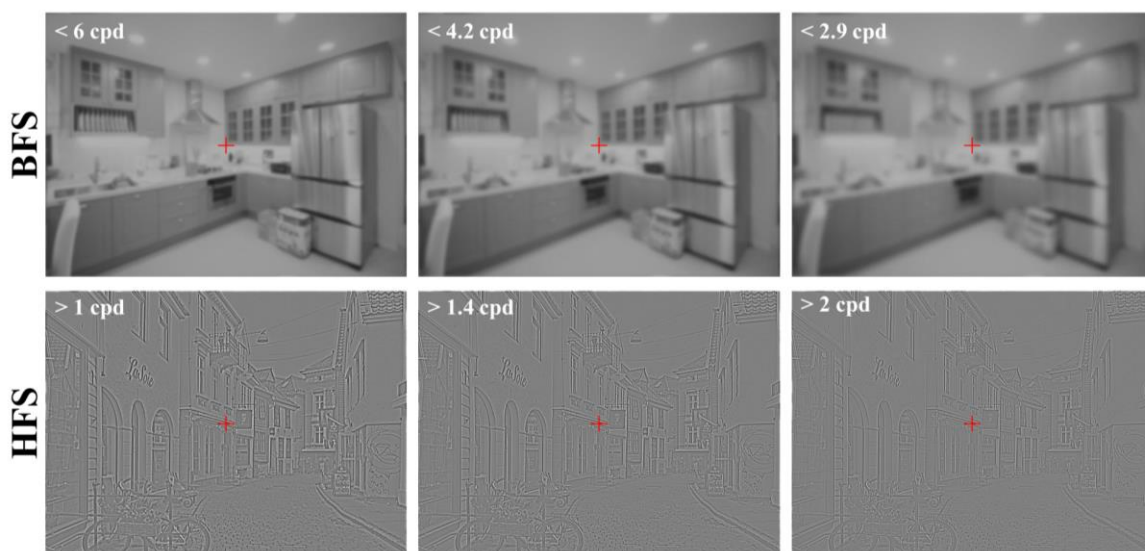
### **Catégorisation de scènes visuelles**

La seconde tâche psychophysique est une tâche de catégorisation de scènes visuelles (intérieures versus extérieures). L'équipe du LNPC de Grenoble a mené plusieurs travaux portant sur le traitement des fréquences spatiales pendant des tâches de catégorisation de scènes naturelles et a montré que des patients atteints de DMLA avaient plus de difficultés à catégoriser les scènes lorsque les images étaient filtrées à haute fréquence spatiale en comparaison à des images filtrées en basse fréquences spatiales (Musel et al., 2011 ; Peyrin et al., 2017). Ces résultats sont cohérents avec le fait que les cellules codant la vision centrale traitent plutôt les hautes fréquences spatiales tandis que celles codant la vision périphérique sont plus adaptées au traitement des basses fréquences spatiales (voir la Partie 1 du Chapitre 1). Également, des données préliminaires en neuroimagerie (IRMf) collectées chez quatre patients (Ramanöel et al., 2018) ont permis de montrer que le traitement des basses fréquences spatiales était associé à des activations des portions de V1 connectées au scotome, ainsi qu'à des aires de plus haut niveau du cortex occipito-temporal. L'utilisation de ce type de tâches impliquant ces stimuli complexes présente donc différents intérêts dans le contexte de ce protocole, notamment puisqu'elles pourraient permettre de mettre en lumière des réorganisations corticales dans des aires de haut niveau autres que MT, même si la localisation précises de telles réorganisations n'est pas encore bien définie, ni leurs conséquences pour la perception visuelle.

#### *Stimuli*

Cette tâche sera effectuée alternativement avant ou après la tâche de discrimination de mouvement, sur le même setup que présenté précédemment. Les stimuli sont des photographies en noir et blanc (échelles de 256 niveaux de gris) de scènes naturelles classées dans deux catégories distinctes (scènes intérieures et scènes extérieures) d'une taille de 20° x 15° d'angle visuel. Chaque image de scène a été modifiée grâce à la toolbox de traitement d'images de MATLAB de façon à filtrer les hautes fréquences spatiales (HFS) et les basses fréquences

spatiales (BFS). Les images filtrées ont été créées en multipliant la transformation de Fourier des images d'origine avec des filtres Gaussiens. La déviation standard des filtres Gaussiens est une fonction des fréquences de coupures spatiales pour une atténuation standard de 3 dB. Six fréquences de coupures spatiales seront utilisées : 1, 1.4 et 2 cycles par degrés d'angles visuels pour les basses fréquences spatiales et 2.9, 4.2 et 6 cycles par degré d'angles visuels pour les hautes fréquences spatiales (Figure 42). La luminance de toutes les images sera également égalisée. Un signal sonore sera transmis au participant au moment où apparaîtra une image de façon à ce qu'il puisse savoir que l'essai a commencé. Ce signal est notamment utile pour les images à hautes fréquences spatiales puisqu'il peut être très compliqué pour les patients de les percevoir.



**Figure 42. Exemples d'images utilisées pour la tâche de catégorisation de scènes.** La ligne du haut montre un exemple d'image d'une scène intérieure en basse fréquence spatiale aux trois fréquences de coupures utilisées durant la tâche (< 2.9, 4.2, 6 cycles par degrés). La ligne du bas montre un exemple d'image d'une scène extérieure en haute fréquence spatiale aux trois fréquences de coupures utilisées durant la tâche (> 1, 1.4 et 2 cycles par degrés). A noter que le rendu des images ne correspond pas exactement à ce que verra le participant car la fréquence spatiale dépend, entre autres, de la taille de l'image.

### *Procédure*

Les stimuli seront projetés sur les écrans décrits plus hauts. Les participants seront assis face à l'écran et positionnés de façon à ce que leurs yeux soient alignés avec le centre de l'écran. Une mentonnière et un support frontal sont utilisés pour minimiser les mouvements des participants. L'expérience comprend 120 essais donc 120 images uniques présentées sur un fond gris moyen. Dans la moitié des essais, l'image présentée au participant est une scène en intérieur, et dans l'autre moitié une scène en extérieur. Le nombre d'images filtrées pour chaque

fréquence de coupure est égalisé, il y a donc 10 essais pour chaque condition expérimentale (scènes intérieures à 1 cycle par degré, scènes extérieures à 1 cycle par degré, etc). Chaque image est présentée pendant 150 ms et le participant dispose de deux secondes pour catégoriser la scène perçue en appuyant une touche correspond à “intérieur” ou “extérieur”. La réponse correcte ou non du participant est enregistrée, ainsi que son temps de réaction. Si le participant ne donne pas de réponse, l’essai est considéré comme faux.

De la même façon que pour l’expérience sur la discrimination de mouvements translationnels, les patients seront testés sur leur meilleur œil et devront fixer une croix centrale avec leur PRL. Un scotome artificiel sera placé sur l’écran au niveau de leur scotome naturel pour les mêmes raisons que précédemment. Les participants contrôles effectueront la tâche dans les mêmes conditions de vision que leur patient apparié, avec le scotome artificiel placé à un endroit identique sur l’écran. La durée totale de cette tâche est d’environ 10 minutes.

## **2.4.2 PARTIE 1 - Tâches en IRMf**

L’imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une technique qui permet de mesurer l’activité cérébrale des aires impliquées dans la réalisation d’une tâche en détectant les changements locaux de flux sanguins. Elle est utilisée dans notre protocole pour mesurer l’activité des aires associées aux traitements des stimuli utilisés lors des tâches présentées précédemment. Des mesures supplémentaires basées sur un protocole de rétinotopie seront également réalisées chez nos participants afin de mesurer les tailles de leurs champs récepteurs de population. Avant d’entrer dans les détails de ces différentes tâches, quelques bases physiques et physiologiques pour comprendre le fonctionnement de l’IRM vont être présentées.

### **Imagerie par résonance magnétique**

*Bases physiques et physiologiques pour comprendre le fonctionnement de l’IRMf*

#### Fonctionnement de l’imagerie par résonance magnétique

L’IRM est une technique d’imagerie non invasive qui repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire (RMN). La RMN exploite les propriétés magnétiques des protons présents dans le noyau de certains atomes, principalement d’hydrogène (Hendee & Morgan, 1984). Ces particules chargées positivement tournent sur elles-mêmes (elles *spinnent*) et induisent un moment cinétique appelé *moment magnétique de spin* représenté par un vecteur d’aimantation  $\mu$ , que l’on peut considérer comme un champ magnétique de très faible intensité. Le corps contient un très grand nombre de protons, donc de moments magnétiques élémentaires

(ou microscopiques) pointant dans toutes les directions. La somme vectorielle de l'ensemble de ces moments magnétiques permet de définir l'aimantation totale  $M$  ( $\sum \mu = M$ ) considérée comme nulle. A l'intérieur de l'IRM, il est possible d'étudier les modifications d'aimantation des noyaux grâce à l'action conjointe de deux champs magnétiques. Le premier est un champ magnétique statique, puissant, constant et uniforme appelé  $B_0$ . Il est induit par un aimant supraconducteur et se mesure en tesla (T). Sous l'effet du champ  $B_0$ , les moments magnétiques des protons effectuent un mouvement de précession autour de l'axe du champ magnétique  $B_0$  (c'est la précession de Larmor, Bloch, 1946) proportionnel à l'intensité du champ. Les moments magnétiques de spin s'alignent alors progressivement dans une direction parallèle au champ  $B_0$  et donnent lieu à une aimantation globale  $M$  (macroscopique) non nulle. Cette direction longitudinale est notée  $z$ . Au champ magnétique  $B_0$ , vient s'ajouter un champ  $B_1$  électromagnétique et tournant, perpendiculaire au  $B_0$ . Il se compose d'impulsions de radiofréquences (RF) générées par des bobines électromagnétiques et oscillant à la fréquence de Larmor. La fréquence ainsi ajustée au mouvement de précession des spins (phénomène de résonance), les moments magnétiques vont s'écarter de l'axe  $z$  pour se placer perpendiculairement à l'axe de  $B_0$ . C'est ce qu'on appelle l'excitation. Lorsque  $B_1$  s'interrompt, les moments magnétiques retournent vers la direction  $z$  initiale, c'est la relaxation. Pour cela, les protons libèrent l'énergie qu'ils avaient accumulée en absorbant les impulsions RF. C'est ce signal oscillant à la fréquence de Larmor que l'on peut mesurer grâce à une antenne réceptrice (Slichter, 1978).

A mesure que les moments magnétiques retrouvent la direction du champ statique  $z$ , le signal oscillant qu'ils émettent diminue selon des lois d'évolution connues et mesurables. Les modifications du signal de relaxation vont alors être définis par la relaxation longitudinale  $T_1$  (spin-milieu) et la relaxation transversale  $T_2$  (spin-spin, Gupta et al., 2021). La relaxation longitudinale  $T_1$  donne le temps mis par les moments magnétiques pour retrouver leur alignement longitudinal (dans la direction de l'axe  $z$ ), qui dépendra de l'agitation moléculaire du tissu au sein duquel le phénomène a lieu. Cette même agitation moléculaire a également pour conséquence de perturber la fréquence de Larmor des atomes qui ne sera plus parfaitement égale à la fréquence de Larmor théorique. La cohérence de phase des spins va donc diminuer à cause d'interactions entre les fréquences de résonance de spins voisins, et le signal lié à la rotation synchrone également : c'est la relaxation transversale  $T_2$ . Également, le processus de déphasage et la perte du signal sont accentués par des inhomogénéités locales de champ notées  $T_2^*$ . En effet, si en théorie les noyaux précessent à la même fréquence, dans un système réel les inhomogénéités du champ magnétique entraînent une dispersion des fréquences de



résonance. Le temps  $T2^*$  qui décrit la relaxation transversale *observée* est donné par la formule  $\frac{1}{T^*2} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T'2}$ , où  $T'2$  correspond à la perte de signal exclusivement causée par les inhomogénéités du champ principal. La décohérence observée liée à l'inhomogénéité du champ est réversible et il est possible d'isoler le déphasage d'origine tissulaire en effectuant une expérience d'écho de spin. Pendant l'acquisition, le signal de résonance magnétique brut contient des informations de fréquences spatiales de l'objet observé, et la localisation spatiale peut être obtenue grâce à des techniques de traitement de ce signal, notamment une transformation de Fourier (Gallagher et al., 2008). Les images, cérébrales dans notre cas, sont alors reconstruites à partir de lignes de données d'imagerie acquises au cours de Temps de Répétition (TR). Il est possible d'appliquer des pondérations T1 ou T2 avec différents paramètres, permettant d'obtenir des images de plus ou moins haute résolution spatiale ou temporelle. La pondération T1 dite "anatomique" consiste à utiliser des TR et temps d'écho courts et permet d'obtenir des images de haute résolution spatiale. La pondération T2 dite "tissulaire" repose à l'inverse sur des TR et temps d'écho plus longs. L'EPI (imagerie écho-planaire) est une approche complémentaire basée sur des séquences d'écho de gradients (*Gradient Echo*, noté GE) sensibles au contraste pondéré T2. L'espace observé est rempli en "zigzag" et les images obtenues devront être réalignées avant de pouvoir être analysées. Cette approche est plus sensible aux inhomogénéités du champ et les images peuvent être distordues (Morgan et al., 2004). Il faudra donc les prétraiter avant de les exploiter.

### Le signal BOLD

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) repose sur la mesure du signal BOLD (« *blood-oxygen-level dependant* », Logothetis et al., 2001). Lors de la passation d'une tâche cognitive comme celle que nos participants effectueront, le signal BOLD reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine dans les aires cérébrales liées à la tâche (Hare et al., 1998). En effet, l'activité électrique et métabolique des neurones augmentant, une vasodilatation locale apparaît, et les débits et volumes sanguins locaux croissent également, ce qui permet un apport d'oxygène et de glucose aux neurones. Cette augmentation de l'apport en oxyhémoglobine est supérieure à ce que prélève le neurone, on observe alors une hyperoxygénation dans la zone concernée. La suroxygénation modifie localement les propriétés magnétiques des tissus qui peuvent être détectées par l'IRM. Plus précisément, les molécules de désoxyhémoglobines modifient le spin des noyaux d'hydrogène présents dans les molécules d'eau, entraînant une diminution de l'intensité du signal RM. Lorsque l'oxyhémoglobine la remplace, l'intensité de ce même signal

augmente localement. Ces différences dépendantes du niveau d'oxygène sanguin (signal BOLD) informent donc sur l'activité cérébrale liée à la tâche.

Afin de capter ces différences, des paradigmes en bloc sont le plus souvent utilisés (comme dans ce protocole), qui permettent d'alterner entre des périodes de repos et d'activation. La période de repos sert alors de référence (de *baseline*) qui intègre le bruit lié aux fluctuations instrumentales et physiologiques (respiration, activité cérébrale basale, pulsations cardiaques, etc). En faisant le contraste entre les réponses mesurées pendant la période de repos et la période d'activité, on peut caractériser l'augmentation du signal localisé dans la zone stimulée liée à la tâche (Rodden & Stemmer, 2008).

### *Acquisition des données*

Les données en IRMf collectées durant les tâches de mouvement, de catégorisation de scènes et de rétinotopie seront acquises sur une IRM clinique Philips Achieve à 3 Teslas et en utilisant une antenne tête 32 canaux. Il est important de préciser que les centres de recherche de Toulouse et Grenoble possèdent exactement la même IRM, ce qui permet des enregistrements comparables et homogènes dans les deux villes. Toutes les informations apportées ici seront donc valables pour les deux lieux d'enregistrement, à l'exception du système de projection. A Toulouse, les stimuli sont projetés sur un écran de 1024 x 768 pixels avec un taux de rafraîchissement de 60 Hz, placé à une distance de 90 cm. A Grenoble, ils sont affichés sur un écran de 1360 x 768 pixels avec un taux de rafraîchissement de 60 Hz, placé à une distance de 183 cm. Les stimuli seront tous égalisés entre les centres d'enregistrements de façon à mesurer 20 x 15° d'angle visuel et seront générés à l'aide du logiciel EventIDE (Okazolab). Les sessions d'enregistrements commenceront toutes par l'acquisition de volumes anatomiques pondérés en T1 à haute résolution (170 coupes ; temps de répétition (TR) : 8.24 ms ; temps d'écho (TE) = 3.82 ms ; angle de bascule (FA) = 8° ; champ de vision (FOV) = 240 mm ; taille des voxels 1 x 1 x 1 mm). Les données fonctionnelles seront ensuite acquises en utilisant des séquences écho-planar pondérées en T2\* (EPI). Chaque EPI comprend 156 volumes fonctionnels de 63 coupes transversales couvrant le cerveau entier (TR = 2 s ; TE = 30 ms ; tailles des voxels 2 x 2 x 2 mm ; FA = 75° ; facteur SENSE = 1.6, FOV = 224 mm).

### Discrimination de mouvement

Les enregistrements pour la partie mouvement dureront au minimum entre 15 et 20 minutes (trois runs), et pourront être plus long si le patient n'est pas trop fatigué et accepte de faire des runs supplémentaires. Un design par bloc a été choisi pendant lequel alterne des blocs

de mouvements translationnel haut/bas et des blocs sans mouvement. Les principaux stimuli utilisés dans les blocs de mouvements sont adaptés de l'expérience en psychophysique de façon à maximiser l'activité cérébrale dans les aires d'intérêt, notamment MT/V5. Il s'agit de nuages de points blanc sur fond noir de  $0.2^\circ$  de diamètre, d'une densité moyenne de 0.3945 points par degré d'angle visuel et d'une vitesse de  $7^\circ/s$ . Les points suivent une trajectoire rectiligne et contrairement à la tâche en psychophysique, leur durée de vie est infinie (ils ne disparaissent donc pas à moins d'atteindre le bord de l'écran). La cohérence des points est de 100%, tous bougeant donc dans la même direction, vers le haut ou vers le bas. Également, dans cette condition principale, chaque stimulus est affiché durant 1800 ms et est suivi d'un écran noir au sein duquel seule la croix de fixation est présentée pendant 200ms. Un bloc de mouvement consiste en la présentation de huit stimuli, quatre vers le haut et quatre vers le bas, présentés de façon aléatoire, soit 16 secondes (8 TR). Les blocs sans mouvements qui serviront de contrôles seront constitués de points statiques présentés pendant 1800 ms suivis de 200 ms d'écran noir. Chaque stimulus sera une image fixe des points blancs sur fond noir, de la même taille et densité que précédemment. Ce type de bloc durera également 16 secondes (8 TR). Un run commencera par la présentation d'une baseline de 16 secondes (8 TR), suivi aléatoirement d'un bloc en mouvement ou statique. Ces deux types de blocs alterneront et seront toujours séparés par une ligne de base de 16 secondes (8 TR). En tout, le bloc mouvement et le bloc statique seront présentés six fois chacun. Durant les enregistrements IRM, aucun seuil ne sera mesuré chez les participants puisque la durée de l'enregistrement serait trop élevée et parce que nous souhaitons maximiser le signal en utilisant des mouvements avec 100 % de cohérence. En revanche, durant toute la durée d'un bloc, le participant sera impliqué dans une tâche de détection de cible. Un cercle blanc apparaîtra autour de la croix de fixation pendant 100 ms et il devra presser un bouton lorsqu'il l'apercevra. Sur l'ensemble du run, dix cercles seront présentés, répartis uniformément entre les conditions. Cette tâche simple permet de s'assurer que le participant fixe bien la croix. La tâche est effectuée sur leur meilleur œil et en fixant la croix centrale avec leur PRL pour les patients. Un scotome artificiel sera disposé sur l'écran de la même manière que pour la psychophysique chez les patients et les contrôles appariés.

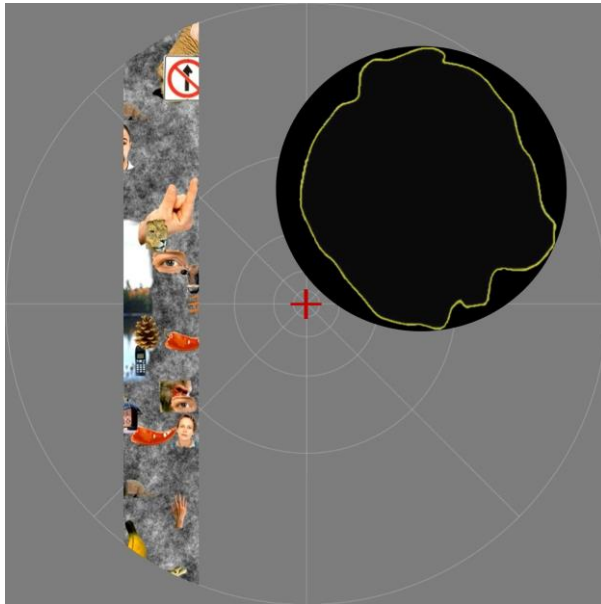
#### Tâche de discrimination de scènes

Durant la même séance IRM, les enregistrements pour la partie scène seront composés d'au moins trois runs (15 à 20 minutes). Le design par bloc utilisé lors de cette tâche sera construit sur le même modèle que précédemment, avec des blocs "basses fréquences spatiales" et "hautes fréquences spatiales", alternés et séparés par une baseline. Un bloc "basses fréquences

spatiales” est composé de huit images présentées pendant 200 ms suivies de 1800 ms d’écran gris moyen. Toutes les images basses fréquences ont une fréquence de coupure de 6 cycles par degré. Un bloc d’image “hautes fréquences spatiales” est construit de façon similaire, et toutes les images ont une fréquence de coupure de 1 cycle par degré. La moitié des scènes sont “intérieures” et l’autre moitié “extérieure” dans chaque bloc, avec un ordre d’apparition semi-aléatoire (avec un maximum de trois scènes de la même catégorie à la suite). Contrairement à la psychophysique, seules deux fréquences de coupures sont donc utilisées, la plus haute et la plus basse, de façon à maximiser les réponses et parce qu’il serait trop long de toutes les tester. Durant tout le bloc, il est demandé au participant d’effectuer le même type de tâche qu’en psychophysique, à savoir indiquer à l’aide d’un boîtier de réponse si la scène perçue est intérieure ou extérieure. Etant donné que les patients perçoivent mal les hautes fréquences spatiales, un run commencera toujours par les basses fréquences spatiales pour ne pas les décourager. Également et comme pour les tâches précédentes, les patients doivent fixer la croix centrale avec leur PRL, et un scotome artificiel reproduisant le scotome du patient est affiché sur l’écran durant tout l’enregistrement.

### Rétinotopie

En IRMf, un protocole de rétinotopie sera également utilisé et permettra d’évaluer les propriétés (excentricités, angles polaires et tailles) des champs récepteurs de populations (pRF) chez les patients (Prabhakaran et al., 2021). Ce type de protocole permet de stimuler des régions du cortex visuel qui possèdent des cartes rétinotopiques de l’espace. Grâce à cette technique, nous souhaitons déterminer si la taille des pRFs est modifiée, en particulier au niveau des populations de neurones codant leur PRL. En effet, une hypothèse est que la surutilisation de cette partie de la rétine périphérique conduirait à un raffinement des champs récepteurs de population, ce qui indiquerait une forme de réorganisations locales chez les patients, qui ne se traduirait pas nécessairement par des effets mesurables lors des expériences comportementales proposées. La technique utilisée sera similaire à celle décrite dans Dumoulin et Wandell (2008), à savoir des barres en mouvement balayant le champ visuel, à l’intérieur desquelles défileront des images colorées visuellement riches afin de maximiser les réponses des différentes aires du système visuel (voir Figure 41).



**Figure 43. Stimuli utilisés pour la mesure des pRFs.**

Ils consistent en des images colorées et texturées dynamiques (composées d'objets à différentes échelles), présentées à l'intérieur d'une ouverture bougeant lentement dans 8 directions (horizontales, verticales et diagonales). Il est demandé aux patients de diriger leur regard sur la croix de fixation rouge avec leur PRL. Le scotome (entouré de jaune) se déplacera alors naturellement sur le côté. Un scotome artificiel couvrant l'intégralité du scotome naturel du patient sera en plus utilisé, à la fois pour les patients et leur contrôle apparié. Les stimuli utilisés sont ceux développés par Kay et al. (2013).

Les stimuli sont composés d'images de 768 x 768 pixels et 15 x 15° d'angle visuel. Un jeu de 100 images est disponible, avec des motifs riches et uniques de dessins aléatoires tels que des objets colorés de différentes tailles (visages, fruits, parties du corps, animaux, objets du quotidien...) placés sur un fond bruité (Figure 43). Ces patterns sont conçus pour stimuler à la fois les aires visuelles de bas niveau et de haut niveau. Sur ces images, sont appliqués successivement 2580 masques, des barres balayant le champ visuel, auxquels s'ajoutent 1920 indices indiquant l'absence de masque (temps de repos). Pour chaque masque une des images est tirée aléatoirement est apparaît dans l'ouverture fournie par le masque. En dehors de la barre, le fond est gris et une grille de fixation blanche est disposée de façon à faciliter la fixation. Une croix de fixation est également placée au centre du stimulus. Les mouvements de balayage des barres se produisent par tranche de 32 secondes (16 TR), avec dans chacune un balayage de 28 secondes suivi d'une période de repos de 4 secondes. Le taux de rafraîchissement est de 15 Hz, la durée totale d'un run est donc de 300 secondes (150 TR). Chaque run est construit de la façon suivante : 16 secondes de repos (8 TR) - balayage de gauche à droite - de bas en haut - de droite à gauche - de haut en bas - 12 secondes de repos - balayage en biais de bas gauche à haut droite - bas droite à haut gauche - haut droite à bas gauche - haut gauche à bas droite - 16 secondes de repos.

Comme précédemment, durant toute la passation, le patient doit fixer la croix centrale avec sa PRL tandis qu'un scotome est ajouté sur l'écran, et le participant contrôle correspondant est soumis aux mêmes conditions de vision. Faire de la rétinopathie avec des patients ayant une forme avancée de dégénérescence maculaire sera un challenge méthodologique car ce type de mesures demande une stabilité de fixation oculaire

suffisamment élevée et précise pour avoir des données exploitables. Or, les patients ne peuvent plus fixer avec leur fovéa et devront donc utiliser leur PRL. Une attention particulière sera donc accordée à la stabilité de fixation des patients lors de leur inclusion. Également, durant l'ensemble des runs, les participants devront détecter l'apparition de cibles visuelles (des cercles blancs) autour du point de fixation afin de vérifier qu'ils fixent correctement la croix centrale avec leur PRL. Les enregistrements de rétinotopie seront faits lors d'une visite qui leur sera uniquement dédiée, nous essayerons donc d'avoir un maximum de runs et donc un maximum de données pour chaque participant. Au minimum, nous comptons avoir quatre runs, ainsi qu'une nouvelle T1 anatomique enregistrée au début de la séance (une première T1 étant faite lors de la visite précédente, avant la passation des enregistrements scènes et mouvements). La durée prévue de cette visite est donc comprise entre 30 minutes et une heure selon la fatigabilité du participant.

### **2.4.3 PARTIE 2 - Apprentissage perceptif**

Nous avons vu que la Partie 1 du protocole a pour but d'évaluer si des réorganisations visuo-cognitives existent chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire. Ces potentielles réorganisations sont recherchées au niveau comportemental et cortical grâce à des tâches de discrimination de mouvement et de catégorisation de scènes visuelles, en psychophysique et en IRMf. La partie 2 a quant à elle pour objectif de voir s'il est possible d'induire des réorganisations grâce à un apprentissage perceptif. Le but à long terme est de développer des protocoles de réhabilitation de la vision des patients afin de leur permettre d'améliorer leur vision résiduelle périphérique.

L'apprentissage perceptif en lui-même est composé d'environ trois séances d'entraînement par semaine pendant quatre semaines. Lors de chaque visite, chaque participant doit réaliser un entraînement sur la tâche de discrimination de mouvement et celle de catégorisation de scènes visuelles. L'ordre de passation des deux tâches est alterné entre chaque séance afin de minimiser l'effet de la fatigue. La tâche de mouvement est la même que celle décrite précédemment (Partie 1) et est réalisée dans les mêmes conditions de vision, avec un scotome artificiel et une fixation au niveau de la PRL. Trois seuils sont mesurés lors de chaque visite pour une durée d'environ 10 minutes. La tâche de catégorisation de scènes est également similaire à celle de la Partie 1, la seule différence étant les images utilisées. Lors de l'apprentissage, trois jeux d'images sont disponibles, un pour chaque séance par semaine, afin de limiter un effet de mémorisation des scènes présentées. L'ordre d'utilisation des jeux

d'images sera randomisé pour chaque participant. L'entraînement sur cette tâche dure environ 10 minutes également.

A la fin des quatre semaines d'entraînement, l'ensemble des mesures effectuées lors de la Partie 1 du protocole seront reproduites. Elles comprendront donc à nouveau trois visites. La première a pour but d'évaluer à nouveau les performances sur les deux tâches psychophysiques. L'ordre de passation sera le même que celui choisi dans la Partie 1. De même, les deux séances IRMf seront reproduites afin de déterminer si l'activité mesurée lors de la partie est différente à la suite de l'apprentissage durant la seconde visite. La rétinitopie sera également reproduite (troisième visite), et les champs récepteurs de population (pRF) à nouveau mesurés. Les seuls changements notables concernent la tâche de catégorisation de scènes visuelles. Les mêmes jeux d'images seront utilisés que lors de la Partie 1, mais elles seront modifiées pour apparaître en miroir.

## **2.5 Traitements des données**

### **2.5.1 Psychophysique**

Le traitement des données psychophysiques se fera en plusieurs temps. Concernant la tâche de discrimination de mouvement, les trois seuils mesurés chez chaque participant (Partie 1) seront moyennés. Des tests statistiques pairés permettront de comparer les résultats obtenus chez chaque patient et son contrôle apparié ayant effectué la tâche dans les mêmes conditions de vision (avec un scotome artificiel de la même taille et placé au même endroit sur l'écran de façon à masquer la même partie du champ visuel). Le genre du participant sera également pris en compte dans l'analyse, car comme nous l'avons vu celui-ci est susceptible d'influencer les résultats, avec notamment des seuils de cohérence potentiellement plus élevés chez les femmes âgées (voir Chapitre 3, Gilmore et al., 1992 ; Atchley et Andersen, 1998 ; Snowden & Kavanagh, 2006 ; Shaqiri et al., 2018). De plus, des tests de corrélation seront utilisés pour déterminer s'il existe un lien entre l'âge ou la durée depuis le diagnostic de la maladie et les performances des participants. Les temps de réaction seront également pris en compte et les mêmes tests seront effectués sur ces données.

Durant la tâche de catégorisation de scènes visuelles, des scores de catégorisation des scènes (intérieure ou extérieure) seront mesurés et correspondront au pourcentage de réponses correctes. L'analyse consistera en une principale ANOVA avec la fréquence spatiale (basse ou haute, ou plus spécifiquement 2.9, 4.2 et 6 cpd pour les basses fréquences et 1, 1.4 et 2 cpd pour les hautes) comme facteur intra-sujets et le groupe (patient ou contrôle) comme facteur

inter-sujets. La catégorie de scène sera également explorée (intérieure ou extérieure) et ajoutée comme facteur intra-sujets, même si c'est bien la fréquence spatiale la principale variable d'intérêt de cette tâche. Comme pour la tâche de mouvement, les effets du genre, de l'âge et du temps écoulé sur les performances depuis le diagnostic seront aussi explorés. Ces analyses seront également reproduites sur les temps de réaction mesurés lors de cette tâche.

L'ensemble de ces tests sera effectué sur toutes les données récoltées durant l'étude (participants inclus à Toulouse et Grenoble). Il sera néanmoins vérifié lors des analyses que le lieu de passation des tests n'a pas influencé ou biaisé les résultats.

## **2.5.2 IRMf**

### **Pré-traitement des données IRM**

Le but des enregistrements en IRMf est de pouvoir identifier les zones cérébrales activées par les différentes conditions visuelles présentées aux participants. Les données recueillies seront analysées sur la surface corticale plutôt que dans le volume, et nécessiteront donc, à partir des données structurelles enregistrées pour chaque volontaire, de reconstruire des surfaces corticales individuelles. Les données fonctionnelles y seront ensuite projetées avant d'être analysées. L'intérêt principal de travailler sur la surface en comparaison avec le volume est de permettre d'analyser plus finement les points communs, mais aussi et surtout les différences interindividuelles dans l'organisation fonctionnelle du cortex cérébral des patients, ce qui est particulièrement important dans un contexte d'étude sur des réorganisations corticales chez une population clinique (Antececic et al., 2009). Un autre avantage est la possibilité de visualiser les données dans différentes configurations, par exemple sur des cartes lissées ou aplaties qui sont souvent utilisées pour présenter des données de rétinotopie.

Avant de procéder aux analyses, il est nécessaire de transformer les données structurelles et fonctionnelles, et en particulier de les prétraiter afin de réduire le bruit. Les étapes de prétraitement sont essentielles car cette variabilité dans les données brutes peut masquer des changements existants mais faibles dans les réponses BOLD. Transformer les données permet ainsi de faire apparaître ces changements en augmentant le rapport signal sur bruit (ou SNR pour '*Signal to Noise Ratio*'), et rend également les analyses plus fiables statistiquement (Redpath, 1998). A noter que toute variabilité n'est pas évitable, c'est par exemple le cas du bruit lié aux fluctuations thermiques naturelles du participant, mais les plus importantes sources de bruit comme les mouvements de la tête sont plus systématiques, mesurables et il est possible de les corriger. L'ensemble du pré-traitement de nos données ainsi



que les différentes analyses seront effectués à l'aide du logiciel BrainVoyager (voir : <https://www.brainvoyager.com/>).

### *Pré-traitement des données anatomiques*

Pour les données anatomiques, la première étape consiste à *corriger l'inhomogénéité des intensités* qui peuvent se retrouver au sein des images anatomiques en raison de l'effet du champ magnétique sur le signal d'IRM (Vovk et al., 2007). En effet, le champ magnétique produit par le scanner n'est pas parfaitement uniforme et placer une personne à l'intérieur peut également créer de légères déformations du champ localement, par exemple au niveau de la cavité des sinus. Or, différentes étapes de pré-traitements, notamment le co-enregistrement des données et la segmentation que nous détaillerons par la suite, supposent que l'intensité lumineuse est similaire à travers les données. C'est pour cette raison que cette correction est la première étape de pré-traitement puisqu'elle permet de corriger les données en ramenant l'image à une intensité plus uniforme.

Une fois les inhomogénéités corrigées, l'étape suivante est la *segmentation*. Elle est cruciale puisque la bonne reconstruction de la surface corticale en dépend directement, mais aussi délicate car elle nécessite de séparer la matière blanche, la matière grise et le liquide céphalo-rachidien correctement, en se basant notamment sur des différences d'intensité au sein des images, d'où l'importance d'une bonne correction des inhomogénéités d'intensité (Balafar et al., 2010). Les deux hémisphères sont également dissociés durant cette étape, avant d'être reconstruits sur un maillage 3D (c'est-à-dire sur une surface composée de triangles dont les sommets ont des coordonnées  $x$ ,  $y$  et  $z$ ). Les données enregistrées dans le volume pourront ensuite être projetées sur cette surface corticale individuelle afin d'y être analysées. Les résultats obtenus seront enfin visualisés sur cette surface, ainsi que sur sa version gonflée qui permet de mieux mettre en évidence les activités au fond des sillons.

A noter que si dans beaucoup d'études les données sont normalisées et alignées sur un cerveau de référence standard, tel que le MNI ou le Talairach (Talairach & Tournoux, 1988) pour faciliter la comparaison entre les activations obtenues chez les différents participants, ce ne sera pas notre cas. En effet, nous travaillons sur la surface et préserver la variabilité interindividuelle a du sens dans notre protocole qui implique une population clinique pour laquelle la surface corticale peut être modifiée (notamment l'épaisseur corticale, Plank et al. 2011 ; Hernowo et al., 2014). De plus, nos analyses seront effectuées au sein de région d'intérêt (ROIs pour '*Regions Of Interest*'), ce qui permettra de comparer les activations entre les participants sans effectuer d'étape de normalisation qui pourrait déformer localement les

images et faire disparaître certains détails anatomiques locaux. Gommer les variations interindividuelles pourrait ainsi introduire plus d'erreurs que de bénéfices.

### *Pré-traitement des données fonctionnelles*

Concernant les données fonctionnelles, l'étape la plus importante consiste à réduire la *variabilité due aux mouvements de la tête* (Caballero-Gaudes & Reynolds, 2017). Des mouvements mêmes de faibles amplitudes peuvent fortement dégrader les données, et les patients âgés de notre étude sont plus susceptibles de bouger que des personnes plus jeunes. Le problème lié aux mouvements de la tête est que la position des voxels ou des vertex est définie par leur localisation au sein du scanner plutôt que par rapport à leur position dans le cerveau du participant. Lors d'un mouvement, une aire cérébrale va donc se décaler vers une nouvelle localisation spatiale à l'intérieur de l'IRM. Les activations au sein de cette aire seront alors enregistrées dans différentes positions sur la surface corticale et, sans correction, les valeurs obtenues vont donc changer subitement et ne pourront pas être prédites par le modèle statistique. La correction consiste donc à corriger les mouvements rigides de la tête entre chaque volume cérébral acquis, en prenant pour référence le premier volume acquis lors d'un run sur lequel seront réalignés les volumes suivants (Godenschweger et al., 2016).

La phase de prétraitement suivante consiste à *réaligner et corriger la synchronisation des coupes*. Les différentes coupes ne sont pas acquises en même temps mais en un TR, ce qui correspond dans notre cas à deux secondes, et ce qui implique un décalage de quasiment deux secondes entre la première et la dernière coupe acquise (Sladky et al., 2011). Ce décalage n'est pas critique dans le cadre d'un design par bloc (comme celui utilisé pour la tâche de discrimination de mouvement et de catégorisation de scènes) puisque leur durée est supérieure à 10 secondes. Les réponses BOLD enregistrées pour chaque TR dans ce type de design sont donc plus ou moins similaires indépendamment de l'ordre des coupes. Également, lors de nos enregistrements nous utilisons une acquisition multibande (trois coupes sont acquises simultanément), ce qui réduit d'autant plus l'impact du décalage entre les triplettes de coupes acquises (Demetriou et al., 2018). Néanmoins, même si ne pas effectuer cette étape de prétraitement aurait des effets minimes sur les résultats, en particulier dans le cadre d'analyses sur la surface, nous avons néanmoins choisi de la faire afin d'obtenir les résultats les plus précis et solides possibles. Cette correction se fait grâce à une interpolation linéaire qui consiste, à partir des valeurs observées, à prédire les changements de la réponse BOLD sur une courte période. Ces changements dus à la différence liée aux temps d'acquisition sont ainsi corrigés et la variabilité des données est réduite (Parker & Razlighi, 2019).

Les images fonctionnelles et structurelles sont ensuite alignées. Cette étape permet de mettre en correspondance les données fonctionnelles EPI (T2) avec leurs origines anatomiques (T1). La difficulté provient ici du fait que les résolutions spatiales des deux types d'images sont différentes, avec une meilleure résolution pour les données anatomiques (Beissner, 2015). Également, les paramètres d'enregistrements ne sont pas les mêmes, ce qui entraîne la plupart du temps des contrastes différents entre les deux types d'images. De plus, il peut exister de grands décalages spatiaux entre les données car celles-ci n'ont pas nécessairement été acquises aux mêmes moments (et potentiellement sur deux sessions différentes). Pour effectuer cette étape, la méthode utilisée repose sur la création d'histogrammes de fréquence des valeurs d'intensité de chaque image. L'intensité de valeur de chaque image est remplacée par un nombre *bin*, chaque voxel ayant deux de ces nombres associés, un pour chaque image. Lorsque les images sont correctement alignées, les paires de nombres sont fortement corrélées. La corrélation est due au fait que, lorsque les images sont alignées, les régions où l'intensité est constante sont superposées, même si leur contraste est différent.

