

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

La perception du contraste de 1^{er} et de 2^e ordre chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson sous médication dopaminergique.

Par
Eliane Chevrier

Département de Psychologie
Faculté des arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Psychologie
option Neuropsychologie Clinique

Décembre 2007

© Eliane Chevrier, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

La perception du contraste de 1^{er} et de 2^e ordre chez des personnes atteintes de la
maladie de Parkinson sous médication dopaminergique.

présentée par :

Eliane Chevrier

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Maurice Ptito, PhD
président-rapporteur

Christian Casanova, PhD
directeur de recherche

Michèle McKerral, PhD
membre du jury

Marc-André Bédard, PhD
examineur externe

représentant du doyen de la FÉS

Résumé

La maladie de Parkinson (MP) idiopathique est considérée comme un trouble de la motricité causée par une dépopulation neuronale entre autres à l'intérieur de la substance noire et du striatum, réduisant de ce fait la production de dopamine (DA). De nombreuses études ont par ailleurs mis en évidence que la MP entraîne aussi divers troubles sensoriels, dont plusieurs de nature visuelle. Les individus atteints de la MP peuvent souffrir d'une baisse de l'acuité visuelle et de la vision des couleurs, mais surtout d'une atteinte de la sensibilité au contraste, de la sélectivité à l'orientation et de la sensibilité à la perception du mouvement. Des études animales et chez l'humain indiquent que les déficits visuels des patients atteints de la MP découlent d'un dysfonctionnement du système dopaminergique, sans aucun doute rétinien et peut-être cortical, voire des deux sources. Conséquemment, ces déficits visuels sont amoindris lorsque les parkinsoniens sont traités avec une médication dopaminergique. Or, l'impact des différentes molécules sur les troubles de la perception du contraste statique et dynamique de 1^{er} et de 2^e ordre demeure nébuleux. L'objectif de cette thèse est de documenter la sensibilité au contraste chez des personnes atteintes de la MP sous traitement dopaminergique à l'aide d'une tâche psychophysique. Les seuils de perception du contraste ont été évalués chez 20 individus atteints de la MP et 14 participants en santé (groupe témoin). Des réseaux sinusoïdaux définis par la luminance (1^{er} ordre; 5 niveaux de contraste) ou par la texture (2^e ordre; 5 niveaux de contraste) ont été utilisés pour définir les seuils perceptuels à l'aide d'une tâche de choix forcé à deux alternatives employant la méthode des stimuli constants. Nos résultats démontrent des

différences intra-individuelles importantes de la performance discriminative de contrastes statiques et dynamiques de 1^{er} et 2^e ordre, à la fois chez le groupe MP et le groupe témoin, où la performance aux stimuli de 2^e ordre est significativement inférieure à celle aux stimuli de 1^{er} ordre. De plus, nous démontrons que les seuils de discrimination de contrastes statiques et dynamiques de 1^{er} et 2^e ordre sont remarquablement similaires entre les groupes MP et témoin. Finalement, nous rapportons un effet significatif du type de médicament dopaminergique sur la moyenne des seuils de perception du contraste chez les participants MP. Spécifiquement, il est montré que les patients traités avec un agoniste dopaminergique présentent des seuils plus élevés que les patients traités avec un précurseur de dopamine (L-Dopa) et que les participants du groupe témoin. Nos résultats démontrent que des individus atteints de la MP bénéficiant d'un traitement pharmacologique visant à réduire les symptômes moteurs caractéristiques de la MP ont une perception visuelle complexe similaire à des individus en santé. Toutefois, la nature du traitement pharmacologique semble avoir un impact significatif sur la performance visuelle, suggérant un effet différentiel du mécanisme d'action des médicaments dopaminergiques sur la perception du contraste. Les résultats de la présente étude illustrent l'importance de mieux comprendre la nature des déficits visuels associés à la MP et de cerner les mécanismes neuronaux, notamment au niveau de la transmission dopaminergique, les expliquant. De plus, nos données suggèrent qu'une analyse rigoureuse de l'interaction médicament/vision devrait être effectuée en clinique de manière à favoriser la qualité de vie des personnes atteintes de la MP.

Mots-Clés : Maladie de Parkinson, atteintes visuelles, perception du contraste, dopamine, tâche psychophysique, médication dopaminergique

Abstract

Idiopathic Parkinson's Disease (PD) is characterized by motor deficits caused by neuronal degeneration within the substantia nigra and striatum resulting in reduced dopaminergic production. Numerous studies have shown that PD is associated with sensory dysfunctions, most notably in the visual domain. Individuals with PD can show reduced visual acuity and color vision but the most frequent visual symptoms involve deficits in contrast and motion sensitivity as well as orientation selectivity. Animal and human studies show that visual impairments in PD are related to dopaminergic dysfunction originating in the retina, cortex, or both. Consequently, visual deficits are reduced when individuals with PD are treated with drugs that increase dopamine transmission. Despite the link between visual function and dopamine in PD, the impact of specific dopaminergic drugs on 1st and 2nd order contrast sensitivity remains elusive. The main objective of the current dissertation is to describe static and dynamic contrast sensitivity in individuals with PD undergoing dopaminergic treatment. Contrast thresholds were evaluated in 20 participants with PD and 14 healthy individuals (control group). Sinusoidal gratings defined by luminance (1st order; 5 contrast levels) or texture (2nd order; 5 contrast levels) were used to determine perceptual thresholds using a two-alternative forced choice method in a constant stimuli procedure. Our data show important intra-individual differences in the static and dynamic 1st and 2nd order contrast thresholds, in both PD and control participants, where performance on 1st order stimuli is significantly better than that on 2nd order stimuli. Furthermore, we show that contrast thresholds for static and dynamic 1st and 2nd order stimuli are remarkably similar

between the PD and control groups. Finally, we report a significant effect of medication type on the average perceptual thresholds in participants with PD. Specifically, we show that patients receiving dopamine agonists display higher thresholds than patients receiving a dopamine precursor (L-Dopa) and control participants. Our data show that individuals with PD under pharmacological treatment aimed at reducing motor symptoms associated with the disease have complex visual abilities similar to those of healthy participants. However, the specific pharmacological approach undertaken to reduce motor symptoms appears to have a significant impact on visual performance, suggesting a differential effect of a drug's action mechanism on contrast sensitivity. Taken together, our data underscore the importance of better understanding the nature of visual deficits associated with PD and of pinpointing the neuronal mechanism underlying them. In addition, our results suggest that a thorough analysis of the interaction between visual function and dopaminergic drug should be conducted in clinical settings to improve the quality of life of patients with PD.

Keywords: Parkinson's Disease, visual dysfunction, contrast sensitivity, dopamine, psychophysics, dopaminergic drugs

4.4	Analyse critique des études antérieures et mise en contexte des présentes données	108
4.4.1	Médication	113
4.4.2	Traitement statistique	115
4.4.3	Méthode d'évaluation	116
4.4.4	Durée de présentation des stimuli	120
4.4.5	Fréquence spatiale et luminance	124
4.4.6	Caractéristiques des participants	125
4.4.7	Attrition et nombre de participants	127
4.4.8	Moment de la journée	129
4.4.9	Conclusions sur la mise en contexte des présentes données	129
4.5	La maladie de Parkinson et la perception visuelle	132
4.6	Conclusions	135
	<u>Références</u>	137

Annexe 1. Données démographiques et médication prise par tous les participants de l'étude.

Annexe 2. Résultats cliniques obtenus lors de l'examen de la vue.

Annexe 3. Lettres d'approbation des comités d'éthique.