Une fois le réalignement des images effectué, les données fonctionnelles sont *projetées sur la surface* puis un *lissage spatial des données* est effectué. Il a pour but rendre la distribution des réponses BOLD plus normale, ce qui est utile lors de l'analyse statistique des données par GLM (Worsley, 2005). Le lissage est appliqué à l'aide d'un noyau gaussien spatial, avec dans notre cas une FWHM (*Full Width at Half Maximum*) de 4 mm<sup>3</sup>. Cette étape de lissage spatial sera appliquée lors du pré-traitement des données relatives aux protocoles de mouvement et de catégorisation de scènes, mais pas pour la rétinopathie. En effet, les données projetées sur la surface sont déjà en haute résolution et peuvent permettre une localisation précise des pRFs sans nécessiter de lissage (Tu et al., 2021). Au contraire, un lissage spatial pourrait même réduire la précision des estimations. C'est particulièrement vrai lorsque l'on souhaite à estimer des pRFs de petite taille, le lissage pourrait brouiller les estimations, surtout si les pRFs se chevauchent. Néanmoins, après analyses, des tests seront effectués sur des données légèrement lissées pour déterminer si cette action pourrait réduire le bruit et renforcer des tendances plus générales des pRFs et à une échelle plus large.

## **Analyses des données mouvement et scènes**

### *Analyses par GLM*

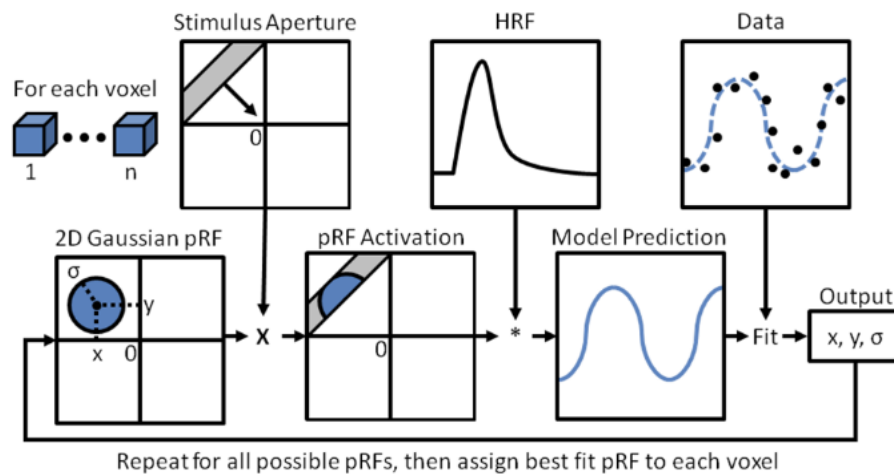
Une fois les données prétraitées, l'analyse peut débuter. Pour les tâches de mouvement et de catégorisation de scènes avec un design en bloc ainsi que pour l'analyse des pRFs, elle sera

basée sur un modèle linéaire généralisé, plus communément appelé GLM (pour ‘*General Linear Model*’). C’est la méthode la plus largement utilisée pour identifier des régions cérébrales impliquées dans la tâche présentée (Friston & Holmes, 1995 ; Monti, 2011). Le but est de caractériser la correspondance entre l’évolution du signal BOLD au sein d’un nœud de la surface corticale et le design expérimental. Plus précisément, le GLM permet d’évaluer l’effet des conditions expérimentales sur la réponse hémodynamique du participant en déterminant si les variations d’intensité d’un voxel à travers le temps sont corrélées avec le design expérimental convolué avec la HRF. Ce modèle est représenté par la formule :  $Y = X\beta + \varepsilon$ , où  $Y$  correspond à l’ensemble des données acquises, autrement dit au signal BOLD enregistré pour chaque nœud cortical à travers le temps (Poline & Brett, 2012).  $X$  est la matrice événementielle, c’est-à-dire la série temporelle pour laquelle on souhaite observer le signal BOLD pour chaque nœud cortical.  $X$  est pondéré par  $\beta$  qui représente les paramètres de régressions, c’est-à-dire la contribution de chaque composante sur la matrice événementielle.  $\varepsilon$  correspond à l’erreur, c’est-à-dire le bruit résiduel qui correspond à la différence entre la valeur observée et la valeur prédite pour le modèle  $X\beta$ . Lors de l’analyse par GLM, l’idée est de trouver les paramètres  $\beta$  qui maximisent la variance expliquée, tout en minimisant l’erreur résiduelle  $\varepsilon$ . La signification statistique du résultat du GLM est ensuite évaluée par une distribution statistique  $F$  ou par un  $t$ -test. L’ensemble de ces analyses est effectué sur les données EPI pré-traitées. Il est également possible de réaliser des analyses plus poussées en définissant des ROIs (« *Regions of Interest* ») qui peuvent être utilisées, dans le cadre de notre protocole, pour comparer par exemple les activations mesurées au sein d’une même aire chez un participant avant et après apprentissage, ou bien pour comparer les données entre chaque patient et son contrôle.

### **Analyses des données de rétinotopie**

L’analyse de données de rétinotopie est plus complexe et plus longue que pour des données issues d’un design en bloc. L’objectif est de cartographier les différentes aires visuelles rétinotopiques et de pouvoir extraire certaines de leurs propriétés, par exemple la taille de leurs champs récepteurs de population (pRFs). Pour chaque nœud cortical considéré, l’analyse consiste à déterminer les paramètres du modèle qui explique au mieux les données mesurées pendant les enregistrements IRMf. Le modèle standard que nous utilisons (Dumoulin & Wandell, 2008) est un modèle gaussien à trois paramètres libres, à savoir les positions  $x$  et  $y$  du

champ récepteur de population ainsi que sa déviation standard notée  $\sigma$  qui correspond à sa taille (voir Figure 44).



**Figure 44. Procédure d'estimation du modèle des champs récepteurs de population.** De nombreux modèles de pRF sont d'abord créés avec des tailles et des localisations de pRF variables couvrant l'ensemble stimulus (dans notre cas  $15^\circ \times 15^\circ$ ). Ensuite, le modèle convolue chaque possibilité de pRF avec une HRF. Enfin, le modèle teste chaque possibilité de pRF pour chaque nœud cortical indépendamment en les comparant aux données acquises. La pRF qui correspond le mieux aux données est alors attribuée comme étant la pRF pour ce nœud. Seuls les nœuds ayant une activité dépassant le seuil choisi pour la variance expliquée tel que déterminé par le modèle sont inclus pour les analyses ultérieures. *Tiré de Brewer & Barton (2011).*

Dans ce modèle, la population associée à un nœud cortical émet une réponse à chaque fois que le stimulus (la barre en mouvement dans différentes orientations) passe à l'intérieur du champ récepteur associé, ce qui permet de construire un modèle de décours temporel prédit et théorique à partir de la réponse hémodynamique (HRF) moyenne mesurée chez l'Homme. Chaque champ récepteur de population étant positionné à un endroit différent du champ visuel et ayant une taille différente, le décours temporel prédit pour chacun sera unique puisque le stimulus atteindra les autres champs récepteurs de population à un moment différent, ce qui générera donc un grand nombre de prédictions de décours temporels. Lors de l'analyse, les prédictions des décours temporels des différents modèles de pRFs sont comparées avec le décours temporel réel mesuré pour chaque nœud cortical. Le modèle choisi pour un nœud correspond au décours temporel prédit qui explique le mieux le décours temporel observé. Dans ce contexte, le modèle de décours temporel prédit sert de prédicteur dans le GLM (contrairement au design par bloc pour lequel les prédicteurs sont les conditions expérimentales), et permet de calculer la variance expliquée  $R^2$ . Pour chaque nœud cortical, de nombreux GLM sont donc calculés, chacun ayant pour prédicteur l'un des modèles de décours

temporel prédit. Il y a donc pour chaque nœud autant de GLM testés que de prédictions de modèles de décours temporels. Également, afin de trouver le modèle le plus proche des données IRMf observées, le modèle généré est convolué avec la HRF.

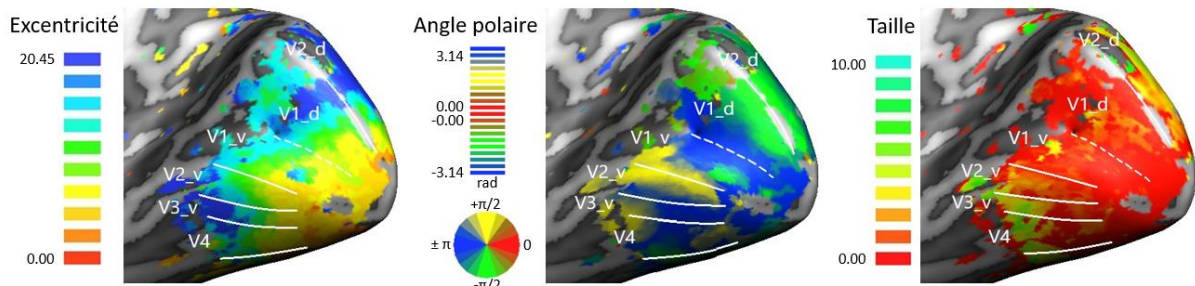
L'estimation des pRFs nécessite donc de créer un grand nombre de modèles de décours temporel qui correspondent à des combinaisons de positions et tailles, puis de les tester chacun leur tour. Ce processus peut être très long en fonction du nombre de modèles générés, il faut donc faire un compromis entre un nombre de modèles suffisant pour obtenir des résultats précis et un temps d'analyse nécessaire qui ne soit pas trop long. Dans notre cas, nous avons choisis 30 positions de  $x$ , 30 de  $y$  et 30 tailles  $\sigma$  différentes, ce qui correspond à 27 000 modèles de prédictions de décours temporels à tester. Ces valeurs permettent d'obtenir suffisamment de modèles pour créer des estimations de pRFs fiables dans le cas de données avec des tailles de voxels de 2 x 2 x 2 mm selon les tests effectués par BrainVoyager. Il est également nécessaire avant analyse de spécifier les valeurs minimales et maximales de  $x$ ,  $y$  et  $\sigma$  lors de la création des modèles. Pour les positions, elles correspondent aux excentricités maximales et minimales des stimuli, avec pour origine (0, 0) le point correspondant à la fovéa. Classiquement, dans ce type de protocole la fixation se fait avec la fovéa au niveau d'un point situé au centre de l'écran. Cependant, il faut rappeler que notre protocole présente la spécificité d'utiliser une fixation excentrée, et c'est la PRL (ou l'équivalent de la PRL du patient chez un contrôle apparié) qui se situe au centre de l'écran. Lors de la création des modèles de décours temporels, ce paramètre sera pris en compte de façon à recentrer les modèles autour du point correspondant à la fovéa pour s'approcher d'analyses plus classiques. Concernant la taille  $\sigma$ , les valeurs choisies sont comprises entre 0.2° et 7° de rayon, valeurs par défaut proposées par BrainVoyager et qui sont à priori suffisantes pour nos analyses. En effet, étant donné la taille de nos stimuli il est peu probable d'obtenir des valeurs  $\sigma$  supérieures à 7° (voir la Figure 48 plus loin qui présente la taille des pRFs en fonction de leur excentricité dans différentes aires visuelles). A noter également que la méthode des pRFs nécessite d'apporter des informations détaillées et précises à propos de la séquence des stimuli utilisés lors des mesures IRMf, notamment parce que les modèles doivent pouvoir calculer la force des réponses à chaque moment de la séquence, mais aussi parce que les paramètres des modèles (positions et tailles) sont estimées en degré d'angle visuel. Il est donc important de rapporter correctement lors de l'analyse ce qu'a observé le participant durant la tâche, c'est-à-dire à combien de degré d'angles visuels correspondaient les stimuli (dans notre cas 15° x 15°). A la fin de cette première étape de l'analyse des pRFs, différentes cartes sont obtenues et peuvent être projetées sur la surface pour une meilleure visibilité. La première est une carte statistique multicorrélation qui montre la variance

expliquée du modèle de pRF choisi pour chaque nœud et permet d'identifier les voxels avec des valeurs significatives. Les trois cartes suivantes correspondent respectivement au  $x$ ,  $y$  ou  $\sigma$  du modèle de pRF assigné à un nœud. Les deux dernière cartes dérivées des cartes précédentes sont une représentation directe des modèles de pRFs adaptés aux données et permettent de visualiser les valeurs d'excentricités et d'angles polaires.

Les données et cartes obtenues seront ensuite exploitées de différentes façons. Dans un premier temps, la carte présentant les angles polaires permettra de délimiter les aires visuelles en utilisant les représentations des méridiens horizontaux et verticaux pour séparer des aires visuelles voisines (voir par exemple Wandell et al., 2007). La fixation avec la PRL des patients et la présence de leur scotome pourront rendre cette opération difficile et il est compliqué de prévoir quelles aires visuelles pourront être localisées avec précision, mais nous prévoyons d'en délimiter le maximum possible, avec pour objectif de pouvoir au moins identifier les aires V1 à V3. L'analyse consistera dans un second temps à évaluer s'il existe des différences statistiques en termes de taille des pRFs chez chaque patient et son contrôle apparié. Des analyses de groupe seront aussi effectuées (patients versus contrôles). Egalement, nous nous intéresserons spécifiquement à la taille des champs récepteurs au niveau de la PRL des patients afin de déterminer si 1) elle est significativement différente de celle mesurée chez les contrôles appariés à une même excentricité et 2) si cette taille a évolué chez les patients (et dans une moindre mesure chez les contrôles) après l'entraînement perceptif. Pour finir, il sera intéressant d'observer si des activations sont mesurées à l'intérieur de la zone de projection de la lésion des patients, ce qui serait un signe de réorganisations corticales.

Avant de tester le protocole chez les patients et afin de vérifier s'il était possible de mesurer des pRFs dans des conditions de vision pathologique, des données préliminaires ont été récoltées chez un participant pilote jeune à la vision saine dans les mêmes conditions expérimentales que les futurs patients. Un scotome artificiel de  $10^\circ$  de rayon a été positionné sur l'écran, de façon à ce que la distance entre le centre du scotome et le centre de l'écran soit égale à la distance entre la fovéa et la PRL d'un patient. Les valeurs choisies pour le test (taille du scotome et position relative de la PRL par rapport à la fovéa) correspondent aux valeurs réelles mesurées chez un patient ayant participé à la première étude de ma thèse avec un stade très avancé de la maladie (voir le patient MD10 dans Guénot et al., 2022). Le but de ce pilote était de vérifier si nous étions en mesure de réaliser des cartes rétinotopiques même avec une fixation très excentrée et en présence d'un scotome central couvrant une large portion du champ visuel. Pour cela, le participant a d'abord réalisé six runs de rétinotopie classique avec une

fixation au centre de l'écran et sans scotome. Il a ensuite effectué six runs supplémentaires avec la fixation excentrée et en présence d'un scotome. La figure 45 présente les résultats obtenus en condition de vision normale, avec les valeurs d'excentricité, d'angle polaire et de taille de pRFs projetées sur la surface de l'hémisphère droit.



**Figure 45. Cartes rétinotopiques d'un participant pilote.** Le panel de gauche montre les valeurs d'excentricité, le panel du milieu celles des angles polaires, et celui le panel de droite les taille de pRFs mesurées. Ces cartes sont affichées sur la surface d'un hémisphère droit et représentent les données acquises en conditions de vision normale. Les aires V1 et V2 ventrales et dorsales ont été délimitées, ainsi que V3 ventrale et V4.

Nous pouvons ici voir principalement la face ventrale, et la délimitation des aires V1 à V4 ventrales ainsi que V1 et V2 dorsales. Les données associées à la condition avec scotome et fixation décalée, n'ont pour l'instant pas été entièrement analysées, mais il ressort des premières analyses, qu'au-delà de  $10^\circ$  d'excentricité, c'est-à-dire au niveau de la zone correspondant à la vision périphérique en dehors du scotome, des pRFs ont pu être mesurées. Les valeurs obtenues, que ce soit pour l'excentricité, l'angle polaire ou la taille des champs récepteurs sont fortement corrélées à celles mesurées lors de la rétinotopie classique, avec  $p > 0.05$  et une corrélation de pearson supérieure à 0.5 pour toutes les aires. Ces données servant de preuve de concept seront présentées plus en détails lors de la soutenance de thèse, lorsque l'ensemble des analyses aura été finalisée.

### 3. Résultats préliminaires et attendus

A l'heure actuelle, deux premiers patients ont été inclus dans le protocole. Le premier est un homme de 74 ans, présentant un scotome d'environ  $15^\circ$  de diamètre, une PRL située à gauche et légèrement haute plus que la fovéa à l'extérieur du scotome et qui a été testé sur son œil droit. La seconde une femme de 76 ans, avec un scotome d'environ  $20^\circ$  de diamètre. Elle avait déjà participé à la première étude présentée dans le Chapitre 2 (il s'agit de la patiente MD10). Elle a été testée sur l'oeil gauche et les valeurs mesurées en termes d'acuité visuelle et position de la PRL sont similaires à celles reportées dans la première étude (voir Tableau 1). Seule la



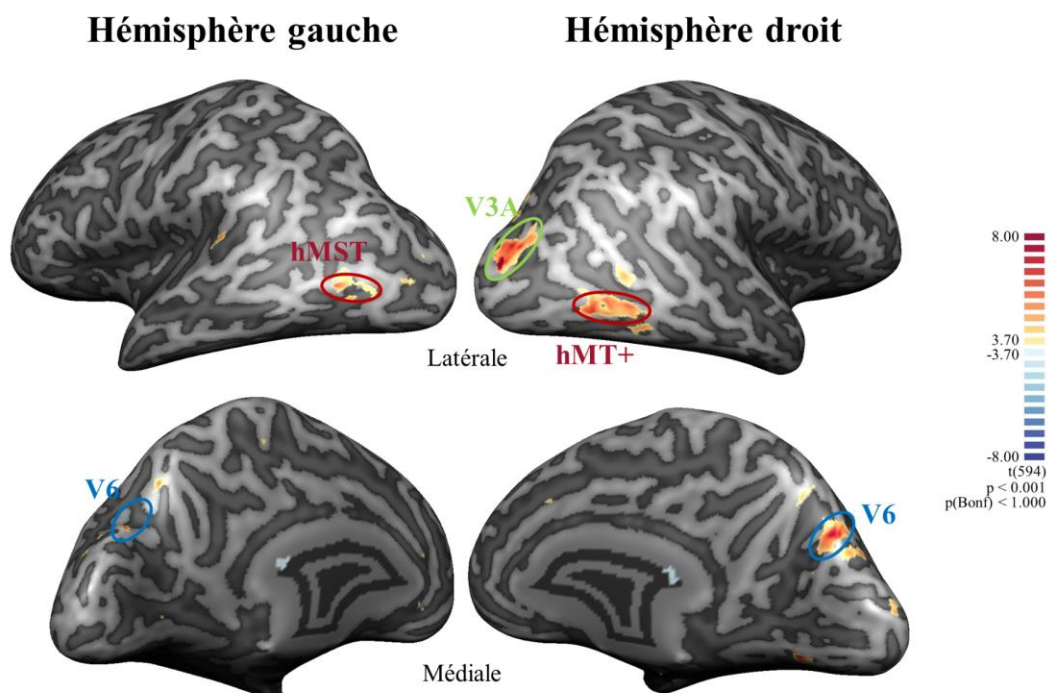
deuxième patiente a pu être incluse dans la cohorte IRM, et tous deux viennent juste de terminer l'apprentissage perceptif. L'analyse de l'ensemble des enregistrements effectués chez les deux patients n'a donc pas pu être faite au complet pour toutes les tâches au moment de la rédaction de ce manuscrit, nous allons donc principalement présenter dans cette partie les résultats obtenus pour la première session d'enregistrements en IRMf liés à la tâche de mouvement ainsi qu'une vue préliminaire sur les données associées à la tâche de catégorisation de scènes visuelles. La même chose sera faite pour les données psychophysiques recueillies pendant l'apprentissage perceptif. Quelques mots rapides seront également dits sur les premiers résultats obtenus chez la patiente concernant la mesure des champs récepteurs de population. Les données plus complètes des deux patients seront présentées lors de la soutenance de thèse.

La première patiente incluse dans la cohorte IRM a effectué lors d'une première session d'enregistrement IRM une T1 ainsi que quatre runs fonctionnels pour la tâche de mouvement et quatre autres pour la tâche de catégorisation de scènes. Afin de ne pas avoir de biais dans l'une des tâches liées à la fatigue, elle a effectué deux runs de scènes, deux runs de mouvement puis à nouveau deux runs de scènes et deux de mouvement. Pour les deux tâches, les données ont été prétraitées comme précédemment décrit, à savoir grâce à une correction des inhomogénéités des intensités puis une segmentation sur les données anatomiques ainsi qu'une correction pour les mouvements, un réalignement et une correction de la synchronisation des coupes, un co-enregistrement des données fonctionnelles et structurelles et un lissage spatiale des données fonctionnelles à l'aide d'un noyau gaussien avec une FWHM de 4 mm<sup>3</sup>.

### **3.1 Tâche de mouvement**

Concernant la tâche de mouvement, l'objectif était de caractériser les aires corticales traitant le mouvement translationnel chez la patiente. L'ordre d'apparition des conditions (statique ou mouvement) a été alternée, avec deux runs commençant par la condition statique et deux par la condition de mouvement. Les analyses statistiques ont été réalisées en ajustant un modèle linéaire généralisé (GLM) au signal BOLD. Le modèle comprenait trois régresseurs principaux, un pour chaque condition expérimentale : mouvement, contrôle (condition statique) et ligne de base. Ces régresseurs ont été convolués avec la fonction de réponse hémodynamique HRF. Également, des régresseurs de non-intérêt ont été pris en compte lors des analyses, correspondant aux six paramètres liés aux mouvements de la participante (trois pour les translation le long des axes  $x$ ,  $y$  et  $z$  et trois pour les rotations autour de ces mêmes axes). Les

ponds des bêtas calculés à partir du GLM ont ensuite permis d'effectuer des analyses univariées (t-scores). La Figure 46 présente les résultats obtenus sur la surface.



**Figure 46. Réponses au mouvement translationnel cohérent chez une patiente avec une DMLA.** En faisant le contraste entre les réponses mesurées pour les conditions mouvement et statique, des activations de hMT+, V3A et V6 ont été mise en évidence dans l'hémisphère droit (controlatéral, le scotome de la patiente étant positionné sur la partie droite). Dans l'hémisphère gauche (ipsilatéral), des activations significatives sont également observées à des localisations anatomiques correspondant aux aires hMST et V6.

Malgré la présence du scotome de la patiente et de sa fixation très excentrée et moins stable que chez un participant à la vision saine, la tâche choisie et son design par bloc ont permis de mettre en évidence différentes aires impliquées dans la tâche de mouvement. Les différences de signal BOLD entre les réponses évoquées par la condition de mouvement et la condition contrôle statique ont été examinées, et les couleurs chaudes (du jaune à l'orange) indiquent une activation BOLD significativement plus forte pour la condition de mouvement (c'est-à-dire des nœuds avec des t-scores  $> 3$  pour le contraste entre la condition de mouvement et la condition statique,  $p < 0.001$  non corrigée). Trois aires se distinguent dans l'hémisphère droit avec pour coordonnées de Talairach :  $[46, -64, -2]$  (t-score = 9.43,  $p < 0.01$ ),  $[21, -83, 10]$  (t-score = 8.44,  $p < 0.01$ ) et  $[9, -77, 34]$  (t-score = 8.53,  $p < 0.01$ ). Ces localisations sont respectivement cohérentes avec les aires hMT+, V3A et V6. De très nombreuses études ont reporté les localisations du complexe hMT+ dans les deux hémisphères, trouvant des résultats similaires aux nôtres malgré des différences interindividuelles pouvant être importantes pour

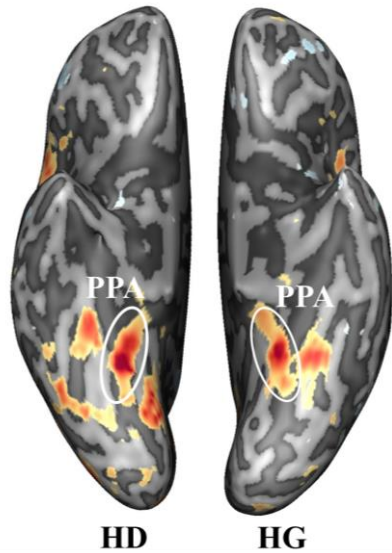
cette aire (Watson et al., 1993 ; Bundo et al., 2000 ; Dumoulin et al., 2000). Dumoulin (2000) indiquent par exemple des coordonnées moyennes dans l'espace de Talairach de [44, -67, 0], Dukelow et al. (2001) de [44, -66, 2], Stiers et al. (2005) de [50, -66, 8] et Malikovic et al. (2007) rapportent pour coordonnées [44, -68, 8]. De même, les coordonnées mesurées pour V3A et V6 sont proches de celles présentes dans la littérature. Nous pouvons par exemple citer les travaux de Pitzalis et al. (2006) qui ont permis d'estimer les coordonnées de Talairach suivantes [18, -78, 25] pour V3A et [11, -72, 46] pour V6. Les aires mesurées chez notre patiente sont également cohérentes en termes de surface, avec environ 259 mm<sup>2</sup> pour hMT+, 220 mm<sup>2</sup> pour V3A et 227 mm<sup>2</sup> pour V6. Ces valeurs sont également proches de celles rapportées dans la littérature. Grâce à une étude post-mortem, Tootell et Taylor (1995) avaient par exemple estimé une surface de 228 mm<sup>2</sup> chez l'humain. Des études en IRMf ont aussi apporté des résultats similaires, avec une surface comprise entre 250 et 400 mm<sup>2</sup> chez Dukelow et al. (2001) ou de 243 mm<sup>2</sup> chez Huk et al. (2002). La surface de V3A mesurée est comprise entre celle trouvée par Abdollahi et al. (2014) 181 mm<sup>2</sup> et celle de Barton et Brewer (2017) avec 232 mm<sup>2</sup>, qui rapportent tous deux comme pour le complexe hMT+, de larges variabilités interindividuelles pour V3A. L'hypothèse de l'activation des aires hMT+, V3A et V6 durant cette tâche, bien qu'elle soit déjà très probable aux vues des coordonnées et des tailles présentées, pourra être confirmée par l'analyse des données de rétinotopie.

Comme nous pouvons également l'observer sur la Figure 46, dans l'hémisphère gauche, peu d'activations significatives ont été trouvées, ce qui n'est pas étonnant étant donné que la partie gauche du champ visuel de la patiente a été bien plus stimulée que la partie droite à cause de la position de sa PRL par rapport à sa fovéa et de son scotome. Néanmoins, il est intéressant de noter qu'une aire de l'hémisphère gauche de coordonnées [-47, -69, 5] (t-score = 5.98,  $p < 0.001$ ) contient des champs récepteurs suffisamment larges pour s'activer. Cette aire pourrait correspondre à hMST, l'aire homologue chez l'homme à l'aire MST chez le macaque, qui traite le mouvement et notamment le flux optique, et dont les neurones ont des champs récepteurs très larges. En effet, Huk et al. (2002), ont montré qu'en présentant des stimuli de mouvements dans un seul hémichamp, il était possible de localiser hMST dans l'hémisphère ipsilatéral. Chez leurs participants, la surface moyenne de MST mesurée était de 80 mm<sup>2</sup> dans l'hémisphère gauche et 314 mm<sup>2</sup> pour MT. Chez notre patiente, l'aire activée mesure 121 mm<sup>2</sup>, ce qui pourrait laisser penser qu'en plus de hMST, une petite partie de MT s'est également activée. A noter que les valeurs de t sont cependant plus faibles que dans l'hémisphère droit (t-score = 5.98 à gauche contre t-score = 9.43 à droite). Également, une seconde activation localisée en [-10, -72, 35] (t-score = 5.83,  $p < 0.001$ ), bien que petite (29 mm<sup>2</sup>), est visible dans

la partie du cuneus postérieur au sillon pariéto-occipital. Ses coordonnées sont compatibles avec la région V6, Pitzalis et al. (2006) ayant par exemple localisé cette aire aux coordonnées [-11, -72, 46] dans l'espace de Talairach. A noter qu'une différence entre nos résultats et ceux présentés dans la littérature est visible pour l'axe des  $z$ , mais reste tout de même en accord avec valeurs rapportées (par exemple dans la même étude  $z = 46 \pm 13$ , la variabilité interindividuelle de localisation de l'aire étant encore une fois relativement importante). Les premiers résultats vont donc dans le sens des résultats attendus, avec des activations fortes dans les aires qui semblent appartenir au réseau codant pour des mouvements translationnels, hMT+, V3A et V6.

### 3.2 Tâche de catégorisation de scènes

La tâche de catégorisation de scènes avait pour but de caractériser et localiser les aires corticales associées à leur traitement, et notamment la PPA (*parahippocampal place area*). La patiente a donc effectué, comme pour le mouvement, quatre runs pour cette tâche lors de la même session. Les conditions n'ont pas été alternées, chaque run commençant par la condition de basses fréquences spatiales. Comme évoqué précédemment, la raison est que les patients éprouvent une très grande difficulté à percevoir les hautes fréquences spatiales et qu'il vaut donc mieux commencer par la condition facile (basses fréquences spatiales) pour ne pas les démotiver et favoriser une bonne fixation oculaire dès le départ. Les analyses statistiques ont également été réalisées en ajustant un modèle linéaire généralisé (GLM) au signal BOLD. Le modèle comprenait trois régresseurs principaux, un pour chaque condition expérimentale : hautes fréquences spatiales, basses fréquences spatiales et ligne de base. Ces régresseurs ont été convolués avec la réponse hémodynamique (HRF) moyenne de l'homme. Comme précédemment, des régresseurs de non-intérêt ont été pris en compte lors des analyses, correspondant aux six paramètres liés aux mouvements de la participante (trois pour les translations le long des axes  $x$ ,  $y$  et  $z$  et trois pour les rotations autour de ces mêmes axes). Les poids des bêtas calculés à partir du GLM ont ensuite permis d'effectuer des analyses univariées (t-scores). La Figure 47 présente les résultats obtenus sur la surface.



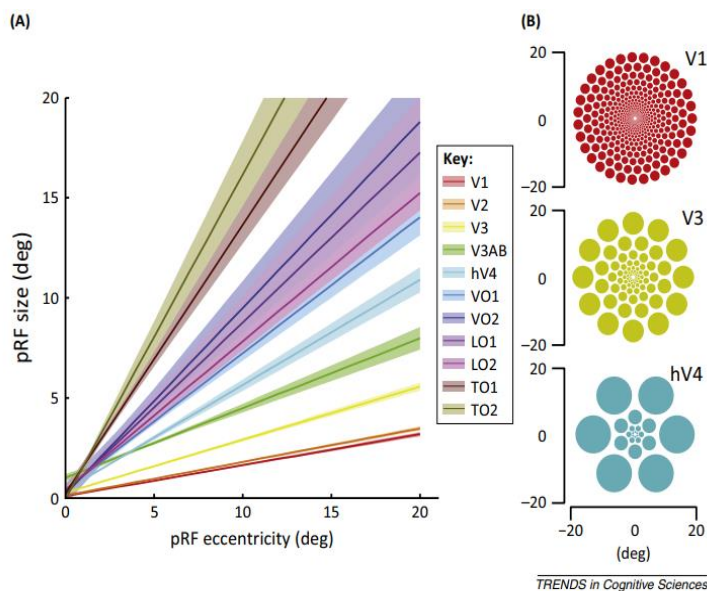
**Figure 47. Réponses à la tâche de catégorisation de scènes visuelles chez une patiente avec une DMLA.** En faisant le contraste entre les réponses aux stimuli contenant des hautes et des basses fréquences spatiales, de fortes activations sont trouvées dans les deux hémisphères. Cette vue ventrale permet de voir que la PPA est fortement activée.

Les différences de signal BOLD entre les réponses évoquées par la condition haute fréquences spatiales et la condition basses fréquences spatiales ont été examinées, et les couleurs chaudes (du jaune à l'orange) indiquent une activation BOLD significativement plus forte pour la condition basses fréquences spatiales ( $t > 3$ ,  $p < 0.001$  non corrigée). Une aire est particulièrement activée dans les deux hémisphères, avec pour coordonnées (Talairach) [25, -47, -5] ( $t$ -score = 8.84,  $p < 0.001$ , d'une taille de 466 mm<sup>2</sup>) pour l'hémisphère droit et [-23, -44, -6] ( $t$ -score = 7.64,  $p < 0.001$ , d'une taille de 495 mm<sup>2</sup>) pour l'hémisphère gauche. Cette aire correspond à la *parahippocampal place area* ou PPA et les coordonnées mesurées chez notre patiente sont très proches de celles rapportées dans de précédentes études, les coordonnées de cette aire présentant beaucoup moins de variabilité interindividuelle que les aires dédiées au traitement des patterns de mouvements translationnels. Dans une précédente étude (Ramanoël et al., 2018), des coordonnées très similaires avaient par exemple été mises en avant chez quatre patients souffrant de DMLA ([26, -45, -10] pour l'hémisphère droit et [-27, -47, -7] pour l'hémisphère gauche). Ces activations très fortes pouvant être mesurées même chez une population clinique sont dues au fait que pendant la catégorisation de scènes visuelles, les basses fréquences spatiales recrutent des aires dédiées à la vision périphérique tandis que les hautes fréquences spatiales recrutent des aires dédiées à la vision fovéale (Musel et al., 2013). Ces résultats sont très visibles chez notre patiente puisque la condition haute fréquence spatiale n'a entraîné aucune activation significative ( $p > 0.05$ ), ce qui est directement lié à la présence de son scotome central et donc à son absence de vision fovéal. Comme pour la tâche de mouvement, ces activations vont donc dans le sens des résultats attendus.

Pour le moment, les données en IRMf n'ont été récoltées que chez une patiente et n'ont été analysées que sur la première session avant apprentissage. Il n'est donc pas possible de savoir si des réorganisations corticales sont présentes. En revanche, ces premières données permettent de s'assurer que ces deux tâches en IRMf sont réalisables chez des patients avec un stade avancé de dégénérescence maculaire.

### 3.3 Rétinotopie

Lors d'une deuxième session IRM (toujours avant apprentissage), la patiente a effectué sept runs de rétinotopie. Les premières analyses effectuées ont pour l'instant permis d'extraire quelques données encourageantes. Même si au stade actuel, l'analyse préliminaire n'a pas permis d'obtenir des cartes rétinotopiques complètes comme celles présentées précédemment sur notre sujet pilote, quelques activations significatives sont apparues lors des analyses. Le principal cluster d'activations est situé aux coordonnées [10, -74, 22], et pourrait correspondre à l'aire V3 ou V3A (Pitazalis et al., 2006 rapportent par exemple des coordonnées de [18, -78, 25] pour V3A proches donc de celles que nous obtenons). Au sein de ce cluster, les excentricités sont toutes supérieures à 10° et les pRFs mesurées sont donc bien situées dans la zone extérieure à son scotome (qui pour rappel mesure environ 10° de rayon). Également, en observant la taille des pRFs en fonction de l'excentricité, nous pouvons nous apercevoir que, de façon cohérente avec la littérature (Figure 48), la taille augmente avec l'excentricité. De plus, si l'on fait l'hypothèse que ces activations sont bien situées dans l'aire V3, alors la taille des pRFs en fonction de leur excentricité est également cohérente avec les données de la littérature (Figure 48, Wandell & Winawer, 2015). Par exemple, nous pouvons voir que dans V3, à 15° d'excentricité Wandell et Winawer (2015) rapportent des tailles de pRFs moyennes d'un peu moins de 5°, ce qui correspond aux tailles mesurées dans ce cluster et chez cette patiente (valeurs mesurées comprises entre 4° à 6°). Des analyses plus approfondies seront nécessaires pour tirer de nouvelles informations de cette première rétinotopie chez notre patiente.



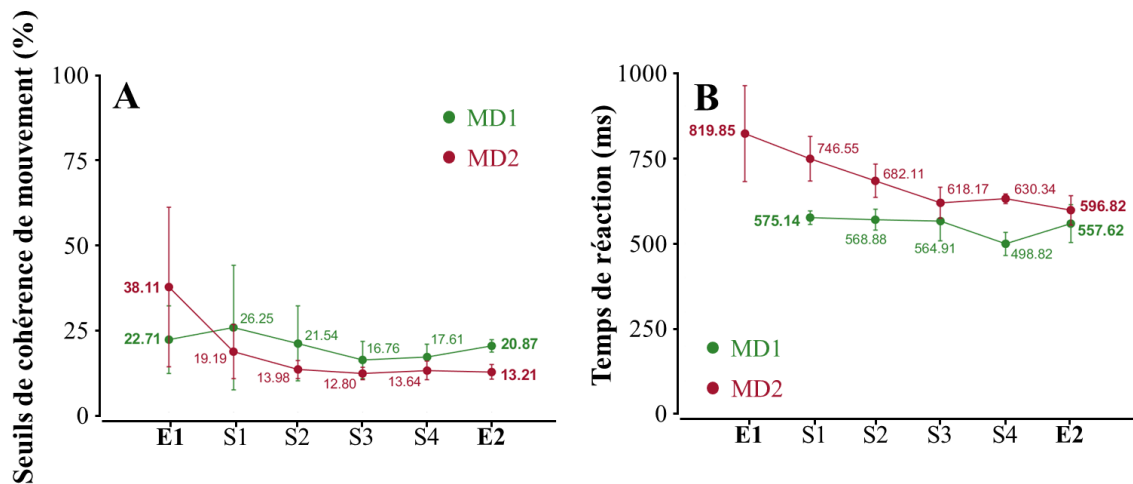
**Figure 48. Tailles des PRFs dans différentes aires du système visuel.** (A) Taille des pRFs mesurées en IRMf en fonction de l'excentricité dans différentes aires visuelles. La taille des pRFs augmentent avec l'excentricité au sein du même aire, et les tailles des pRFs sont différentes entre les aires, avec les plus petites dans V1. (B) Représentation spatiale des pRFs en utilisant les paramètres de (A). Le rayon de chaque cercle correspond à la taille des pRFs en fonction de l'excentricité. *Tiré de Wandell & Winawer (2015).*

### 3.4 Apprentissage perceptif

Les deux premiers participants inclus dans le protocole ont terminé l'apprentissage perceptif dans son intégralité. Pour rappel, ils ont effectué trois sessions d'entraînement par semaine pendant quatre semaines. Durant chaque session, ils se sont entraînés sur la tâche de mouvement et de catégorisation de scènes, l'ordre de passation des tâches étant interverti à chaque séance afin d'éviter un effet de fatigue dans le cas où une tâche serait systématiquement réalisée en deuxième. Avant (Partie 1) et après entraînement (Partie 2), une évaluation des performances a également été faite pour chacune de deux tâches.

#### 3.4.1 Discrimination de mouvement

Concernant la tâche de mouvement, chaque participant a effectué trois mesures de seuils de cohérence de mouvement durant chaque séance. Les trois seuils ont été moyennés et ce sont les moyennes obtenues avant (E1 sur la Figure 49A) et après entraînement (E2) qui seront particulièrement importantes durant les analyses. La figure présente également les seuils de cohérence moyens obtenus au cours de chaque semaine (moyenne des résultats obtenus sur les trois séances, S1 à S4). Les temps de réaction ont également été pris en compte et les résultats présentés sur la Figure 49B ont été obtenus de la même façon que les seuils de cohérence de mouvement.



**Figure 49. Seuils de cohérence de mouvement et temps de réaction mesurés chez deux patients avec une DMLA tout au long de l'apprentissage perceptif.** Les données du premier patient (MD1) sont en vert et celles de la seconde en rouge (MD2). (A) Chaque point représente, dans l'ordre d'apparition sur la figure, la moyenne obtenue pour la première évaluation (avant entraînement), la moyenne des seuils mesurés pendant les quatre semaines, et finalement la moyenne obtenue lors d'évaluation finale (après apprentissage). (B) Même chose mais pour les temps de réaction. A noter que les temps de réaction n'ont pas été enregistrés pour MD1 lors de la première évaluation à cause d'un problème technique.

Ces premiers résultats nous permettent de voir que les deux premiers patients ont progressé et sont devenus plus rapides pour effectuer la tâche. Plus spécifiquement, le premier patient (MD1) obtenait lors de la première évaluation (Partie 1 du protocole, avant entraînement) un seuil moyen de  $22.71\% \pm 9.85$  contre  $20.87 \pm 1.89$  lors de l'évaluation finale (Partie 2, après entraînement), tandis que les seuils moyennes de la deuxième patiente (MD2) sont passés de  $38.11\% \pm 23.37$  à  $13.21\% \pm 2.15$  lors de l'évaluation finale. A noter que ces deux patients ont obtenus dès la première séance des seuils de cohérence de mouvement translationnel plutôt bons si l'on considère les résultats observés chez les patients de la première étude de cette thèse (les seuils les plus élevés pouvant atteindre plus de 95%, soit quasiment le niveau de la chance dans notre tâche, voir Guénot et al., 2022 et les résultats présentés dans le Chapitre 2). La marge de progression possible n'était pas très importante, notamment pour le premier patient, mais tous deux ont néanmoins progressés. Également, la variabilité des seuils mesurés au cours d'une même séance s'est réduite pour les deux participants, et notamment pour la seconde qui avait obtenu les seuils de 61.64 %, 29.65 % et 23.03 % lors de la première séance, ce qui n'était pas très stable, contre 17.76 %, 14.1 % et 7.77 % pour la dernière séance, donc des seuils plus robustes. De même les temps de réaction et la variabilité de ceux-ci chez les deux patients se sont réduits au fil des séances (Figure 49B). Concernant le premier patient,



un problème d'enregistrement n'a pas permis de mesurer ses temps de réaction lors de la première évaluation, mais si l'on considère la différence entre les temps de réaction obtenus durant la première séance d'entraînement de la première semaine et ceux mesurés lors de l'évaluation finale, on observe une légère réduction du temps de réaction moyen, passant de  $585 \pm 42$  ms à  $558 \pm 47$  ms. L'évolution du temps de réaction est plus visible chez la deuxième patiente, qui mettait en moyenne  $820 \pm 140$  ms pour répondre au début du protocole, contre  $597 \pm 43$  ms à la fin. Comme pour les seuils de cohérence de mouvement, on observe aussi que la variabilité des temps de réponse diminue au fil de l'entraînement. Ces deux premiers résultats sont encourageants et vont dans le sens d'une amélioration globale de la perception du pattern de mouvement translationnel.

### **3.4.2 Catégorisation des scènes**

Concernant la tâche de catégorisation de scènes visuelles, comme évoqué plus haut les données n'ont été traitées que très partiellement, les patients ayant terminé toutes les passations récemment. Néanmoins, une première analyse rapide a été effectuée en comparant le pourcentage de réponses correctes pour chaque fréquence spatiale (fréquences de coupure : 2.9, 4.2, 6 cycles par degrés pour les basses fréquences spatiales et 1, 1.4 et 2 cycles par degrés pour les hautes fréquences spatiales), avant et après apprentissage. Le premier élément mis en avant par les analyses est le fait qu'avant entraînement, les deux patients étaient moins bons pour percevoir les hautes fréquences spatiales (HFS) que les basses fréquences spatiales (BSF) (55 % de bonnes réponses pour le premier patient en HSF, contre 75.83 % pour les BSF, et 48.33 % en HFS chez la deuxième patiente contre 85.83 % pour les basses fréquences spatiales). Le second résultat qui ressort des premières analyses est le fait que les performances des deux patients se sont améliorées de façon globale entre la première et la seconde évaluation à la fois pour les hautes et basses fréquences spatiales (pourcentage de bonnes réponses après apprentissage : 63.33 % en HFS et 87.5 % en BFS pour MD1 et 70 % en HFS et 90 % en basses fréquences spatiales pour MD2). Ces améliorations de performances sont présentes pour presque toutes les fréquences de coupures chez les deux patients, à l'exception de la FC de 1 cpd chez MD1 et de la FC de 4.2 cpd chez MD2 pour lesquelles les pourcentages de réponses correctes sont similaires avant et après entraînement. Globalement, ces résultats sont donc très cohérents avec le fait que les HFS recrutent essentiellement les aires associées à la vision fovéale, absente chez nos patients (Musel et al., 2013), mais aussi avec les données acquises en IRMf qui ont montré l'absence d'activations significatives lorsque l'on présentait des scènes en hautes fréquences spatiales. Après entraînement, comme pour la tâche de mouvement, les

performances des deux patients ont augmentées, et ces premiers résultats sont donc à nouveau encourageants, même s'il n'est pour l'instant pas possible d'en tirer des conclusions fiables ou des généralités. Ils indiquent notamment qu'il est possible d'améliorer chez cette population clinique la perception des hautes fréquences spatiales. Une prochaine étape sera d'analyser l'IRMf faite chez cette patiente après entraînement et de déterminer si l'activité dans les aires associées au traitement des scènes visuelles, et notamment la PPA, a évolué depuis le début de l'entraînement, notamment lorsqu'on présente des hautes fréquences spatiales.

## **4. Discussion préliminaire**

Le but du projet multicentrique présenté dans ce Chapitre 4 est de déterminer s'il existe des réorganisations spontanées chez les patients souffrant de dégénérescence maculaire, ou bien si de telles réorganisations pourraient être induites par un apprentissage perceptif. Les tâches principales du projet, utilisées à la fois en psychophysiques et en IRMf, ont été choisies car elles font appel à un traitement de l'information visuelle dans des aires de haut niveau, aires qui seraient plus susceptibles de se réorganiser après la perte de la vision centrale (Shao et al., 2013 ; Burnat et al., 2017).

A l'heure actuelle, deux premiers patients ont été inclus dans ce protocole et l'ont terminé, il est donc trop tôt pour déterminer si l'hypothèse de réorganisations corticales présentes dans des aires de haut niveau est correcte ou non. Néanmoins, les premières données sont très encourageantes pour l'ensemble des tâches proposées. La tâche utilisée en IRMf basée sur l'utilisation de patterns translationnels a par exemple permis de mettre en évidence le réseau codant pour cette composante du flux optique chez la première patiente, avec notamment le complexe hMT+ et les aires V3A et V6 mises à priori en évidence. L'identification de ces aires est pour le moment basée sur leurs coordonnées respectives, qui sont cohérentes avec celles rapportées au sein de la littérature (voir par exemple Dumoulin, 2000 ; Stiers et al., 2005 ; Malikovic et al., 2007 ; Pitzalis et al., 2006). Des différences en termes de localisations de ces aires pouvant être importantes d'une personne à l'autre, la rétinotopie réalisée chez les patients devrait par la suite permettre de déterminer avec plus de certitudes si elles ont bien été identifiées. Néanmoins, il est important de souligner que des protocoles similaires au nôtre ont fréquemment été utilisés et ont mis en évidence les mêmes trois aires (Huk et al., 2002 ; Wilms et al., 2005 ; Stiers et al., 2006). Dans le cas où délimiter ces aires par la rétinotopie ne serait pas possible chez certains patients, il sera donc tout de même possible de déterminer si les aires activées sont bien celles-ci avec un doute relativement faible en se basant sur leurs coordonnées

respectives. Également, les analyses les plus pertinentes dans le contexte de ce protocole consisteront à comparer l'activité de ces aires avant et après apprentissage, qui auront auparavant été définies comme ROI propres à chaque patient. La variabilité interindividuelle n'est donc, dans ce contexte, pas un frein. Concernant l'apprentissage perceptif réalisé à partir de la tâche de discrimination de mouvement de patterns transaltionnels, les seuils de cohérence de mouvement après l'apprentissage étaient plus bas qu'avant l'entraînement. Les deux patients ont donc progressé, comme espéré dans le cadre d'un tel protocole et comme déjà reporté dans la littérature sur des tâches différentes faisant appel à du traitement de bas niveau (voir par exemple Maniglia et al., 2016 ; 2018). Tous deux ont obtenu, dès la première session, des seuils relativement bas, ce qui signifie que leur perception était de plutôt bonne. Il sera intéressant durant la suite du projet, à la fois de voir comment évoluent les performances de futurs patients qui commenceraient avec une capacité à discriminer les patterns bien inférieure aux leurs, mais aussi comment évoluent les performances de contrôles appariés en âge et en genre.

La seconde tâche en IRMf, utilisée afin de localiser et mesurer l'activité d'aires associée à la perception de scènes visuelles dans des conditions de hautes et basses fréquences spatiales, permet également d'obtenir des premiers résultats intéressants. La PPA, aire associée à la reconnaissance des scènes visuelles, a bien été mise en évidence chez la première patiente. Contrairement aux aires associées au traitement du mouvement, celle-ci présente des coordonnées peu variables, qui laissent peu de doutes quant à son identification correcte. Plus spécifiquement, en présence de basses fréquences spatiales, une forte activité a pu être mesurée au sein de cette aire, tandis qu'en hautes fréquences spatiales, aucune activation significative n'a été mesurée. Ce premier résultat est similaire à celui de Ramanoël et al. (2018) qui avaient également montré qu'en l'absence de vision centrale, aucune activation n'était mesurée chez les patients en hautes fréquences spatiales. Une nouvelle fois, la prochaine étape sera de comparer les activités mesurées avant et après apprentissage au sein de cette aire. Concernant l'apprentissage perceptif lié à cette tâche, les premiers résultats obtenus vont dans le sens de ceux de la première, à savoir une amélioration globale de la perception des scènes, et particulièrement forte pour les hautes fréquences spatiales, ce qui est une nouvelle un résultat attendu.

La dernière tâche effectuée, la rétinitopie, n'a pour l'instant permis de mesurer que très peu de pRFs chez la première patiente. Il n'est pas étonnant qu'obtenir des données fiables et les analyser est complexe chez une population clinique étant donné qu'il est demandé aux patients de fixer la croix au centre de l'écran avec leur PRL. Cette fixation est moins stable

qu'une fixation classique avec la fovéa, ce qui rend l'analyse puis l'interprétation des résultats plus délicates. Néanmoins, les quelques pRFs mesurées pour l'instant sont cohérentes avec la littérature (Wandell & Winawer, 2015). Il n'est pas encore possible de déterminer si leur taille est significativement différente chez les patients ou chez des contrôles appariés en âge, ou bien si ces mêmes tailles évoluent après apprentissage, mais l'inclusion de futurs nombreux patients permettra sans doute d'avancer sur ces questions.

Pour terminer, de très nombreuses analyses complémentaires à celles présentées jusqu'à présent seront possibles avec plus de données. Des corrélations pourront être explorées entre de nombreuses variables, par exemple entre les performances aux différentes tâches et l'âge, la durée depuis le diagnostic, la taille du scotome, etc comme cela a été fait dans ma première étude (Chapitre 2). Elles pourront également être examinée par exemple en comparant les performances obtenues entre les différentes tâches psychophysiques et IRMf notamment. Également, une analyse possible qui n'a pas été évoquée précédemment consisterait à mesurer l'épaisseur corticale chez les patients, afin de voir s'il est par exemple possible d'observer une atrophie de la zone de projection de la lésion (Hanson et al., 2019) ou au contraire une augmentation de l'épaisseur du *frontal eye field* (Plank et al., 2021). Il a été en effet montré une augmentation de l'épaisseur corticale de ce dernier, qui serait dûe au surentraînement de la vision périphérique des patients. Également, ce type de mesure pourrait être effectuée au niveau de la PRL et comparée à une mesure faite sur un point de même excentricité, afin de voir si nous trouvons une différence d'épaisseur entre zone de la PRL et non-PRL, comme ça a déjà été le cas dans la littérature (Plank et al., 2021). De même, il serait intéressant de réaliser une mesure de l'épaisseur corticale dans ces différentes aires avant et après entraînement, chez les patients comme chez les contrôles, afin de déterminer si l'épaisseur varie, et si oui dans quelle mesure cette variation est différente chez les contrôles et les patients. A noter que des précédentes études ont montré que l'épaisseur corticale change, y compris chez des personnes âgées non pathologiques après avoir suivi un entraînement (Engvig et al., 2010 ; Ditye et al., 2013).

# CHAPITRE 5 : Discussion générale

Tout au long de cette thèse, je me suis intéressée aux conséquences du vieillissement sain et surtout pathologique sur le traitement des indices visuels de locomotion, aussi appelés flux optique. A travers des expériences en psychophysique, j'ai évalué la perception des trois composantes du flux optique (translationnelle, radiale et rotationnelle) chez une population clinique composée de patients souffrant de dégénérescence maculaire, ainsi que chez des personnes jeunes et âgées à la vision saine. J'ai également participé à la mise en place d'un projet multicentrique en collaboration avec le Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition de Grenoble, dont le premier objectif est d'approfondir les connaissances en matière de réorganisations corticales spontanées, notamment dans des aires de haut niveau telles que celles impliquées dans le traitement du flux optique, chez la même population clinique. Le second objectif du projet est d'aller plus loin en proposant aux patients une rééducation basée sur de l'apprentissage perceptif, et de déterminer si un tel apprentissage pourrait générer ou accentuer des réorganisations corticales, et surtout améliorer la vision résiduelle des patients. Dans ce dernier chapitre, je reviens sur les résultats principaux obtenus tout au long de ma thèse, les limites rencontrées mais aussi les perspectives qu'ouvrent les nouveaux questionnements sur lesquels ont pu déboucher certains résultats.

## *Principaux résultats*

Dans la première étude, développée dans le Chapitre 2, j'ai cherché à évaluer la perception des trois composantes du flux optique séparément chez douze patients atteints d'une forme de dégénérescence maculaire à un stade avancé (DMLA ou maladie de Stargardt), et douze contrôles appariés en âge et en genre. Cette étude a été motivée par des résultats obtenus à partir de modèles animaux (primate non humain, Shao et al., 2013, et chats, Burnat et al., 2017), qui ont montré des réorganisations spécifiques des aires liées au traitement du mouvement, et même dans le cas de l'étude chez le chat, une corrélation entre ces réorganisations et une amélioration des performances après la perte de la vision centrale. La perception du flux optique a très peu été étudiée dans le contexte de cette maladie, je me suis donc demandé si, comme chez l'animal, des réorganisations pouvaient exister et transparaître dans les performances de patients lors d'une tâche de perception de flux optique. J'ai utilisé une tâche psychophysique de discrimination de direction de mouvement et mesuré des seuils de cohérence associés. Les nouveautés apportées dans cette étude étaient le fait de tester les

trois composantes du flux optique, mais aussi de comparer les résultats des patients avec ceux de contrôles appariés en âge et en genre, chez lesquels la vision centrale était masquée à l'aide d'un scotome artificiel, afin d'égaliser les entrées visuelles. Le résultat principal est que les seuils de cohérence mesurés chez les patients étaient comparables à ceux mesurés chez les contrôles. La sélectivité aux patterns du flux optique semble préservée chez les patients, même à un stade avancé de la maladie. De façon intéressante, les résultats ont également permis de mettre en évidence une corrélation négative entre le temps écoulé depuis le diagnostic de la maladie et les seuils de cohérence mesurés pour le pattern translationnel. Ce résultat pourrait suggérer indirectement une diminution des performances après l'apparition de la maladie et la perte de la vision centrale, puis une amélioration de celles-ci au cours du temps, qui pourrait être sous-tendue par des réorganisations corticales.

Dans la seconde étude de cette thèse, présentée dans le Chapitre 3, j'ai évalué l'effet du vieillissement normal sur la perception des trois composantes du flux optique. Pour cela, j'ai utilisé une tâche similaire à celle de la première étude et inclus 84 personnes à la vision saine, la moitié âgées de 18 à 30 ans, et l'autre moitié de 70 à 90 ans. Différentes raisons ont conduit à développer cette nouvelle étude, la première étant le fait que les patients inclus dans la première avaient des âges variés, allant de 26 à 80 ans. Si la distribution de leurs âges ne permettait pas de déterminer l'existence d'une corrélation avec cette variable et leurs performances, il a été reporté à de nombreuses reprises dans la littérature que le vieillissement sain pouvait diminuer la capacité à discriminer des patterns de mouvement (voir Billino et Pilz, 2019 pour une revue). Cependant, ce résultat n'est pas systématiquement observé puisque l'effet de l'âge est grandement influencé par de nombreuses variables telles la vitesse des mouvements (Snowden & Kavanagh, 2006), le contraste (Allen et al., 2010), ou le type de mouvement étudié (Billino et al., 2008). A propos de cette dernière variable, si des mouvements locaux ou globaux ont fait l'objet de nombreuses études, le flux optique a spécifiquement été beaucoup moins étudié et les résultats reportés sont contradictoires. En effet, certaines études notent par exemple une détérioration de la perception du *heading* à partir de flux radial (Falkenberg & Bex, 2007 ; Mapstone et al., 2008 ; Kavcic et al., 2011) mais les effets sont parfois limités voire absents (O'Brien, 2001 ; Mapstone et al., 2006). Ces études sont en plus partielles, dans le sens où les trois patterns de flux optique n'ont jamais été testés chez une même population ni comparés directement. La tâche psychophysique de discrimination de mouvement que j'ai donc utilisée m'a permis d'obtenir comme résultats principaux le fait que les trois composantes du flux optique ne sont pas affectées de la même façon par le

vieillesse. Plus précisément, aucune différence entre jeunes et âgés n'a été trouvée pour le pattern translationnel, tandis que les seuils de cohérence mesurés chez les participants âgés pour le pattern radial étaient supérieurs à ceux des jeunes, ce qui indique une diminution des performances avec l'âge. A l'inverse et de façon plus étonnante, le pattern rotationnel était mieux perçu par les participants âgés, ce qui laisse penser que le vieillissement permettrait une meilleure perception de cette composante. Par ailleurs, chez un sous-groupe de participants, j'ai également mesuré des seuils de cohérence de mouvement en utilisant une vitesse plus élevée, ce qui m'a permis de montrer une interaction entre vitesse, âge, et composante du flux optique. Pour le pattern radial, notamment l'utilisation d'une vitesse plus élevée a gommé les différences de performances entre les deux groupes de participants, ce qui semble indiquer que non seulement le vieillissement n'affecte pas les trois composantes de la même façon, mais qu'en plus les effets de l'âge sont sensibles aux vitesses utilisées, et notamment aux vitesses faibles. Pour finir, lors de la première étude chez les patients, un nombre relativement faible de participants avait été inclus, et chez les contrôles, aucune différence de performance n'avait été observée lorsqu'ils effectuaient la tâche avec ou sans scotome. Si ce résultat semble indiquer que la vision centrale n'a pas un rôle majeur dans la perception de nos stimuli, il est important de considérer que certaines études ont mis en évidence une participation conjointe des visions centrale et périphérique pour la perception du mouvement, avec cependant une plus faible contribution de la vision centrale (Habak et al., 2002). Profitant du grand nombre de participants inclus dans cette seconde étude, j'ai donc également mesuré des seuils de cohérence pour les trois patterns de flux optique dans une condition où leur vision centrale était masquée par un scotome artificiel de 10° de rayon. Cette condition a permis de mettre en évidence un effet du scotome, donc de l'absence de vision centrale sur la tâche, tous patterns et tous groupes confondus. Cette nouvelle information vient compléter les résultats de la première étude et les nuancer.

Le Chapitre 4 de cette thèse était consacré à la présentation d'un projet multicentrique financé par l'ANR (projet ReVis-MD) et réalisé en collaboration avec l'équipe de Carole Peyrin au Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (LPNC) de Grenoble. Les patients souffrant de dégénérescence maculaire étant difficiles à recruter en grand nombre, les inclure dans deux centres permet de pallier cette limite principale des études chez cette population clinique. Différents objectifs sous-tendent ce projet. Le premier est de déterminer s'il existe des réorganisations corticales chez ces patients dans des aires de haut niveau. En effet, différentes études ont tenté de déterminer si, après l'apparition d'un scotome, des

réorganisations se mettaient en place, notamment dans la zone de projection de la lésion ou au niveau de la zone correspondant à la PRL des patients, mais les résultats obtenus sont très variables (Sunness et al., 2004 ; Baker et al., 2005 ; 2008 ; ; Schumacher et al., 2008 ; Baseler et al., 2011 ; Dilks et al., 2014), comme nous l'avons vu dans la partie de l'introduction consacrée aux réorganisations corticales chez les patients. De façon intéressante, toutes ces études se sont essentiellement centrées sur les aires de bas niveau, notamment sur le cortex visuel primaire, alors que, comme nous l'avons vu précédemment avec les modèles animaux, de telles réorganisations pourraient être plus présentes dans des aires de haut niveau de traitement, notamment les aires traitant le mouvement (Shao et al., 2013 ; Burnat et al., 2017). Le second objectif est de comprendre si de telles réorganisations pourraient être mises en place ou accentuées par un apprentissage perceptif intensif auquel participeront les patients. Également, une question est de savoir si l'apprentissage en lui-même serait une bonne méthode de réhabilitation de la vision qui pourrait être utilisée chez cette population clinique afin d'améliorer leur vision périphérique résiduelle ainsi que leur qualité de vie (Maniglia et al., 2016 ; 2018). Pour atteindre ces objectifs, le protocole mis en place repose sur des tâches de discrimination du pattern translationnel (inspirée des deux précédentes études de ma thèse) ainsi que de catégorisation de scènes visuelles, toutes deux utilisées en psychophysiques et IRMf ainsi que durant l'apprentissage perceptif lui-même. Pour être tout à fait complet, un protocole de rétinotopie est également utilisé afin d'aller explorer d'éventuellement modification de pRFs chez les patients. A l'heure actuelle, seuls les deux premiers patients ont été inclus dans le protocole et il n'est donc pas possible d'avancer des conclusions sur cette étude. Néanmoins, nous pouvons déjà pu confirmer que 1) il est possible de localiser les aires traitant le mouvement en IRMf, notamment hMT+, V3A et V6 chez les patients, y compris à un stade avancé de la maladie, ce qui n'a jamais été fait jusqu'à maintenant, 2) si obtenir des cartes rétinotopiques est très difficile chez les patients étant donné leur scotome et leur stabilité de fixation amoindrie, nous pouvons néanmoins obtenir des données relatives à leur champs récepteurs de population exploitables, 3) les premiers résultats obtenus pour le protocole d'apprentissage perceptif sont encourageants puisque les performances des deux premiers patients se sont améliorées sur les deux tâches proposées (discrimination de mouvement et catégorisation de scènes).

### *Limites*

Les différentes études menées au cours de ma thèse ont donc permis d'apporter de nouvelles connaissances sur les conséquences du vieillissement sain, et surtout pathologique



dans le cas de la dégénérescence maculaire. Néanmoins, il est nécessaire de mentionner certaines limites. La principale à mentionner pour la première étude est le nombre limité de patients recrutés. Dans cette étude, nous avons notamment vu que les performances des patients étaient équivalentes à celles de leurs contrôles appariés en âge et en genre. Or, ce résultat est remis en question par le fait que dans la seconde étude comprenant un nombre plus élevé de participants, un effet du scotome, donc de l'absence de vision centrale, entraînait une diminution des performances. Les volontaires recrutés avaient ici une vision saine, mais ce résultat nous fait nous demander si, avec un nombre plus élevé de patients inclus dans la première étude, une différence entre patients et contrôles aurait pu être mise en évidence. De façon plus précise, pour les composantes rotationnelles et radiales du flux optique, les seuils de cohérence mesurés chez les patients étaient relativement bas, et en s'appuyant à nouveau sur les études chez des modèles animaux (Shao et al., 2013 ; Burnat et al., 2017) il est encore possible de se demander si des réorganisations auraient pu entraîner par exemple une faible amélioration des performances chez les patients, visibles uniquement lors d'analyses statistiques faites sur un grand nombre de sujets. L'hypothèse inverse est également valable, en particulier pour le pattern translationnel. En effet, pour cette composante, les performances des patients présentaient une grande variabilité, allant de seuils cohérence faibles (environ 20%) à très élevés (environ 95%, quasiment au niveau de la chance). De façon intéressante, la corrélation négative trouvée entre les seuils de cohérence pour le pattern translationnel et la durée depuis le diagnostic de la maladie pourrait indirectement réconcilier les deux hypothèses, avec dans un premier temps une diminution des performances puis une amélioration de celles-ci au fil du temps grâce à de potentielles réorganisations corticales. Ainsi, dans de futures études, il serait intéressant de tester un protocole similaire chez des patients à un stade avancé de la maladie, et ayant des durées depuis l'apparition de la maladie, et surtout du scotome, courtes ou longues, et de comparer leurs performances. Ceci pourrait permettre de mettre en évidence les conséquences directes de réorganisations si elles existent. Néanmoins, il est important de préciser qu'une telle étude bien qu'en théorie attrayante, soulèverait une autre limite, que l'on retrouve également dans la première étude de cette thèse, à savoir déterminer le moment de l'apparition de la maladie et du scotome. En effet, la maladie à un stade primaire, bien que déjà présente, n'entraîne pas immédiatement de symptômes visibles, et le diagnostic est donc souvent retardé. Dans notre étude, nous avons choisi comme critère la durée écoulée depuis que le diagnostic a été posé par un médecin, mais il faut prendre en considération le fait que la maladie était présente avant cette date, ce qui peut potentiellement biaiser les corrélations faites entre performances et durée écoulée depuis le diagnostic.

Dans la seconde étude de cette thèse, une limite que nous pouvons mentionner est le nombre très important de paramètres à prendre en compte lorsque l'on s'intéresse à l'impact du vieillissement sur la perception du mouvement. Nous pouvons par exemple mentionner l'âge des participants. Dans notre cas, nous avons choisi de recruter deux groupes de participants, de moins de 30 ans ou plus de 70 ans car des études récentes ont montré un effet de l'âge particulièrement visible à partir de 70 ans (Bennett et al., 2007 ; Arena et al., 2012). Néanmoins, d'autres équipes de recherches font l'hypothèse d'une dégradation plus progressive au cours du temps et préconisent plutôt d'inclure des participants sur un continuum d'âge (Tran et al., 1998 ; Trick & Silverman, 1991 ; Billino et al., 2008). Également, la vitesse choisie du mouvement est un facteur important, qui comme nous l'avons vu, peut influencer négativement les performances des âgés notamment lorsqu'elle est faible ou trop élevée (Snowden & Kavanagh, 2006). De même, la taille des stimuli pourrait être à l'origine des seuils plus élevés chez les personnes jeunes pour la composante rotationnelle avec, dans le cas de stimuli couvrant une large portion du champ visuel, une modification de la suppression spatiale et de la segmentation avec l'âge (Wist et al., 2000) qui serait paradoxalement avantageuse pour les personnes âgées. Également et de façon plus générale, ce type d'expériences psychophysiques, bien qu'étant un excellent outil pour comprendre des processus complexes liés à la vision, nécessitent d'utiliser comme dans nos études des stimuli relativement simples en comparaison avec la richesse de l'environnement au sein duquel nous évoluons. Le flux optique étant utilisé lors de la locomotion, il n'est donc pas évident de lier directement les performances des participants, qu'ils soient âgés à la vision saine ou faisant partie de population clinique et l'utilisation de tels indices de locomotion durant, par exemple, la navigation.

Concernant le projet multicentrique, il devrait permettre de résoudre au moins une partie des limites soulevées ci-dessus, avec notamment l'inclusion d'un plus grand nombre de patients. Ainsi, si des réorganisations corticales existent mais sont peu visibles à travers des données comportementales, un plus grand échantillon pourra permettre de 1) potentiellement faire apparaître des différences mêmes faibles de performances chez les patients et leurs contrôles appariés, et 2) d'aller directement mesurer l'activité des aires de haut niveau liées à nos tâches psychophysiques afin de voir si là encore, il existe une différence entre nos deux groupes. L'expérience de rétinopathie est liée à la même idée, des mesures de pRFS pouvant permettre de mettre en lumière une autre forme de réorganisations qui ne seraient pas forcément directement visibles dans nos données comportementales, comme la modifications de la taille des pRFs. Il est également prévu dans ce projet d'inclure à la fois des patients souffrant de

DMLA et de la maladie de Stargardt qui auront donc des âges et durées depuis l'apparition de leur maladie variés, ce qui éclairera donc la question de l'interaction entre ces différentes variables. Par la même occasion, le groupe de contrôle étant apparié en genre et âge, il sera possible d'obtenir des données chez des participants dont l'âge est continu plutôt que séparé en deux groupes distincts. Que ce soit en termes de données comportementales ou d'activités cérébrales dans les aires de haut niveau traitant (entre autre) le mouvement, il sera intéressant de déterminer comment l'âge influence les performances et l'activité cérébrale y compris chez des personnes à la vision saine.

### *Perspectives - pour aller plus loin*

Les patterns de flux optique qui se projettent sur les rétines lors de la locomotion sont complexes et malgré le nombre grandissant d'études évaluant l'impact du vieillissement sain et pathologique sur son traitement, les conséquences exactes ne sont pas encore parfaitement connues. Pour avancer dans la compréhension des processus à l'œuvre, de très nombreuses pistes restent encore à explorer. Comme nous l'avons vu dans la seconde étude de cette thèse, la vitesse des mouvements présentés aux personnes âgées peut améliorer ou dégrader leurs performances. Les patients souffrant de dégénérescence maculaire sont le plus souvent âgés, surtout lorsqu'ils sont atteints d'une forme avancée de DMLA, il serait donc intéressant de mener une nouvelle étude comportementale, basée sur la discrimination des trois composantes du flux optique et en utilisant des vitesses variables, afin de tester si, comme les personnes âgées à la vision normale, les patients sont moins sensibles à certaines vitesses, et dans quelle mesure la vitesse interagit avec l'âge et l'avancée de leur maladie. Également, dans le projet multicentrique, l'activité cérébrale sera mesurée chez les patients en utilisant des stimuli basés sur le pattern translationnel. Or, comme nous l'avons vu précédemment, les trois composantes du flux optique ne sont pas exactement traitées dans les mêmes aires, mais plutôt dans un large réseau cortical (Wall & Smith, 2008 ; Uesaki & Ashida, 2015 ; Cottureau et al., 2017). Si tester les trois patterns dans l'IRM aurait été trop long lors dans le cadre du projet, il serait néanmoins intéressant de développer une nouvelle étude en IRMf et de proposer une tâche permettant de mesurer l'activité dans l'ensemble du réseau permettant le traitement du flux optique. Elle pourrait être similaire à celle déjà utilisée dans l'équipe (Cottureau et al., 2017) lors d'une étude sur le traitement du flux optique consistant avec la locomotion chez le macaque rhésus. Également, afin d'approfondir le lien entre flux optique et locomotion, il serait également très intéressant de développer des tâches plus écologiques. Un exemple serait le protocole de Matthis et al. (2022) qui fait se déplacer dans un environnement naturel des participants tout

en enregistrant leurs mouvements (à partir des capteurs de positions) et la position des yeux (à partir d'un oculomètre binoculaire). Cette étude propose qu'il existe des stratégies oculomotrices qui permettent de stabiliser les projections rétiniennes afin de faciliter l'estimation de la direction suivie (*heading*). , Une telle tâche pourrait permettre de déterminer comment les patients DMLA s'adaptent en situation réelle, voir comment les indices visuels de locomotion sont exploités et si, par exemple, de nouvelles stratégies peuvent se mettre en place, par exemple en utilisant la PRL comme point de référence pour stabiliser les projections rétiniennes. Néanmoins, il faut noter que faire se déplacer des patients âgés et atteints d'une dégénérescence avancée tout en les équipant de divers matériels d'enregistrement serait difficile. Une solution alternative, qui est de plus en plus utilisée, est la réalité virtuelle. Elle offre un très bon contrôle des variables de l'expérience tout en offrant la possibilité de s'approcher de conditions plus écologiques que des tâches par exemple utilisées lors de protocoles en psychophysique plus classique.

Dans le cas du vieillissement, il existe un très grand nombre de paramètres à tester, et tout autant d'études pouvant être mises en place. Une piste particulièrement intéressante à creuser est la question des performances meilleures chez les participants âgés que les plus jeunes pour la composante rotationnelle. Comme évoqué, la taille des stimuli larges champs que nous utilisons pourraient directement être liés à ce phénomène, et il serait donc intéressant de tester cette hypothèse en utilisant la même tâche mais avec une taille de stimuli différentes, notamment plus petites. Également, tout comme mentionné pour les patients, de nombreux protocoles en IRMf pourraient être mis au point, par exemple pour comprendre les effets de l'âge sur le réseau cortical associé au traitement du flux optique. De même, enregistrer données oculométriques dans un environnement réel ou virtuel permettrait de mieux comprendre comment les personnes âgées explorent et exploitent les informations de leur environnement, en sachant qu'il a déjà été montré qu'ils se reposent plus sur des indices visuels durant la locomotion que des personnes jeunes (Andersen et al., 1998 ; Bugnariu & Fung, 2007).

Pour terminer cette thèse, j'aimerais revenir sur le fait que derrière les objectifs et les hypothèses explorées, se cache le but réel, à plus long terme, d'améliorer la qualité de vie de populations cliniques, en particulier des patients souffrant de dégénérescence maculaire. L'une des pistes prometteuses que nous développons dans le projet multicentrique, mais qui est aussi plus largement un intérêt de l'équipe, est l'apprentissage perceptif (Maniglia et al., 2016 ; 2018). L'intérêt grandissant pour ce type de réhabilitation de la vision s'explique par les résultats prometteurs obtenus chez des populations cliniques, mais aussi plus généralement

chez des populations vieillissantes, et par la possibilité de trouver un jour un entraînement sur une tâche dont les effets positifs se généraliseraient à un ensemble de fonctions visuelles. D'ici quelques mois, je commencerai un post-doc au Smith Kettlewell Eye Research Institute de San Francisco, où je travaillerai au développement d'un entraînement en réalité virtuelle ayant pour but d'améliorer la capacité des patients DMLA à localiser et se saisir d'objets dans leur environnement. L'entraînement se fera à domicile, et pourrait permettre dans le futur à des patients d'apprendre à exploiter au mieux leur vision résiduelle en toute autonomie.