Liste des Tableaux

Tableau 1.	Données descriptives des participants de l'étude.	66
Tableau 2.	Distribution des participants selon leur genre et le groupe auquel ils appartiennent.	66
Tableau 3.	Résultats clinique de la sensibilité au contraste et de la stéréoscopie pour les participants des deux groupes.	68
Tableau 4.	Nombre de participants de chaque groupe pour lesquels un seuil a pu être calculé.	69
Tableau 5.	Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste des stimuli de chaque condition pour chacun des groupes.	79
Tableau 6.	Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste des stimuli de chaque condition.	81
Tableau 7.	Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste des stimuli statiques pour chaque groupe.	82
Tableau 8.	Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste de chacun des stimulus selon le groupe.	83
Tableau 9.	Proportion des participants de chaque groupe qui ont obtenu un seuil.	85
Tableau 10.	Comparaisons des seuils moyens appariés entre les deux moments de mesure pour chaque condition.	87
Tableau 11.	Corrélations des seuils moyens appariés entre les deux moments de mesure pour chaque condition.	88
Tableau 12.	Temps de présentation moyen (ms) pour les deux groupe pour chaque condition.	89
Tableau 13.	Temps de présentation moyen (ms) d'un réseau de 2 ^e ordre pour les deux groupes.	91
Tableau 14.	Temps de présentation moyen (ms) d'un réseau de 2 ^e ordre selon la fréquence temporelle.	92
Tableau 15.	Distribution des participants parkinsoniens selon leur médication.	95

Tableau 16. Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste des stimuli pour chacun des groupes MP.	97
Tableau 17. Résultats d'études antérieures	110

Liste des Figures

Figure 1. Répercussions de la maladie de Parkinson.	3
Figure 2a. Projections DAergiques.	8
Figure 2b. Noyaux principaux de la MP.	9
Figure 3. Modèle fonctionnel des ganglions de la base (GB).	10
Figure 4. Organisation laminaire de la rétine.	22
Figure 5. Contraste et fréquence spatiale.	31
Figure 6. Courbes de sensibilité au contraste.	33
Figure 7. Contraste de 1 ^{er} ordre.	39
Figure 8. Contraste de 2 ^e ordre.	41
Figure 9. Stimuli de 1 ^{er} ordre.	54
Figure 10. Stimuli de 2 ^e ordre.	55
Figure 11. Seuils individuels pour la condition statique.	70
Figure 12. Courbes moyennes de la perception du contraste statique de 1 ^{er} ordre.	71
Figure 13. Courbes moyennes de la perception du contraste statique de 2 ^e ordre.	73
Figure 14. Seuils individuels pour la condition dynamique.	75
Figure 15. Courbes moyennes de la perception du contraste dynamique de 1 ^{er} ordre.	76
Figure 16. Courbes moyennes de la perception du contraste dynamique de 2 ^e ordre.	78

Liste des abréviations

1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)
Cycles par degré (cpd)
Degré d'angle visuel (DAV)
Dopamine (DA)
Dopaminergique (DAergique)
Électrorétinogramme (ÉRG)
Fréquence spatiale (FS)
Ganglions de la base (GB)
Globus pallidus (GP)
Globus pallidus interne (GPi)
Globus pallidus externe (GPe)
Hertz (Hz)
Inhibiteurs monoamine oxidase-B (inhibiteurs MAO-B)
Inhibiteurs catechol-O-methyltransferase (inhibiteurs COMT)
Lévodopa (L-Dopa)
Maladie de Parkinson (MP)
Meilleure acuité visuelle (MAV)
Noyaux sous-thalamiques (NST)
Pattern électrorétinogramme (PÉRG)
Potentiels évoqués visuels (PÉV)
Stimulation cérébrale profonde (SCP)
Substance noire (SN)
Substance noire pars compacta (SNpc)
Stimulation cérébrale profonde à hautes fréquences (SCP à HF)
Voie magnocellulaire (voie M)
Voie parvocellulaire (voie P)

Remerciements

Merci à mon directeur de recherche, Christian Casanova, qui m'a guidé tout au long de ce travail. Merci pour ton soutien malgré mes hauts et mes bas, mes présences et mes absences du labo. Merci d'avoir tenté de comprendre ce que le programme R/I exige et de m'avoir soutenue dans mes décisions et mes choix, en allant parfois à l'encontre de tes propres intérêts.

Merci à toutes les personnes de l'École d'optométrie qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce projet. Un merci particulier à Pierre Forcier, optométriste et professeur, qui a examiné presque tous les participants de mon projet et qui a pris énormément de son temps à plus d'une reprise pour m'expliquer les notions cliniques en optométrie que je ne connaissais pas.

Merci à Jocelyn Faubert qui a patiemment répondu à mes questions lorsque j'étais complètement perdue et que je ne voyais plus où je m'en allais.

Merci à toute l'équipe de la Clinique des Troubles du Mouvement de l'Institut Neurologique de Montréal.

Un merci particulier à Odile, d'abord coéquipière, puis collègue et amie, pour... TOUT. Pour ton support, tes encouragements et ta complicité tant en clinique qu'en recherche, en internat ou lors de l'analyse de mes données. Nous sommes différentes mais

tellement complémentaires, nous nous sommes mutuellement supportées afin de traverser ensemble chacune des étapes de ce doctorat. Odile, sans toi, jamais ces années n'auraient été aussi belles.

Merci à toute ma famille, de ma sœur à mes grands-parents, qui a cru que j'y arriverais, même lorsque je n'y croyais plus. Merci énormément à mon père pour son soutien moral inébranlable et pour son soutien financier; c'est ce qui a fait en sorte que je n'avais pas à me tracasser pour joindre les deux bouts. Tu m'as toujours dit que tu serais là pour moi et tu l'as toujours été. Merci aussi à ma mère et à Dominique & à Pierre qui ont eux aussi contribué à faire en sorte que je puisse poursuivre mes études à temps plein même lorsque les bourses arrivaient à échéance. Sans vous tous, sans votre présence, sans l'énergie que vous avez mis, surtout toi maman, à me remonter le moral et à me ramasser comme à me féliciter, je ne serais pas passée au travers de ces 6 (...7) années. Merci, vous m'avez gâtée. Vous méritez une mention d'honneur et la réussite de cette thèse, je vous la dois en grande partie.

Enfin, si tu n'avais pas été là, cette thèse n'existerait tout simplement pas. Jamais je ne m'y serais replongée, jamais je n'aurais eu le courage de rédiger les premiers mots. Merci Hugo. Ta patience, ton calme et ta certitude que c'était possible ont tout changé. Cette fois-ci, c'est toi qui a eu raison; je l'ai finie. En plus de m'accompagner durant ces mois de rédaction et de tourments, tu as été plus que merveilleux en tant que nouveau

papa. Aujourd'hui, avec elle et toi, je passe enfin à autre chose. Merci, je ne te le dirai jamais assez.

Merci à l'Institut du Vieillissement des Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) pour la bourse reçue pendant 3 ans.

À Guy

Parce qu'il a toujours été si fier de nous.

Chapitre 1.
Contexte théorique

1.1 La maladie de Parkinson

1.1.1 Description clinique

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative touchant environ 100 000 Canadiens (Société Parkinson Canada, Rapport 2006). L'étude des taux de prévalence dans les pays peuplés de la planète indique que le nombre d'individus de plus de 50 ans atteints de la MP pourrait passer de 4,1 millions de cas en 2005 à 8,7 millions en 2030. (Dorsey et al., 2007). Cette maladie sévit parmi toutes les ethnies, peu importe le niveau socio-économique, et affecterait de façon prédominante les hommes. Shulman et Bhat (2006) rapportent en effet que des différences inter sexes existent à plusieurs niveaux, dont celui de la prévalence où les hommes seraient de 1,5 à 3,7 fois plus souvent atteints de la MP que les femmes. Bien que la MP débute généralement dans la cinquantaine (Hoehn et Yahr, 1967; Petit et al., 1994), sa nature progressive fait en sorte que les parkinsoniens peuvent vivre plusieurs années de façon relativement autonome avant que la maladie n'atteigne un stade sévère et handicapant. Notons que la maladie peut aussi toucher des individus plus jeunes, âgés de 30 à 40 ans, bien que le nombre de cas augmente de façon significative avec l'âge; 1% de la population âgée de 65 ans et plus en serait atteint contre 2% chez les gens de 70 ans et plus.