# BIBLIOGRAPHIE

- A simplified severity scale for Age-Related Macular Degeneration. (2005). *Archives of Ophthalmology*, 123(11), 1570. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.11.1570>
- Abdollahi, R. O., Kolster, H., Glasser, M. F., Robinson, E. C., Coalson, T. S., Dierker, D. L., Jenkinson, M., Van Essen, D. C., & Orban, G. A. (2014). Correspondences between retinotopic areas and myelin maps in human visual cortex. *NeuroImage*, 99, 509-524. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.042>
- Achard, O., Safran, A. B., Duret, F., & Ragama, E. (1995). Role of the completion phenomenon in the evaluation of Amsler Grid results. *American Journal of Ophthalmology*, 120(3), 322-329. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72162-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72162-2)
- Adijanto, J., Banzon, T., Jalickee, S., Wang, N. S., & Miller, S. S. (2009). CO<sub>2</sub>-induced ion and fluid transport in human retinal pigment epithelium. *The Journal of General Physiology*, 133(6), 603-622. <https://doi.org/10.1085/jgp.200810169>
- Ahissar, M., & Hochstein, S. (1993). Attentional control of early perceptual learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(12), 5718-5722. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.12.5718>
- Alexander, M. S., Lajoie, K., Neima, D., Strath, R. A., Robinovitch, S. N., & Marigold, D. S. (2014). Effect of ambient light and Age-Related macular degeneration on precision walking. *Optometry and Vision Science*, 91(8), 990-999. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000316>
- Allen, H. A., Hutchinson, C., Ledgeway, T., & Gayle, P. (2010). The role of contrast sensitivity in global motion processing deficits in the elderly. *Journal of Vision*, 10(10), 15. <https://doi.org/10.1167/10.10.15>
- Allikmets, R. (2000). Further evidence for an association of ABCR alleles with Age-Related Macular degeneration. *American Journal of Human Genetics*, 67(2), 487-491. <https://doi.org/10.1086/303018>
- Allikmets, R., Shroyer, N. F., Singh, N., Seddon, J. M., Lewis, R. A., Bernstein, P. S., Peiffer, A., Zabriskie, N. A., Li, Y., Hutchinson, A., Dean, M., Lupski, J. R., & Leppert, M. (1997). Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in Age-Related Macular Degeneration. *Science*, 277(5333), 1805-1807. <https://doi.org/10.1126/science.277.5333.1805>
- Altpeter, E., MacKeben, M., & Trauzettel-Klosinski, S. (2000). The importance of sustained attention for patients with maculopathies. *Vision Research*, 40(10-12), 1539-1547. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(00\)00059-6](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(00)00059-6)
- Andersen, G. J. (2012). Aging and vision : changes in function and performance from optics to perception. *Wiley Interdisciplinary Reviews : Cognitive Science*, 3(3), 403-410. <https://doi.org/10.1002/wcs.1167>

- Andersen, G. J., & Atchley, P. (1995). Age-related differences in the detection of three-dimensional surfaces from optic flow. *Psychology and Aging*, *10*(4), 650-658. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.10.4.650>
- Anderson, J. C., Binzegger, T., Martin, K. A., & Rockland, K. S. (1998). The connection from cortical area V1 to V5 : A light and electron microscopic study. *The Journal of Neuroscience*, *18*(24), 10525-10540. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-24-10525.1998>
- Anderson, P., Nienhuis, B., Mulder, T., & Hulstijn, W. (1998). Are Older Adults More Dependent on Visual Information in Regulating Self-Motion Than Younger Adults ? *Journal of Motor Behavior*, *30*(2), 104-113. <https://doi.org/10.1080/00222899809601328>
- Anticevic, A., Dierker, D. L., Gillespie, S. K., Repovš, G., Csernansky, J. G., Van Essen, D. C., & Deanna, M. (2009). Comparing surface-based and volume-based analyses of functional neuroimaging data in patients with schizophrenia. *NeuroImage*, *41*(3), 835-848. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.052>
- Arena, A., Hutchinson, C., & Shimozaki, S. S. (2012). The effects of age on the spatial and temporal integration of global motion. *Vision Research*, *58*, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2012.02.004>
- Arena, A., Hutchinson, C., Shimozaki, S. S., & Long, M. (2013). Visual discrimination in noise : Behavioural correlates of age-related cortical decline. *Behavioural Brain Research*, *243*, 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.039>
- Aspinall, P., Borooah, S., Alouch, C. A., Roe, J., Laude, A., Gupta, R., Gupta, M., Montarzano, A., & Dhillon, B. (2014). Gaze and pupil changes during navigation in age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, *98*(10), 1393-1397. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305032>
- Atchley, P., & Andersen, G. J. (1998). The effect of age, retinal eccentricity, and speed on the detection of optic flow components. *Psychology and Aging*, *13*(2), 297-308. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.13.2.297>
- Augood, C., Vingerling, J. R., De Jong, P. T. V. M., Chakravarthy, U., Seland, J. H., Soubrane, G., Tomazzoli, L., Topouzis, F., Bentham, G., Rahu, M., Vioque, J., Young, I. S., & Fletcher, A. E. (2006). Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. *Archives of Ophthalmology*, *124*(4), 529. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.4.529>
- Bach, M. (2006). The Freiburg Visual Acuity Test-Variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *245*(7), 965-971. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0474-4>
- Baker, C. I., Dilks, D. D., Peli, E., & Kanwisher, N. (2008). Reorganization of visual processing in macular degeneration : Replication and clues about the role of foveal loss. *Vision Research*, *48*(18), 1910-1919. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.05.020>

- Baker, C. I., Peli, E., Knouf, N., & Kanwisher, N. (2005). Reorganization of Visual Processing in Macular Degeneration. *The Journal of Neuroscience*, 25(3), 614-618. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3476-04.2005>
- Balafar, M. A., Ramli, A. R., Saripan, M. I., & Mashohor, S. (2010). Review of brain MRI image Segmentation Methods. *Artificial Intelligence Review*, 33(3), 261-274. <https://doi.org/10.1007/s10462-010-9155-0>
- Ball, K., & Sekuler, R. (1986). Improving Visual Perception in Older Observers. *Journal of Gerontology*, 41(2), 176-182. <https://doi.org/10.1093/geronj/41.2.176>
- Bandello, F., Lafuma, A., & Berdeaux, G. (2007). Public health impact of neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatments extrapolated from visual acuity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(1), 96. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0283>
- Barton, B., & Brewer, A. A. (2017). Visual Field map clusters in High-Order Visual Processing : organization of V3A/V3B and a new cloverleaf cluster in the posterior superior temporal sulcus. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnint.2017.00004>
- Baseler, H. A., Gouws, A., Haak, K. V., Racey, C., Crossland, M. D., Tufail, A., Rubin, G. S., Cornelissen, F. W., & Morland, A. B. (2011). Large-scale remapping of visual cortex is absent in adult humans with macular degeneration. *Nature Neuroscience*, 14(5), 649-655. <https://doi.org/10.1038/nn.2793>
- Beissner, F. (2015). Functional MRI of the Brainstem : Common problems and their solutions. *Clinical neuroradiology*, 25(S2), 251-257. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0404-0>
- Bennett, P. J., Sekuler, R., & Sekuler, A. B. (2007). The effects of aging on motion detection and direction identification. *Vision Research*, 47(6), 799-809. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.01.001>
- Berard, J., Fung, J., McFadyen, B. J., & Lamontagne, A. (2009). Aging affects the ability to use optic flow in the control of heading during locomotion. *Experimental Brain Research*, 194(2), 183-190. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1685-1>
- Betts, L. R., Taylor, C. J., Sekuler, A. B., & Bennett, P. J. (2005). Aging Reduces Center-Surround Antagonism in Visual Motion Processing. *Neuron*, 45(3), 361-366. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.041>
- Biehl, S. C., Andersen, M., Waiter, G. D., & Pilz, K. S. (2017). Neural changes related to motion processing in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 57, 162-169. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.018>
- Billino, J., Bremmer, F., & Gegenfurtner, K. R. (2008). Differential aging of motion processing mechanisms: Evidence against general perceptual decline. *Vision Research*, 48(10), 1254-1261. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.02.014>



- Billino, J., & Pilz, K. S. (2019). Motion perception as a model for perceptual aging. *Journal of Vision*, 19(4), 3. <https://doi.org/10.1167/19.4.3>
- Blasdel, G., & Lund, J. (1983). Termination of afferent axons in macaque striate cortex. *The Journal of Neuroscience*, 3(7), 1389-1413. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.03-07-01389.1983>
- Bloch, F. (1946). Nuclear induction. *Physical Review*, 70(7-8), 460-474. <https://doi.org/10.1103/physrev.70.460>
- Bocheva, N., Angelova, D., & Stefanova, M. (2013). Age-related changes in fine motion direction discriminations. *Experimental Brain Research*, 228(3), 257-278. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3559-4>
- Bogfjellmo, L., Bex, P. J., & Falkenberg, H. K. (2013). Reduction in Direction Discrimination With Age and Slow Speed Is Due to Both Increased Internal Noise and Reduced Sampling Efficiency. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(8), 5204. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12005>
- Bonnel, S., Mohand-Said, S., & Sahel, J. (2003). The aging of the retina. *Experimental Gerontology*, 38(8), 825-831. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(03\)00093-7](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(03)00093-7)
- Born, R. T. (2000). Center-Surround Interactions in the Middle Temporal Visual Area of the Owl Monkey. *Journal of Neurophysiology*, 84(5), 2658-2669. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.5.2658>
- Born, R. T., & Bradley, D. (2005). Structure and function of visual area MT. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 157-189. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131052>
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, 10(4), 433-436. <https://doi.org/10.1163/156856897x00357>
- Brandt, T., Dichgans, J., & Koenig, E. (1973). Differential effects of central versus peripheral vision on egocentric and exocentric motion perception. *Experimental Brain Research*, 16(5), 476-491. <https://doi.org/10.1007/bf00234474>
- Brewer, A. A., & Barton, B. (2012a). Effects of healthy aging on human primary visual cortex. *Health*, 04(09), 695-702. <https://doi.org/10.4236/health.2012.429109>
- Brewer, A. A., & Barton, B. (2012b). Visual Field Map Organization in human visual cortex. Dans *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/51914>
- Brown, H. D., Gale, R. P., Gouws, A. D., Vernon, R. J., Airody, A., Hanson, R. L., Baseler, H. A., & Morland, A. B. (2023). Assessing the structure of the posterior visual pathway in bilateral macular degeneration. *Scientific Reports*, 13(5008). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31819-x>

- Bruss, A. R., & Horn, B. K. P. (1983). Passive navigation. *Computer vision, graphics, and image processing*, 21(1), 3-20. [https://doi.org/10.1016/s0734-189x\(83\)80026-7](https://doi.org/10.1016/s0734-189x(83)80026-7)
- Bugnariu, N. L., & Fung, J. (2007). Aging and selective sensorimotor strategies in the regulation of upright balance. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1743-0003-4-19>
- Bullimore, M. A., Bailey, I. L., & Wacker, R. (1991). Face recognition in age-related maculopathy. *PubMed*, 32(7), 2020-2029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2055696>
- Bundo, M., Kaneoke, Y., Inao, S., Yoshida, J., Nakamura, A., & Kakigi, R. (2000). Human visual motion areas determined individually by magnetoencephalography and 3D magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 11(1), 33-45. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200009\)11:1](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200009)11:1)
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 30-40. <https://doi.org/10.1038/nrn1809>
- Burnat, K., Hu, T., Kossut, M., Eysel, U. T., & Arckens, L. (2017). Plasticity Beyond V1 : Reinforcement of Motion Perception upon Binocular Central Retinal Lesions in Adulthood. *The Journal of Neuroscience*, 37(37), 8989-8999. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1231-17.2017>
- Caballero-Gaudes, C., & Reynolds, R. C. (2017). Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *NeuroImage*, 154, 128-149. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.018>
- Calabrèse, A., Aguilar, C., Faure, G., Matonti, F., Hoffart, L., & Castet, E. (2018). A vision enhancement system to improve face recognition with central vision loss. *Optometry and Vision Science*, 95(9), 738-746. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001263>
- Calvo, M. G., Fernández-Martín, A., & Nummenmaa, L. (2012). Facial expression recognition in peripheral versus central Vision : role of the eyes and the mouth. *Psychological Research-psychologische Forschung*, 78(2), 180-195. <https://doi.org/10.1007/s00426-013-0492-x>
- Cardin, V., & Smith, A. (2010). Sensitivity of Human Visual and Vestibular Cortical Regions to Egomotion-Compatible Visual Stimulation. *Cerebral Cortex*, 20(8), 1964-1973. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp268>
- Cavanagh, P., & Mather, G. (1989). Motion : The long and short of it. *Spatial Vision*, 4(2-3), 103-129. <https://doi.org/10.1163/156856889x00077>
- Chalupa, L. M., Werner, J. S., & Barnstable, C. J. (2004). The Visual Neurosciences. Dans *MIT Press eBooks*. <http://ci.nii.ac.jp/ncid/BA64747054>
- Chandrinou, A. (2017). *Aspects of a perimetric learning Index*.
- Chaparro, A., & Young, R. H. (1993). Reading with rods : The superiority of central vision for rapid reading. *PubMed*, 34(7), 2341-2347. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8505215>

- Chapman, G. J., & Hollands, M. A. (2006). Evidence for a link between changes to gaze behaviour and risk of falling in older adults during adaptive locomotion. *Gait & Posture*, 24(3), 288-294. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2005.10.002>
- Chapot, C. A., Euler, T., & Schubert, T. (2017). How do horizontal cells ‘talk’ to cone photoreceptors ? Different levels of complexity at the cone-horizontal cell synapse. *The Journal of Physiology*, 595(16), 5495-5506. <https://doi.org/10.1113/jp274177>
- Cheong, A. M. Y., Legge, G. E., Lawrence, M. G., Cheung, S. H., & Ruff, M. A. (2008). Relationship between visual span and reading performance in age-related macular degeneration. *Vision Research*, 48(4), 577-588. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.11.022>
- Cheung, S., & Legge, G. E. (2005). Functional and cortical adaptations to central vision loss. *Visual Neuroscience*, 22(2), 187-201. <https://doi.org/10.1017/s0952523805222071>
- Chichilnisky, E. J., & Kalmar, R. S. (2002). Functional asymmetries in ON and OFF ganglion cells of primate retina. *The Journal of Neuroscience*, 22(7), 2737-2747. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-07-02737.2002>
- Choi, T., Merolla, P., Arthur, J. V., Boahen, K., & Shi, B. E. (2005). Neuromorphic implementation of orientation hypercolumns. *IEEE transactions on circuits and systems*, 52(6), 1049-1060. <https://doi.org/10.1109/tcsi.2005.849136>
- Ciulla, T. A., Harris, A., & Martin, B. J. (2001). Ocular perfusion and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 79(2), 108-115. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2001.079002108.x>
- Clark, D. A., Bursztyn, L., Horowitz, M., Schnitzer, M. J., & Clandinin, T. R. (2011). Defining the computational structure of the motion detector in *Drosophila*. *Neuron*, 70(6), 1165-1177. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.023>
- Cohen, S. Y., Lamarque, F., Saucet, J., Provent, P., Langram, C., & LeGargasson, J. (2003). Filling-in phenomenon in patients with age-related macular degeneration : differences regarding uni- or bilaterality of central scotoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 241(10), 785-791. <https://doi.org/10.1007/s00417-003-0744-3>
- Conlon, E. G., Power, G. F., Hine, T. J., & Rahaley, N. (2017). The Impact of Older Age and Sex on Motion Discrimination. *Experimental Aging Research*, 43(1), 55-79. <https://doi.org/10.1080/0361073x.2017.1258226>
- Cottureau, B. R., Smith, A., Rima, S., Fize, D., Héjja-Brichard, Y., Renaud, L., Lejards, C., Vayssiere, N., Trotter, Y., & Durand, J. (2017). Processing of Egomotion-Consistent Optic Flow in the Rhesus Macaque Cortex. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw412>
- Creem, S. H., & Proffitt, D. R. (2001). Defining the cortical visual systems : “What”, “Where”, and “How”. *Acta Psychologica*, 107(1-3), 43-68. [https://doi.org/10.1016/s0001-6918\(01\)00021-x](https://doi.org/10.1016/s0001-6918(01)00021-x)

- Croner, L. J., & Kaplan, E. (1995). Receptive fields of P and M ganglion cells across the primate retina. *Vision Research*, 35(1), 7-24. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)e0066-t](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)e0066-t)
- Crossland, M. D., Culham, L., Kabanarou, S. A., & Rubin, G. S. (2005). Preferred Retinal Locus Development in Patients with Macular Disease. *Ophthalmology*, 112(9), 1579-1585. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.03.027>
- Crossland, M. D., Dunbar, H., & Rubin, G. S. (2009). FIXATION STABILITY MEASUREMENT USING THE MP1 MICROPERIMETER. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 29(5), 651-656. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e318196bd65>
- Crossland, M. D., Engel, S. A., & Legge, G. E. (2011). The preferred retinal locus in macular disease : Toward A Consensus Definition. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 31(10), 2109-2114. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31820d3fba>
- Crossland, M. D., Morland, A. B., Feely, M., Von Dem Hagen, E., & Rubin, G. S. (2008). The effect of age and fixation instability on retinotopic mapping of primary visual cortex. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(8), 3734. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1621>
- Curcio, C. A. (2001). Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye*, 15(3), 376-383. <https://doi.org/10.1038/eye.2001.140>
- Curcio, C. A., & Allen, K. (1990). Topography of ganglion cells in human retina. *Journal of comparative neurology*, 300(1), 5-25. <https://doi.org/10.1002/cne.903000103>
- Curcio, C. A., & Drucker, D. (1991). Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Annals of Neurology*, 33(3), 248-257. <https://doi.org/10.1002/ana.410330305>
- Curcio, C. A., McGwin, G., Sadda, S. R., Hu, Z., Clark, M. E., Sloan, K. R., Swain, T. A., Crosson, J. N., & Owsley, C. (2020). Functionally Validated Imaging Endpoints in the Alabama Study on Early Age-related Macular Degeneration 2 (ALSTAR2) : Design and methods. *BMC Ophthalmology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01467-0>
- Curcio, C. A., Millican, C. L., Allen, K. A., & Kalina, R. E. (1993). Aging of the human photoreceptor mosaic : evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *PubMed*, 34(12), 3278-3296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8225863>
- Curcio, C. A., Sloan, K. R., Kalina, R. E., & Hendrickson, A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *Journal of comparative neurology*, 292(4), 497-523. <https://doi.org/10.1002/cne.902920402>
- Cutting, J. E., & Readinger, W. O. (2002). Perceiving motion while moving : How pairwise nominal invariants make optical flow cohere. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance*, 28(3), 731-747. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.28.3.731>
- Da Cruz, L., Fynes, K., Georgiadis, O., Kerby, J., Luo, Y. H., Ahmado, A., Vernon, A., Daniels, J. T., Nommiste, B., Hasan, S. M., Gooljar, S. B., Carr, A. F., Vugler, A., Ramsden, C., Bictash,

- M., Fenster, M., Steer, J., Harbinson, T., Wilbrey, A., . . . Coffey, P. (2018). Phase 1 clinical study of an embryonic stem cell–derived retinal pigment epithelium patch in age-related macular degeneration. *Nature Biotechnology*, *36*(4), 328-337. <https://doi.org/10.1038/nbt.4114>
- De Castro, V., Smith, A. T., Beer, A., Leguen, C., Vayssiere, N., Héjja-Brichard, Y., Audurier, P., Cottureau, B. R., & Durand, J. (2021). Connectivity of the cingulate sulcus visual area (CSV) in macaque monkeys. *Cerebral Cortex*, *31*(2), 1347-1364. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa301>
- De Weerd, P., Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (1998). Perceptual filling-in : a parametric study. *Vision Research*, *38*(18), 2721-2734. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(97\)00432-x](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(97)00432-x)
- Dégénérescence maculaire liée à l'âge. (2022, novembre). *Haute Autorité de Santé*. Consulté le 31 août 2023, à l'adresse [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3383781/fr/degenerescence-maculaire-liee-a-l-age](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3383781/fr/degenerescence-maculaire-liee-a-l-age)
- Delcourt, C., Diaz, J., Ponton-Sanchez, A., & Papoz, L. (1998). Smoking and Age-related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*, *116*(8), 1031. <https://doi.org/10.1001/archoph.116.8.1031>
- Delcourt, C., Lacroux, A., & Carrière, I. (2005). The Three-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration : The “Pathologies Oculaires Liées à l'Age” (POLA) Prospective Study. *American Journal of Ophthalmology*, *140*(5), 924-926. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.05.002>
- DeLoss, D. J., Watanabe, T., & Andersen, G. J. (2014). Optimization of perceptual learning : Effects of task difficulty and external noise in older adults. *Vision Research*, *99*, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.11.003>
- Demetriou, L., Kowalczyk, O., Tyson, G., Bello, T. R., Newbould, R. D., & Wall, M. B. (2018). A comprehensive evaluation of increasing temporal resolution with multiband-accelerated protocols and effects on statistical outcome measures in fMRI. *NeuroImage*, *176*, 404-416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.011>
- DeYoe, E. A., Carman, G. M., Bandettini, P. A., Glickman, S. W., Wieser, J., Cox, R. A., Miller, D., & Neitz, J. (1996). Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(6), 2382-2386. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.6.2382>
- Dilks, D. D., Baker, C. I., Peli, E., & Kanwisher, N. (2009). Reorganization of Visual Processing in Macular Degeneration Is Not Specific to the « Preferred Retinal Locus » . *The Journal of Neuroscience*, *29*(9), 2768-2773. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5258-08.2009>
- Dilks, D. D., Julian, J. B., Peli, E., & Kanwisher, N. (2014). Reorganization of visual processing in Age-Related macular degeneration depends on foveal loss. *Optometry and Vision Science*, *91*(8), e199-e206. <https://doi.org/10.1097/oxp.0000000000000325>



- Ditye, T., Kanai, R., Bahrami, B., Muggleton, N. G., Rees, G., & Walsh, V. (2013). Rapid changes in brain structure predict improvements induced by perceptual learning. *NeuroImage*, *81*, 205-212. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.058>
- Donovan, I., Szpiro, S., & Carrasco, M. (2015). Exogenous attention facilitates location transfer of perceptual learning. *Journal of Vision*, *15*(10), 11. <https://doi.org/10.1167/15.10.11>
- Dorris, M. C., Paré, M., & Munoz, D. P. (1997). Neuronal activity in monkey superior colliculus related to the initiation of saccadic eye movements. *The Journal of Neuroscience*, *17*(21), 8566-8579. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-21-08566.1997>
- Drasdo, N., & Fowler, C. (1974). Non-linear projection of the retinal image in a wide-angle schematic eye. *British Journal of Ophthalmology*, *58*(8), 709-714. <https://doi.org/10.1136/bjo.58.8.709>
- Duffy, C. J., & Wurtz, R. H. (1991). Sensitivity of MST neurons to optic flow stimuli. I. A continuum of response selectivity to large-field stimuli. *Journal of Neurophysiology*, *65*(6), 1329-1345. <https://doi.org/10.1152/jn.1991.65.6.1329>
- Duffy, C. J., & Wurtz, R. H. (1995). Response of monkey MST neurons to optic flow stimuli with shifted centers of motion. *The Journal of Neuroscience*, *15*(7), 5192-5208. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-07-05192.1995>
- Duffy, C. J., & Wurtz, R. H. (1997). Medial Superior Temporal Area Neurons Respond to Speed Patterns in Optic Flow. *The Journal of Neuroscience*, *17*(8), 2839-2851. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-08-02839.1997>
- Duke-Elder, S. W. (1930). *The Nature of the Vitreous Body*.
- Dumoulin, S. O. (2000). A new anatomical landmark for reliable identification of human area V5/MT : A Quantitative Analysis of Sulcal Patterning. *Cerebral Cortex*, *10*(5), 454-463. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.5.454>
- Dumoulin, S. O., & Wandell, B. A. (2008). Population receptive field estimates in human visual cortex. *NeuroImage*, *39*(2), 647-660. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.034>
- Eggers, E. D., & Lukasiewicz, P. D. (2010). Multiple pathways of inhibition shape bipolar cell responses in the retina. *Visual Neuroscience*, *28*(1), 95-108. <https://doi.org/10.1017/s0952523810000209>
- Eifuku, S., & Wurtz, R. H. (1998). Response to Motion in Extrastriate Area MSTl : Center-Surround Interactions. *Journal of Neurophysiology*, *80*(1), 282-296. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.282>
- Eisenbarth, W., MacKeben, M., Poggel, D. A., & Strasburger, H. (2008). Characteristics of dynamic processing in the visual field of patients with age-related maculopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *246*(1), 27-37. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0641-2>

- Engel, S. A., Glover, G. H., & Wandell, B. A. (1997). Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI. *Cerebral Cortex*, 7(2), 181-192. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.2.181>
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V., & Walhovd, K. B. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *NeuroImage*, 52(4), 1667-1676. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.041>
- Falkenberg, H. K., & Bex, P. J. (2007). Sources of Motion-Sensitivity Loss in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(6), 2913. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0752>
- Falkenstein, I., Cochran, D. E., Azen, S. P., Dustin, L., Tammewar, A. M., Kozak, I., & Freeman, W. R. (2008). Comparison of Visual Acuity in Macular Degeneration Patients Measured with Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Charts. *Ophthalmology*, 115(2), 319-323. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.05.028>
- Fankhauser, F., Spahr, J., & Bebie, H. (1977). Some aspects of the automation of perimetry. *Survey of Ophthalmology*, 22(2), 131-141. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(77\)90094-7](https://doi.org/10.1016/0039-6257(77)90094-7)
- Federspiel, C. A., Bertelsen, M., & Kessel, L. (2018). Vitamin A in Stargardt disease—an evidence-based update. *Ophthalmic Genetics*, 39(5), 555-559. <https://doi.org/10.1080/13816810.2018.1488174>
- Fernandes, A. R., Zielińska, A., Sánchez-López, E., Santos, T. D., Garcia, M. L., Silva, A. M., Karczewski, J., & Souto, E. B. (2022). Exudative versus nonexudative Age-Related Macular degeneration : Physiopathology and treatment options. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2592. <https://doi.org/10.3390/ijms23052592>
- Ferris, F. L., Fine, S. L., & Hyman, L. (1984). Age-Related Macular Degeneration and Blindness due to Neovascular Maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, 102(11), 1640-1642. <https://doi.org/10.1001/archophth.1984.01040031330019>
- Fintz, A., Audo, I., Hicks, D., Mohand-Said, S., Léveillard, T., & Sahel, J. (2003). Partial characterization of Retina-Derived cone neuroprotection in two culture models of photoreceptor degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(2), 818. <https://doi.org/10.1167/iovs.01-1144>
- Flaxman, S., Bourne, R., Resnikoff, S., Ackland, P., Braithwaite, T., Cicinelli, M. V., Das, A., Jonas, J. B., Keeffe, J., Kempen, J. H., Leasher, J., Limburg, H., Naidoo, K., Pesudovs, K., Silvester, A., Stevens, G. A., Tahhan, N., Wong, T. Y., Taylor, H. R., . . . Silvester, A. (2017). Global Causes of Blindness and Distance Vision Impairment 1990–2020 : A Systematic review and Meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 5(12), e1221-e1234. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(17)30393-5)

- Fletcher, D. C., & Schuchard, R. (1997). Preferred retinal loci relationship to macular scotomas in a low-vision population. *Ophthalmology*, *104*(4), 632-638. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30260-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30260-7)
- Fletcher, D. C., Schuchard, R. A., & Watson, G. S. (1999). Relative locations of macular scotomas near the PRL : effect on low vision reading. *PubMed*, *36*(4), 356-364. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10678458>
- Forster, B. B., MacKay, A. L., Whittall, K. P., Kiehl, K. A., Smith, A. M., Hare, R. D., & Liddle, P. F. (1998). Functional Magnetic resonance imaging : The basics of blood-oxygen-level dependent (BOLD) imaging. *PubMed*, *49*(5), 320-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9803232>
- Foulkes, A. J., Rushton, S., & Warren, P. H. (2013). Flow parsing and heading perception show similar dependence on quality and quantity of optic flow. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00049>
- Friedman, D., Bj, O., Munoz, B., Sc, T., McCarty, C. A., Jong, D. A., Nemesure, B., Mitchell, P., & Kempen, J. H. (2004). Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Archives of Ophthalmology*, *122*(4), 564. <https://doi.org/10.1001/archophth.122.4.564>
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J., Grasby, P. J., Williams, S., Frackowiak, R. S. J., & Turner, R. (1995). Analysis of FMRI Time-Series Revisited. *NeuroImage*, *2*(1), 45-53. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1007>
- Fritsche, L. G., Fariss, R. N., Stambolian, D., Abecasis, G. R., Curcio, C. A., & Swaroop, A. (2014). Age-Related Macular Degeneration : Genetics and Biology coming together. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, *15*(1), 151-171. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025610>
- Fujii, G. Y., De Juan, E., Sunness, J. S., Humayun, M. S., Pieramici, D. J., & Chang, T. (2002). Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*, *109*(9), 1737-1744. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01120-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01120-x)
- Gallagher, T. M., Nemeth, A. J., & Hacein-Bey, L. (2008). An introduction to the Fourier Transform : Relationship to MRI. *American Journal of Roentgenology*, *190*(5), 1396-1405. <https://doi.org/10.2214/ajr.07.2874>
- Gao, H., & Hollyfield, J. G. (1992). Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *PubMed*, *33*(1), 1-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1730530>
- Gaynes, J. A., Budoff, S. A., Grybko, M. J., Hunt, J. B., & Poleg-Polsky, A. (2022). Classical center-surround receptive fields facilitate novel object detection in retinal bipolar cells. *Nature Communications*, *13*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32761-8>



- Genova, B., & Bocheva, N. (2013). Age-related changes in sensitivity to global speed. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 67(3), 195-204. <https://doi.org/10.1037/a0031567>
- Gerber, S., Rozet, J., Bonneau, D., Souied, E., Camuzat, A., Dufier, J., Amalric, P., Weissenbach, J., Munnich, A., & Kaplan, J. (1995). A gene for late-onset fundus flavimaculatus with macular dystrophy maps to chromosome 1p13. *PubMed*, 56(2), 396-399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7847373>
- Gibson, J. J. (1947). *Motion Picture Testing and Research*.
- Gibson, J. J. (1950). *The perception of the visual world*.
- Gibson, J. J. (1958). Visually controlled locomotion and visual orientation in animals. *British Journal of Psychology*, 49(3), 182-194. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1958.tb00656.x>
- Gibson, J. J. (2014). *The Ecological Approach to Visual Perception : Classic Edition*. Psychology Press.
- Gilbert, C. H., & Wiesel, T. N. (1992). Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature*, 356(6365), 150-152. <https://doi.org/10.1038/356150a0>
- Gilmore, G. C., Wenk, H. E., Naylor, L. W., & Stuve, T. A. (1992). Motion perception and aging. *Psychology and Aging*, 7(4), 654-660. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.7.4.654>
- Gittings, N. S., & Fozard, J. L. (1986). Age related changes in visual acuity. *Experimental Gerontology*, 21(4-5), 423-433. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(86\)90047-1](https://doi.org/10.1016/0531-5565(86)90047-1)
- Godenschweger, F., Kägebein, U., Stucht, D., Yarach, U., Sciarra, A., Yakupov, R., Lüsebrink, F., Schulze, P., & Speck, O. (2016). Motion correction in MRI of the brain. *Physics in Medicine and Biology*, 61(5), R32-R56. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/5/r32>
- Goossens, J., Dukelow, S. P., Menon, R. S., Vilis, T., & Van Den Berg, A. (2006). Representation of Head-Centric Flow in the Human Motion Complex. *The Journal of Neuroscience*, 26(21), 5616-5627. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0730-06.2006>
- Gotts, S. J., & Bremner, F. J. (1995). Neural Network-expert System models of relative-depth perception. *Behavior Research Methods Instruments & Computers*, 27(2), 173-177. <https://doi.org/10.3758/bf03204726>
- Graziano, M. S. A., & Gross, C. G. (1994). Mapping Space With Neurons. *Current Directions in Psychological Science*, 3(5), 164-167. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10770670>
- Green, W., & Oh, P. (2008). Optic-Flow-Based collision avoidance. *IEEE Robotics & Automation Magazine*, 15(1), 96-103. <https://doi.org/10.1109/mra.2008.919023>
- Greenhouse, S. W., & Geisser, S. (1959). On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika*, 24(2), 95-112. <https://doi.org/10.1007/bf02289823>

- Grill-Spector, K., Weiner, K. S., Kay, K., & Gomez, J. (2017). The Functional Neuroanatomy of Human Face Perception. *Annual review of vision science*, 3(1), 167-196. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-102016-061214>
- Gu, Y. Q., Fetsch, C. R., Adeyemo, B., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2010). Decoding of MSTd Population Activity Accounts for Variations in the Precision of Heading Perception. *Neuron*, 66(4), 596-609. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.026>
- Guénot, J., Trotter, Y., Fricker, P., Cherubini, M., Soler, V., & Cottureau, B. R. (2022). Optic Flow Processing in Patients With Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 63(12), 21. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.12.21>
- Guez, J., Gargasson, J. L., Rigaudière, F., & O'Regan, J. K. (1993). Is there a systematic location for the pseudo-fovea in patients with central scotoma ? *Vision Research*, 33(9), 1271-1279. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(93\)90213-g](https://doi.org/10.1016/0042-6989(93)90213-g)
- Gupta, A., Stait-Gardner, T., & Price, W. S. (2021). Is it time to forgo the use of the terms “Spin–Lattice” and “Spin–Spin” relaxation in NMR and MRI ? *Journal of Physical Chemistry Letters*, 12(27), 6305-6312. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.1c00945>
- Habak, C., Casanova, C., & Faubert, J. (2002). Central and peripheral interactions in the perception of optic flow. *Vision Research*, 42(26), 2843-2852. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(02\)00355-3](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(02)00355-3)
- Hadjikhani, N., Liu, A. K., Dale, A. M., Cavanagh, P., & Tootell, R. B. H. (1998). Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V8. *Nature Neuroscience*, 1(3), 235-241. <https://doi.org/10.1038/681>
- Hamasha, M. M., Ali, H., Hamasha, S., & Ahmed, A. (2022). Ultra-fine transformation of data for normality. *Heliyon*, 8(5), e09370. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09370>
- Hanson, R. L. W., Gale, R., Gouws, A., Airody, A., Scott, M., Akthar, F., Waterson, S., Wells, M., Wright, A. J., Bell, K., Silson, E., Baseler, H. A., & Morland, A. B. (2019). Following the status of visual cortex over time in patients with macular degeneration reveals atrophy of visually deprived brain regions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(15), 5045. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25823>
- Harwerth, R. S., Wheat, J. B., & Rangaswamy, N. V. (2008). Age-Related Losses of Retinal Ganglion Cells and Axons. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(10), 4437. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1753>
- Hausselt, S. E., Euler, T., Detwiler, P. B., & Denk, W. (2007). A Dendrite-Autonomous Mechanism for Direction Selectivity in Retinal Starburst Amacrine Cells. *PLOS Biology*, 5(7), e185. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050185>
- Heier, J. S., Khanani, A. M., Ruiz, C. E., Basu, K., Ferrone, P. J., Brittain, C. C., Figueroa, M. S., Lin, H., Holz, F. G., Patel, V., Lai, T. Y. Y., Silverman, D., Regillo, C. D., Swaminathan, B., Viola, F., Cheung, C. M. G., & Wong, T. Y. (2022). Efficacy, durability, and safety of

intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE) : two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*, 399(10326), 729-740. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00010-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00010-1)

Heinen, S. J., & Skavenski, A. A. (1991). Recovery of visual responses in foveal V1 neurons following bilateral foveal lesions in adult monkey. *Experimental Brain Research*, 83(3). <https://doi.org/10.1007/bf00229845>

Hendee, W. R., & Morgan, C. J. (1984). Magnetic Resonance Imaging. Part I--Physical principles. *PubMed*, 141(4), 491-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6506686>

Hendry, S. H. C., & Reid, R. C. (2000). The Koniocellular Pathway in Primate Vision. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 127-153. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.127>

Hermann, A., Paetzold, J., Vonthein, R., Krapp, E., Rauscher, S., & Schiefer, U. (2008). Age-dependent normative values for differential luminance sensitivity in automated static perimetry using the Octopus 101. *Acta Ophthalmologica*, 86(4), 446-455. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.01055.x>

Hernowo, A. T., Prins, D., Baseler, H. A., Plank, T., Gouws, A., Hooymans, J. M. M., Morland, A. B., Greenlee, M. W., & Cornelissen, F. W. (2014). Morphometric analyses of the visual pathways in macular degeneration. *Cortex*, 56, 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.003>

Hjelmeland, L. M. (1999). Senescence of the retinal pigmented epithelium. *PubMed*, 40(1), 1-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9888419>

Hjelmeland, L. M., Cristofalo, V., Funk, W., Rakoczy, E., & Katz, M. (1999). Senescence of the retinal pigmented epithelium. *PubMed*, 40(1), 1-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9888419>

Holz, F. G., Piguet, B., Minassian, D., Bird, A. C., & Weale, R. A. (1994). Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 117(1), 19-23. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73010-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73010-7)

Horton, J. C., & Hoyt, W. (1991). The representation of the visual field in human striate cortex. *Archives of Ophthalmology*, 109(6), 816. <https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080060080030>

Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of Physiology*, 160(1), 106-154. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1962.sp006837>

Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1972). Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey. *Journal of comparative neurology*, 146(4), 421-450. <https://doi.org/10.1002/cne.901460402>

- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & Stryker, M. P. (1977). Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. *Nature*, 269(5626), 328-330. <https://doi.org/10.1038/269328a0>
- Huk, A. C., Dougherty, R. F., & Heeger, D. J. (2002). Retinotopy and Functional Subdivision of Human Areas MT and MST. *The Journal of Neuroscience*, 22(16), 7195-7205. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-16-07195.2002>
- Hussain, R. M., & Ciulla, T. A. (2017). Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 22(3), 235-246. <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1362390>
- Hutchinson, C., Arena, A., Allen, H. A., & Ledgeway, T. (2012). Psychophysical correlates of global motion processing in the aging visual system : A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1266-1272. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.009>
- Hutchinson, C., Ledgeway, T., & Allen, H. A. (2014). The ups and downs of global motion perception : a paradoxical advantage for smaller stimuli in the aging visual system. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00199>
- Hyman, L., Schachat, A., & He, Q. (2000). Hypertension, cardiovascular disease, and Age-Related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 118(3), 351. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.3.351>
- Ilg, U. J. (2008). The role of areas MT and MST in coding of visual motion underlying the execution of smooth pursuit. *Vision Research*, 48(20), 2062-2069. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.04.015>
- Jackson, G., Curcio, C. A., Sloan, K. R., & Owsley, C. (2005). Photoreceptor Degeneration in Aging and Age-Related Maculopathy. Dans *Springer eBooks* (p. 45-62). [https://doi.org/10.1007/3-540-26977-0\\_3](https://doi.org/10.1007/3-540-26977-0_3)
- Jackson, G., & Owsley, C. (2000). Scotopic sensitivity during adulthood. *Vision Research*, 40(18), 2467-2473. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(00\)00108-5](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(00)00108-5)
- Jackson, G., Owsley, C., & Curcio, C. A. (2002). Photoreceptor degeneration and dysfunction in aging and age-related maculopathy. *Ageing Research Reviews*, 1(3), 381-396. [https://doi.org/10.1016/s1568-1637\(02\)00007-7](https://doi.org/10.1016/s1568-1637(02)00007-7)
- Jackson, G., Owsley, C., & McGwin, G. (1999). Aging and dark adaptation. *Vision Research*, 39(23), 3975-3982. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(99\)00092-9](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(99)00092-9)
- Jacoby, R. A., Stafford, D., Kouyama, N., & Marshak, D. W. (1996). Synaptic Inputs to ON Parasol Ganglion Cells in the Primate Retina. *The Journal of Neuroscience*, 16(24), 8041-8056. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-24-08041.1996>

- Jonas, J. B., Schneider, U., & Naumann, G. O. H. (1992). Count and density of human retinal photoreceptors. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 230(6), 505-510. <https://doi.org/10.1007/bf00181769>
- Kaas, J. H., Krubitzer, L., Chino, Y. M., Langston, A. L., Polley, E. H., & Blair, N. P. (1990). Reorganization of Retinotopic Cortical Maps in Adult Mammals After Lesions of the Retina. *Science*, 248(4952), 229-231. <https://doi.org/10.1126/science.2326637>
- Karni, A., & Sagi, D. (1991). Where practice makes perfect in texture discrimination : Evidence for primary visual cortex plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(11), 4966-4970. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.11.4966>
- Kavcic, V., Vaughn, W. K., & Duffy, C. J. (2011). Distinct visual motion processing impairments in aging and Alzheimer's disease. *Vision Research*, 51(3), 386-395. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.12.004>
- Kay, K., Winawer, J., Mezer, A., & Wandell, B. A. (2013). Compressive spatial summation in human visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 110(2), 481-494. <https://doi.org/10.1152/jn.00105.2013>
- Kearns, M. J., Warren, W. H., Duchon, A., & Tarr, M. J. (2002). Path Integration from Optic Flow and Body Senses in a Homing Task. *Perception*, 31(3), 349-374. <https://doi.org/10.1068/p3311>
- Kevany, B. M., & Palczewski, K. (2010). Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors. *Physiology*, 25(1), 8-15. <https://doi.org/10.1152/physiol.00038.2009>
- Kim, N., Growney, R., & Turvey, M. T. (1996). Optical flow not retinal flow is the basis of wayfinding by foot. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance*, 22(5), 1279-1288. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.22.5.1279>
- Klein, R., Klein, B. E., Jensen, S. C., & Meuer, S. M. (1997). The Five-year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy. *Ophthalmology*, 104(1), 7-21. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30368-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30368-6)
- Knapska, E., & Kaczmarek, L. (2004). A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain : Zif268/Egr-1/NGFI-A/Krox-24/TIS8/ZENK ? *Progress in Neurobiology*, 74(4), 183-211. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.05.007>
- Knox, P. L., Davidson, J., & Anderson, D. E. (2005). Age-related changes in smooth pursuit initiation. *Experimental Brain Research*, 165(1), 1-7. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2265-2>
- Koenderink, J. J. (1986). Optic flow. *Vision Research*, 26(1), 161-179. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(86\)90078-7](https://doi.org/10.1016/0042-6989(86)90078-7)

- Kolster, H., Peeters, R., & Orban, G. (2010). The Retinotopic Organization of the Human Middle Temporal Area MT/V5 and Its Cortical Neighbors. *The Journal of Neuroscience*, 30(29), 9801-9820. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2069-10.2010>
- Kuba, M., Kremlacek, J., Langrová, J., Kubová, Z., Szanyi, J., & Vit, F. (2012). Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vision Research*, 62, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2012.03.014>
- Kveraga, K., Boshyan, J., & Bär, M. (2007). Magnocellular projections as the trigger of Top-Down facilitation in recognition. *The Journal of Neuroscience*, 27(48), 13232-13240. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3481-07.2007>
- Lalonde-Parsi, M., & Lamontagne, A. (2015). Perception of Self-Motion and Regulation of Walking Speed in Young-Old Adults. *Motor Control*, 19(3), 191-206. <https://doi.org/10.1123/mc.2014-0010>
- Land, M. F., & Nilsson, D. (2012). *Animal eyes*. OUP Oxford.
- Lane, J., Rohan, E., Sabeti, F., Essex, R. W., Maddess, T., Dawel, A., Robbins, R., Barnes, N., He, X., & McKone, E. (2018). Impacts of impaired face perception on social interactions and quality of life in age-related macular degeneration : a qualitative study and new community resources. *PLOS ONE*, 13(12), e0209218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209218>
- Lappe, M., Bremmer, F., & Van Den Berg, A. (1999). Perception of self-motion from visual flow. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(9), 329-336. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(99\)01364-9](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(99)01364-9)
- Lawrenson, J. G., & Evans, J. R. (2015). Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *The Cochrane library*, 2015(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010015.pub3>
- Lee, D. N., & Aronson, E. (1974). Visual proprioceptive control of standing in human infants. *Attention Perception & Psychophysics*, 15(3), 529-532. <https://doi.org/10.3758/bf03199297>
- Lee, T., Itti, L., & Mather, M. (2012). Evidence for Arousal-Biased Competition in Perceptual Learning. *Frontiers in Psychology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00241>
- Lee, T., Sakaki, M., Cheng, R., Velasco, R., & Mather, M. (2014). Emotional arousal amplifies the effects of biased competition in the brain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(12), 2067-2077. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu015>
- Legge, G. E., Mansfield, J. S., & Chung, S. T. L. (2001). Psychophysics of reading. *Vision Research*, 41(6), 725-743. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(00\)00295-9](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(00)00295-9)
- Lewis, R. J. (1999). Dominant retinal dystrophies and Stargardt disease. *Ophthalmic Genetics*, 20(2), 69-70. <https://doi.org/10.1076/opge.20.2.69.2286>



- Li, R., Maminishkis, A., Banzon, T., Wan, Q., Jalickee, S., Chen, S., & Miller, S. S. (2009). IFN $\gamma$  regulates retinal pigment epithelial fluid transport. *American Journal of Physiology-cell Physiology*, 297(6), C1452-C1465. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00255.2009>
- Liang, Z., Yang, Y., Li, G., Zhang, J., Wang, Y., Zhou, Y., & Leventhal, A. G. (2010). Aging affects the direction selectivity of MT cells in rhesus monkeys. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 863-873. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.06.013>
- Lich, M., & Bremmer, F. (2014). Self-motion perception in the elderly. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00681>
- Lin, J. B., Halawa, O. A., Husain, D., Miller, J. W., & Vavvas, D. G. (2022). Dyslipidemia in age-related macular degeneration. *Eye*, 36(2), 312-318. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01780-y>
- Liu, T., Cheung, S., Schuchard, R. A., Glielmi, C., Hu, X., He, S., & Legge, G. E. (2010). Incomplete Cortical Reorganization in Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(12), 6826. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4926>
- Liu, J., Lu, Z., & Doshier, B. A. (2012). Mixed training at high and low accuracy levels leads to perceptual learning without feedback. *Vision Research*, 61, 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.12.002>
- Livingstone, M. S., & Hubel, D. H. (1984). Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, 4(1), 309-356. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-01-00309.1984>
- Livingstone, M. S., & Hubel, D. H. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth : anatomy, physiology, and perception. *Science*, 240(4853), 740-749. <https://doi.org/10.1126/science.3283936>
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150-157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- Louail, A. (2019). *La coopération entre cellules ganglionnaires de la rétine façonne la connectivité du système visuel*. <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-02922889v1>
- Lueck, C. J., Zeki, S., Friston, K. J., Deiber, M., Cope, P., Cunningham, V. J., Lammertsma, A. A., Kennard, C., & Frackowiak, R. S. J. (1989). The colour centre in the cerebral cortex of man. *Nature*, 340(6232), 386-389. <https://doi.org/10.1038/340386a0>
- Luu, W., Zangerl, B., Kalloniatis, M., Palmisano, S., & Kim, J. (2021). Vision impairment provides new insight into Self-Motion perception. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 62(2), 4. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.4>
- Ma, L., Dou, H., Wu, Y., Huang, Y., Huang, Y., Xu, X., Zou, Z., & Liu, X. (2012). Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration : a systematic review and

meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 107(3), 350-359. <https://doi.org/10.1017/s0007114511004260>

Mainster, M. A., & Reichel, E. (2000). Transpupillary thermotherapy for Age-Related macular degeneration : Long-Pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 31(5), 359-373. <https://doi.org/10.3928/1542-8877-20000901-03>

Mali, J., Leys, M., & Odom, J. V. (2010). Coherence thresholds in Rotational Optic Flow Curl : Effects of Binocular Visual Acuity of Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(13), 3620. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2372255>

Fahle, D., Fahle, M., Poggio, T., & Poggio, P. T. A. (2002). *Perceptual learning*. MIT Press.

Maniglia, M., Pavan, A., Sato, G., Contemori, G., Montemurro, S., & Battaglini, L. M. (2016). Perceptual learning leads to long lasting visual improvement in patients with central vision loss. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 34(5), 697-720. <https://doi.org/10.3233/rnn-150575>

Maniglia, M., Soler, V., Cottureau, B. R., & Trotter, Y. (2018). Spontaneous and training-induced cortical plasticity in MD patients: Hints from lateral masking. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18261-6>

Mapstone, M., Dickerson, K. C., & Duffy, C. J. (2008). Distinct mechanisms of impairment in cognitive ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 131(6), 1618-1629. <https://doi.org/10.1093/brain/awn064>

Mapstone, M., Logan, D. E., & Duffy, C. J. (2006). Cue integration for the perception and control of self-movement in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 129(11), 2931-2944. <https://doi.org/10.1093/brain/awl201>

Marcus, D. M., & Peskin, E. (2004). The Age-related Macular Degeneration Radiotherapy Trial (AMDRT) : one year results from a pilot study. *American Journal of Ophthalmology*, 138(5), 818-828. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.06.081>

Marik, S. A., Yamahachi, H., Borgloh, S. M. Z. A., & Gilbert, C. H. (2014). Large-Scale Axonal Reorganization of Inhibitory Neurons following Retinal Lesions. *The Journal of Neuroscience*, 34(5), 1625-1632. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4345-13.2014>

Masland, R. H. (2012). The tasks of amacrine cells. *Visual Neuroscience*, 29(1), 3-9. <https://doi.org/10.1017/s0952523811000344>

Masuda, Y., Dumoulin, S. O., Nakadomari, S., & Wandell, B. A. (2008). V1 Projection Zone Signals in Human Macular Degeneration Depend on Task, not Stimulus. *Cerebral Cortex*, 18(11), 2483-2493. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm256>



- Masuda, Y., Takemura, H., Terao, M., Miyazaki, A., Ogawa, S., Horiguchi, H., Nakadomari, S., Matsumoto, K., Nakano, T., Wandell, B. A., & Amano, K. (2021). V1 projection zone signals in human macular degeneration depend on task despite absence of visual stimulus. *Current Biology*, 31(2), 406-412.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.10.034>
- Matthis, J., Muller, K. A., Bonnen, K., & Hayhoe, M. (2022). Retinal optic flow during natural locomotion. *PLOS Computational Biology*, 18(2), e1009575. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009575>
- McFadzean, R. M., Hadley, D. W., & Condon, B. (2002). The representation of the visual field in the occipital striate cortex. *Neuro-Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1076/noph.27.1.55.14309>
- McLeod, R. W., & Ross, H. E. (1983). Optic-Flow and cognitive factors in Time-to-Collision estimates. *Perception*, 12(4), 417-423. <https://doi.org/10.1068/p120417>
- McManus, M., D'Amour, S., & Harris, L. R. (2017). Using optic flow in the far peripheral field. *Journal of Vision*, 17(8), 3. <https://doi.org/10.1167/17.8.3>
- Merigan, W. H. (1989). Chromatic and Achromatic Vision of Macaques : Role of the P Pathway. *The Journal of Neuroscience*, 9(3), 776-783. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.09-03-00776.1989>
- Merigan, W. H., Byrne, C. E., & Maunsell, J. H. R. (1991). Does primate motion perception depend on the magnocellular pathway ? *The Journal of Neuroscience*, 11(11), 3422-3429. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.11-11-03422.1991>
- Mineault, P. J., Khawaja, F. A., Butts, D. A., & Pack, C. C. (2012). Hierarchical processing of complex motion along the primate dorsal visual pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(16). <https://doi.org/10.1073/pnas.1115685109>
- Mitamura, Y., Kubota-Taniai, M., Okada, K., Kitahashi, M., Baba, T., Mizunoya, S., & Yamamoto, S. (2009). Comparison of photodynamic therapy to transpupillary thermotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*, 23(1), 67-72. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702996>
- Mitchell, P., Smith, W., & Wang, J. J. (1998). Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. *Ophthalmology*, 105(8), 1359-1363. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(98\)98013-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(98)98013-7)
- Mohand-Said, S., Hicks, D., Dreyfus, H., & Sahel, J. (2000a). Selective transplantation of rods delays cone loss in a retinitis pigmentosa model. *Archives of Ophthalmology*, 118(6), 807. <https://doi.org/10.1001/archopht.118.6.807>
- Molday, R. S., Zhong, M., & Quazi, F. (2009). The role of the photoreceptor ABC transporter ABCA4 in lipid transport and Stargardt macular degeneration. *Biochimica Et Biophysica Acta*

- *Molecular And Cell Biology Of Lipids*, 1791(7), 573-583.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2009.02.004>

Monti, M. M. (2011). Statistical Analysis of fMRI Time-Series : A Critical Review of the GLM Approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00028>

Morgan, P. S., Bowtell, R., McIntyre, D. J., & Worthington, B. S. (2004). Correction of spatial distortion in EPI due to inhomogeneous static magnetic fields using the reversed gradient method. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 19(4), 499-507.  
<https://doi.org/10.1002/jmri.20032>

Moschovakis, A. (1996). The superior colliculus and eye movement control. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(6), 811-816. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(96\)80032-8](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(96)80032-8)

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. <https://doi.org/10.1007/s002210050473>

Musel, B., Hera, R., Chokron, S., Alleysson, D., Chiquet, C., Romanet, J., Guyader, N., & Peyrin, C. (2011). Residual abilities in age-related macular degeneration to process spatial frequencies during natural scene categorization. *Visual Neuroscience*, 28(6), 529-541.  
<https://doi.org/10.1017/s0952523811000435>

Norman, J. F., Ross, H. J., Hawkes, L. M., & Long, J. L. (2003). Aging and the Perception of Speed. *Perception*, 32(1), 85-96. <https://doi.org/10.1068/p3478>

O'Brien, H. L., Tetewsky, S. J., Avery, L. M., Cushman, L. A., Makous, W., & Duffy, C. J. (2001). Visual Mechanisms of Spatial Disorientation in Alzheimer's Disease. *Cerebral Cortex*, 11(11), 1083-1092. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.11.1083>

Ölveczky, B. P., Baccus, S. A., & Meister, M. (2003). Segregation of object and background motion in the retina. *Nature*, 423(6938), 401-408. <https://doi.org/10.1038/nature01652>

Ooto, S., Hangai, M., & Yoshimura, N. (2014). Effects of Sex and Age on the Normal Retinal and Choroidal Structures on Optical Coherence Tomography. *Current Eye Research*, 40(2), 213-225. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.952828>

Orban, G. A., Van Essen, D., & Vanduffel, W. (2004a). Comparative mapping of higher visual areas in monkeys and humans. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(7), 315-324.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.05.009>

Organization, W. H. (2004). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems : Alphabetical Index*. World Health Organization.

Owsley, C. (2011). Aging and vision. *Vision Research*, 51(13), 1610-1622.  
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.10.020>

- Owsley, C., Jackson, G. R., White, M. F., Feist, R. M., & Edwards, D. (2001). Delays in rod-mediated dark adaptation in early age-related maculopathy. *Ophthalmology*, *108*(7), 1196-1202. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00580-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00580-2)
- Paffen, C. L. E., Verstraten, F. A. J., & Vidnyánszky, Z. (2008). Attention-based perceptual learning increases binocular rivalry suppression of irrelevant visual features. *Journal of Vision*, *8*(4), 25. <https://doi.org/10.1167/8.4.25>
- Parker, A. (2007). Binocular depth perception and the cerebral cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(5), 379-391. <https://doi.org/10.1038/nrn2131>
- Parker, D. B., & Razlighi, Q. R. (2019). The benefit of slice timing correction in common fMRI preprocessing pipelines. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00821>
- Pauleikhoff, D. (2005). Neovascular age-related degeneration : Natural History and Treatment Outcomes. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, *25*(8), 1065-1084. <https://doi.org/10.1097/00006982-200512000-00016>
- Pelli, D. G. (1997). The VideoToolbox software for visual psychophysics : transforming numbers into movies. *Spatial Vision*, *10*(4), 437-442. <https://doi.org/10.1163/156856897x00366>
- Peterhans, E., & Von Der Heydt, R. (1993). Functional organization of area V2 in the Alert Macaque. *European Journal of Neuroscience*, *5*(5), 509-524. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00517.x>
- Peters, A., Moss, M. B., & Sethares, C. (2001). The effects of aging on layer 1 of primary visual cortex in the Rhesus monkey. *Cerebral Cortex*, *11*(2), 93-103. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.2.93>
- Peters, A., Sethares, C., & Killiany, R. J. (2001). Effects of age on the thickness of myelin sheaths in monkey primary visual cortex. *Journal of comparative neurology*, *435*(2), 241-248. <https://doi.org/10.1002/cne.1205>
- Petkov, N., & Subramanian, E. (2007). Motion detection, noise reduction, texture suppression, and contour enhancement by spatiotemporal Gabor filters with surround inhibition. *Biological Cybernetics*, *97*(5-6), 423-439. <https://doi.org/10.1007/s00422-007-0182-0>
- Peyrin, C., Ramanoël, S., Roux-Sibilon, A., Chokron, S., & Hera, R. (2017). Scene perception in age-related macular degeneration : effect of spatial frequencies and contrast in residual vision. *Vision Research*, *130*, 36-47. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2016.11.004>
- Pilz, K. S., Miller, L., & Agnew, H. C. (2017). Motion coherence and direction discrimination in healthy aging. *Journal of Vision*, *17*(1), 31. <https://doi.org/10.1167/17.1.31>
- Piotter, E., McClements, M. E., & MacLaren, R. E. (2021). Therapy approaches for Stargardt Disease. *Biomolecules*, *11*(8), 1179. <https://doi.org/10.3390/biom11081179>

- Plank, T., Benkowitsch, E. M. A., Beer, A., Brandl, S., Malania, M., Frank, S., Jäggle, H., & Greenlee, M. W. (2021). Cortical thickness related to compensatory viewing strategies in patients with macular degeneration. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.718737>
- Plank, T., Frolo, J., Brandl-Rühle, S., Renner, A. B., Hufendiek, K., Helbig, H., & Greenlee, M. W. (2011). Gray matter alterations in visual cortex of patients with loss of central vision due to hereditary retinal dystrophies. *NeuroImage*, 56(3), 1556-1565. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.055>
- Poline, J., & Brett, M. (2012). The General Linear Model and FMRI : Does love last forever ? *NeuroImage*, 62(2), 871-880. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.133>
- Prettenhofer, U., Haas, A., Mayer, R., Stranzl, H., Oechs, A., & Hackl, A. (2004). Long-Term results after external radiotherapy in Age-Related macular degeneration. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 180(2), 91-95. <https://doi.org/10.1007/s00066-004-1177-6>
- Prevot, P., Gehere, K., Arcizet, F., Akolkar, H., Khoei, M. A., Blaize, K., Oubari, O., Daye, P., Lanoë, M., Valet, M., Dalouz, S., Langlois, P., Esposito, E., Forster, V., Dubus, E., Wattiez, N., Brazhnikova, E., Nouvel-Jaillard, C., LeMer, Y., . . . Picaud, S. (2019). Behavioural responses to a photovoltaic subretinal prosthesis implanted in non-human primates. *Nature Biomedical Engineering*, 4(2), 172-180. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0484-2>
- Priebe, N. J. (2006). Tuning for Spatiotemporal Frequency and Speed in Directionally Selective Neurons of Macaque Striate Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 26(11), 2941-2950. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3936-05.2006>
- Raiguel, S., Van Hulle, M. M., Xiao, D. K., Marcar, V. L., & Orban, G. (1995). Shape and Spatial Distribution of Receptive Fields and Antagonistic Motion Surrounds in the Middle Temporal Area (V5) of the Macaque. *European Journal of Neuroscience*, 7(10), 2064-2082. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb00629.x>
- Ramachandran, V. S. (1992). Filling in the blind spot. *Nature*, 356(6365), 115. <https://doi.org/10.1038/356115a0>
- Ramachandran, V. S., & Gregory, R. L. (1991). Perceptual filling in of artificially induced scotomas in human vision. *Nature*, 350(6320), 699-702. <https://doi.org/10.1038/350699a0>
- 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. <https://doi.org/10.1017/s0952523817000372>
- Reber, P. J., Wong, E. C., Buxton, R. B., & Frank, L. R. (1998). Correction of off resonance-related distortion in echo-planar imaging using EPI-based field maps. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(2), 328-330. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910390223>
- Redpath, T. W. (1998). Signal-to-noise ratio in MRI. *British Journal of Radiology*, 71(847), 704-707. <https://doi.org/10.1259/bjr.71.847.9771379>

- Rizzo, M., Nawrot, M., Sparks, J. D., & Dawson, J. D. (2008). First and second-order motion perception after focal human brain lesions. *Vision Research*, 48(26), 2682-2688. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.03.005>
- Rodden, F. A., & Stemmer, B. (2008). A brief introduction to common neuroimaging techniques. Dans *Elsevier eBooks* (p. 57-67). <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-045352-1.00006-9>
- Roelfsema, P. R., Van Ooyen, A., & Watanabe, T. (2010). Perceptual learning rules based on reinforcers and attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(2), 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.11.005>
- Rohrschneider, K. (2004). Determination of the Location of the Fovea on the Fundus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(9), 3257. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1157>
- Rohrschneider, K., Becker, M., Kruse, F. E., Fendrich, T., & Völcker, H. E. (1995). Stability of fixation : results of FUNDUS-controlled examination using the scanning laser ophthalmoscope. *PubMed*, 4(4), 197-202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7492929>
- Roller, A. B., Mahajan, V. B., Boldt, H. C., Abràmoff, M. D., Russell, S. R., & Folk, J. C. (2010). Effects of vitrectomy on Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 117(7), 1381-1386. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.11.007>
- Rosengarth, K., Keck, I. R., Brandl-Rühle, S., Frolo, J., Hufendiek, K., Greenlee, M. W., & Plank, T. (2013). Functional and structural brain modifications induced by oculomotor training in patients with age-related macular degeneration. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00428>
- Rossetti, Y., Pisella, L., & McIntosh, R. D. (2017). Rise and fall of the two visual systems theory. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 60(3), 130-140. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.02.002>
- Rossetti, Y., Pisella, L., & Vighetto, A. (2003). Optic Ataxia revisited : Visually guided action versus immediate visuomotor control. *Experimental Brain Research*, 153(2), 171-179. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1590-6>
- Rotenstreich, Y., Fishman, G. A., & Anderson, R. J. (2003). Visual acuity loss and clinical observations in a large series of patients with Stargardt disease. *Ophthalmology*, 110(6), 1151-1158. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(03\)00333-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(03)00333-6)
- Rudolf, M., Clark, M. E., Chimento, M. F., Li, C., Medeiros, N. E., & Curcio, C. A. (2008). Prevalence and Morphology of Druse Types in the Macula and Periphery of Eyes with Age-Related Maculopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(3), 1200. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1466>



- Safran, A. B., & Landis, T. (1999). From cortical plasticity to unawareness of visual field defects. *Journal of Neuro-ophthalmology*, 19(2), 84 ? ? ? 88. <https://doi.org/10.1097/00041327-199906000-00002>
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M., & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 14(7), 721-730. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh032>
- Salvi, S., Akhtar, S. S., & Currie, Z. I. (2006). Ageing changes in the eye. *Postgraduate Medical Journal*, 82(971), 581-587. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.040857>
- Sarks, S. H. (1976). Ageing and degeneration in the macular region : a clinico-pathological study. *British Journal of Ophthalmology*, 60(5), 324-341. <https://doi.org/10.1136/bjo.60.5.324>
- Sarks, S. H., Cherepanoff, S., Killingsworth, M. C., & Sarks, J. P. (2007). Relationship of Basal Lamellar Deposit and Membranous Debris to the Clinical Presentation of Early Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(3), 968. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0443>
- Sato, N., Kishore, S., Page, W. H., & Duffy, C. J. (2010). Cortical neurons combine visual cues about self-movement. *Experimental Brain Research*, 206(3), 283-297. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2406-0>
- Schiller, P. H., Logothetis, N. K., & Charles, E. R. (1990). Functions of the colour-opponent and broad-band channels of the visual system. *Nature*, 343(6253), 68-70. <https://doi.org/10.1038/343068a0>
- Schmidt, S., Hauser, M. A., Scott, W. K., Postel, E. A., Agarwal, A., Gallins, P. J., Wong, F., Chen, Y. S., Spencer, K. L., Schnetz-Boutaud, N., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (2006). Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and Age-Related macular degeneration. *American Journal of Human Genetics*, 78(5), 852-864. <https://doi.org/10.1086/503822>
- Schuchard, R. A. (1995). Adaptation to Macular Scotomas in Persons With Low Vision. *American Journal of Occupational Therapy*, 49(9), 870-876. <https://doi.org/10.5014/ajot.49.9.870>
- Schuchard, R. A. (2005). Preferred retinal loci and macular scotoma characteristics in patients with age-related macular degeneration. *Canadian journal of ophthalmology*, 40(3), 303-312. [https://doi.org/10.1016/s0008-4182\(05\)80073-0](https://doi.org/10.1016/s0008-4182(05)80073-0)
- Schumacher, E. H., Jacko, J. A., Primo, S. A., Main, K., Moloney, K., Kinzel, E. N., & Ginn, J. (2008). Reorganization of visual processing is related to eccentric viewing in patients with macular degeneration. *PubMed*, 26(4-5), 391-402. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997314>
- Seddon, J. M., Ajani, U. A., & Mitchell, B. D. (1997). Familial Aggregation of Age-related Maculopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 123(2), 199-206. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)71036-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71036-0)

- Seddon, J. M., Côté, J., Davis, N. J., & Rosner, B. (2003). Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 121(6), 785. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.6.785>
- Seddon, J. M., Côté, J., Page, W. F., Aggen, S. H., & Neale, M. C. (2005). The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 123(3), 321. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.3.321>
- Seddon, J. M., George, S., & Rosner, B. (2006). Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with Age-Related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology*, 124(7), 995. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.7.995>
- Seddon, J. M., Willett, W. C., Speizer, F. E., & Hankinson, S. E. (1996). A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA*, 276(14), 1141-1146. <https://doi.org/10.1001/jama.276.14.1141>
- Sekuler, R., & Blake, R. (1994). *Perception*. McGraw-Hill Humanities, Social Sciences & World Languages.
- Serra, C., Galletti, C., Di Marco, S., Fattori, P., Galati, G., Sulpizio, V., & Pitzalis, S. (2019). Egomotion-related visual areas respond to active leg movements. *Human Brain Mapping*, 40(11), 3174-3191. <https://doi.org/10.1002/hbm.24589>
- Shanidze, N., & Verghese, P. (2019). Motion perception in central field loss. *Journal of Vision*, 19(14), 20. <https://doi.org/10.1167/19.14.20>
- Shao, Y., Keliris, G. A., Papanikolaou, A., Fischer, Zobor, D., Jägle, H., Logothetis, N. K., & Smirnakis, S. M. (2013). Visual cortex organisation in a macaque monkey with macular degeneration. *European Journal of Neuroscience*, 38(10), 3456-3464. <https://doi.org/10.1111/ejn.12349>
- Shapley, R., & Perry, V. (1986). Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. *Trends in Neurosciences*, 9, 229-235. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(86\)90064-0](https://doi.org/10.1016/0166-2236(86)90064-0)
- Shaqiri, A., Roinishvili, M., Grzeczowski, L., Chkonia, E., Pilz, K. S., Mohr, C., Brand, A., Kunchulia, M., & Herzog, M. H. (2018). Sex-related differences in vision are heterogeneous. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25298-8>
- Shipp, S., & Zeki, S. (2002). The functional organization of Area V2, I : Specialization across stripes and layers. *Visual Neuroscience*, 19(2), 187-210. <https://doi.org/10.1017/s0952523802191164>
- Sladky, R., Friston, K. J., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2011). Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*, 58(2), 588-594. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078>

- Slichter, C. P. (1978). Principles of magnetic resonance. Dans *Springer series in solid-state sciences*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-12784-1>
- Smirnakis, S. M., Brewer, A. A., Schmid, M., Toliás, A. S., Schüz, A., Augath, M., Inhoffen, W., Wandell, B. A., & Logothetis, N. K. (2005). Lack of long-term cortical reorganization after macaque retinal lesions. *Nature*, 435(7040), 300-307. <https://doi.org/10.1038/nature03495>
- Smith, A., Greenlee, M. W., Singh, K. D., Kraemer, F. M., & Hennig, J. (1998). The Processing of First- and Second-Order Motion in Human Visual Cortex Assessed by Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *The Journal of Neuroscience*, 18(10), 3816-3830. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-10-03816.1998>
- Smith, A. T., Beer, A., Furlan, M., & Mars, R. B. (2018). Connectivity of the cingulate sulcus visual area (CSV) in the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx002>
- Smith, A. T., Wall, M. B., Williams, A., & Singh, K. D. (2006). Sensitivity to Optic flow in human Cortical Areas MT and MST. *European Journal of Neuroscience*, 23(2), 561-569. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04526.x>
- Snow, K. K., & Seddon, J. M. (1999). Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents ? *Ophthalmic Epidemiology*, 6(2), 125-143. <https://doi.org/10.1076/oep.6.2.125.1558>
- Snowden, R. J., & Kavanagh, E. J. (2006). Motion Perception in the Ageing Visual System : Minimum Motion, Motion Coherence, and Speed Discrimination Thresholds. *Perception*, 35(1), 9-24. <https://doi.org/10.1068/p5399>
- Snowden, R. J., Treue, S., & Andersen, R. J. (1992). The response of neurons in areas V1 and MT of the alert rhesus monkey to moving random dot patterns. *Experimental Brain Research*, 88(2), 389-400. <https://doi.org/10.1007/bf02259114>
- Sobrin, L., Reynolds, R., Yu, Y., Fagerness, J., Leveziel, N., Bernstein, P. S., Souied, E. H., Daly, M. J., & Seddon, J. M. (2011). ARMS2/HTRA1 locus can confer differential susceptibility to the advanced subtypes of Age-Related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 151(2), 345-352.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.08.015>
- Sparks, D. L., & Hartwich-Young, R. (1989). The deep layers of the superior colliculus. *PubMed*, 3, 213-255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2486324>
- Stiers, P., Peeters, R., Lagae, L., Van Hecke, P., & Sunaert, S. (2006). Mapping multiple visual areas in the human brain with a short FMRI sequence. *NeuroImage*, 29(1), 74-89. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.033>
- Stoffregen, T. A. (1985). Flow structure versus retinal location in the optical control of stance. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance*, 11(5), 554-565. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.11.5.554>



- Strong, S. L., Silson, E. H., Gouws, A., Morland, A. B., & McKeefry, D. J. (2017). A Direct Demonstration of Functional Differences between Subdivisions of Human V5/MT+. *Cerebral Cortex*, 27(1), 1-10. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw362>
- Sunness, J. S. (1999). The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *PubMed*, 5, 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10562649>
- Sunness, J. S., & Applegate, C. A. (2005). Long-Term Follow-up of Fixation Patterns in Eyes With Central Scotomas From Geographic Atrophy That Is Associated With Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 140(6), 1085-1093. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.07.040>
- Sunness, J. S., Applegate, C. A., Haselwood, D., & Rubin, G. S. (1996). Fixation patterns and reading rates in eyes with central scotomas from advanced atrophic age-related macular degeneration and Stargardt disease. *Ophthalmology*, 103(9), 1458-1466. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30483-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30483-1)
- Sunness, J. S., Liu, T., & Yantis, S. (2004). Retinotopic mapping of the visual cortex using functional magnetic resonance imaging in a patient with central scotomas from atrophic macular degeneration. *Ophthalmology*, 111(8), 1595-1598. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.12.050>
- Takahashi, K., Gu, Y. Q., May, P. W., Newlands, S. D., DeAngelis, G. C., & Angelaki, D. E. (2007). Multimodal Coding of Three-Dimensional Rotation and Translation in Area MSTd : Comparison of Visual and Vestibular Selectivity. *The Journal of Neuroscience*, 27(36), 9742-9756. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0817-07.2007>
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional Proportional System : an Approach to Cerebral Imaging*.
- Tanaka, J. W., & Farah, M. J. (1993). Parts and Wholes in Face Recognition. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 46(2), 225-245. <https://doi.org/10.1080/14640749308401045>
- Tarita-Nistor, L., González, E. R., Markowitz, S. N., Lillakas, L., & Steinbach, M. J. (2008). Increased Role of Peripheral Vision in Self-Induced Motion in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(7), 3253. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1290>
- Tetewsky, S. J., & Duffy, C. J. (1999). Visual loss and getting lost in Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(5), 958. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.5.958>
- Timberlake, G. T., Mainster, M., Webb, R. W., Hughes, G. W., & Trempe, C. L. (1982). Retinal localization of scotomata by scanning laser ophthalmoscopy. *PubMed*, 22(1), 91-97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7056627>

- Tootell, R. B. H., Mendola, J. D., Hadjikhani, N., Ledden, P. J., Liu, A. K., Reppas, J., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1997). Functional Analysis of V3A and Related Areas in Human Visual Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 17(18), 7060-7078. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-18-07060.1997>
- Tootell, R. B. H., Switkes, E., Silverman, M. S., & Hamilton, S. L. (1988). Functional anatomy of macaque striate cortex. II. Retinotopic organization. *The Journal of Neuroscience*, 8(5), 1531-1568. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.08-05-01531.1988>
- Tootell, R. B. H., & Taylor, J. B. (1995). Anatomical evidence for MT and additional cortical visual areas in humans. *Cerebral Cortex*, 5(1), 39-55. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.1.39>
- Tran, D. T., Silverman, S., Zimmerman, K., & Feldon, S. E. (1998). Age-related deterioration of motion perception and detection. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 236(4), 269-273. <https://doi.org/10.1007/s004170050076>
- Trick, G. L., & Silverman, S. K. (1991). Visual sensitivity to motion : Age-related changes and deficits in senile dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 41(9), 1437. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.9.1437>
- Tsushima, Y., & Watanabe, T. (2009). Roles of attention in perceptual learning from perspectives of psychophysics and animal learning. *Learning & Behavior*, 37(2), 126-132. <https://doi.org/10.3758/lb.37.2.126>
- Tu, Y., Ta, D., Lu, Z., & Wang, Y. (2021). Topology-preserving smoothing of retinotopic maps. *PLOS Computational Biology*, 17(8), e1009216. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009216>
- Uesaki, M., & Ashida, H. (2015). Optic-flow selective cortical sensory regions associated with self-reported states of vection. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00775>
- Unadev - Les principales pathologies de la vue. (s. d.). [https://www.unadev.com/le-handicap-visuel/les-principales-pathologies/#:~:text=L%27OMS%20\(Organisation%20Mondiale%20de,la%20main%20%C3%A0%203%20m%C3%A8tres](https://www.unadev.com/le-handicap-visuel/les-principales-pathologies/#:~:text=L%27OMS%20(Organisation%20Mondiale%20de,la%20main%20%C3%A0%203%20m%C3%A8tres)
- Ungerleider, L. G., & Desimone, R. (1986). Cortical connections of visual area MT in the macaque. *Journal of comparative neurology*, 248(2), 190-222. <https://doi.org/10.1002/cne.902480204>
- Uzzell, V., & Chichilnisky, E. J. (2004). Precision of spike trains in primate retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology*, 92(2), 780-789. <https://doi.org/10.1152/jn.01171.2003>
- Van Den Berg, A. (1992). Robustness of perception of heading from optic flow. *Vision Research*, 32(7), 1285-1296. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(92\)90223-6](https://doi.org/10.1016/0042-6989(92)90223-6)

- Van Essen, D. C. (2002). Surface-Based atlases of cerebellar cortex in the human, macaque, and mouse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978(1 THE CEREBELLUM), 468-479. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb07588.x>
- Van Essen, D. C., Maunsell, J. H. R., & Bixby, J. L. (1981). The middle temporal visual area in the macaque : Myeloarchitecture, connections, functional properties and topographic organization. *Journal of comparative neurology*, 199(3), 293-326. <https://doi.org/10.1002/cne.901990302>
- Varadaraj, V., Lesche, S., Ramulu, P. Y., & Swenor, B. K. (2018). Reading speed and reading comprehension in age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 186, 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.11.026>
- Virgili, G., & Bini, A. (2007). Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *The Cochrane library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004763.pub2>
- Von Noorden, G. K., & Mackensen, G. (1962). Phenomenology of Eccentric Fixation\*. *American Journal of Ophthalmology*, 53(4), 642-661. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(62\)91987-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(62)91987-6)
- Vonthein, R., Rauscher, S., Paetzold, J., Nowomiejska, K., Krapp, E., Hermann, A., Sadowski, B., Chaumette, C., Wild, J. M., & Schiefer, U. (2007). The normal Age-Corrected and reaction Time-Corrected isopter derived by semi-automated kinetic perimetry. *Ophthalmology*, 114(6), 1065-1072.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.09.030>
- Vovk, U., Pernuš, F., & Likar, B. (2007). A review of Methods for Correction of Intensity Inhomogeneity in MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(3), 405-421. <https://doi.org/10.1109/tmi.2006.891486>
- Wakatsuki, Y., Shinojima, A., Kawamura, A., & Yuzawa, M. (2015). Correlation of Aging and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes. *PLOS ONE*, 10(12), e0144156. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144156>
- Wall, M. B., & Smith, A. T. (2008). The representation of egomotion in the human brain. *Current Biology*, 18(3), 191-194. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.053>
- Wandell, B. A., Dumoulin, S. O., & Brewer, A. A. (2007). Visual Field Maps in Human Cortex. *Neuron*, 56(2), 366-383. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.012>
- Wang, X., Zhou, Y., & Liu, Z. (2013). Transfer in motion perceptual learning depends on the difficulty of the training task. *Journal of Vision*, 13(7), 5. <https://doi.org/10.1167/13.7.5>
- Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., & Leventhal, A. G. (2005). Degradation of Signal Timing in Cortical Areas V1 and V2 of Senescent Monkeys. *Cerebral Cortex*, 15(4), 403-408. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh143>

- Warren, P. H., & Rushton, S. (2007). Perception of object trajectory : Parsing retinal motion into self and object movement components. *Journal of Vision*, 7(11), 2. <https://doi.org/10.1167/7.11.2>
- Warren, P. H., & Rushton, S. (2008). Evidence for flow-parsing in radial flow displays. *Vision Research*, 48(5), 655-663. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.10.023>
- Warren, P. H., & Rushton, S. (2009). Optic Flow Processing for the Assessment of Object Movement during Ego Movement. *Current Biology*, 19(18), 1555-1560. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.057>
- Warren, W. H., Blackwell, A. W., & Morris, M. A. (1989). Age Differences in Perceiving the Direction of Self-Motion From Optical Flow. *Journal of Gerontology*, 44(5), P147-P153. <https://doi.org/10.1093/geronj/44.5.p147>
- Warren, W. H., Kay, B. D., Zosh, W. D., Duchon, A., & Sahuc, S. (2001). Optic flow is used to control human walking. *Nature Neuroscience*, 4(2), 213-216. <https://doi.org/10.1038/84054>
- Warren, W. H., Morris, M. A., & Kalish, M. L. (1988). Perception of translational heading from optical flow. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance*, 14(4), 646-660. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.14.4.646>
- Wässle, H. (1979). Size, scatter and coverage of ganglion cell receptive field centres in the cat retina. *The Journal of Physiology*, 291(1), 117-141. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1979.sp012803>
- Wässle, H., Grünert, U., Röhrenbeck, J., & Boycott, B. B. (1989). Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate retina. *Nature*, 341(6243), 643-646. <https://doi.org/10.1038/341643a0>
- Watson, A. J., & Pelli, D. G. (1983). Quest : A Bayesian adaptive psychometric method. *Attention Perception & Psychophysics*, 33(2), 113-120. <https://doi.org/10.3758/bf03202828>
- Watson, J. D. G., Myers, R., Frackowiak, R. S. J., Hajnal, J. V., Woods, R. P., Mazziotta, J. C., Shipp, S., & Zeki, S. (1993). Area V5 of the human brain : evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 3(2), 79-94. <https://doi.org/10.1093/cercor/3.2.79>
- Werblin, F. S., & Dowling, J. E. (1969). Organization of the retina of the mudpuppy, neoturus maculosus. II. Intracellular recording. *Journal of Neurophysiology*, 32(3), 339-355. <https://doi.org/10.1152/jn.1969.32.3.339>
- White, J. M., & Bedell, H. E. (1990). The oculomotor reference in humans with bilateral macular disease. *PubMed*, 31(6), 1149-1161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2354915>
- Whittaker, S., Budd, J. L. S., & Cummings, R. W. (1988). Eccentric fixation with macular scotoma. *PubMed*, 29(2), 268-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3338884>

- Wilms, M., Eickhoff, S. B., Specht, K., Amunts, K., Shah, N. J., Malikovic, A., & Fink, G. R. (2005). Human V5/MT+ : Comparison of functional and cytoarchitectonic data. *Anatomy and Embryology*, 210(5-6), 485-495. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0064-y>
- Wist, E. R., Schrauf, M., & Ehrenstein, W. H. (2000). Dynamic vision based on motion-contrast : changes with age in adults. *Experimental Brain Research*, 134(3), 295-300. <https://doi.org/10.1007/s002210000466>
- Wittich, W., Overbury, O., Kapusta, M. A., Watanabe, D. H., & Faubert, J. (2006). Macular hole : perceptual filling-in across central Scotomas. *Vision Research*, 46(23), 4064-4070. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2006.07.005>
- Wojciechowski, R., Trick, G. L., & Steinman, S. B. (1995). Topography of the Age-Related Decline in Motion Sensitivity. *Optometry and Vision Science*, 72(2), 67-74. <https://doi.org/10.1097/00006324-199502000-00005>
- Wong, W. K., 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. *The Lancet Global Health*, 2(2), e106-e116. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(13)70145-1)
- Wood, J. M., Lacherez, P. F., Black, A. A., Cole, M. H., Boon, M. Y., & Kerr, G. (2011). Risk of falls, injurious falls, and other injuries resulting from visual impairment among older adults with Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(8), 5088. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6644>
- World Health Organization : WHO. (2022). Cécité et déficience visuelle. *www.who.int*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
- Worsley, K. J. (2005). Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. *NeuroImage*, 26(2), 635-641. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.007>
- Yabuta, N. H., & Callaway, E. M. (1998). Functional streams and local connections of layer 4C neurons in primary visual cortex of the macaque monkey. *The Journal of Neuroscience*, 18(22), 9489-9499. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-22-09489.1998>
- Yang, Y., Liang, Z., Li, G., Wang, Y., & Zhou, Y. (2009). Aging affects response variability of V1 and MT neurons in rhesus monkeys. *Brain Research*, 1274, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.04.015>
- Zeki, S. (1991). Cerebral akinetopsia (visual motion blindness). *Brain*, 114(2), 811-824. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.811>
- Zeki, S. (2003). Improbable areas in the visual brain. *Trends in Neurosciences*, 26(1), 23-26. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)00008-5](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)00008-5)



# ANNEXE 1

**Guénot, J.**, Trotter, Y., Fricker, P., Cherubini, M., Soler, V., & Cottureau, B. R. (2022). Optic Flow Processing in Patients With Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 63(12), 21. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.12.21>





# Optic Flow Processing in Patients With Macular Degeneration

Jade Guénot,<sup>1,2</sup> Yves Trotter,<sup>1,2</sup> Paul Fricker,<sup>1,2</sup> Marta Cherubini,<sup>1,2</sup> Vincent Soler,<sup>1-3</sup> and Benoit R. Cottureau<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Université Toulouse III–Paul Sabatier, Toulouse, France

<sup>2</sup>Centre National de la Recherche Scientifique, Toulouse Cedex–CNRS: UMR5549, Toulouse, France

<sup>3</sup>Unité de rétine, consultation d'ophtalmologie, hôpital Pierre-Paul-Riquet, CHU Toulouse, Toulouse, France

Correspondence: Jade Guénot and Benoit R. Cottureau, CNRS CERCO UMR 5549, Pavillon Baudot, CHU Purpan, BP 25202, Toulouse Cedex 31052, France; jade.guenot@cnrs.fr, benoit.cottureau@cnrs.fr.