La MP est caractérisée par une réduction de la capacité à réaliser des mouvements moteurs volontaires des membres supérieurs et inférieurs appelée

hypokinésie. Tel que présenté à la Figure 1, les ganglions de la base (GB) qui regroupent les principales structures impliquées dans cette maladie, comme nous le verrons plus en détail un peu plus loin, ont des projections vers plusieurs parties du corps ce qui entraîne une diversité de symptômes. En plus de l'hypokinésie, plusieurs autres symptômes caractérisent la MP, dont le tremblement des membres, surtout au repos, la rigidité musculaire, les troubles de la posture et de la marche ainsi qu'un ralentissement moteur global (Hoehn et Yahr, 1967; Petit et al., 1994; Suchowersky, 2002).

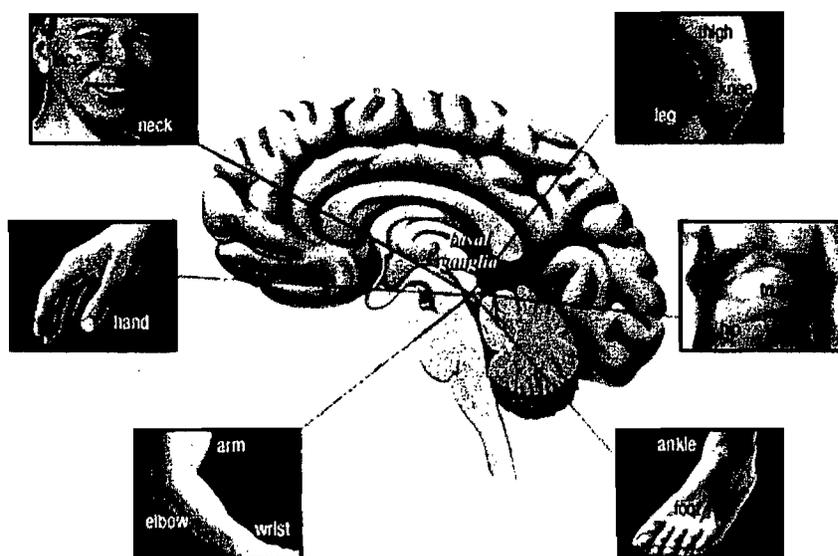


Figure 1. Répercussions de la maladie de Parkinson. Le fonctionnement des ganglions de la base est altéré dans la maladie de Parkinson, entraînant un dysfonctionnement de plusieurs structures impliquées dans le contrôle moteur de plusieurs parties du corps. Tiré de *Symptoms of Parkinson Disease* (www.unc.edu)

Le début de la maladie peut être difficile à diagnostiquer compte tenu du caractère progressif de l'évolution des symptômes. Cliniquement, c'est au moment de l'apparition des problèmes moteurs que le diagnostic est habituellement posé, bien

que plusieurs symptômes non moteurs puissent apparaître avant ceux-ci. L'existence de symptômes précédant le premier diagnostic a mené plusieurs chercheurs à proposer une définition de la MP comportant différents stades spécifiques. Par exemple, Braak et al. (2003) ont introduit une conceptualisation de la progression de la maladie comportant six stades, lesquels correspondent à des atteintes spécifiques. Selon cette définition, l'apparition de symptômes moteurs ne surviendrait qu'au stade 3 ou 4 (voir Chaudhury et al., 2006 pour une discussion et une présentation de certaines limites de cette conceptualisation). La validité d'une telle approche est suggérée par le fait qu'au moment où un diagnostic clinique de la MP peut être posé, 60% à 70% des neurones dopaminergiques du striatum seraient disparus, entraînant une réduction d'environ 80% de la concentration de dopamine (voir la revue de Shastry, 2000). Il est aussi important de noter que l'existence d'une période pré clinique est soutenue par des études d'imagerie et serait d'une durée d'au moins six mois (Hilker et al., 2005).

L'existence d'une période pré clinique dépourvue de symptômes moteurs illustre le besoin de mieux comprendre les diverses atteintes qui ne sont pas traditionnellement associées à la MP. Étant donné la possibilité qu'une thérapie neuroprotectrice appliquée à un stade avancé de la maladie ne puisse freiner adéquatement la progression du processus dégénératif, le développement de marqueurs objectifs précoces est d'une importance significative (Becker et al., 2002). Une approche possible est l'étude des fonctions visuelles, lesquelles semblent être systématiquement déficitaires chez les patients MP (Uc et al., 2005) et seraient, à l'instar des atteintes motrices, reliées à une

carence dopaminergique. L'étude d'une catégorie spécifique de dysfonctions visuelles chez le patient parkinsonien, la perception du contraste de premier- et de deuxième-ordre, fait l'objet de la présente thèse. En plus de contribuer à une meilleure compréhension des atteintes non motrices présentes dans la MP, les travaux présentés dans cet ouvrage tenteront de mettre en évidence l'existence de symptômes facilement détectables et pouvant ultimement contribuer au développement d'approches cliniques de détection précoce.

1.1.2 Étiologie de la maladie de Parkinson

Facteurs génétiques

Bien que les causes exactes entraînant la MP demeurent inconnues, certaines avenues d'explication ont été proposées. Les avancées spectaculaires de la génétique ont permis l'identification de nombreuses mutations génétiques pouvant causer la MP. Cependant, il est maintenant généralement accepté que l'origine génétique de la MP n'expliquerait qu'une minorité de cas. Par exemple, Tanner et al. (1999) ont examiné 161 paires de jumeaux mono- ou dizygotes dont l'un des membres était porteur de la MP. Les chercheurs n'ont pu démontrer un impact important de la composante génétique sur l'apparition de la MP lorsque celle-ci se développait après l'âge de 50 ans. Toutefois, cet effet devenait plus important chez les gens développant la maladie avant l'âge de 50 ans. Dans sa récente revue de littérature sur l'étiologie de la MP idiopathique, Schapira (2006) identifie 11 mutations génétiques différentes associées à la MP. Il souligne

néanmoins qu'une seule mutation génétique expliquerait une minorité de cas tandis qu'une polygénie, seule ou associée à des composantes environnementales, serait responsable de la majorité des cas de MP.

Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux joueraient donc un rôle important dans l'apparition de la MP. Ainsi, dans l'étude de jumeaux menée par Tanner et al. (2006), ce sont les variables environnementales qui expliqueraient avec le plus de certitude l'apparition de la MP chez l'un des deux jumeaux.

Une des principales sources du déclenchement de la MP serait une exposition à des produits chimiques toxiques, que ce soit à l'âge adulte, durant l'enfance, voire *in utero*. Dans leur revue récente de la littérature, Landrigan et al. (2005) font la recension des principaux agents attaquant sélectivement les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale pouvant être associés à la MP (voir prochaine section). De ceux-ci, notons le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), rendu célèbre par la description, en 1982, de symptômes très sévères, dégénératifs et en tout point communs à ceux de la MP, observés chez un groupe de jeunes adultes californiens suite à une intoxication au MPTP contenu dans une forme synthétique d'héroïne (Langston et al., 1999). D'autres produits comme les herbicides, fongicides ou insecticides (le Paraquat -1,1' -diméthyl-4,4' -bipyridinium-, le Maneb -un dithiocarbamate- ou la Rotenone) ont aussi été associés à l'apparition de désordres moteurs suite à des atteintes du système

dopaminergique (voir la revue de Schapira (2006) pour une présentation d'études animales). Il est aussi important de mentionner que l'exposition à divers facteurs de risque environnementaux peut varier en fonction du type d'occupation (p.ex., domaine de l'agriculture) et du lieu géographique (rural/urbain); par exemple, vivre sur une ferme en milieu rural, boire de l'eau puisée à même un puit ouvert et être exposé à des agents chimiques utilisés en agriculture. Ainsi, le spectre des divers phénotypes de la MP est assez large et découle sans doute de causes multiples interagissant entre elles pour entraîner ce désordre.