Received: July 19, 2022

Accepted: October 24, 2022

Published: November 15, 2022

Citation: Guénot J, Trotter Y, Fricker P, Cherubini M, Soler V, Cottureau BR. Optic flow processing in patients with macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022;63(12):21. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.12.21>

**PURPOSE.** Optic flow processing was characterized in patients with macular degeneration (MD).

**METHODS.** Twelve patients with dense bilateral scotomas and 12 age- and gender-matched control participants performed psychophysical experiments. Stimuli were dynamic random-dot kinematograms projected on a large screen. For each component of optic flow (translational, radial, and rotational), we estimated motion coherence discrimination thresholds in our participants using an adaptive Bayesian procedure.

**RESULTS.** Thresholds for translational, rotational, and radial patterns were comparable between patients and their matched control participants. A negative correlation was observed in patients between the time since MD diagnosis and coherence thresholds for translational patterns.

**CONCLUSIONS.** Our results suggest that in patients with MD, selectivity to optic flow patterns is preserved.

**Keywords:** optic flow, macular degeneration, AMD, Stargardt disease, motion processing, aging

Macular degeneration (MD) is the leading cause of legal blindness in countries with an aging population. A recent meta-analysis estimated that 67 million people are affected in Europe, and this number is expected to increase by 15% by 2050.<sup>1</sup> Patients with MD experience a gradual loss of central vision that strongly impairs their ability to perform tasks such as reading<sup>2,3</sup> or face recognition.<sup>4,5</sup> The evolution of visual functions that mostly rely on peripheral vision has been much less explored in patients. In particular, very little is known about their ability to process motion and more particularly optic flow—the projection of the visual scene on the retinas during self-displacement.<sup>6</sup> Optic flow can be decomposed into different visual patterns (translational and rotational, both due to eye and/or head rotation and radial due to observer forward/backward displacements) that are processed by distinct neural populations in the brain.<sup>7,8</sup> This is crucial for heading perception,<sup>9,10</sup> path integration,<sup>11</sup> and estimating object movement during navigation (flow parsing).<sup>12</sup> Its processing is even more important in aged populations, who more strongly rely on vision than on other senses during their displacements.<sup>13,14</sup>

Optic flow processing is believed to mostly rely on peripheral vision,<sup>15,16</sup> although some studies supported the idea that central vision might also contribute.<sup>17</sup> Peripheral stimulation can notably determine the sensation of vection.<sup>18</sup> Optic flow processing could therefore be preserved in patients with MD as their peripheral vision remains func-

tional. In line with this hypothesis, Tarita-Nistor et al.<sup>19</sup> found that rotational and translational optic flow patterns elicited strong perception of motion in patients with MD. The correlation between their perceptual reports and objective measures of head tilt was actually more significant than that measured in a group of age-matched controls. Another study found that the sensation of vection elicited by a radial pattern was stronger in patients with MD than in controls with normal visual fields.<sup>20</sup> Altogether, these two studies suggest that optic flow processing could even be enhanced in patients, possibly through functional reorganizations occurring after the onset of the scotoma and improving perception in peripheral vision. However, they only characterized the sensation of self-motion and did not investigate whether patients with MD could also outperform control participants in other visual tasks based on optic flow (e.g., in fine motion discrimination tasks).

One previous study<sup>21</sup> measured motion direction and speed discrimination thresholds in patients with MD using wide-field translations (random-dot kinematograms moving along one direction) presented in peripheral vision. Thresholds did not significantly differ between patients with MD and their age-matched controls. Odom et al. (Odom JV, et al. *IOVS* 2010;51:ARVO E-Abstract 3619) asked their participants to determine the location of the focus of expansion (FoE) of a radial optic flow pattern and found that heading precision was impaired in patients with MD when stimuli were noisy. Finally, although they did not use full-field



stimuli (and therefore focused more on local motion processing), Eisenbarth et al.<sup>22</sup> found that patients had higher contrast thresholds than age-matched controls when discriminating the motion direction of a moving plaid presented at eccentricities up to 20°. Even though it is difficult to know exactly which part of the retina was stimulated in this case because the authors did not measure the preferred retinal locus (PRL) of patients (defined by Crossland et al.<sup>23</sup> as a region of the functioning retina, repeatedly aligned with a visual target for a specific task, that may also be used for attentional deployment and as the oculomotor reference), this result nonetheless suggests that their processing of dynamic stimuli could be impaired beyond the border of the scotoma. Altogether, these studies support the idea that when considering fine discrimination tasks, performances of patients with MD are not enhanced as in the studies described above<sup>19,20</sup> and could even be impaired, even though stimuli are presented in peripheral vision.

To date, no study has assessed how patients with MD process the three components of optic flow (translational, rotational, and radial). Here, we used a motion direction discrimination task combined with an adaptive Bayesian psychophysical procedure to robustly estimate motion coherence thresholds for each of these components in a group of patients with MD and in a group of gender- and age-matched controls. The experiments in the control group were performed using simulated scotomas of the same dimensions as those of their corresponding patients so that the two populations receive comparable visual inputs. Measurements in the control group were also reproduced without a simulated scotoma to evaluate the contribution of central vision in our task.

## METHODS

### Participants

Thirteen patients were initially included in the study. One of them (87 years old) was not able to perform the task correctly and was excluded. We therefore collected the data from 12 patients (six females, mean age, 64.67 ± 14.72 years) with central vision loss. Six of them had a confirmed diagnosis of age-related MD (AMD), three of them with atrophic MD and three with Stargardt disease. The main clinical data of these patients (sex, age, time since MD diagnosis, diagnosis, visual acuity, tested eye, scotoma area, PRL eccentricity, and polar angle) are provided in the Table. The psychophysical tasks were performed monocularly. The patients were recruited from the Retina Center of the Purpan Hospital in Toulouse, France, where they underwent ophthalmologic examinations. Only patients who met all the inclusion criteria were included in the study.

Inclusion criteria were as follows: absolute central binocular scotoma of less than 20° in diameter, measured by 30° and 12° central visual fields analyzed with the Octopus 300 perimeter (Haag-Streit, Köniz, Switzerland) and with spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis Optical Coherence Tomography (OCT); Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany; see the “Scotoma Size” section); age between 18 and 90 years; residual vision in both eyes (i.e., visual acuity between 1.3 and 0.5 logMAR); and stable ocular fixation (i.e., presence of a single PRL as detected with OCT measurements; see the “PRL Localization” section).

Patients with a concomitant presence of other visual diseases (cataract, retinal detachment, glaucoma), an inability to understand the task, or unilateral MD were excluded.

TABLE. Summary of Characteristics of Patients and Age-Matched Controls Included in the Study

Subject	Sex	Age, y	Time Since MD Diagnosis, y	Diagnosis	Visual Acuity (logMAR)		Tested Eye	Scotoma Area, deg <sup>2</sup>	PRL Eccentricity, deg	PRL Polar Angle, deg
					OD	OS				
MD1	F	57	20	Stargardt	1.17	0.71	OS	15.36	10.58	265.93
MD2	M	63	8	Atrophic MD	0.66	0.56	OD	6.6	2.49	322.19
MD3	M	26	10	Stargardt	1.23	1.16	OD	12.96	14.97	329.19
MD4	F	58	23	Atrophic MD	0.76	≥1.72	OD	12.18	3.10	187.43
MD5	F	62	7	Atrophic MD	0.68	0.54	OS	14.94	8.94	189.73
MD6	M	59	8	Stargardt	0.63	0.5	OS	7.8	4.75	268.43
MD7	M	80	8	AMD	0.42	≥1.72	OD	8.52	2.21	302.25
MD8	F	71	9	AMD	0.8	0.75	OD	20	15.56	315
MD9	M	71	5	AMD	≥1.72	0.47	OS	20	4.17	342.56
MD10	F	74	6	AMD	0.95	0.88	OS	20	12.40	204.29
MD11	M	75	2	AMD	0.82	1.61	OD	7.72	3.99	101.56
MD12	F	80	5	AMD	0.49	0.55	OD	14.48	4.10	255.89
C1	F	56	—	—	-0.09	-0.1	OS	—	—	—
C2	M	62	—	—	-0.01	-0.16	OD	—	—	—
C3	M	27	—	—	-0.21	-0.17	OD	—	—	—
C4	F	61	—	—	0.02	-0.15	OD	—	—	—
C5	F	62	—	—	0.01	0.02	OS	—	—	—
C6	M	57	—	—	0.12	0.11	OS	—	—	—
C7	M	80	—	—	0.08	-0.05	OD	—	—	—
C8	F	71	—	—	0.15	0.25	OD	—	—	—
C9	M	71	—	—	0.14	-0.08	OS	—	—	—
C10	F	76	—	—	-0.01	0.09	OS	—	—	—
C11	M	75	—	—	0.11	0.38	OD	—	—	—
C12	F	76	—	—	0.15	0.23	OD	—	—	—

Scotoma area and PRL polar coordinates (eccentricity and angle) correspond to the tested eye. OD, right eye; OS, left eye.

The control group consisted of 12 age- and gender-matched participants (six females; mean age,  $64.5 \pm 14.33$  years; see the [Table](#)). All the control participants had a corrected visual acuity over 6/10 on the tested eye. They were recruited via advertisements in local journals and on social media.

Both patients and controls gave written informed consent. The research was conducted at the Centre de Recherche et Cognition (Toulouse, France), and the experimental protocol was approved by a national ethics committee before the beginning of the study (CPP, Comité de Protection des Personnes, protocols 13018–14/04/2014 and 2020-A02441–38).

### Scotoma Size

For each patient, an ophthalmologist delineated the border of the scotoma from the fundus of the eye captured by standard and autofluorescence imaging (see [Fig. 1](#)).

The area of the scotoma (in  $\text{deg}^2$  of visual angles) was extracted using MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA). This area was used to compute the simulated scotoma of the age- and gender-matched controls (see more details in “Experimental Design” section).

### PRL Localization

For each patient with MD and for each eye, we estimated the position of the PRL with respect to the fovea (see [Fig. 1](#)) from high-resolution scans of the retinal fundus acquired with spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis OCT; Heidelberg Engineering) using a method previously described by Maniglia et al.<sup>24</sup> (see Supplementary Text 1 for a detailed explanation). Measures of the PRL coordinates were repeated three times to make sure that patients had a stable ocular fixation (i.e., less than  $2^\circ$  of variability across measurements, based on the ocular fixation classification proposed by previous studies).<sup>25,26</sup> The final PRL coordinates were obtained by averaging these three measurements together (see the [Table](#)) and were subsequently converted into polar coordinates.

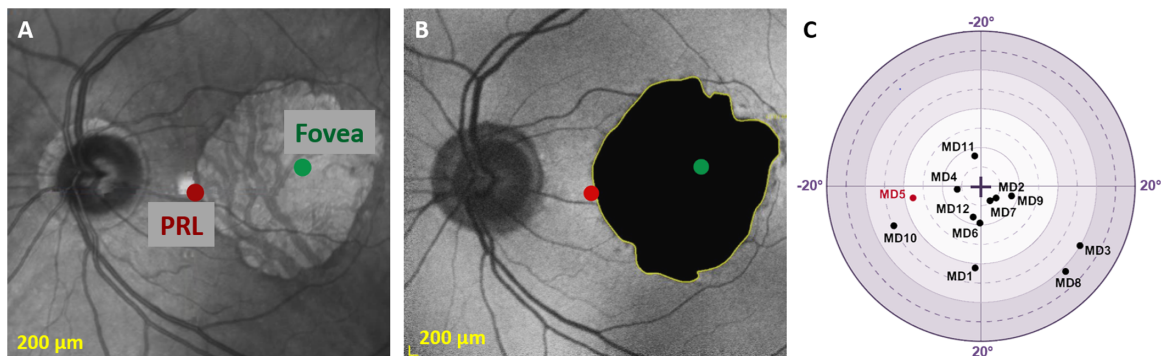
### Determination of the Tested Eye

The visual acuity of each participant was determined for each eye using the Sloan letters of the Freiburg Visual Acuity

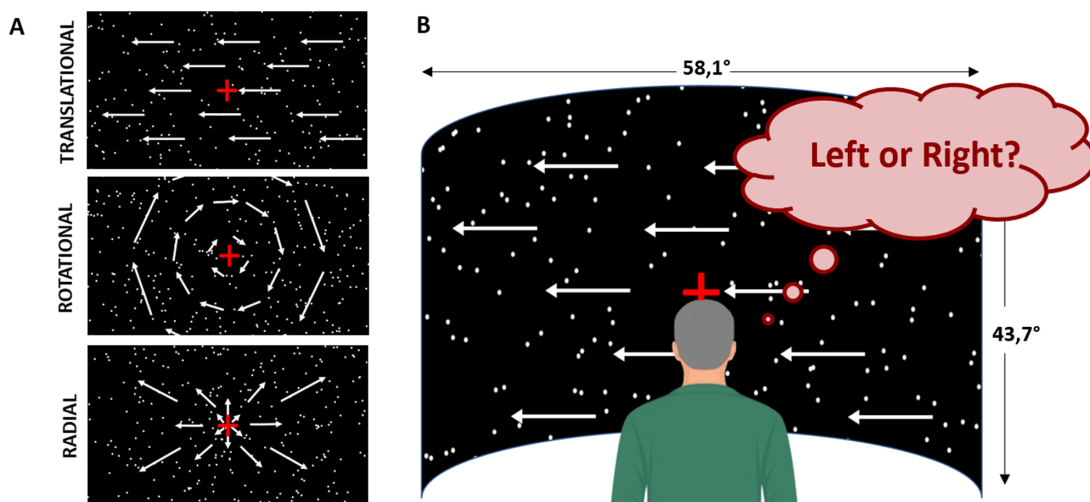
Test.<sup>27</sup> In the subsequent psychophysical tasks, each patient was tested monocularly in the eye with the better acuity (the other eye was patched) except for MD2 and MD3, whose ocular fixation (see the previous paragraph) was much more stable with the other eye, and for MD8, who had a macular hemorrhage on her best eye when she performed the study. Age-matched controls were tested on the same eye as their matched patient.

### Motion Stimuli

Visual stimuli were created in MATLAB (R2017a) using the Psychophysics toolbox<sup>28,29</sup> and consisted of random-dot kinematograms projected on a large convex screen ( $58.1^\circ \times 43.7^\circ$  of visual angle, refresh rate: 60 Hz, resolution:  $1400 \times 1050$  pixels) in a dark room and at a viewing distance of 180 cm. Dots were bright disks ( $0.2^\circ$  in diameter moving on a dark background, contrast: 100%). They had a density of 0.3945 dots per degree of visual angle. We adapted the protocol described in a previous electrophysiological study<sup>30</sup> to define motion patterns. Each dot had a lifetime of 200 ms (12 frames), during which it moved along a straight line at a constant speed. At the end of this lifetime, it was randomly reassigned to a new location within the screen and given a trajectory and speed corresponding to this new location. To avoid a coherent flickering of the stimulus every 200 ms, each dot initial age was randomly picked between 0 and 166 ms (11 frames) at the beginning of each trial. Dots reaching the border of the screen were immediately relocated at a new position. These processes permit equalizing dot density and mean luminance across the screen during the experiment. We used three different types of optic flow patterns: translational, radial, and rotational (see [Fig. 2A](#)). Speed in the translational condition was equal to  $7^\circ/\text{s}$ , a value that corresponds to the average preferred speed of MT neurons measured in macaques.<sup>31</sup> The radial and rotational optic flow patterns had identical speed distributions. In these conditions, the speed of a dot was a function of its eccentricity (Ecc) and was given by  $S \times \text{Ecc}$ .  $S$  was chosen to equalize the average speed in the radial and rotational conditions with the speed in the translational condition, in order to obtain comparable thresholds between the three optic flow components. Because the trajectories contained no curvature or acceleration and because dot size, density, and speed were equalized between the translational, radial, and rotational optic flow patterns, the only difference between these three conditions was the global motion.



**FIGURE 1.** Standard (A) and autofluorescence (B) imaging of the eye fundus of one typical patient (MD5). The macular atrophy (circled in yellow in B) was delineated by an ophthalmologist. The PRL and fovea of this patient are respectively given by the red and green dots. Note that the eye fundus in these two panels has been flipped relative to the horizontal meridian to be aligned with the visual field. (C) Positions of the PRLs for the 12 patients with MD. The PRL of patient MD5 (used in A and B) is marked in red.



**FIGURE 2.** Stimuli and experimental protocol. (A) Stimuli were random-dot kinematograms (RDks) moving in different directions. We used three components of optic flow: translational (*upper*), rotational (*central*), and radial (*lower panel*). (B) RDks were projected on a large convex screen at a viewing distance of 180 cm. Participants were instructed to fixate on a red cross and to report the motion direction of the stimuli (leftward versus rightward for translational motion, clockwise versus counterclockwise for rotational motion, and inward versus outward for radial motion). We manipulated motion coherence parametrically and estimated the thresholds corresponding to 80% of correct detection.

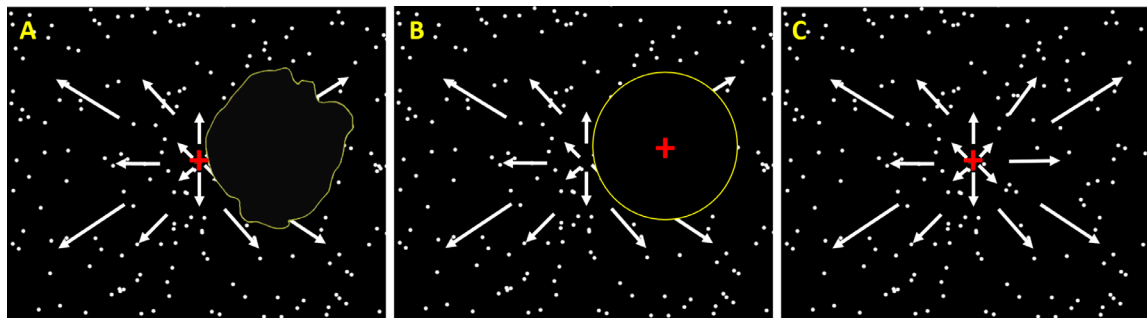
**Experimental Design**

During the experiments, participants sat in a chair whose height was adapted so that their eyes were at the same level as the center of the screen. Their head was placed on a head-support device clamped on top of a table and equipped with both chin and forehead supports. The chair and head-support devices were positioned so as to ensure a fine alignment between the participants’ head and trunk axes. Participants were instructed to keep this position as constant as possible.

Stimuli were presented in blocks of 64 trials and about 3 minutes using the Psychophysics toolbox.<sup>28</sup> Only one optic flow pattern (translation, rotation, or expansion/contraction) was used during a block. Participants were involved in a two-alternative forced-choice task. For each trial, they had to report the motion direction of the stimuli (leftward versus rightward for translational, clockwise versus anti-clockwise for rotational patterns, and inward versus outward for radial). Stimuli were presented for 200 ms and participants had up to 2 seconds to respond. Responses reported after this time limit were considered incorrect. Importantly,

given the short duration and relatively low speed of our stimuli (see above), it is unlikely that they elicited vection (as a comparison, Tarita-Nistor et al.<sup>19</sup> used translational stimuli moving at 60°/s for 2 minutes in their study on vection). Our participants therefore reported the motion direction of the stimuli rather than their self-motion perception. During each block, we manipulated motion coherency (i.e., the percentage of dots moving in the same direction while the other dots had random directions) and estimated the thresholds corresponding to 80% of correct detection using a Bayesian adaptive psychometric method (QUEST, see below). The three first blocks (one for each optic flow pattern) were considered a training and were thus discarded from further analyses.

During the psychophysical measurements, patients with MD were instructed to gaze monocularly on a central fixation cross with their PRL (see Fig. 3A). This central position was also the FoE of optic flow and coincided with the simulated heading for radial patterns. Control participants performed the experiments in two viewing conditions. In the main one, they had to gaze on a fixation cross presented at the position of the fovea of their paired patient, and their central



**FIGURE 3.** Schematic representation of visual inputs during the task. (A) Patients with MD gazed at a central fixation red cross with their PRL. Their scotoma (circled in yellow) masked one portion of the visual field. (B) In the main viewing condition, controls gazed at a red fixation point presented at the position of the fovea of their paired patient, and their central vision was masked with a simulated scotoma. The size and the position of this simulated scotoma corresponded to the one measured in their paired patient. Illustrations in A and B are based on the clinical data (PRL and scotoma) of MD5 (as in Fig. 1). (C) In the second viewing condition, control participants gazed centrally and their visual field was unmasked.



vision was masked with a simulated scotoma, as in previous studies<sup>32,33</sup> (see Fig. 3B). The size of this simulated scotoma corresponded to the one measured in their paired patient (see the “Scotoma Size” section). In this case, the center of the screen (and therefore the FoE for radial patterns) was projected on their peripheral vision, at the PRL location of their paired patient. This protocol permits patients and controls to receive comparable visual inputs (it notably equalizes the position and surface of the occluded part of the visual field) and thereby provides a very good framework to characterize the effect of macular degeneration on visual processing under wide-field stimulation. Because in this case, control participants did not gaze straight ahead, we measured their eye position with an eye-tracker to control that our measures were not affected by fixation instability. These analyses demonstrated that eye fixation was actually very stable in this case and similar to that measured under straight-ahead fixation. They are presented in supplementary materials (see Supplementary Text 2 and Supplementary Fig. S1). We did not measure eye position in patients with MD because calibration is very time-consuming in this population and would have significantly reduced the duration and hence the robustness of our psychophysical measures. We nonetheless controlled that they had a stable fixation with their PRL (see the “PRL Localization” section). In the second viewing condition, control participants gazed centrally and stimuli were presented without a simulated scotoma (see Fig. 3C). We used this control condition to determine the contribution of central vision in our task.

We ran three blocks for each optic flow pattern (translation, rotation, or expansion/contraction) in both patients with MD and controls. We included breaks (3 to 4 minutes on average) between blocks to reduce fatigue. Blocks and condition sequences were randomized to minimize possible learning effects on the results. The whole experiment was completed in one session of about an hour in patients. Two sessions of about the same duration were necessary in controls because measurements in this group included two viewing conditions (see above).

### Robust Estimation of the Motion Coherence Thresholds Using a Bayesian Adaptive Psychometric Method

Because it is difficult to perform long psychophysical measurements in aged populations, we estimated motion coherence thresholds using the QUEST adaptive procedure, which permits rapid and robust estimations. QUEST is a Bayesian method that assumes that the psychophysics function underlying the performance of the participants follows a Weibull distribution. During a block, the estimated parameters of this function were updated after each trial on the basis of the participant's performance. Coherence values corresponded to the current maximum likelihood estimate of the threshold. We fixed the maximum number of trials at 64 as it was previously shown that this value leads to robust thresholds in most circumstances.<sup>34</sup> We used an initial threshold value of 58% based on pilot recordings performed in patients and age-matched controls. The robustness and reproducibility of our psychophysical protocol were also validated from tests–retests performed in two patients and four controls. Results showed that the estimated thresholds were very stable across both blocks and sessions.

### Statistical Analysis

For each participant and each optic flow pattern (translational, rotational, and radial), we averaged together the thresholds estimated in the three recording blocks. To compare the performances of the control participants with and without a simulated scotoma, we used a two-way ANOVA with the optic flow pattern (translational, rotational, or radial) and the viewing condition (with or without an artificial scotoma) as within-subject factors. To compare performances between the groups of patients and controls, we used a two-way ANOVA with the optic flow patterns (translational, rotational, or radial) as within-subject factor and the group (patient or control) as the between-subject factor. Sphericity was always respected, and thus, we did not apply any corrections. Significant effects of the ANOVA were explored with post hoc paired *t*-tests, corrected for multiple comparisons (Bonferroni). The strength of the relationships between the measured thresholds and age, visual acuity, scotoma size, and time since MD diagnosis was assessed with Pearson *r* correlations.

### RESULTS

The aim of this study was to characterize the impact of macular degeneration on optic flow processing. We estimated psychophysical thresholds during a motion discrimination task performed by patients and age-matched control participants with and without a simulated scotoma.

#### Impact of Central Vision on Optic Flow Processing for Control Participants

Before analyzing data in patients, we determined the influence of central vision on optic flow processing in our control participants. Figure 4 shows the distributions of thresholds measured in this group with and without a simulated scotoma for translational (in red), rotational (in green), and radial (in blue) patterns.

In this case, statistical analyses consisted of a two-way ANOVA with the viewing condition (with or without a simulated scotoma) and the optic flow pattern (translational, rotational, or radial) as within-subject factors. This ANOVA did not lead to a significant effect of the viewing condition,  $F(1, 11) = 2.25, P = 0.162$ , or to a significant interaction between the viewing condition and the optic flow pattern,  $F(2, 22) = 1.44, P = 0.258$  (see Fig. 4). It suggests that in control participants, optic flow processing is performed by peripheral vision. The ANOVA led to a significant effect of the optic flow pattern,  $F(2, 22) = 6.87, P = 0.004$ , driven by higher thresholds for translational (mean  $\pm$  SD,  $36.1 \pm 19.67$ ) than for rotational ( $25.03 \pm 16.72, P = 0.036$ , for the paired post hoc *t*-test with a Bonferroni correction for multiple comparisons) and radial ( $24.43 \pm 12.72, P = 0.015$ ) patterns. Coherence thresholds did not significantly differ between rotational and radial patterns ( $P = 1.0$ ).

#### Comparison Between Motion Coherence Thresholds in Patients and in Age-Matched Controls With a Simulated Scotoma

We compared performances in patients and controls. Because we did not observe significant differences between the thresholds measured in the control group for the two

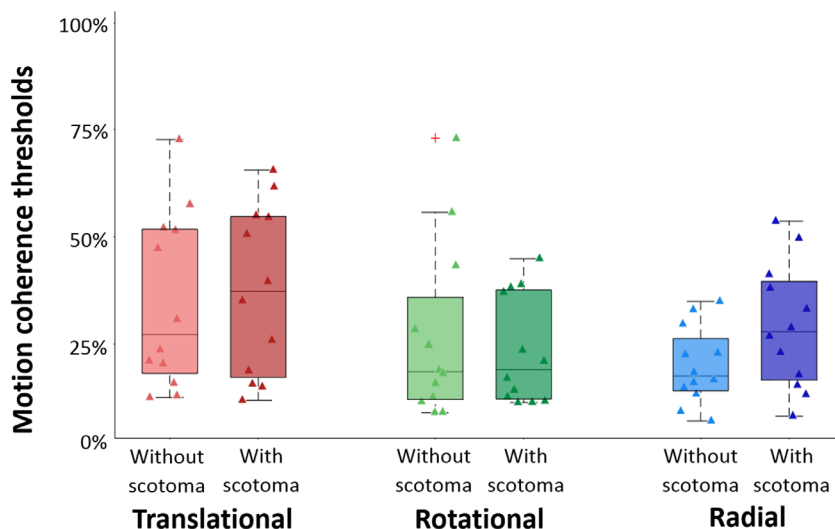


FIGURE 4. Motion coherence thresholds estimated for translational (red), rotational (green), and radial (blue) patterns. The boxplots show the different values for the first quartile, median, last quartile, and the extreme data points. Light and dark boxes respectively represent data from age-matched controls in the conditions without scotoma (light colors) and with scotoma (dark colors). Triangles provide the individual data points of the distributions. Note that they were slightly offset horizontally to improve their visibility.

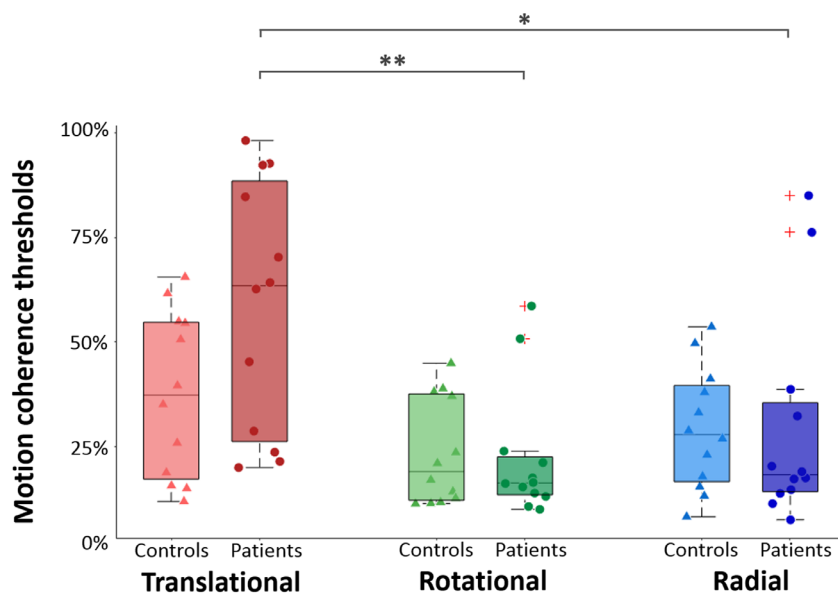


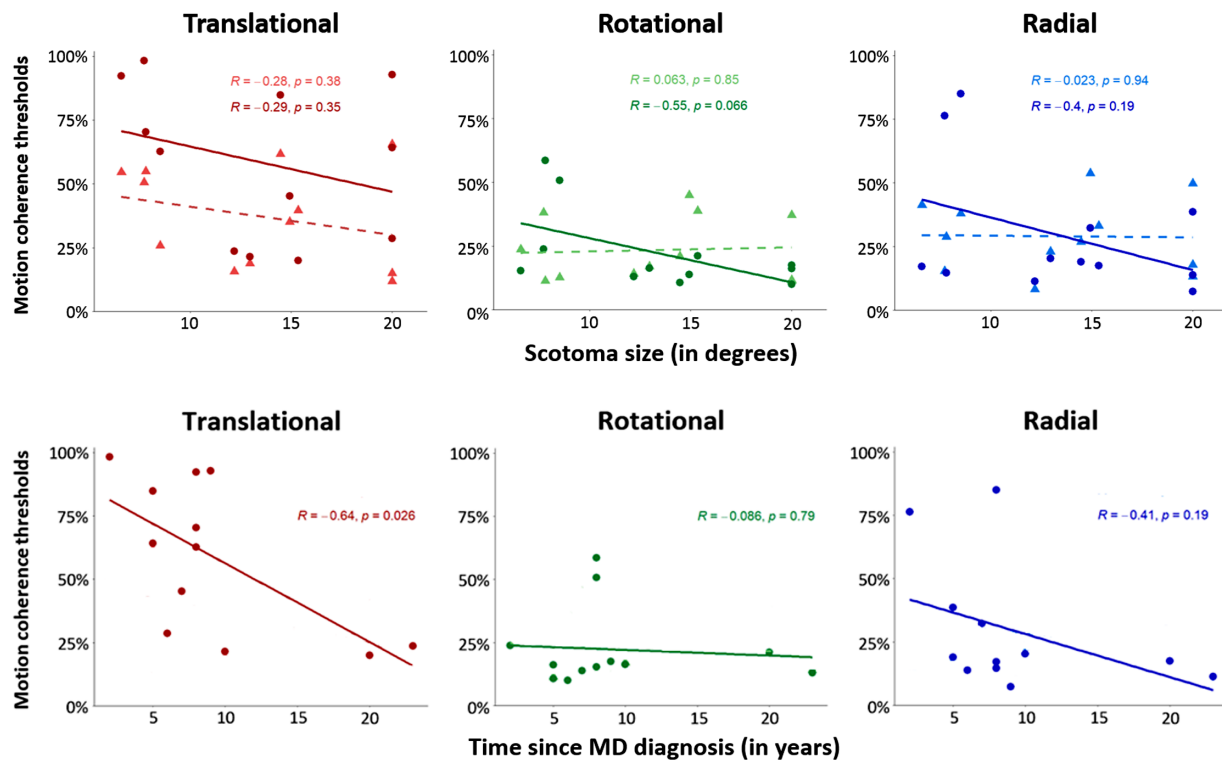
FIGURE 5. Motion coherence thresholds estimated for translational (red), rotational (green), and radial (blue) patterns. The boxplots show the different values for the first quartile, median, last quartile, and the extreme data points. Dark and light boxes respectively represent data from patients with MD and from their age-matched controls. Individual datapoints are respectively given by triangles (for controls) and circles (for patients with MD). Note that they were slightly offset horizontally to improve their visibility. Stars provide significant differences in the post hoc paired *t*-tests after a Bonferroni correction for multiple comparisons (see details in the text). \**P* < 0.05. \*\**P* < 0.01.

viewing conditions (with and without a simulated scotoma; see above), here, we used only the data collected with a simulated scotoma.

Figure 5 shows the distributions of these thresholds for translational (in red), rotational (in green), and radial (in blue) patterns. Statistical analyses consisted of a two-way ANOVA with the optic flow pattern (translational, rotational, or radial) as the within-subject factor and the group (patient or control) as the between-subject factor.

In agreement with the results observed in the previous section, this ANOVA led to a significant effect of the optic flow pattern,  $F(2, 44) = 14.29, P < 0.001$ . Here as well, post hoc *t*-tests indicated that motion coherence thresholds

for the translational pattern (mean  $\pm$  SD,  $48.05 \pm 27.14$ ) were significantly higher than those for the rotational ( $22.84 \pm 14.03, P < 0.001$ ) and radial ( $29.23 \pm 20.3, P = 0.009$ ) patterns. No differences were observed between rotational and radial patterns ( $P = 0.897$ ). The ANOVA did not lead to a group effect,  $F(1, 22) = 1.19, P = 0.287$ , but revealed a significant interaction between groups and patterns,  $F(2, 44) = 3.28, P = 0.047$ , although this effect was statistically smaller than the pattern effect. Post hoc pairwise *t*-tests corrected for multiple comparisons (Bonferroni) indicated that there were no significant differences between thresholds measured in the two groups for translational ( $P = 0.21$ ), rotational ( $P = 0.887$ ), and radial ( $P = 0.964$ ) patterns. Paired *t*-tests also



**FIGURE 6.** (A) Correlations between motion coherence thresholds and scotoma sizes (in degrees), estimated for translational (red, leftward), rotational (green, middle), and radial (blue, rightward) patterns. Data points and associated regression lines are provided for patients (dark colors) and also for their age-matched controls (light colors). Pearson correlation coefficients ( $R$ ) and associated  $P$  values are provided on the upper parts of each panel. (B) Correlations between motion coherence thresholds and durations (in years) since the MD diagnosis.

revealed that threshold differences between translational patterns, on the one hand, and the rotational and radial patterns, on the other hand, were significant in patients but not in controls (patients: respectively,  $P = 0.001$  and  $P = 0.014$ ; mean  $\pm$  SD: translational,  $58.7 \pm 30.05$ ; rotational,  $22.24 \pm 15.76$ ; radial,  $29.43 \pm 25.5$ ; controls: respectively,  $P = 1.0$  and  $P = 1.0$ ; mean  $\pm$  SD: translational,  $37.39 \pm 20.39$ ; rotational,  $23.44 \pm 12.74$ ; radial,  $29.04 \pm 14.54$ ).

In order to control whether the extreme data points measured in our experiment (i.e., the thresholds measured in two patients for rotational and radial optic flow patterns in Fig. 5) had an impact on our results, we reproduced the statistical analyses described above without these patients (and their associated controls) and found the same effects.

Altogether, these results suggest that in patients with MD, the processing of rotational, radial, and translational patterns of optic flow is preserved. Their robustness was controlled by reproducing the analyses using the threshold measured in control participants without a simulated scotoma. Effects remain unchanged in this case (see Supplementary Text 3 for more details).

### Correlations Between Motion Coherence Thresholds Estimated in Patients With MD and Clinical Data

Patients with MD are very different from one another, and there was a wide variety of clinical characteristics in our group of participants (i.e., scotoma size, time since the MD diagnosis, age, visual acuity, sex, etc.; see the Table). To test whether the motion coherence thresholds estimated for

the three optic flow patterns were related to these data, we computed Pearson correlation coefficients.

The correlations between motion coherence thresholds and the two main clinical characteristics (i.e., scotoma size and time since the MD diagnosis) are presented in Figure 6. Other correlations are provided in Supplementary Figure S3. Scotoma size did not correlate with motion coherence thresholds measured for the three optic flow patterns ( $P > 0.05$ ; see Fig. 6A). This result is in agreement with the idea that optic flow is mostly processed by peripheral vision in our experiment (see above). However, in patients, a significant negative correlation was found between time since the MD diagnosis and coherence thresholds for translational patterns,  $r(10) = -0.64$ ,  $P = 0.026$  (see Fig. 6B). No correlations were found between visual acuity and motion coherence thresholds ( $P > 0.05$ ; see Supplementary Fig. S3B) or between age and motion coherence thresholds measured for the three optic flow patterns ( $P > 0.05$ ; see Supplementary Fig. S3A) in controls or patients. However, in patients, a trend was observed for the correlation between age and threshold for translations,  $r(10) = 0.56$ ,  $P = 0.058$ . This trend should be taken with care as the distribution of ages was skewed (one patient and his control were much younger than the other participants) but could indicate an effect of age on translation perception, in agreement with a previous study.<sup>35</sup> This effect was not observed in the control group,  $r(10) = 0.27$ ,  $P = 0.369$ .

Finally, for each optic flow pattern, we examined whether behavioral responses were biased toward one direction or the other (e.g., toward leftward or rightward motions for translational patterns). Our analyses of the correct

responses did not lead to any significant bias in both patients and controls (see Supplementary Fig. S4). For translational patterns, we reproduced these analyses by taking into account the tested eye (to check for a bias toward temporal or nasal motions) and did not observe significant effects (see Supplementary Fig. S4D). We also did not observe differences between the motion coherence threshold measured in men and women (see Supplementary Fig. S5).

## DISCUSSION

The aim of this study was to characterize the impact of MD and notably AMD on optic flow processing. This is important because the elderly mostly rely on visual cues during locomotion.<sup>36,37</sup> We used an adaptive psychophysical approach to estimate motion coherence thresholds for translational, rotational, and radial patterns in patients with MD and in a group of gender- and age-matched controls with a simulated scotoma. Altogether, we found that despite their disease and notably their very low visual acuity, patients with central vision loss are still able to discriminate the motion direction of optic flow patterns.

Motion coherence thresholds for radial and rotational patterns had never been estimated in patients with MD. We found that they did not significantly differ between our two groups, which suggests that motion direction perception is preserved for these patterns in patients. One previous study based on preliminary data found that heading judgments could be impaired in patients when noise is added to radial stimuli (Odom JV, et al. *IOVS* 2010;51:ARVO E-Abstract 3619). Patients might therefore be affected for some visual functions (heading) but not for others (motion direction discrimination), and further explorations will be needed to get a full picture of the consequences of MD on the processing of radial and rotational optic flow patterns. Our results also suggest that thresholds for translational patterns are preserved in patients. In a previous study,<sup>21</sup> patients with MD and age-matched controls performed motion direction and speed discrimination tasks with translational patterns presented in peripheral vision. In agreement with our measurements, thresholds did not significantly differ between the two groups. In another study based on local rather than full-field stimuli, Eisenbarth et al.<sup>22</sup> reported that contrast thresholds were significantly higher in patients with MD than in a group of age-matched controls when discriminating the motion direction of a plaid presented at 10° and 20° of eccentricity. Our results are not in direct agreement with this study but used a different task based on local motion, which suggests that impairment in local motion processing does not necessarily imply a deficit in optic flow processing. Recordings from a larger population may clarify whether or not patients might be impaired in this case.