1.1.3 Neuroanatomie fonctionnelle

La MP découle principalement de la dégénérescence de cellules pigmentées dopaminergiques (DAergique) de la substance noire (SN), plus précisément de la pars compacta (SNpc). En plus de cette dégénérescence neuronale, un marqueur histopathologique de la MP est la présence de corps de Lewy dans les neurones DAergiques épargnés (Nutt et Wooten, 2005) ainsi qu'une inclusion intracellulaire éosinophile (Dawson et Dawson, 2003). La dégénérescence des neurones DAergiques affecte la communication entre plusieurs structures, poussant plusieurs auteurs à décrire la MP comme un *désordre de circuit* et non d'une atteinte strictement neuroanatomique (DeLong et Wichman, 2007). Ceci étant dit, la dégénérescence des cellules DAergiques de la SNpc provoque une diminution de la concentration de dopamine disponible dans la voie nigrostriée reliant la SN et le striatum, formé par le noyau caudé et le putamen. Le

striatum et le globus pallidus (GP) participent quant à eux à la régulation de la motricité extrapyramidale; les ganglions de la base (GB) regroupent l'ensemble de ces structures : la SN, le striatum, le GP interne (GPi) et externe (GPe) et les noyaux sous-thalamiques. (Voir les Figures 2a et 2b)

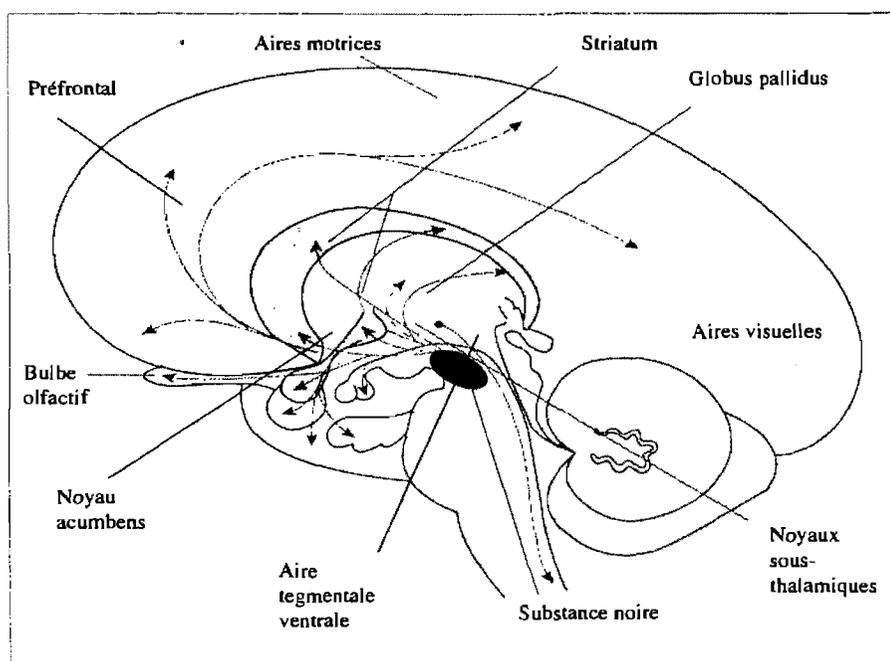
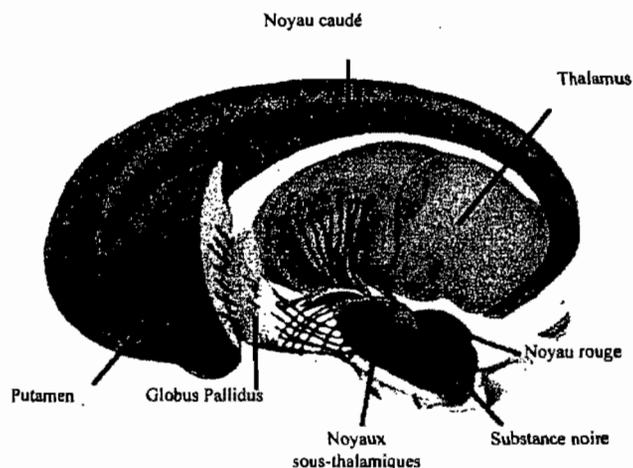


Figure 2a. Projections DAergiques. (Adapté de *Concurrent Alcohol and Tobacco Dependence*, www.pubs.niaaa.nih.gov)

Figure 2b. Noyaux principaux de la MP. Les neurones DAergiques de la substance noire projettent vers les différentes structures des ganglions de la base. Ces projections vont vers le globus pallidus, interne et externe. Par la suite, le noyau caudé et le putamen (striatum), ainsi que les noyaux sous-thalamiques reçoivent des afférences qui sont modulées par la concentration dopaminergique. (Adapté de www.prometheus.uno-tuebingen.de)



La Figure 3 présente les modifications associées à une dégénérescence des neurones DAergiques de la SN affectant le patron de connectivité des différentes structures impliquées dans la MP (Lang et Lozano, 1998a,b). La partie A représente le patron normal retrouvé chez des personnes saines. La SNpc, intacte, joue son rôle en modulant les voies directes et indirectes : par l'excitation des récepteurs inhibiteurs D1 du putamen (voie directe), l'activité inhibitrice du GPi sur le thalamus et le tronc cérébral est diminuée. Ensuite, par l'inhibition des récepteurs inhibiteurs D2 du putamen passant par le GPe (voie indirecte), les NST excitent le GPi et la SN pars reticulata qui eux, inhibent le thalamus et le tronc cérébral. Ces deux voies, aux effets plutôt opposés, permettent un contrôle moteur optimal. La MP est représentée dans la partie B. Les symptômes moteurs de la MP résultent de l'augmentation de l'inhibition du thalamus, du cortex pré moteur et des aires locomotrices du tronc cérébral. Cet excès inhibiteur provient de la suractivation de la partie interne du globus pallidus (GPi) et de la SN pars reticulata (SNpr). La hausse d'activation de ces deux structures provient de deux sources : la réduction de l'inhibition directe provenant du striatum et l'augmentation de

la stimulation excitatrice des NST (voie indirecte). Une augmentation de DA au niveau du striatum viendrait partiellement renverser cet état en corrigeant ce qui apparaît comme l'anomalie principale décrite au niveau de la boucle nigro-striée, c'est-à-dire la perte du contrôle DAergique inhibiteur exercé sur les neurones striataux.

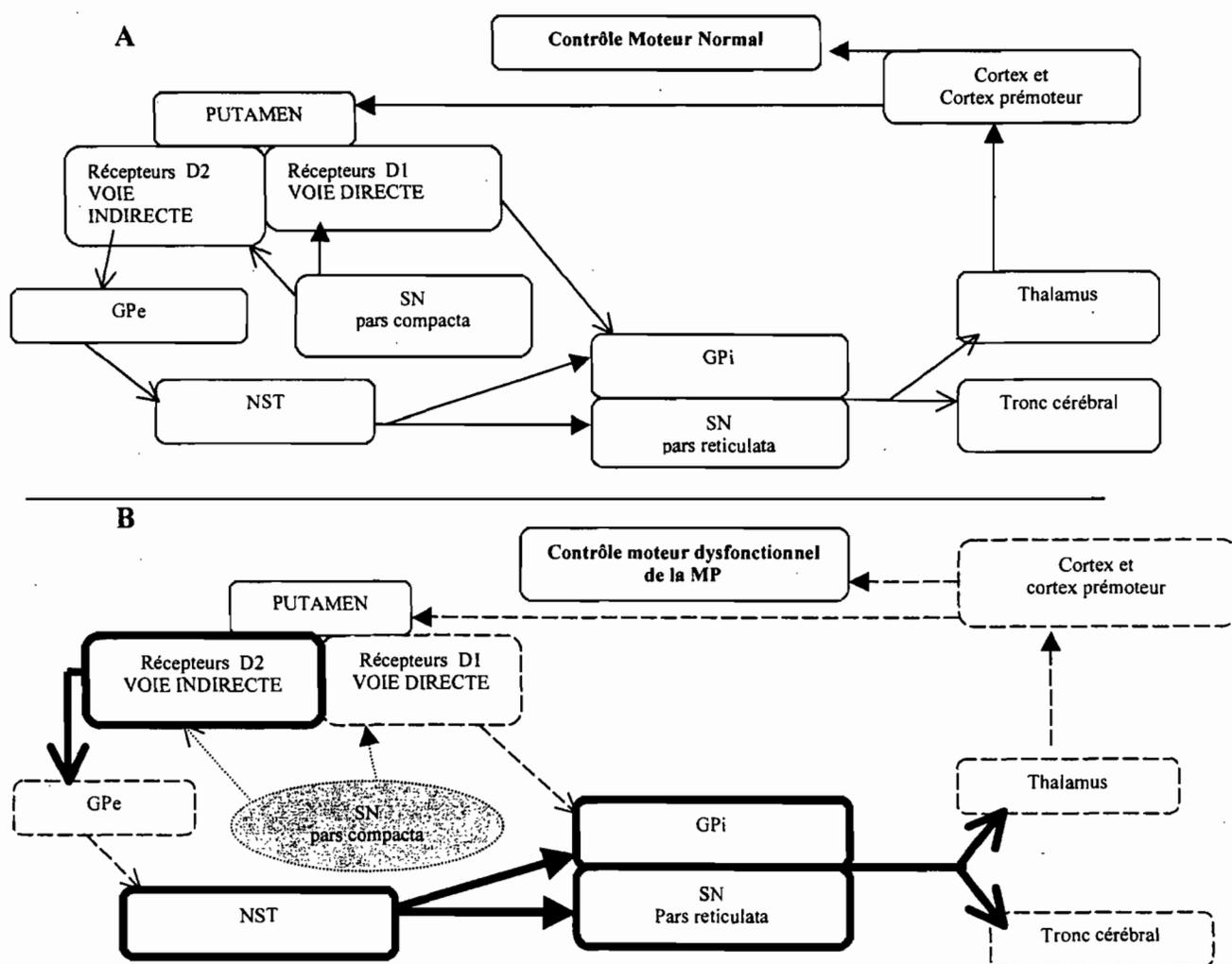


Figure 3. Modèle fonctionnel des ganglions de la base (GB). A) dans un circuit sain, puis B) dans un circuit dysfonctionnel où il y a une baisse de DA. Les flèches pleines représentent une excitation alors que les flèches ouvertes une inhibition. Les flèches en gras correspondent à une augmentation d'activation alors que les flèches en pointillé à une diminution d'activation. En B), l'ellipse grise représente le système DAergique nigrostriatal déficient de la MP. (Adapté de Lang et Lozano, 1998a,b)

1.1.4 Approches thérapeutiques

Le traitement de la maladie de Parkinson doit être considéré avant tout comme un traitement symptomatique. La pharmacologie tente d'optimiser le déséquilibre causé par la dégénérescence des neurones DA en rétablissant un équilibre reflétant l'état naturel. Peu importe le traitement, l'objectif général est de maximiser le niveau de fonctionnement et la qualité de vie de la personne atteinte tout en tentant de limiter les chutes et les accidents. À ce jour, aucun traitement ne peut complètement freiner l'évolution de la maladie.

Médication

La progression de la MP fait en sorte qu'une grande majorité de patients entreprendra une thérapie pharmacologique dès le diagnostic. La plupart des personnes atteintes de la MP suivent une thérapie à la dihydroxyphénylalanine (Lévodopa ou L-Dopa) (Suchowersky, 2002). Depuis les trente dernières années, la L-Dopa s'est avérée être le médicament le plus efficace pour traiter les symptômes parkinsoniens (voir la revue de Rascol et al., 2003) et est ainsi le traitement pharmacologique de loin le plus utilisé. La L-Dopa est un précurseur DAergique décarboxylé au niveau cérébral et transformé en DA après avoir traversé la barrière hémato-encéphalique. Son action centrale se traduit par une activation du système nigrostrié. Elle agit aussi sur le système DAergique méso-corticolimbique impliqué dans la régulation des comportements adaptatifs et des fonctions frontales.

L'effet principal de la L-Dopa est de faciliter les mouvements en diminuant la rigidité musculaire. Par contre, elle a peu d'effet sur les tremblements, les problèmes de ballant et de démarche. Cette médication fonctionne pour la majorité des patients et améliore grandement leur qualité de vie pendant les premières années de la maladie (Lang et Lozano, 1998a,b). Cependant, à long-terme, elle provoque une fluctuation de l'état positif (Clough et al., 1984; Miyawaki et al., 1997). Ainsi, on sait maintenant que les résultats bénéfiques de la L-Dopa commencent à s'estomper après environ 5 ans d'usage et que la durée de l'effet diminue progressivement (Suchowersky, 2002). Lorsque l'effet de la médication diminue, on observe des périodes d'apparition de symptômes parkinsoniens très sévères (bradykinésie –ralentissement moteur-, tremblements, dystonie douloureuse –contraction musculaire involontaire-, etc.), d'une durée de quelques minutes à une heure. Les patients atteints doivent alors augmenter la dose de L-Dopa, au risque de développer des dyskinésies (troubles de l'activité motrice) telles une chorée des membres supérieurs, des mouvements rapides du tronc, du visage, de la bouche et du cou, qui apparaissent lorsque la dose est à son effet maximal (Clough et al., 1984). Pour certains patients, les fluctuations motrices conséquentes à la prise de médication deviennent très intenses et ils vivent alors ce que l'on appelle « le syndrome ON-OFF » : des périodes de dyskinésie sévère et d'immobilité se succédant de façon imprévisible et non contingente à la prise de L-Dopa. Les effets secondaires de la Lévodopa sont complexes et dépendent de la posologie, du degré d'évolution de la maladie et de la durée du traitement.

En plus des effets secondaires et de l'inefficacité à long terme pour certains symptômes, une grande quantité de L-Dopa est métabolisée en périphérie, ne laissant qu'une faible concentration atteindre les cibles thérapeutiques. Ainsi, plusieurs autres agents pharmacologiques ont été développés. Dans la catégorie des traitements dopaminergiques, on retrouve les agonistes DAergiques, les inhibiteurs MAO-B (monoamine oxidase-B) et les inhibiteurs COMT (catechol-O-methyltransferase). D'autre part, des traitements médicaux non dopaminergiques (anticholinergiques, antiglutamate) peuvent aussi être prescrits.

Agonistes DAergiques. Le principal avantage de ce type d'agent est sa grande efficacité pour traiter, voire prévenir, les complications motrices (voir Rascol et al., 2003; Hauser, 2006), surtout chez des patients n'ayant jamais été exposés à la L-Dopa. Ainsi, lorsqu'un agoniste DAergique est prescrit dans les premières années de traitement, on observe peu d'effets secondaires bien que l'ajout de L-Dopa devienne inévitable avec le temps, entraînant un risque de complication.

Inhibiteur MAO-B. La Sélégéline est à toutes fins utiles le seul inhibiteur MAO-B disponible. Elle est rarement utilisée et de faible efficacité en tant que monothérapie, mais la combinaison L-Dopa/Sélégéline réduit de façon importante les fluctuations motrices associées à la L-Dopa. La MAO est un catalyseur des processus d'oxydation et le type B métabolise entre autres la DA. La Sélégéline inhibe ainsi ce processus ce qui laisse davantage de L-Dopa disponible dans les sites d'action.

Inhibiteurs COMT. Les inhibiteurs COMT agissent en bloquant la dégradation de la L-Dopa en périphérie, augmentant ainsi la concentration disponible pouvant franchir la barrière hémato-encéphalique. L'Entacapone est l'inhibiteur COMT le plus fréquemment prescrit et est habituellement administré avec la L-Dopa afin de diminuer la durée de la période « OFF » et d'augmenter la période « ON » (voir Rascol et al., 2003). Plusieurs patients ne tolèrent toutefois pas cette molécule, laquelle est associée à plusieurs effets secondaires associés au système nerveux autonome.