In a previous study performed by Tarita-Nistor et al.,<sup>19</sup> patients with bilateral AMD and age-matched controls were exposed to translational and rotational optic flow patterns and had to report their sensation of self-motion (vection). Results showed that patients experienced vection sooner than controls, which suggests that self-induced motion might be improved in this population. In line with this study, Luu et al.<sup>20</sup> reported higher vection strength and enhanced spatial presence in patients with AMD compared to healthy subjects when exposed to radial optic flow patterns. In our case, participants were instructed to report the motion direction of different optic flow patterns. We measured the associ-

ated coherence thresholds and not vection. Moreover, it is unlikely that our visual stimuli induced self-motion perception because of their short duration (200 ms) and relatively slow speed (7°/s on average). Our results therefore cannot be directly compared to those of Tarita-Nistor et al.<sup>19</sup> and Luu et al.<sup>20</sup> The fact that vection is enhanced in patients with central vision loss<sup>19,20</sup> while motion perception is not indicates that the cortical networks underlying these two cognitive functions might substantially differ.

We found a significant negative correlation between motion coherence thresholds for translational patterns and time since the MD diagnosis in our group of patients (no other significant correlations were found between thresholds and data in the two groups). If this correlation should be interpreted with care and does not imply causality, it raises the interesting possibility that despite their disease and their age, patients with central visual loss might partially improve their ability to perceive translational motion over time, potentially through neural plasticity, as observed in animal models (e.g., Burnat et al.<sup>38</sup> showed reorganizations of area MT/V5 and improved motion perception in adult cats a few months after a central retinal lesion). This idea opens promising perspectives for the development of future and innovative therapeutic approaches based on perceptual learning<sup>24,39,40</sup> or oculomotor training.<sup>41</sup>

Beyond the comparison between performances in patients with MD and in controls, one of the main results of our study is that thresholds for translational patterns were significantly higher than thresholds for rotational and radial patterns in both groups. This effect is unlikely to be caused by differences in our stimuli because all three patterns were based on identical parameters (dot density, average speed, luminance, etc.; see the Methods section). One possibility is that it reflects an effect of age, as suggested by Billino et al.<sup>35</sup> or Kuba et al.<sup>42</sup> who showed that aging impairs the perception of translational but not radial patterns. In our study, we had only two young participants (one 26-year-old patient and his age-matched control), and it is thus difficult to conclude on this point. Future studies should explore the validity of this hypothesis through psychophysical measurements in a large population of young and old participants.

Another important result of our study is that in the control group, motion coherence thresholds remained unchanged for visual stimulations with and without a simulated scotoma defined from clinical measurements in the paired patients. We used these simulated scotomas because previous studies reported that central vision might contribute to optic flow processing<sup>17</sup> and because we wanted to make the signals received by each patient and his or her control as comparable as possible. It appears that under our experimental protocol, only peripheral vision was useful to perform the task, in line with the results of previous studies<sup>15,16</sup> and with the idea that optic flow is processed within high-level visual areas whose neurons have large receptive fields.<sup>43,44</sup>

In our study, participants were instructed to gaze on a cross and not to move their head because it permitted to better control their retinal projections. During natural locomotion, the eyes and the head can move, which greatly complexify retinal projections. We know much less about optic flow processing in this more realistic case. Interestingly, in a recent study, Matthis et al.<sup>45</sup> explored retinal optic flow in participants walking in real-world environments and found that their oculomotor strategy actually stabilized



projections on their retina. It would be very interesting for future studies to test whether such mechanisms still exist in aged populations, including in patients with macular degeneration.

In conclusion, our results suggest that despite their low visual acuity and central vision loss, patients with macular degeneration are not impaired in their ability to perceive the direction of optic flow stimuli.

### Acknowledgments

The authors thank Robin Baurès for his help on statistical analysis and Jean-Pierre Jaffrézou for proofreading this manuscript.

Supported by grants from the Agence Nationale de la Recherche (ANR-21-CE28-0021, ANR PRC ReViS-MD; BRC) and from the Fondation de l'Avenir (AP-RM-19-025; VS and YT).

Disclosure: **J. Guénot**, None; **Y. Trotter**, None; **P. Fricker**, None; **M. Cherubini**, None; **V. Soler**, None; **B.R. Cottureau**, None

### References

- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077–1084.
- Cheong AM, Legge GE, Lawrence MG, Cheung SH, Ruff MA. Relationship between visual span and reading performance in age-related macular degeneration. *Vision Res*. 2008;48(4):577–588.
- Varadaraj V, Lesche S, Ramulu PY, Swenor BK. Reading speed and reading comprehension in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2018;186:138–143.
- Bullimore MA, Bailey IL, Wacker RT. Face recognition in age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(7):2020–2029.
- Lane J, Rohan EMF, Sabeti F, et al. Impacts of impaired face perception on social interactions and quality of life in age-related macular degeneration: a qualitative study and new community resources. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209218.
- Gibson JJ. *The Ecological Approach to Visual Perception*. Boston: Houghton Mifflin Company; 1979.
- Duffy CJ, Wurtz RH. Sensitivity of MST neurons to optic flow stimuli. I. A continuum of response selectivity to large-field stimuli. *J Neurophysiol*. 1991;65(6):1329–1345.
- Strong SL, Silson EH, Gouws AD, Morland AB, McKeefry DJ. A direct demonstration of functional differences between subdivisions of human V5/MT+. *Cerebral Cortex*. 2017;27(1):1–10.
- Warren WH, Morris MW, Kalish M. Perception of translational heading from optical flow. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1988;14(4):646.
- Van den Berg AV. Robustness of perception of heading from optic flow. *Vis Res*. 1992;32(7):1285–1296.
- Kearns MJ, Warren WH, Duchon AP, Tarr MJ. Path integration from optic flow and body senses in a homing task. *Perception*. 2002;31(3):349–374.
- Warren PA, Rushton SK. Optic flow processing for the assessment of object movement during ego movement. *Curr Biol*. 2009;19(18):1555–1560.
- Anderson PG, Nienhuis B, Mulder T, Hulstijn W. Are older adults more dependent on visual information in regulating self-motion than younger adults? *J Mot Behav*. 1998;30(2):104–113.
- Bugnariu N, Fung J. Aging and selective sensorimotor strategies in the regulation of upright balance. *J Neuroeng Rehabil*. 2007;20(4):19.
- Brandt T, Dichgans J, Koenig E. Differential effects of central versus peripheral vision on egocentric and exocentric motion perception. *Exp Brain Res*. 1973;16:476–491.
- McManus M, D'Amour S, Harris LR. Using optic flow in the far peripheral field. *J Vis*. 2017;17(8):3.
- Habak C, Casanova C, Faubert J. Central and peripheral interactions in the perception of optic flow. *Vision Res*. 2002;42(26):2843–2852.
- Berthoz A, Pavard B, Young LR. Perception of linear horizontal self-motion induced by peripheral vision (linearvection) basic characteristics and visual-vestibular interactions. *Exp Brain Res*. 1975;23(5):471–489.
- Tarita-Nistor L, González EG, Markowitz SN, Lillakas L, Steinbach MJ. Increased role of peripheral vision in self-induced motion in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3253–3258.
- Luu W, Zangerl B, Kalloniatis M, Palmisano S, Kim J. Vision impairment provides new insight into self-motion perception. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(2):4.
- Shanidze N, Verghese P. Motion perception in central field loss. *J Vis*. 2019;19(14):20.
- Eisenbarth W, Mackeben M, Poggel DA, Strasburger H. Characteristics of dynamic processing in the visual field of patients with age-related maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):27–37.
- Crossland MD, Engel SA, Legge GE. The preferred retinal locus in macular disease: toward a consensus definition. *Retina*. 2011;31(10):2109–2114.
- Maniglia M, Soler V, Cottureau B, Trotter Y. Spontaneous and training-induced cortical plasticity in MD patients: hints from lateral masking. *Sci Rep*. 2018;8(1):90.
- Fujii GY, de Juan E, Jr, Sunness J, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS. Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1737–1744.
- Crossland MD, Dunbar HM, Rubin GS. Fixation stability measurement using the MP1 microperimeter. *Retina*. 2009;29(5):651–656.
- Bach M. The Freiburg Visual Acuity Test—variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:965–971.
- Brainard DH. The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*. 1997;10(4):433–436.
- Pelli DG. The VideoToolbox software for visual psychophysics: Transforming numbers into movies. *Spatial Vision*. 1997;10(4):437–442.
- Graziano MS, Andersen RA, Snowden RJ. Tuning of MST neurons to spiral motions. *J Neurosci*. 1994;14(1):54–67.
- Priebe NJ, Lisberger SG, Movshon JA. Tuning for spatiotemporal frequency and speed in directionally selective neurons of macaque striate cortex. *J Neurosci*. 2006;26(11):2941–2950.
- Christen M, Abegg M. The effect of magnification and contrast on reading performance in different types of simulated low vision. *J Eye Mov Res*. 2016;28(2):10.
- Gupta A, Mesik J, Engel SA, et al. Beneficial effects of spatial remapping for reading with simulated central field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;52(2):1105–1112.
- Watson AB, Pelli DG. Quest: a Bayesian adaptive psychometric method. *Percept Psychophys*. 1983;33:113–120.
- Billino J, Bremmer F, Gegenfurtner KR. Differential aging of motion processing mechanisms: evidence against general perceptual decline. *Vis Res*. 2008;48(10):1254–1261.
- Chapman GJ, Hollands MA. Evidence for a link between changes to gaze behaviour and risk of falling in older adults

- during adaptive locomotion. *Gait Posture*. 2006;24(3):288–294.
37. Anderson PG, Nienhuis B, Mulder T, Hulstijn W. Are older adults more dependent on visual information in regulating self-motion than younger adults? *J Mot Behav*. 1998;30(2):104–113.
  38. Burnat K, Hu TT, Kossut M, Eysel UT, Arckens L. Plasticity beyond V1: reinforcement of motion perception upon binocular central retinal lesions in adulthood. *J Neurosci*. 2017;37(37):8989–8999.
  39. Maniglia M, Cottureau B, Soler V, Trotter Y. Rehabilitation approaches in macular degeneration patients. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:107.
  40. Maniglia M, Soler V, Trotter Y. Combining fixation and lateral masking training enhances perceptual learning effects in patients with macular degeneration. *J Vis*. 2020;20(10):19.
  41. Rosengarth K, Keck I, Brandl-Rühle S, et al. Functional and structural brain modifications induced by oculomotor training in patients with age-related macular degeneration. *Front Psychol*. 2013;17(4):428.
  42. Kuba M, Kremláček J, Langrová J, Kubová Z, Szanyi J, Vít F. Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vis Res*. 2012;62:9–16.
  43. Cardin V, Smith AT. Sensitivity of human visual and vestibular cortical regions to egomotion-compatible visual stimulation. *Cerebral Cortex*. 2010;20(8):1964–1973.
  44. Cottureau BR, Smith AT, Rima S, et al. Processing of egomotion-consistent optic flow in the rhesus macaque cortex. *Cerebral Cortex*. 2017;27(1):330–343.
  45. Matthis JS, Muller KS, Bonnen KL, Hayhoe MM. Retinal optic flow during natural locomotion. *PLoS Comput Biol*. 2022;18(2):e1009575.

# ANNEXE 2

(Preprint)

**Guénot, J.,** Trotter, Y., Delaval, A., Baurès, R., Soler, V., & Cottureau, B. R. (In review).

Processing of translational, radial and rotational optic flow in older adults.



# Processing of ego-motion compatible optic flow in the elderly

Jade Guénot (✉ [jade.guenot@cnrs.fr](mailto:jade.guenot@cnrs.fr))

Brain and Cognition Research Center

Yves Trotter

Brain and Cognition Research Center

Angélique Delaval

Brain and Cognition Research Center

Robin Baurès

Brain and Cognition Research Center

Vincent Soler

Hôpital Purpan, Unité de rétine – CHU Toulouse

Benoit Cottureau

Brain and Cognition Research Center

---

## Article

### Keywords:

**Posted Date:** May 17th, 2023

**DOI:** <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2894447/v1>

**License:**   This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

[Read Full License](#)

---

# Abstract

Aging impacts human observer's performance in a wide range of visual tasks and notably in motion discrimination. Despite numerous studies, we still poorly understand how optic flow processing is impacted in the elderly. Here, we estimated motion coherence thresholds in two groups of young (age: 18–30,  $n = 42$ ) and old (70–90,  $n = 42$ ) adult participants for the three components of optic flow (translational, radial and rotational patterns). Stimuli were dynamic random-dot kinematograms (RDKs) projected on a large screen. Participants had to report their perceived direction of motion (leftward versus rightward for translational, inward versus outward for radial and clockwise versus anti-clockwise for rotational patterns). Stimuli had an average speed of  $7^\circ/\text{s}$  (additional recordings were performed at  $14^\circ/\text{s}$ ) and were either presented full-field or with an artificial scotoma masking central vision. Statistical analyses showed that if thresholds in older adults were similar to those measured in younger participants for translational patterns, thresholds for radial patterns were significantly increased in our slowest condition and thresholds for rotational patterns were significantly decreased. Altogether, these findings support the idea that aging does not lead to a general decline in visual perception but rather has specific effects on the processing of each optic flow component.

## 1. Introduction

The aging population is growing worldwide. According to the World Health Organization projections the number of people over sixty will double by 2050, reaching 2.1 billion<sup>1</sup>. It therefore became critical for society to better understand the consequences of healthy aging on cognitive abilities and a growing number of studies characterized functional changes across lifespan over the last decades, with some heterogeneity in the reported results<sup>2,3</sup>). In the domain of sensory perception, many research teams have been interested in age effects on the processing of motion (see Billino & Pilz<sup>4</sup> for a review) and notably of optic flow, the projection of the visual scene on the retina during locomotion. Optic flow is essential for heading<sup>5,6</sup>, collision detection<sup>7</sup> and path integration<sup>8</sup>. Moreover, it is particularly relevant for the elderly who mostly rely on visual cues during navigation<sup>9,10,11</sup>.

Ego-motion compatible optic flow can be decomposed into different patterns (translational and rotational patterns, both due to eye movement and/or head rotation, and radial due to observer forward/backward displacements) that are processed by distinct neural populations along the visual system hierarchy<sup>12,13</sup>. So far, the majority of studies explored how age affects the perception of translational motion, notably in discrimination tasks (e.g., the discrimination between leftwards versus rightward motion) based on random-dot kinematograms (RDKs) with varying signal-to-noise ratios. Most of these studies reported that translation perception is impaired in the elderly (i.e., people over the age of 60)<sup>14,15,16</sup>, especially after 70 years old<sup>17,18,15</sup>. Different visual parameters can however modulate this deficit (see Billino & Pilz<sup>4</sup> for a review): the luminance contrast of the dots<sup>19</sup>, the size of the stimulus<sup>20</sup> or even its speed, with more pronounced deficits for slower stimuli (i.e., lower than  $2^\circ/\text{s}$ <sup>21</sup>).

Much fewer studies investigated the consequences of age on rotational and radial optic flow patterns, with disparate results. Using RDKs, Billino et al.<sup>21</sup> found that heading perception from radial patterns remained stable across lifespan. Atchley and Andersen<sup>22</sup> did not observe any significant effect of age for radial pattern, nor any correlation between thresholds for translational and radial motions, in line with the idea that the neural populations processing the two types of patterns differ. Conversely, Warren et al.<sup>23</sup> found a general decline in the ability to detect global optic flow, with a small but significant increase in heading detection thresholds in the elderly. Using a virtual reality set-up, Lich and Bremmer<sup>24</sup> reported that older participants made more errors in absolute heading judgments based on radial flow. If other studies found that heading perception was impaired in the elderly<sup>25,26,27</sup>, the reported effects were often limited<sup>28,29</sup>. To our knowledge, age effects on the processing of rotational optic flow pattern was only explored in one single study based on a limited number of participants<sup>19</sup> and which found that discrimination thresholds for this type of motion (and also for translational and radial motion) were significantly higher in the elderly but mostly at low contrasts.

To date, the effects of aging on the processing of the three optic flow components are not fully understood. Here, we estimated motion coherence thresholds for these three components in two large groups of young and old participants (84 subjects in total) using a curved screen that covered an important part of the visual field to reproduce optic flow patterns falling on the retina during navigation (see the 'Methods' section). We reproduced these measurements at a different speed and also with a simulated scotoma on the center of the screen because it was reported that motion discrimination performances in the elderly are specifically reduced in central vision<sup>30</sup>. We also look for gender differences in our data as previous studies found that age effects on motion processing are more pronounced in women (see Hutchinson et al.<sup>31</sup> and Billino & Pilz<sup>4</sup> for reviews). The experimental protocol was similar to the one of our previous study on optic flow processing in patients with macular degeneration<sup>32</sup>. We notably used an adaptive Bayesian psychophysical procedure to estimate robust motion coherence thresholds in our participants.

## 2. Results

The aim of this study was to characterize how age impacts ego-motion optic flow processing. We estimated motion coherence thresholds for the three components of optic flow (translational, radial and rotational, see Fig. 1) in groups of young (age: 18–30, n = 42) and old (age: 70–90, n = 42) adult participants.

Comparison between motion coherence thresholds in young and old adult participants in the two viewing conditions

Figure 2: *Distributions of the motion coherence thresholds estimated for translational (red), radial (green), and rotational (blue) optic flow patterns, for the young (age: 18–30, n = 42, light colors) and old (age: 70–90, n = 42, dark colors) adults groups. Black dots represent group-level means. Error bars represent the*

*associated 95 percent confidence intervals. Horizontal colored lines represent group-level medians. Circles provide the individual data points of the distributions. Note that they were slightly offset horizontally to improve their visibility. Stars indicate significantly different distributions (\*\*\*,  $p < 0.001$ ).*

We ran a two-way ANOVA with the group (young or older participants) and the gender (women or men) as between factors and the optic flow pattern (translational, rotational or radial) and the viewing condition (with or without a simulated scotoma) as within factors. This ANOVA led to significant effects of the optic flow pattern ( $F(2,160) = 24.58, p < 0.001$ ). Post-hoc t-tests corrected for multiple comparisons (Bonferroni) demonstrated that thresholds were significantly lower for radial pattern (mean  $\pm$  s.d. radial =  $19.3 \pm 15.6\%$ ) than for rotational (mean rotational =  $29.9 \pm 21.6\%$ ) and translational patterns (mean translational =  $25.9 \pm 16.3\%$ ,  $p < 0.001$ ), without difference between the latter patterns ( $p = 0.281$ ). The ANOVA showed no effect of the group alone ( $p = 0.662$ ) but the interaction between the groups and the optic flow pattern was also significant ( $F(2, 160) = 45.85, p < 0.001$ ). Post-hoc t-tests corrected for multiple comparisons indicated that thresholds were lower in the younger group for radial patterns (mean radial =  $15.7 \pm 13.0\%$  for young and mean radial =  $22.9 \pm 17.2\%$  for old participants,  $p < 0.001$ ) and higher in the younger group for rotational patterns (mean rotational =  $40.8 \pm 22.9\%$  for young and mean rotational =  $19.1 \pm 13.2\%$  for old participants,  $p < 0.001$ , see Fig. 2). Coherence thresholds were not significantly different between groups for the translational pattern (mean translational =  $23.9 \pm 14.2\%$  for young and mean translational =  $27.8 \pm 18.1\%$  for old participants,  $p = 0.151$ ). Post-hoc pairwise t-tests also revealed that young participants had higher motion coherence thresholds for rotational ( $p < 0.001$ ) than for translational and radial thresholds ( $p < 0.001$ ), and for translational than for radial thresholds ( $p < 0.001$ ). Older participants had higher thresholds for translational than radial pattern ( $p = 0.007$ ) or than rotational pattern ( $p < 0.001$ ), with no difference between the two latter patterns ( $p = 0.084$ ). The ANOVA also led to a significant effect of the viewing condition,  $F(1,80) = 7.85, p = 0.006$  (mean without scotoma =  $24.9 \pm 19.6\%$ , mean with scotoma =  $25.1 \pm 17.4\%$ ), but no significant interaction between this factor and the pattern or the group was established (respectively  $p = 0.558$  and  $p = 0.344$ , see Supplementary Text S1 and Supplementary Fig. S1).

### Gender effects

No gender effect was found ( $p = 0.141$ ) but the interaction between gender and optic flow pattern was significant ( $F(2,160) = 3.46, p = 0.034$ , see Fig. 3). Post-hoc t-tests showed that women had higher thresholds than men for translational patterns (mean women =  $29.1 \pm 15.8\%$ , mean men =  $22.4 \pm 16.3\%$ ,  $p < 0.001$ ), and that motion coherence thresholds were not significantly different between the two genders for rotational (mean women =  $31.6 \pm 22.4\%$  mean men =  $28.2 \pm 20.7\%$ ,  $p = 0.208$ ) and radial (mean women =  $19.7 \pm 15.5\%$ , mean men =  $18.9 \pm 15.7\%$ ,  $p = 0.802$ ) patterns. Moreover, post-hoc pairwise t-tests indicate that women had lower coherence thresholds for radial patterns than for rotational ( $p < 0.001$ ) or translational patterns ( $p < 0.001$ ). No difference was found in women between rotational and translational patterns ( $p = 1.0$ ). Similar results appeared in men, with lower thresholds for radial than rotational ( $p = 0.002$ ) and translational patterns ( $p = 0.019$ ), and no difference between rotational and translational patterns ( $p = 0.448$ ). Finally, we did not find any interaction between the group, the gender



and the optic flow pattern. Further details on gender effects are provided in Supplementary Text S2 and Supplementary Fig. S2.

### Effect of speed on motion coherence thresholds in young and old participants

We performed additional recordings with an average dot speed of  $14^\circ/\text{s}$  in a subgroup of our participants (23 young (16 women, mean age =  $23.3 \pm 2.61$ ) and 23 aged adults (13 women, mean age =  $73.3 \pm 4.53$ ) (see the 'Methods' section).

We ran an ANOVA with the group (young or older participants) and the gender (women or men) as between factors and the optic flow pattern (translational, rotational or radial), the viewing condition (with or without a simulated scotoma) and the speed ( $7^\circ/\text{s}$  or  $14^\circ/\text{s}$ ) as within factors. The pattern of results was close to the one described above. Motion coherence thresholds were globally higher in the presence of an artificial scotoma. As reported for the whole group of participants, thresholds in the aged population were significantly higher for the radial patterns and lower for the rotational pattern (see detailed results in Supplementary Text S3). Contrary to the previous results, no significant interaction between gender and pattern was found ( $F(2,84) = 1.51, p = 0.226$ ). This ANOVA also showed a significant effect of the speed,  $F(1,42) = 5.60, p = 0.023$ , with higher coherence thresholds at the lowest speed (mean  $7^\circ/\text{s} = 24.9 \pm 18.3\%$ , mean  $14^\circ/\text{s} = 23.3 \pm 19.6\%$ ). Additionally, the interaction between the speed and the group was significant ( $F(1,42) = 3.55, p = 0.033$ ). Post hoc pairwise t-tests showed that coherence thresholds were similar at the two different speeds in the young participants group (mean  $7^\circ/\text{s} = 27.3 \pm 20.7\%$ , mean  $14^\circ/\text{s} = 26.1 \pm 21.2\%$ ,  $p = 0.053$ ), but older participants had significantly lower thresholds at higher speed (mean  $7^\circ/\text{s} = 22.6 \pm 165.4\%$ , mean  $14^\circ/\text{s} = 20.5 \pm 17.4\%$ ,  $p = 0.007$ ). The interaction between the speed and the optic flow pattern was significant as well ( $F(2,84) = 3.69, p = 0.035$ ). Post hoc t-tests notably indicate that thresholds were lower at higher speed for the translational pattern, but no difference was found for the two other patterns of motion (see Supplementary Text S3 for more detailed results). Finally, the ANOVA showed a significant interaction between the group, the optic flow pattern and the speed,  $F(2,84) = 5.61, p = 0.007$ . As a post-hoc analysis, we ran two additional ANOVAs, the first one using only the data with an average speed of  $7^\circ/\text{s}$  and the second one using only the data with an average speed of  $14^\circ/\text{s}$ . Further analysis demonstrated that for the slowest speed ( $7^\circ/\text{s}$ ), we replicated the results described above on a smaller group of participants (notably older participants had higher thresholds for radial pattern but lower thresholds for rotational pattern than the younger group). With the  $14^\circ/\text{s}$  data, the ANOVA also led to a significant effect of the optic flow pattern and to an interaction between the group and the optic flow pattern ( $p < 0.001$ ). However, post-hoc analysis showed that if the effect for the rotational pattern remained unchanged (higher thresholds in young participants,  $p < 0.001$ ), the difference between young and older participants for the radial pattern was not observed anymore at a higher motion speed ( $p = 0.323$ , see Supplementary Fig. S3).

Altogether, these results suggest that motion coherence thresholds decrease with higher motion speed, especially in older participants. The processing of radial patterns in the elderly could notably be impaired at slow but not at high speeds.

## Reaction time distributions in young and old participants

Next, we examine the reaction time distributions in the two groups, which are shown in Fig. 4.

A second similar two-way ANOVA was performed to examine reaction times (RT), with the group (young or older participants) and the gender as between factor and the optic flow pattern (translational, rotational or radial) and the viewing condition (with or without a simulated scotoma) as within factors. This ANOVA showed a significant group effect,  $F(1,65) = 1.62$ ,  $p < 0.001$ . Reaction times were on average 97 ms longer in older participants (mean RT =  $478 \pm 93$  ms for young participants and mean RT =  $575 \pm 129$  ms for older participants). A significant effect of the optic flow pattern was also found,  $F(2,130) = 5.72$ ,  $p = 0.006$ . Post-hocs t-tests corrected for multiple comparisons (Bonferroni) demonstrated that reaction times were shorter for translational than for radial pattern (mean RT =  $514 \pm 119$  ms for translational pattern, mean RT =  $540 \pm 130$  ms for radial pattern,  $p < 0.001$ ). No difference was found between translational and rotational (mean RT =  $526 \pm 118$  ms for rotational pattern,  $p = 0.257$ ) or radial and rotational patterns ( $p = 0.501$ ). The ANOVA also led to a significant interaction between group and optic flow pattern,  $F(2,130) = 1.07$ ,  $p < 0.001$ . Post-hocs t-tests corrected for multiple comparisons showed that young participants had shorter reaction times for translational (mean RT translational =  $454 \pm 87$  ms for young participants and mean RT =  $573 \pm 117$  ms for older participants,  $p < 0.001$ ), rotational (mean RT rotational =  $497 \pm 109$  ms for young and mean RT =  $555 \pm 121$  ms for older participants,  $p = 0.003$ ) and radial patterns (mean RT radial =  $481 \pm 78$  ms and mean RT =  $596 \pm 145$  ms for older participants,  $p < 0.001$ ). Post-hoc pairwise t-tests also revealed that young participants had shorter reaction times for translational than radial ( $p < 0.001$ ) and rotational patterns ( $p < 0.001$ ). No differences were found between radial and rotational patterns ( $p = 0.38$ ). Older participants responded significantly faster for rotational than radial pattern ( $p = 0.005$ ), and no differences were measured between radial and translational ( $p = 0.243$ ) or rotational and translational patterns ( $p = 0.157$ ). The ANOVA did not lead to a significant effect of the gender ( $p = 0.235$ ), the viewing condition ( $p = 0.617$ ) or any significant interaction with the other variables.

Analyses were reproduced with the data from the subgroup which performed an additional condition with a dot speed of  $14^\circ/\text{s}$ . Results were similar to the ones on the larger group, with higher reaction times for old participants (see Supplementary Text S4 and Supplementary Fig. S4 for more details), except for the effect of the gender which was significant on this new dataset,  $F(1,41) = 4.22$ ,  $p = 0.046$ . Women had longer RT than men (mean women =  $548 \pm 125$  ms, mean men =  $511 \pm 125$  ms).

## Control for potential biases in the measurements

To control that our results were not corrupted by instability in ocular fixation, for each of the participants, we estimated the average eye position during the 200ms of the stimuli from the eye-tracker recordings (see the 'Materials and Methods' section). Trials with blinks were removed from these analyses. Figure 5-A shows the normalized ocular fixation duration in two typical participants (one young and one old adults) across all the conditions. We can observe that gaze is very stable. Very stable fixations were also observed when each condition was considered separately. This is also true at the group-level, as

illustrated in Fig. 5-B which shows that average normalized ocular fixation durations across all the young ( $n = 42$ ) and aged ( $n = 42$ ) participants and for each of the optic flow patterns.

Finally, for each optic flow pattern, we examined whether behavioral responses were biased toward one direction (toward leftward or rightward motion for translational patterns, toward contraction or expansion for radial pattern, or toward counterclockwise or clockwise motions for rotational patterns). The comparison between proportion of correct responses in each direction for each pattern did not lead to significant bias in any experimental conditions and for neither of the two groups. Results are shown in Supplementary Fig. S5.

### 3. Discussion

The aim of this study was to characterize the processing of ego-motion compatible optic flow in aged participants. This is important because this population mostly relies on visual cues for navigation<sup>33</sup>. We used an adaptive Bayesian approach to estimate motion coherence thresholds for translational, rotational and radial patterns in a group of aged ( $> 70$ ,  $n = 42$ ) adults and in a group of young controls ( $18-30$ ,  $n = 42$ ). We found different effects for the different patterns.

The translational pattern is by far the most explored in the aging literature. Studies based on RDKs generally reported that motion direction discrimination thresholds are increased in the elderly for this pattern<sup>34,35</sup>, notably in participants over 70<sup>36,37</sup>. Using correlational designs, several research groups found a constant diminution of thresholds with age<sup>16,14,15</sup>. However, other studies did not observe any effect of age for direction discrimination tasks based on planar motion. For example, Kavcic et al.<sup>27</sup> found that thresholds were similar in groups of young and old adults (see also Tetewsky & Duffy<sup>38</sup> or Hutchinson et al.<sup>39</sup> for similar results). Several factors have been proposed to explain these discrepancies<sup>31,4</sup>, such as the speed, the size or the contrast of the stimulus. In particular, Snowden and Kavanagh<sup>21</sup> found that old adults had higher thresholds than younger participants only for velocities below  $2^\circ/s$ . In our study, we did not observe any age effect on the processing of translational motion. It is possible that the moderate to high speeds that we used ( $7^\circ/s$  and  $14^\circ/s$ ) did not permit us to measure an effect, in line with previous findings (see e.g. Allen et al.<sup>19</sup> for dots at high contrast moving at  $5.6^\circ/s$ ). This hypothesis is supported by our statistical analyses for which we found that thresholds in older participants were significantly better at higher velocities whereas performances remain stable across speeds for younger adults. We found that thresholds for translational patterns were higher in women than in men for slower patterns ( $7^\circ/s$ ). This effect was limited to planar motion as we did not observe gender differences for the processing of radial and rotational patterns (nor interactions implying gender). In the aging literature, numerous studies reported that motion discrimination thresholds were higher in older women than in older men<sup>40,22</sup>. More recent data<sup>21,41</sup> showed that these gender differences can also be observed in younger participants and may therefore be present at all ages<sup>4</sup>. Our data are in line with these results.

The effects of age on the processing of radial optic flow patterns were less explored than those on the processing of planar motion and remain unclear. Warren et al.<sup>23</sup> originally reported that heading thresholds were slightly increased in older participants. In later psychophysical studies, some authors found that heading estimation from radial flow was significantly impaired in the elderly<sup>24,25,26,27</sup> while others found that it was not<sup>22,14</sup>. Other studies led to intermediate results. For example, O'Brien et al.<sup>28</sup> found an age effect on heading perception when participants had to discriminate between left versus right field of expansion (FoEs) but not when they had to discriminate between inward and outward flow fields (see also Mapstone et al.<sup>29</sup> where effects were observed for self-motion simulated by moving objects but not by clouds of dots). Allen et al.<sup>19</sup> found that younger participants had a better heading perception from radial flow than the elderly but mainly for low contrast stimuli. These studies differed in many aspects (e.g., in the nature of the tasks, size of the stimuli, local motion properties...) and it is difficult to extract a single parameter that could explain the divergences between the reported results. In our study, we found that thresholds for radial patterns were significantly higher in the older participants but only in our lower speed condition (7°/s on average). This effect was not observed anymore for faster radial flow (14°/s on average). Importantly, this difference cannot be attributed to the lower number of subjects who underwent the experiment with the higher speed (n = 46 versus n = 84) because age effects were still observed for the lower speed on this subsample. Our results therefore suggest that the processing of radial patterns in the elderly could be impaired at slow but not at high speeds, as it was proposed for the processing of translational patterns<sup>21</sup>. If velocity can probably not fully account for the discrepancies between the previous studies (for example, both Lich and Bremmer<sup>24</sup> and Falkenberg & Bex<sup>25</sup> found an age effect on heading perception although the speeds of their stimuli differed by a ratio of about 14), it is a parameter that was not systematically explored and its impact on heading perception in the elderly should be further characterized in future research works.

Rotational patterns are very rarely used in studies on optic flow processing in humans (see however Strong et al.<sup>42</sup> or Guénot et al.<sup>32</sup>) whereas this pattern is quite frequent in everyday life because of the head rotation during walking. Rather curiously, we found that older participants had lower thresholds than younger ones when they had to discriminate between noisy dot patterns rotating either clockwise or counterclockwise. If this result was not expected, it was quite robust in our data as it was systematically found in all our conditions (lower or higher speeds, with or without an artificial scotoma). It is not the first time that improvements in the elderly are reported in a motion discrimination task. Indeed, Betts et al.<sup>43</sup> found that aged participants were better at discriminating the motion direction of a sinewave grating when it was presented at high contrast and covered a large portion of the visual field, as it is the case in our experiment. This effect was termed spatial suppression and is associated with a deficit in motion-based segmentation<sup>44</sup> possibly underlined by weaker surround inhibition mechanisms in neurons of motion selective areas (e.g. in MT<sup>45,46</sup>). It is difficult to know whether a link can be made between our results and those of Betts et al.<sup>43</sup>. Rotational patterns contain velocity gradients which are more likely processed in visual areas beyond MT like MST<sup>12</sup> where center-surround antagonistic mechanisms were also reported<sup>47</sup>. Further investigations will be needed to clarify this point and also why threshold

improvements in the elderly were only observed for the rotational pattern. To our knowledge, there is only one study which explored how age affects the perception of rotational patterns<sup>19</sup>. The authors reported that older participants had lower thresholds when they discriminated between clockwise and counterclockwise rotations but mostly at low contrast values. In this case, rotational patterns were composed of dots moving at a constant speed and presented within a restricted circular window (12° of diameter). Rotational patterns in our study were much larger (58.1° x 43.7° of visual angle on a curved screen) and dot velocity was a function of eccentricity. These differences (global motion versus ego-motion consistent optic flow) might explain the discrepancies between the results obtained in the two studies.

In our experiments, motion discrimination thresholds were higher when an artificial scotoma occluded central vision. Wojciechowski et al.<sup>30</sup> reported that planar motion perception in the elderly was more impaired in central vision. Our results are not totally in line with this observation as the scotoma effect in our data was independent of the age group and of the pattern. In a previous study based on the same experimental protocol<sup>32</sup>, we had found that performances were unaffected when central vision was masked. This discrepancy might be explained by the fact that the effect of the artificial scotoma is small and only detectable with a large group of participants (n = 84 in this study versus n = 12 in the previous one). To verify this hypothesis, we ran additional statistical analyses on a subgroup of 12 subjects from the present study and did not observe any effect in this case. In the literature, if optic flow is believed to be predominantly processed by peripheral vision<sup>48,49</sup>, some contributions of central vision were also reported<sup>50</sup>. Altogether, these results suggest that optic flow is also processed by central vision.

Optic flow can elicit eye movements<sup>51</sup>. To control that the motion discrimination thresholds estimated in our two groups of participants were not affected by these eye movements or unstable ocular fixations, we instructed our participants to gaze on a central cross while their ocular fixation was recorded with an eye-tracker. Our analyses revealed that both the two groups had very stable gazes. In particular, we did not find evidence for eye stability differences between the young and old adults, in line with a previous study which reported that the accuracy of eye movements did not differ across age<sup>36</sup> (but see Munoz et al.<sup>52</sup> or Knox et al.<sup>53</sup> in the context of saccade latency and smooth pursuit). It has to be noted that in real life situations and notably during locomotion, the eyes (and also the head) are moving. Based on recordings performed in a group of young participants walking through real-world natural environments, a recent study proposed that eye movements could serve for the stabilization of optic flow projections on the retinas<sup>54</sup> and thereby facilitate the adaptation of walking speed and direction. It would be interesting to explore whether these effects are deteriorated for aged participants in whom deficits have been observed during walking<sup>55,56</sup>.

In conclusion, we found that age effects on the processing of the three components of ego-motion compatible optic flow (translational, radial and rotational patterns) differ. Motion discrimination thresholds were increased in older adults for radial patterns at lower speeds but reduced for rotational patterns. In line with previous studies<sup>4</sup>, these findings support the idea that aging does not lead to a

general decline in visual perception but rather has specific effects on the processing of each type of motion. They have important implications for the development of assisting devices for the elderly, notably in the context of locomotion.

## 4. Methods

### 4.1 Participants

Forty-two senior participants aged 70–90 (18 females, mean age:  $73.52 \pm 4.24$ ) and forty-two young participants aged 18–30 (25 females, mean age:  $23.88 \pm 3.01$ ) were included in the study. None of these participants had any known ocular disease nor history of neurological disorders. They all had a corrected visual acuity over 7/10 in at least one eye. Visual acuity was measured monocularly in each eye using the Sloan letters of the Freiburg Visual Test<sup>57</sup>. Participants were recruited via advertisements in local. The research was conducted at the Centre de Recherche et Cognition (Toulouse, France) and the experimental protocol was approved by a national institutional ethical committee before the beginning of the study (CPP, Comité de Protection des Personnes, protocoles 13018–14/04/2014 and 2020-A02441-38). All research was performed in accordance with relevant guidelines and regulations. Written consent was obtained from all participants prior to the experiments.

### 4.2 Optic flow stimuli

Motion stimuli were adapted from the experimental protocol of a previous electrophysiological study<sup>58</sup>. They consisted in translational, rotational or radial optic flow patterns defined from random-dot kinematograms (RDKs) (see Fig. 1) generated with Matlab (R2017a) using the Psychophysics toolbox. They were presented on a large convex screen ( $58.1^\circ \times 43.7^\circ$  of visual angle, refresh rate: 60 Hz, resolution: 1400 x 1050 pixels) at a viewing distance of 180 cm. The experiments took place in a dark room where the screen was the only light source. The RDKs contained bright non-overlapping dots (diameter:  $0.2^\circ$ ) moving on a homogenous dark background with a high contrast (100%). They had a density of 0.3945 dots per degree of visual angle. Each dot had a limited lifetime of 200 ms (12 frames), during which it moved at a constant speed along a straight direction. At the end of this lifetime, the dot was randomly reassigned to a new spatial position within the screen and given a trajectory and speed corresponding to this new position. To avoid a coherent flickering of the stimulus every 200 ms, each dot initial age was randomly picked between 0 and 166 ms (11 frames) at the beginning of each trial. When a dot reached the border of the display screen, it was immediately relocated at a random position. These processes permit to equalize mean luminance and dot density across the screen during the whole experiment. We used a velocity of  $7^\circ/\text{s}$  for the translational condition. This value corresponds to the average preferred speed of neurons in macaque MT. Both the radial and rotational optic flow patterns had identical speed distributions. In these conditions, the speed of a dot was a function of its eccentricity  $Ecc$  and was given by  $S \times Ecc$ .  $S$  was chosen to equalize the average speed in the radial and rotational conditions with the speed in the translational condition, in order to obtain comparable thresholds between the three different types of optic flow patterns. For these two conditions, the field of expansion (FoE) was

placed at the center of the screen. Because dot size, density and speed were equalized between the translational, radial and rotational optic flow patterns and because the trajectories contained no curvature or acceleration, the only difference between these three conditions was the optic flow pattern.