Cette brève description des agents pharmacologiques utilisés pour réduire les symptômes associés à la MP illustre le fait que chaque médicament possède une efficacité qui lui est propre et doit être utilisé en fonction du tableau clinique. Il est cependant important de mentionner que rares sont les patients ne recevant qu'un seul type de médicament. Malgré tout, bien que la L-Dopa ne soit pas efficace à long-terme pour tous les types de symptômes, une revue récente de la littérature (Hauser, 2006) confirme la supériorité de la L-Dopa sur les autres traitements DAergiques en raison de son coût moindre et de sa grande efficacité. La nature dégénérative de la MP fait toutefois en sorte que plusieurs patients atteignent la dose maximale pouvant être administrée, entraînant une grande variété d'effets secondaires pouvant considérablement réduire leur qualité de vie. En raison de cette limite importante associée au traitement pharmacologique, il est devenu impératif de développer des traitements pouvant ralentir le processus dégénératif tout en réduisant les inconvénients

associés à la médication. L'une des avancées les plus spectaculaires a été l'apparition des approches chirurgicales.

Traitements chirurgicaux

Les interventions chirurgicales se regroupent sous trois catégories (Lang et Lozano, 1998a,b) : les méthodes « lésionnelles », les méthodes de « stimulation cérébrale profonde à hautes fréquences » et les méthodes de « restauration ». Nous décrivons brièvement les deux premières qui sont de loin les plus fréquentes et pour lesquelles un grand nombre d'études existent.

Lésion. Dans l'approche lésionnelle, le tissu neuronal cible (le GPi et les NST) est détruit chirurgicalement (Olanow et al., 2001) afin de réduire leur suractivation. Cette intervention est efficace pour la réduction des symptômes moteurs (Alkhani et Lozano, 2001) parce qu'elle détruit les régions devenues hyperactives suite à la désinhibition causée par la perte de neurones DAergiques. L'approche lésionnelle peut par contre influencer négativement sur diverses fonctions cognitives, surtout si la chirurgie est bilatérale (Favre et al., 2000), bien qu'un faible pourcentage seulement de patients affiche des séquelles sévères et durables (de Bie et al., 2002).

Stimulation. Plus récemment, les approches de « stimulation cérébrale profonde à hautes fréquences » (SCP) ont été introduites. La SCP a comme objectif de stimuler certaines régions spécifiques du cerveau (GPi, NST) afin d'induire un effet bénéfique (Olanow et

al., 2001). Bien que cela puisse paraître paradoxal, la stimulation à haute fréquence de cibles cérébrales spécifiques simule l'effet d'une lésion mais sans destruction du tissu cérébral (Benabid et al. 1987). Une des hypothèse pour expliquer cet effet est que ces interventions interrompent le patron de décharge de ces structures, devenu anormal dans la MP, et restaure, du moins en partie, un patron de décharge plus normal vers le thalamus. Il s'agit donc d'implanter de façon permanente des électrodes de stimulation dans certaines structures cibles et d'y induire des courants électriques. Un des avantages de la SCP est la possibilité d'ajuster les paramètres de stimulation selon les besoins du patient. De plus, les effets secondaires de la SCP sont réversibles puisque la stimulation est sous le contrôle du patient, lequel peut moduler la stimulation en fonction des symptômes. Après une implantation bilatérale dans le GPi, Alexander et al. (1986) ont observé une diminution significative des dyskinésies tandis que Dujardin et al. (2000) rapportent une amélioration significative de plusieurs symptômes cliniques pouvant atteindre 60%. La SCP s'avère très efficace pour contrer les symptômes moteurs: une amélioration des temps de réponse à différentes tâches cognitives, variant selon leur degré de complexité, a été observée de façon significative suite à la SCP en comparaison à la L-Dopa (Schubert et al., 2002).

Bien que l'efficacité de ce type d'intervention au niveau moteur fasse consensus (Benabid et al., 2000), l'impact négatif de la SCP sur le fonctionnement cognitif n'est pas négligeable. Par exemple, Dujardin et al. (2000) ont démontré que la stimulation, et non la chirurgie elle-même, pouvait entraîner des déficits au niveau des fonctions

exécutives. En effet, on rapporte que certains patients présentent des déficits cognitifs exclusivement lors de la période active de stimulation (voir Pillon et al., 2000 pour des résultats contraires).

En résumé, il semblerait que l'intervention chirurgicale soit la méthode la plus efficace pour palier aux symptômes moteurs sévères de la MP chez les patients dont le diagnostic remonte à plusieurs années (Gray et al., 2002). Toutefois, la nature invasive de la méthode, l'inévitabilité du traitement pharmacologique ainsi que les nombreux critères d'exclusion font que l'approche chirurgicale est très peu utilisée comparativement aux agents DAergiques. De plus, comme nous le verrons dans la section suivante, la MP est associée à une multitude de symptômes non moteurs, lesquels peuvent nécessiter un traitement spécifique.

1.1.5 Déficits non moteurs associés à la Maladie de Parkinson

Bien que la MP soit généralement associée à des atteintes motrices diverses, plusieurs déficits non moteurs sont observés chez la grande majorité des patients. Ces déficits incluent des atteintes cognitives, des troubles du sommeil, des dysfonctions du système autonome ainsi que des déficits sensoriels. À la lumière des nombreuses études suggérant la présence de tels déficits dans la période précédant le diagnostic formel de MP (Shastry, 2000), lequel survient généralement à l'apparition des troubles moteurs, il est impératif de bien comprendre la nature de ces atteintes. En effet, en plus de permettre

une description plus précise de la symptomatologie de la MP, l'étude des atteintes précliniques pourrait faciliter le développement de méthodes de dépistage précoce de la maladie (Berendse et Ponsen, 2006; Suchowersky et al., 2006). Cette piste semble d'autant plus intéressante que de nombreuses études suggèrent un rôle des circuits DAergiques dans la modulation des atteintes non motrices, en plus de changements pathologiques et progressifs au niveau du tronc cérébral, du thalamus et du cortex cérébral (Braak et al., 2003).

Atteintes Cognitives

Sawamoto et al. (2002) ont observé un ralentissement des fonctions cognitives, sans qu'une contribution motrice ne soit sollicitée pour effectuer la tâche, et ce dans les premiers moments de la maladie. D'ailleurs, dans différents tests nécessitant un apport des fonctions exécutives (capacité de planification, d'anticipation ou d'auto-correction), les patients MP se sont avérés être moins performants qu'un groupe contrôle apparié tant au niveau mnésique (Ivory et al., 1999) que des temps de réaction (Berry et al., 1999). En plus d'être présent dans la MP idiopathique, ce profil de résultats a aussi été obtenu lors de l'évaluation neuropsychologique plus complète de sujets sains ayant reçu un antagoniste dopaminergique mimant les effets de la MP (Mehta et al., 1999).

Pour tenter de définir le type d'atteinte dont les parkinsoniens pourraient souffrir, Owen et al. (1992) ont comparé les performances de patients MP à celles de personnes ayant subi des lésions du lobe frontal. Lors de différentes épreuves cognitives, les

patients MP se sont avéré avoir des atteintes similaires à celles du groupe de comparaison. Enfin, Middleton et Strick (1994) ont démontré le rôle que joue les ganglions de la base tant dans les tâches motrices que dans celles misant sur les fonctions exécutives. Quelques travaux rapportent d'autre part que les patients MP démontrent une héli-inattention spatiale ou une négligence visuelle ainsi qu'un trouble de l'encodage mnémonique de l'espace visuel. Ces déficits pourraient être causés par un manque de DA au niveau du cortex préfrontal (Bodis-Wollner, 1990a; Boller et al., 1984; Goldman-Rakic et al., 2000; Melchitzky et Lewis, 2001; Sandyk, 1995; Sawaguchi, 2001).

Troubles du sommeil

On dénombre plusieurs types de troubles de sommeil chez les personnes atteintes de la MP. Askenasy (2003) les regroupe en deux catégories : les troubles du sommeil, au nombre de six, ainsi que les troubles à l'éveil, au nombre de deux. Il offre une revue très détaillée des problèmes dans chacune des catégories, des origines et des traitements les plus appropriés pour chacun. La prévalence des troubles de cette nature est très élevée et, tous types confondus, ils seraient présents chez 60% à 98% des patients MP, ce qui est significativement plus élevé que ce que l'on retrouve chez des personnes du même groupe d'âge. En plus d'être très fréquents, les problèmes de sommeil sont, avec la dépression et la dépendance aux médicaments, parmi les facteurs qui affectent le plus la qualité de vie des personnes parkinsoniennes. Le processus neurodégénératif et les effets

secondaires des médicaments sont les deux principales causes des problèmes de sommeil et d'éveil.

Atteintes autonomiques

Dans sa revue de la littérature, Adler (2005) présente plusieurs dysfonctions autonomiques fréquemment observés chez les personnes atteintes de la MP. Généralement, c'est suite à la progression de la maladie, en tant que symptômes secondaires, qu'ils sont observés. Par ailleurs, la médication devenant presque inévitablement plus importante et variée avec le temps, elle peut aussi entraîner différents problèmes, selon le système atteint (gastro-intestinal, artériel, urologique, sexuel, glandulaire).

Atteintes Sensorielles

Les personnes présentant une MP idiopathique ont une diminution sévère des fonctions olfactives les distinguant de patients souffrant d'atteintes motrices non MP ayant des effets plus ou moins similaires (par exemple, la dégénérescence cortico-basale et la paralysie supranucléaire progressive; Wenning et al., 1995). Cette diminution des facultés olfactives, telle la détection, la discrimination et l'identification d'odeurs, semble aussi être reliée à la baisse DAergique observée dans la voie mésencéphalo-piriforme (voir Liberini et al., 2000 pour une revue). À cet effet, certaines données récentes suggèrent qu'une baisse importante de l'odorat puisse favoriser un diagnostic différentiel tôt dans la maladie, voire au stade pré clinique, avant que les symptômes

moteurs ne deviennent apparents (Berendse et Ponsen, 2006; Suchowersky et al., 2006; Bohnen et al., 2007).

Ce bref survol des fonctions non motrices touchées par la MP démontre qu'une grande variété de symptômes est associée à la maladie. Qui plus est, certaines données suggèrent que ces atteintes seraient liées en partie aux carences DAergiques fortement liées aux déficits moteurs caractéristiques de la maladie. Étant donné l'utilité clinique de l'identification de symptômes pouvant permettre un diagnostic précoce d'une maladie neurodégénérative, les problèmes de vision survenant chez les patients atteints de la MP sont un terrain fertile d'investigation. En effet, la vision est de loin le système sensoriel le plus étudié, tant dans la population normale que dans une grande variété de pathologies. Ainsi, la description des atteintes visuelles présentes chez les patients MP pourrait contribuer à caractériser la progression de la maladie.

1.2 La dopamine et le système visuel

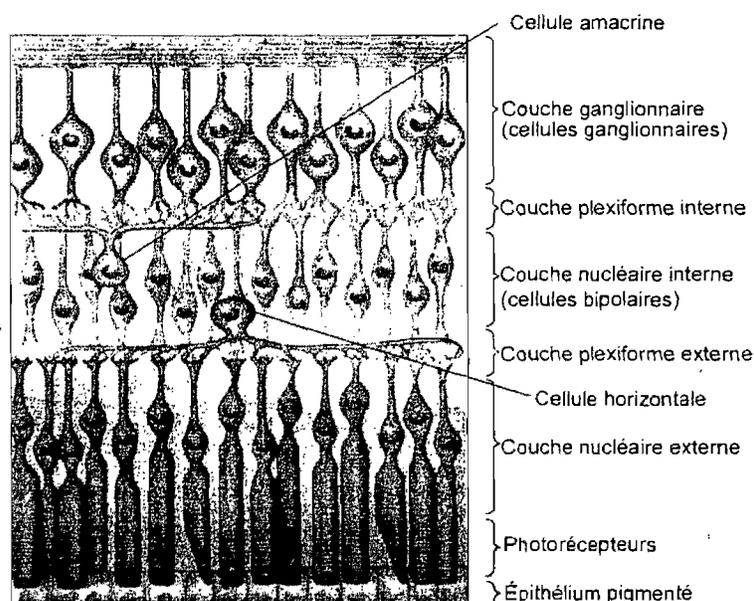
1.2.1 Dopamine et rétine

Chez les mammifères et les humains, les cellules amacrine rétiniennes contiennent de la DA (Nguyen-Legros, 1984). Ces cellules sont à la frontière de la couche nucléaire interne et de la couche plexiforme interne de l'œil. Les cellules amacrine DAergiques sont dans une position stratégique et possèdent les connections nécessaires pour moduler

les signaux transmis par les neurones rétiniens (voir la Figure 4). La DA rétinienne agit en tant que neurotransmetteur rétinien.

Chez les patients MP, la concentration de DA rétinienne est diminuée (Harnois et Di Paolo, 1990). Cette déficience entraîne un amincissement des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (Nguyen-Legros et al., 1993). Habituellement, les neurones DAergiques sont disposés de façon concentrique, i.e., en entourant la région parafovéale de la rétine. Suite à la MP, cette disposition n'est plus respectée et la densité des fibres est nettement diminuée (Nguyen-Legros et Savy, 1988).

Figure 4. Organisation laminaire de la rétine. La lumière traverse les différentes couches en pénétrant par les photorécepteurs pour se rendre aux cellules ganglionnaires. Les axones de ces dernières forment le nerf optique. (Adapté de Bear et al. (2001). *Neurosciences. À la découverte du cerveau.*)



Outre les cellules amacrines, les cellules bipolaires (Figure 4) ont aussi un rôle important à jouer dans les déficits visuels des personnes MP. Elles sont de deux types :

leur champ récepteur peut avoir un centre OFF et un pourtour ON, ou un centre ON et un pourtour OFF. C'est cet antagonisme centre-pourtour qui est responsable de la perception du contraste. Le champ récepteur central est anatomiquement déterminé par l'étendue des contacts dendritiques de la cellule bipolaire avec les photorécepteurs. Le champ récepteur périphérique est quant à lui déterminé par l'information provenant des photorécepteurs mais transmise par les cellules horizontales. En modulant le couplage entre les cellules horizontales on modifie la taille des champs récepteurs de cellules bipolaires. La taille de ces champs récepteurs est responsable d'une fonction visuelle que nous aborderons en détail, soit la perception du contraste.

La DA libérée par les cellules amacrines modifie la taille des champs récepteurs : la présence de DA réduit la taille des champs récepteurs et plus le champ récepteur est petit, plus la perception du contraste est claire. À l'inverse, moins il y a de DA disponible, plus les champs récepteurs sont grands et plus la perception du contraste devient floue (Nguyen-Legros, 1988). L'atténuation de la sensibilité au contraste observée au niveau des cellules ganglionnaires est donc attribuée à l'organisation des mécanismes centre-pourtour de leurs champs récepteurs.

Dopamine, rétine et Maladie de Parkinson

Ces mécanismes rétiniens seraient responsables en grande partie des déficits visuels des personnes MP (Bodis-Wollner, 2003b). Les travaux de Bodis-Wollner et al. (1982) montrent qu'une diminution DAergique rétinienne entraîne une modification de

l'électrorétinogramme (ÉRG) et une augmentation de la latence des potentiels évoqués visuels (PÉV). Ce profil de résultats a aussi été obtenu chez des animaux où l'on a induit un syndrome parkinsonien par administration d'un antagoniste dopaminergique (Bulens et al., 1989). Ghilardi et al. (1988) ont montré une diminution significative de DA rétinienne chez des singes traités au MPTP. Des changements à l'ÉRG ont aussi été observés chez ces animaux, ce qui supporte l'hypothèse que le processus dégénératif des neurones DAergiques de la MP puisse être responsable de problèmes visuels.