To determine whether speed had an influence on our results, we also used stimuli with dots moving at  $14^\circ/\text{s}$  on average in a subset of our participants (23 young and 23 aged adults).

## 4.3 Experimental design

During the experiments, participants sat in a chair whose height was adapted in order to equalize the height of the eyes with the center of the screen. Their head was placed on a head-support device clamped on top of a table and equipped with both chin and forehead supports. The chair and head-support devices were positioned so as to ensure a fine alignment between the participants' head and trunk axes. Participants had to keep this position as constant as possible. The task was performed monocularly with the eye having the best visual acuity or with the dominant eye when the visual acuity was equal in both eyes. The other eye was patched. Participants had to gaze on a central fixation cross during the whole experiment. Their fixation stability was controlled using an eye-tracker (EyeLink 1000, sampling frequency: 1kHz) placed at 35 cm in front of them.

A two-alternative forced-choice task (2-AFC) was used to estimate motion discrimination thresholds for each of the three optic flow patterns (translational, rotational or radial). Stimuli were presented in blocks of 64 trials. Each block contained only one optic flow pattern and lasted about 3 minutes. Each trial started with the presentation of the stimulus for 200ms. Participants had to report the motion direction of the stimuli: leftward versus rightward for translational, clockwise versus counterclockwise for rotational patterns, and inward versus outward for radial. They were instructed to respond as quickly as possible while maximizing their performances. Responses reported after 2s were considered as incorrect. After each trial, an auditory feedback specified whether the chosen direction was correct or not. Because our stimuli were presented for a very short duration, it is unlikely that they elicited vection.

During each block, we manipulated motion coherency (i.e., the percentage of dots moving along the same direction while the other dots had random directions) and estimated the thresholds corresponding to 80% of correct detection using an adaptive Bayesian approach (QUEST, see below). For each optic flow pattern, the first block was considered as a training and not included in the analyses. Our two groups of participants completed the study in two viewing conditions. In the first one, stimuli were presented full screen, while in the second one, a simulated scotoma (i.e., a black disk) of  $10^\circ$  of radius masked the center of the screen. This second condition was used to evaluate the contribution of central vision in our task. Thresholds were estimated for the three optic flow patterns (translational, rotational and radial) in these two viewing conditions (full-field stimuli and stimuli masked with a simulated scotoma). Participants completed three blocks of each condition. Breaks were included (3 to 4 minutes on average) between blocks to reduce fatigue in older participants. Blocks and condition sequences were randomized to minimize possible learning effects on the results. The whole experiment was completed in one session of about an hour and a half.

## 4.4 Robust estimation of motion coherence thresholds using QUEST

Because long psychophysical measurements are difficult to perform in aged populations, we used the QUEST adaptive procedure to obtain rapid, efficient and robust estimations of motion coherence thresholds. QUEST is a Bayesian method that assumes that the psychophysics function underlying the participant performance follows a Weibull distribution. During a block, the estimated parameters of this function were updated after each trial on the basis of the participant's response. Coherence values corresponded to the current maximum likelihood estimate of the threshold. We fixed the maximum number of trials at 64 as it was previously shown that this value leads to robust thresholds in most circumstances<sup>59</sup>. We used an initial threshold value of 58 percent based on previous recordings based on the same stimuli<sup>32</sup>. The robustness and reproducibility of our psychophysical protocol was also validated from tests-retests performed on four participants. Results showed that the estimated thresholds were very stable across both blocks and sessions.

## 4.5 Statistical analysis

Each participant performed three blocks of each optic flow pattern (translational, rotational and radial) in the two viewing conditions (with and without a central simulated scotoma). The three corresponding motion coherence thresholds were subsequently averaged together. We used a two-way ANOVA to compare performances between the groups of young and older participants.

A sub-group of young and older participants (23 young (16 women, mean age =  $23.3 \pm 2.61$ ) and 23 aged adults (13 women, mean age =  $73.3 \pm 4.53$ ) also performed the same experiments (three blocks of optic flow patterns, with and without a simulated scotoma) with an average dot speed of  $14^\circ/\text{s}$ . The performances between the groups were compared using a second two-way ANOVA.

For all the statistical analyses, the data were normalized using a log<sub>10</sub> transformation. Corrections were applied when the Mauchly's sphericity was statistically significant. Significant effects of the ANOVAs were explored with post-hoc paired t-tests. To facilitate the comparison with previous studies, the average and standard deviations (SD) reported in the text and in the figures correspond to the coherence level in percentage (i.e. before the log<sub>10</sub> transformation).

## Declarations

### Acknowledgments

This study was supported by a grant from the Agence Nationale de la Recherche (ANR-21-CE28-0021, ANR PRC ReViS-MD; awarded to BRC) and from the Fondation de l'Avenir (AP-RM-19-025 awarded to VS and YT). The authors thank Jean-Pierre Jaffrezou for proofreading this manuscript.

### Author contributions



B.C., J.G., Y.T and V.S. conceived the presented idea and designed the study. J.G and A.D. recruited the participants and collected the data. J.G., R.B. and B.C. analyzed the data. All authors discussed the interpretation of the results and wrote the manuscript.

### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Data availability statement

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Approval statement

The research was conducted at the Centre de Recherche et Cognition (Toulouse, France). All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. The experimental protocol was approved by a national ethical committee before the beginning of the study (CPP, Comité de Protection des Personnes, protocoles 13018–14/04/2014 and 2020-A02441-38).

## References

1. Ageing and health. *World Health Organization* (2022). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. (Accessed: 27th April 2023)
2. Schaie, K. W. *Intellectual development in adulthood: The Seattle Longitudinal Study*. (Cambridge University Press, 1996).
3. Hedden, T. & Gabrieli, J. D. Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* **5**, 87–96 (2004).
4. Billino, J. & Pilz, K. S. Motion perception as a model for perceptual aging. *Journal of Vision* **19**, 3 (2019).
5. Warren, W. H., Morris, M. W. & Kalish, M. Perception of translational heading from optical flow. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* **14**, 646–660 (1988).
6. van den Berg, A. V. Robustness of perception of heading from optic flow. *Vision Research* **32**, 1285–1296 (1992).
7. Lee, D. N. The Optic Flow Field: The foundation of Vision. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **290**, 169–179 (1980).
8. Kearns, M. J., Warren, W. H., Duchon, A. P. & Tarr, M. J. Path integration from optic flow and body senses in a homing task. *Perception* **31**, 349–374 (2002).
9. Chapman, G. J. & Hollands, M. A. Evidence for a link between changes to gaze behaviour and risk of falling in older adults during adaptive locomotion. *Gait & Posture* **21**, 288–294 (2005).

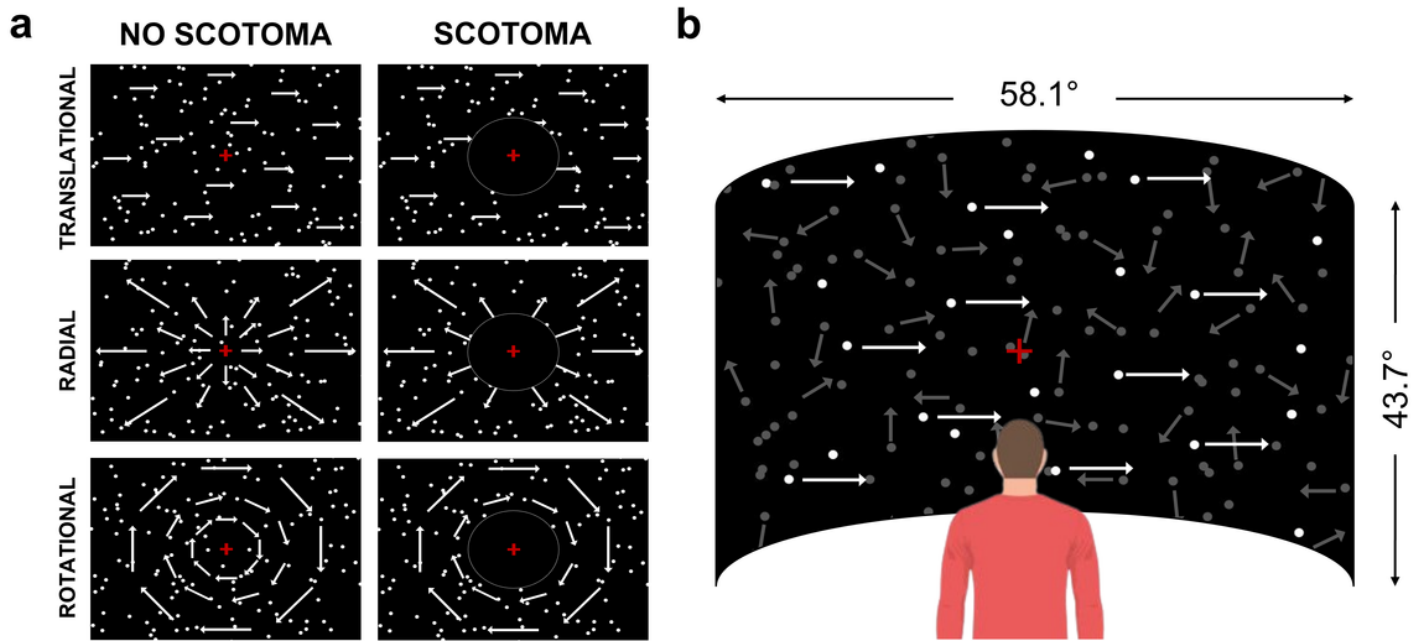
10. Anderson, P. G., Nienhuis, B., Mulder, T. & Hulstijn, W. Are older adults more dependent on visual information in regulating self-motion than younger adults? *Journal of Motor Behavior* **30**, 104–113 (1998).
11. Bugnariu, N. & Fung, J. Aging and selective sensorimotor strategies in the regulation of upright balance. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* **4**, (2007).
12. Duffy, C. J. & Wurtz, R. H. Sensitivity of MST neurons to optic flow stimuli. i. A continuum of response selectivity to large-field stimuli. *Journal of Neurophysiology* **65**, 1329–1345 (1991).
13. Strong, S. L., Silson, E. H., Gouws, A. D., Morland, A. B. & McKeefry, D. J. A direct demonstration of functional differences between subdivisions of human V5/MT+. *Cerebral Cortex* **27**, 1–10 (2017).
14. Billino, J., Bremmer, F. & Gegenfurtner, K. R. Differential aging of motion processing mechanisms: Evidence against general perceptual decline. *Vision Research* **48**, 1254–1261 (2008).
15. Bogfjellmo, L.-G., Bex, P. J. & Falkenberg, H. K. Reduction in direction discrimination with age and slow speed is due to both increased internal noise and reduced sampling efficiency. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **54**, 5204–5210 (2013).
16. Tran, D. B., Silverman, S. E., Zimmerman, K. & Feldon, S. E. Age-related deterioration of motion perception and detection. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **236**, 269–273 (1998).
17. Arena, A., Hutchinson, C. V., Shimozaki, S. S. & Long, M. D. Visual discrimination in noise: Behavioural correlates of age-related cortical decline. *Behavioural Brain Research* **243**, 102–108 (2013).
18. Bennett, P. J., Sekuler, R. & Sekuler, A. B. The effects of aging on motion detection and direction identification. *Vision Research* **47**, 799–809 (2007).
19. Allen, H. A., Hutchinson, C. V., Ledgeway, T. & Gayle, P. The role of contrast sensitivity in global motion processing deficits in the elderly. *Journal of Vision* **10**, 15–15 (2010).
20. Hutchinson, C. V., Ledgeway, T. & Allen, H. A. The ups and downs of Global Motion Perception: A paradoxical advantage for smaller stimuli in the aging visual system. *Frontiers in Aging Neuroscience* **6**, 199 (2014).
21. Snowden, R. J. & Kavanagh, E. Motion perception in the ageing visual system: Minimum motion, motion coherence, and speed discrimination thresholds. *Perception* **35**, 9–24 (2006).
22. Atchley, P. & Andersen, G. J. The effect of age, retinal eccentricity, and speed on the detection of optic flow components. *Psychology and Aging* **13**, 297–308 (1998).
23. Warren, W. H., Blackwell, A. W. & Morris, M. W. Age differences in perceiving the direction of self-motion from optical flow. *Journal of Gerontology* **44**, 147-153 (1989).
24. Lich, M. & Bremmer, F. Self-motion perception in the elderly. *Frontiers in Human Neuroscience* **8**, (2014).
25. Falkenberg, H. K. & Bex, P. J. Sources of motion-sensitivity loss in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **48**, 2913-2921 (2007).

26. Mapstone, M., Dickerson, K. & Duffy, C. J. Distinct mechanisms of impairment in cognitive ageing and alzheimer's disease. *Brain* **131**, 1618–1629 (2008).
27. Kavcic, V., Vaughn, W. & Duffy, C. J. Distinct visual motion processing impairments in aging and alzheimer's disease. *Vision Research* **51**, 386–395 (2011).
28. O'Brien, H. L. Visual mechanisms of spatial disorientation in alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* **11**, 1083–1092 (2001).
29. Mapstone, M., Logan, D. & Duffy, C. J. Cue integration for the perception and control of self-movement in ageing and alzheimer's disease. *Brain* **129**, 2931–2944 (2006).
30. Wojciechowski, R., Trick, G. L. & Steinman, S. B. Topography of the age-related decline in motion sensitivity. *Optometry and Vision Science* **72**, 67–74 (1995).
31. Hutchinson, C. V., Arena, A., Allen, H. A. & Ledgeway, T. Psychophysical correlates of global motion processing in the aging visual system: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **36**, 1266–1272 (2012).
32. Guénot, J. *et al.* Optic flow processing in patients with macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **63**, 21 (2022).
33. Anderson, P. G., Nienhuis, B., Mulder, T. & Hulstijn, W. Are older adults more dependent on visual information in regulating self-motion than younger adults? *Journal of Motor Behavior* **30**, 104–113 (1998).
34. Ball, K. & Sekuler, R. Improving visual perception in older observers. *Journal of Gerontology* **41**, 176–182 (1986).
35. Trick, G. L. & Silverman, S. E. Visual sensitivity to motion: Age-related changes and deficits in senile dementia of the alzheimer type. *Neurology* **41**, 1437–1437 (1991).
36. Bennett, P. J., Sekuler, R. & Sekuler, A. B. The effects of aging on motion detection and direction identification. *Vision Research* **47**, 799–809 (2007).
37. Arena, A., Hutchinson, C. V. & Shimozaki, S. S. The effects of age on the spatial and temporal integration of global motion. *Vision Research* **58**, 27–32 (2012).
38. Tetewsky, S. J. & Duffy, C. J. Visual loss and getting lost in alzheimer's disease. *Neurology* **52**, 958–958 (1999).
39. Hutchinson, C. V., Allen, H. A. & Ledgeway, T. When older is better: superior global motion perception in the elderly. *Perception (Supplement)* **40**, 115 (2011).
40. Gilmore, G. C., Wenk, H. E., Naylor, L. A. & Stuve, T. A. Motion perception and aging. *Psychology and Aging* **7**, 654–660 (1992).
41. Shaqiri, A. *et al.* Sex-related differences in vision are heterogeneous. *Scientific Reports* **8**, 7521 (2018).
42. Strong, S. L., Silson, E. H., Gouws, A. D., Morland, A. B. & McKeefry, D. J. A direct demonstration of functional differences between subdivisions of human V5/MT+. *Cerebral Cortex* **27**, 1–10 (2017).

43. Betts, L. R., Taylor, C. P., Sekuler, A. B. & Bennett, P. J. Aging reduces center-surround antagonism in visual motion processing. *Neuron* **45**, 361–366 (2005).
44. Wist, E. R., Schrauf, M. & Ehrenstein, W. H. Dynamic Vision based on motion-contrast: Changes with age in adults. *Experimental Brain Research* **134**, 295–300 (2000).
45. Born, R. T. Center-surround interactions in the middle temporal visual area of the Owl Monkey. *Journal of Neurophysiology* **84**, 2658–2669 (2000).
46. Raiguel, S., Hulle, M. M., Xiao, D.-K., Marcar, V. L. & Orban, G. A. Shape and spatial distribution of receptive fields and antagonistic motion surrounds in the Middle Temporal Area (v5) of the Macaque. *European Journal of Neuroscience* **7**, 2064–2082 (1995).
47. Eifuku, S. & Wurtz, R. H. Response to motion in Extrastriate Area MSTL: Center-surround interactions. *Journal of Neurophysiology* **80**, 282–296 (1998).
48. Brandt, T., Dichgans, J. & Koenig, E. Differential effects of central versus peripheral vision on egocentric and exocentric motion perception. *Experimental Brain Research* **16**, 476–491 (1973).
49. McManus, M., D'Amour, S. & Harris, L. R. Using optic flow in the far peripheral field. *Journal of Vision* **17**, 3 (2017).
50. Habak, C., Casanova, C. & Faubert, J. Central and peripheral interactions in the perception of optic flow. *Vision Research* **42**, 2843–2852 (2002).
51. Lappe, M., Bremmer, F. & van den Berg, A. V. Perception of self-motion from visual flow. *Trends in Cognitive Sciences* **3**, 329–336 (1999).
52. Munoz, D. P., Broughton, J. R., Goldring, J. E. & Armstrong, I. T. Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Experimental Brain Research* **121**, 391–400 (1998).
53. Knox, P. C., Davidson, J. H. & Anderson, D. Age-related changes in smooth pursuit initiation. *Experimental Brain Research* **165**, 1–7 (2005).
54. Matthis, J. S., Muller, K. S., Bonnen, K. L. & Hayhoe, M. M. Retinal optic flow during natural locomotion. *PLoS Computational Biology* **18**, (2022).
55. Berard, J. R., Fung, J., McFadyen, B. J. & Lamontagne, A. Aging affects the ability to use optic flow in the control of heading during locomotion. *Experimental Brain Research* **194**, 183–190 (2009).
56. Lalonde-Parsi, M.-J. & Lamontagne, A. Perception of self-motion and regulation of walking speed in young-old adults. *Motor Control* **19**, 191–206 (2015).
57. Bach, M. The Freiburg visual acuity test-variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **245**, 965–971 (2007).
58. Graziano, M. S., Andersen, R. A. & Snowden, R. J. Tuning of MST neurons to spiral motions. *The Journal of Neuroscience* **14**, 54–67 (1994).
59. Watson, A. B. & Pelli, D. G. Quest: A Bayesian Adaptive Psychometric Method. *Perception & Psychophysics* **33**, 113–120 (1983).

## Figures

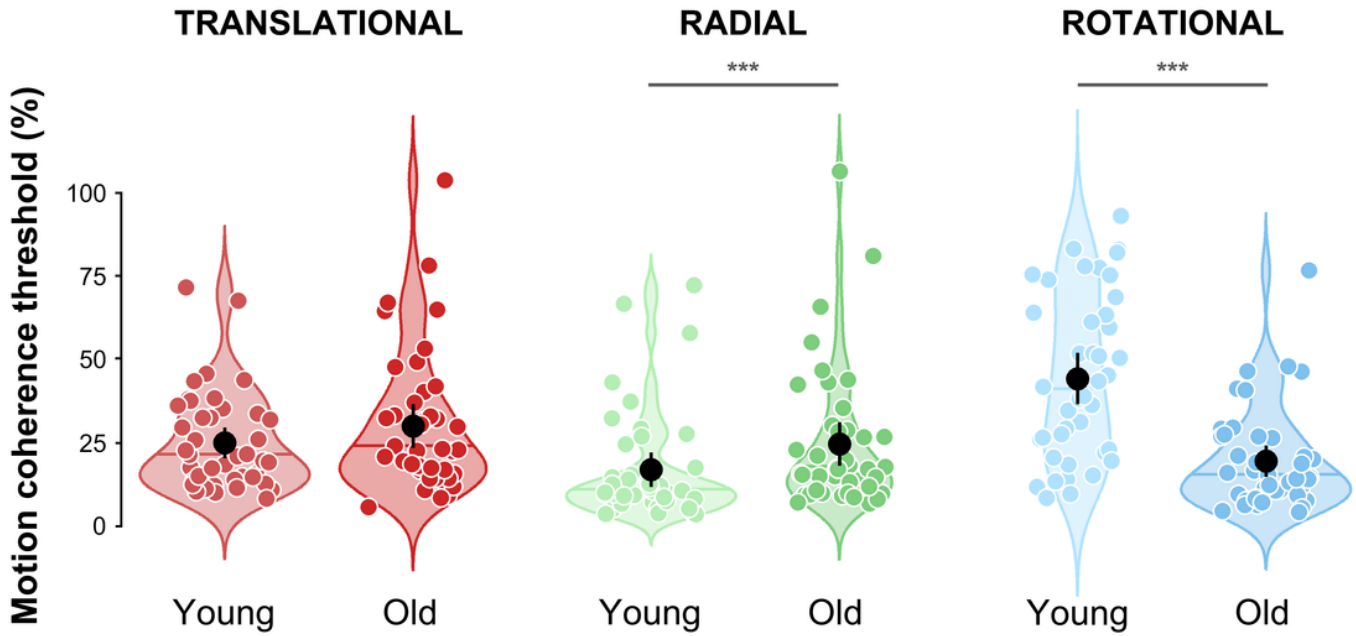
**Figure 1**



**Figure 1**

*Stimuli and viewing conditions. (a) The three components of ego-motion compatible optic flow (translational, radial and rotational) were defined from RDKs. We used two different viewing conditions: without scotoma (full field, left column) and with a 10° central artificial scotoma (right column). Note that the scotoma is circled in white for illustration only. (b) RDKs were projected on a convex screen at a viewing distance of 180 cm. Young (n = 42) and old (n = 42) adult participants had to fixate on the central red cross and to report the perceived motion direction of the stimuli. We manipulated motion coherence and estimated thresholds corresponding to 80% of correct detections. For illustration, a translational trial is shown at 20% of coherence. Signal dots are shown in white and noise dots in gray for better visibility on the figure (all the dots were white during the experiment).*

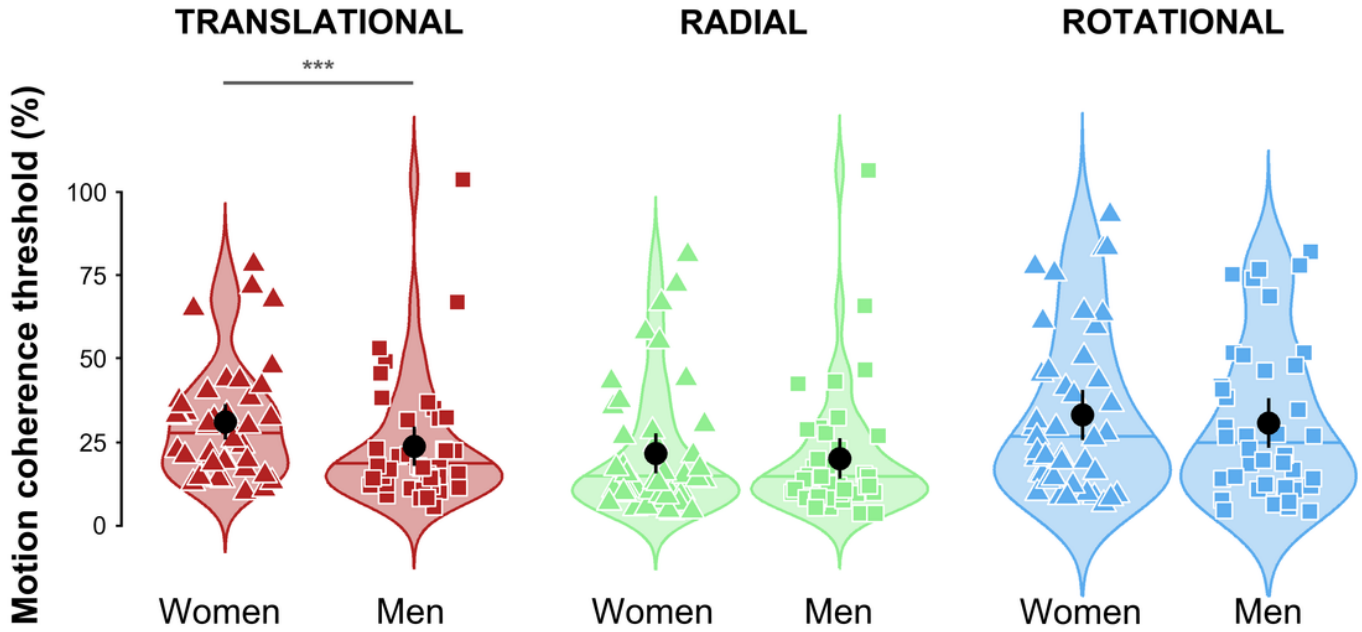
**Figure 2**



**Figure 2**

*Distributions of the motion coherence thresholds estimated for translational (red), radial (green), and rotational (blue) optic flow patterns, for the young (age: 18-30,  $n = 42$ , light colors) and old (age: 70-90,  $n = 42$ , dark colors) adults groups. Black dots represent group-level means. Error bars represent the associated 95 percent confidence intervals. Horizontal colored lines represent group-level medians. Circles provide the individual data points of the distributions. Note that they were slightly offset horizontally to improve their visibility. Stars indicate significantly different distributions (\*\*\*,  $p < 0.001$ ).*

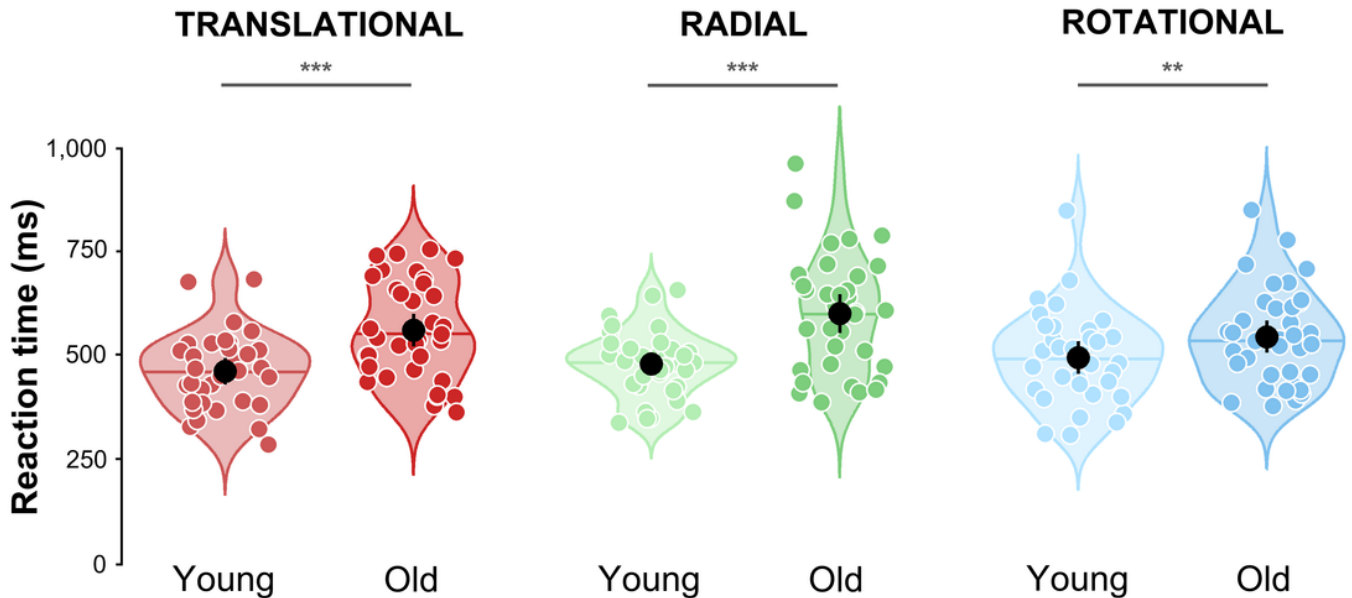
**Figure 3**



**Figure 3**

*Distributions of the motion coherence thresholds estimated for translational (red), radial (green), and rotational (blue) optic flow patterns in men and women. Triangles and squares provide the individual data points of the distributions, respectively for women and men. See Figure 2 for more details.*

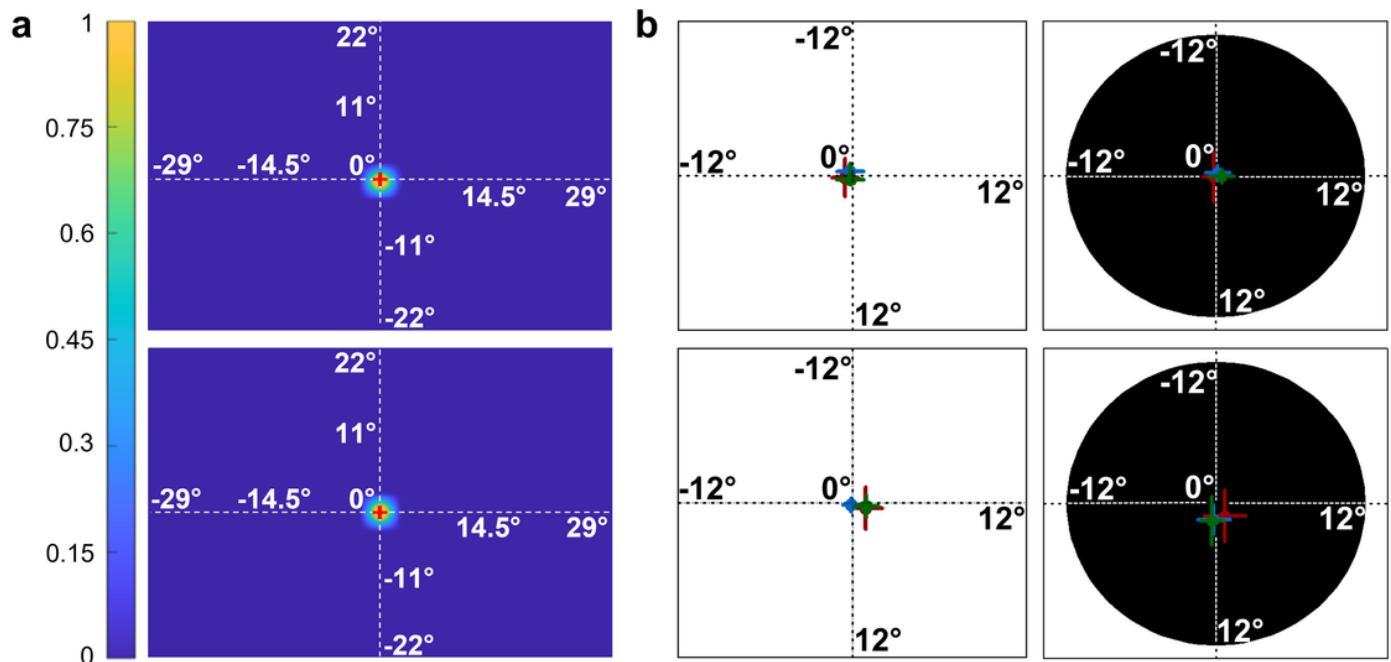
**Figure 4**



**Figure 4**

Reaction times distributions for translational (red), radial (green) and rotational (blue) patterns. See figure 2 for more details.

**Figure 5**



**Figure 5**

Ocular fixation. (a) Normalized fixation duration across conditions in two representative participants, one young (upper row) and one old (lower row) adult. The point of ocular fixation is given by the central red cross. (b) Average eye positions relative to the fixation cross in the groups of young (upper row) and old (lower row) participants for the two viewing conditions (full field in the left column and with an artificial scotoma on the right column). The red, green and blue discs respectively represent these positions for translational, radial and rotational optic flow patterns. The horizontal and vertical segments provide the 95% confidence intervals on the x and y axes. Although the stimulated portion of the visual fields covered  $58.1^\circ$  by  $43.7^\circ$ , we only represented here the near surround of the fixation cross ( $\pm 12^\circ$ ) to improve the visibility of the data.

## Supplementary Files

This is a list of supplementary files associated with this preprint. Click to download.

- [Guenot2023ScientificReportsSupplementaryMaterials.docx](#)



# **ANNEXE 3**

QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE ET BASSE VISION - NEI-VFQ 25



## **QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE ET BASSE VISION - NEI-VFQ 25, National Eye Institute**

Le questionnaire que vous trouverez sur les pages suivantes présente une série de problèmes concernant votre vue ou ce que vous ressentez au sujet de votre vue. Pour chaque question, veuillez choisir la réponse qui correspond le mieux à votre situation.

Pour répondre aux questions, basez-vous sur la vue que vous avez avec vos lunettes ou lentilles, si vous en portez.

Prenez tout le temps qu'il vous faut pour répondre à chaque question. Toutes vos réponses resteront confidentielles. Afin que ce questionnaire nous aide à mieux comprendre les problèmes de vue et leurs conséquences sur la qualité de votre vie, vos réponses doivent être aussi précises que possible. N'oubliez pas : si vous avez des lunettes ou des lentilles, répondez à chaque question comme si vous les portiez.

### **INSTRUCTIONS :**

1. Nous vous demandons d'essayer de remplir ce questionnaire pour vous-même. Mais si vous pensez avoir besoin d'aide, n'hésitez pas à vous adresser au personnel de l'étude qui vous aidera.
2. Veuillez répondre à toutes les questions (sauf quand on vous demande de sauter des questions qui ne vous concernent pas).
3. Répondez aux questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie.
4. Si vous ne savez pas quelle réponse choisir, choisissez celle qui se rapproche le plus de votre situation et inscrivez un commentaire dans la marge à gauche.
5. Veuillez remplir le questionnaire avant de partir et remettez-le à un membre du personnel de l'étude. Ne l'emportez pas chez vous.
6. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à vous adresser à un membre du personnel de l'étude qui se fera un plaisir de vous aider.

## 1ère PARTIE - ETAT DE SANTE GENERAL ET VUE

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Actuellement, lorsque vous regardez avec les deux yeux en même temps, vous diriez que votre vue (avec lunettes ou lentilles, si vous les portez) est excellente, bonne, moyenne, mauvaise, ou très mauvaise, ou êtes vous complètement aveugle ?

Excellente	1
Bonne	2
Moyenne	3
Mauvaise	4
Très mauvaise	5
Complètement aveugle	6

3. Êtes-vous inquiet(ète) au sujet de votre vue ?

Jamais	1
Rarement	2
Quelquefois	3
Très souvent	4
Tout le temps	5

4. Avez-vous eu des douleurs ou une gêne dans les yeux ou autour des yeux (par exemple : brûlures ou démangeaisons) ?

Aucune douleur ou gêne	1
Douleurs ou gêne légère(s)	2
Douleurs ou gêne modérée(s)	3
Douleurs ou gênes forte(s)	4
Douleurs ou gêne très forte(s)	5

## 2ème PARTIE - DIFFICULTÉS DANS VOS ACTIVITÉS

Les questions suivantes portent sur les difficultés que vous pouvez rencontrer dans certaines activités quand vous portez vos lunettes ou vos lentilles (si vous les utilisez pour ces activités).

5. Avez-vous du mal à lire les caractères d'imprimerie de taille normale dans les journaux ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

6. Avez-vous du mal à faire certaines tâches ou certains passe-temps qui exigent de bien voir de près, comme faire la cuisine, de la couture, bricoler dans la maison ou utiliser des petits outils ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

7. A cause de votre vue, avez-vous du mal à retrouver quelque chose sur une étagère encombrée ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

8. Avez-vous du mal à lire les panneaux de circulation ou les enseignes de magasins dans la rue ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

9. A cause de vue, avez-vous du mal à descendre des marches, un escalier ou les rebords de trottoirs la nuit ou quand l'éclairage est faible ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

10. A cause de votre vue, avez-vous du mal à remarquer ce qui se trouve sur le côté quand vous marchez ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

11. A cause de votre vue, avez-vous du mal à voir comment les gens réagissent à ce que vous dites ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

12. A cause de votre vue, avez-vous du mal à choisir vos vêtements et à les assortir ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6



13. A cause de votre vue, avez-vous du mal à rendre visite à des gens, à aller dans des soirées ou au restaurant ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

14. A cause de votre vue, avez-vous du mal à aller au cinéma, au théâtre, ou à assister à des rencontres sportives ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

15. Conduisez-vous actuellement, au moins une fois de temps en temps ?

Oui	1 - Passez à la question 15c
Non	2

15a. SI VOTRE RÉPONSE EST NON : est-ce parce que vous n'avez jamais conduit ou bien vous avez arrêté de conduire (entourez un chiffre) ?

Jamais conduit	1 - Passez à la 3ème partie, question 17
Arrêté de conduire	2

15b. SI VOUS AVEZ ARRÊTÉ DE CONDUIRE : c'était surtout à cause de votre vue ou surtout pour d'autres raisons, ou à la fois à cause de votre vue et pour d'autres raisons (entourez un chiffre) ?

Surtout à cause de votre vue	1 - Passez à la 3ème partie, question 17
Surtout pour d'autres raisons	2 - Passez à la 3ème partie, question 17
Pour les deux à la fois	3 - Passez à la 3ème partie, question 17

15c. SI VOUS CONDUISEZ ACTUELLEMENT : avez-vous du mal à conduire de jour dans des endroits familiers (entourez un chiffre) ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4

16. Avez-vous du mal à conduire de nuit (entourez un chiffre) ?

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Énormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

### 3ème PARTIE - VOS RÉACTIONS À VOS PROBLÈMES DE VUE

Les questions suivantes portent sur ce qui vous arrive peut-être à cause de votre vue. Pour chaque question, entourez le chiffre qui indique si, dans votre situation, cette question est vraie en permanence, très souvent, quelquefois, rarement ou jamais.

Entourez un chiffre sur chaque ligne.

	En permanence	Très souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
17. Faites-vous moins de choses que vous ne le voudriez à cause de votre vue ?	1	2	3	4	5
18. Etes-vous limité(e) dans le temps que vous pouvez consacrer à votre travail ou à vos activités à cause de votre vue ?	1	2	3	4	5
19. Les douleurs ou la gêne ressentie(s) dans ou autour des yeux, par exemple brûlures ou démangeaisons, vous empêchent-elles de faire ce que vous aimeriez faire ?	1	2	3	4	5

Pour chacune des phrases suivantes, entourez le chiffre qui indique si, dans votre situation, c'est entièrement vrai, plutôt vrai, plutôt faux, entièrement faux ou si vous n'en n'êtes pas certain(e).

Entourez un chiffre sur chaque ligne.

	Entièrement vrai	Plutôt vrai	Pas certain(e)	Plutôt faux	Entièrement faux
20. Je reste chez moi la plupart du temps à cause de ma vue.	1	2	3	4	5
21. Je me sens souvent contrarié(e) et insatisfait(e) à cause de ma vue.	1	2	3	4	5
22. Je maîtrise beaucoup moins bien ce que je fais à cause de ma vue.	1	2	3	4	5
23. A cause de ma vue, je dois					

trop compter sur ce que me disent les autres.	1	2	3	4	5
24. J'ai beaucoup besoin de l'aide des autres à cause de ma vue.	1	2	3	4	5
25. Je m'inquiète à l'idée de faire des choses embarrassantes pour moi-même ou pour les autres, à cause de ma vue.	1	2	3	4	5