1.2.2 Dopamine et fonctions corticales dans la Maladie de Parkinson

Le noyau géniculé latéral et le cortex visuel reçoivent une innervation DAergique (DeKeyser et al., 1989; Phillipson et al., 1987). Chez un groupe de parkinsoniens, Abe et al. (2003) ont observé une baisse du flux sanguin cérébral régional (*regional cerebral blood flow, rCBF*) bilatérale dans le cortex occipital ainsi qu'en pariétal postérieur. D'autre part, Bohnen et al. (1999) ont observé un hypométabolisme du glucose dans le cortex visuel controlatéral au côté le plus affecté par les troubles moteurs chez des patients MP. Cette asymétrie suggère que l'anomalie proviendrait sans doute principalement d'un dysfonctionnement des GB plutôt que d'être une conséquence d'une atteinte rétinienne. Les GB et le système nigrostriatal sont impliqués de façon asymétrique dans la MP alors que les projections rétiniennes ont des entrées bilatérales dans les cortex visuels. Si le désordre provenait d'une atteinte rétinienne, l'hypométabolisme devrait être symétrique.

Une atteinte des fonctions visuelles corticales permet d'expliquer les déficits de sensibilité à l'orientation des personnes MP. En effet, les neurones de la rétine et du corps genouillé latéral ne sont pas spécifiques à l'orientation de lignes. Or, l'on constate que chez des personnes MP, la sensibilité au contraste est plus affectée lorsqu'un réseau est présenté dans certaines orientations (Regan et Maxner, 1987; Bulens, et al., 1986) et la sélectivité à l'orientation est une propriété des neurones du cortex visuel. De plus, les performances de parkinsoniens au test neuropsychologique d'orientation de Lignes de Benton (Benton et al., 1978) sont fréquemment affectées (Lavernhe et al., 1989; Montse et al., 2001) témoignant d'une atteinte visuospatiale d'origine corticale. En accord avec cette idée, la correspondance entre les changements subis par la rétine chez les patients MP n'est pas parfaite avec les altérations des PÉV (Bodis-Wollner, 1997), suggérant un déficit à un niveau ultérieur à celui de la rétine dans la hiérarchie du système visuel.

1.3 La vision et la Maladie de Parkinson

Depuis plus de 20 ans, la baisse des facultés visuelles chez des personnes atteintes de la MP a fait l'objet de nombreuses investigations (p.ex. Bodis-Wollner, 1990b; Bodis-Wollner, 2003a; Davidsdottir et al., 2005; Hunt et al., 1995; Regan, 1988; Rodnitzky, 1998). Plusieurs chercheurs ont constaté qu'une majorité de patients atteints de la maladie rapporte des problèmes visuels ou reliés à un input visuel: difficulté à estimer des relations spatiales, hallucinations visuelles, diplopie, moments d'immobilisation lorsque ces gens circulent dans un espace étroit, etc. Ainsi, plusieurs fonctions visuelles,

en partie sous contrôle DAergique, sont atteintes chez les patients MP, dont la sensibilité au contraste, la sensibilité temporelle ou la vision des couleurs.

Le lien étroit entre les circuits DAergiques et les atteintes visuelles répertoriées chez les patients MP fait de la vision un modèle intéressant qui pourrait contribuer au diagnostic précoce de la maladie. Comme nous l'avons mentionné précédemment, environ 60% des neurones de la voie nigrostriatale ont déjà dégénéré lors du diagnostic formel de MP. L'identification de patients 'à risque' aux stades précoces du développement de la maladie est donc d'une importance clinique fondamentale (Becker et al., 2002). En raison de la facilité d'administration et du coût peu élevé de l'évaluation psychophysique des facultés visuelles, il apparaît primordial de mieux définir la nature des atteintes visuelles chez les patients MP dans le but de développer une batterie de tests pouvant suggérer la présence de signes précoces de la maladie. Nous présentons maintenant diverses sphères dans lesquelles des atteintes du système visuel ont été répertoriées chez des patients Parkinsoniens

1.3.1 Mesures électrophysiologiques

L'étude des réponses électrophysiologiques associées à la présentation de stimuli visuels est une manière objective de vérifier l'intégrité des voies visuelles chez des individus souffrant de la MP. Nous décrivons ici brièvement les deux techniques les plus couramment utilisées ayant démontré la présence d'atteintes visuelles chez le patient MP.

Potentiels évoqués visuels. Le potentiel évoqué visuel (PÉV) est une mesure électroencéphalographique de l'activité neuronale provoquée par une stimulation visuelle. Bodis-Wollner et Yahr (1978) ont été parmi les premiers à démontrer des atteintes à l'extérieur de la voie nigrostriatale de patients MP en évaluant la latence du PÉV cortical. Ils ont rapporté l'apparition anormalement lente d'un PÉV dans le cortex occipital dans plus de la moitié des patients MP testés. Depuis, la majorité des études ont confirmé la présence d'une latence prolongée de la composante positive du PÉV (P100) malgré une amplitude normale (voir Bodis-Wollner, 1997).

Au plan clinique, des données électroencéphalographiques confirment l'utilité d'étudier les voies visuelles chez des patients MP. Sener et al. (2001) rapportent en effet que l'amplitude du PÉV associé à la présentation d'un damier réversible est significativement corrélée à la sévérité des symptômes de bradykinésie chez des patients MP. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent qu'une diminution des niveaux de DA

dans le cerveau parkinsonien est associée à une augmentation de l'amplitude du PÉV. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'administration de L-Dopa normalise certaines anomalies électroencéphalographiques (Onofrj et al., 1986; Bulens et al., 1987)

Électrorétinogramme. Le pattern électrorétinogramme (PÉRG) mesure la réponse rétinienne à un stimulus visuel grâce à une électrode placée directement sur la cornée, permettant entre autres de vérifier l'intégrité des cellules ganglionnaires réiniennes (Riggs, 1986; voir la Figure 4). Comme nous l'avons présenté, la présence de DA dans la rétine est bien documentée (Frederick et al., 1982) et une diminution des quantités de DA dans la rétine de patients MP a été rapportée (Harnois et Di Paolo, 1990). Plusieurs études ont démontré des ÉRG anormaux chez des patients MP. Par exemple, Langheinrich et al. (2000) ont rapporté des amplitudes réduites du PÉRG chez des patients MP pour les stimuli ayant une fréquence spatiale basse ou moyenne. De plus, la fonction d'ajustement spatial (*spatial tuning*) est abaissée chez les patients MP (voir la revue de Witovski, 2004 et l'étude de Tagliati et al., 1996). Cette fonction est obtenue lorsqu'on regroupe l'amplitude d'ondes PÉRG en fonction de la fréquence spatiale des stimuli. Encore une fois ici, l'utilité clinique de l'étude des voies visuelles est suggérée puisque l'amplitude du PÉRG semble efficace dans le diagnostique différentiel de la MP. En effet, le PÉRG permettrait de discriminer entre des populations atteintes de MP, de la MSA (*multiple system atrophy*; Sartucci et al., 2006) et de la paralysie supranucléaire progressive (Langheinrich et al., 2000).

L'ensemble des données suggère donc l'existence d'atteintes spécifiques des voies visuelles, lesquelles seraient liées aux réductions DAérgiques présentes dans le cerveau et la rétine du patient MP. De plus, les données électrophysiologiques semblent posséder une certaine validité clinique, renforçant l'idée que l'étude des voies visuelles puisse contribuer au diagnostique précoce de la MP.

1.3.2 La perception de la couleur

Certains auteurs ont démontré que les parkinsoniens présentent des troubles de la perception des couleurs (Büttner et al., 1993; Price et al., 1992). Par exemple, dans une tâche de sensibilité au contraste, que ce soit lors d'une présentation statique ou dynamique, les seuils de perception sont plus élevés chez les parkinsoniens pour les stimuli chromatiques appartenant à l'axe tritan (jaune/bleu) (Haug et al., 1995). À l'aide de l'ÉRГ chromatique, Sartucci et al. (2006) ont aussi démontré une amplitude moyenne réduite et des plus grandes latences pour les stimuli de l'axe tritan. À ce jour, l'explication la plus plausible serait que le déficit du traitement de la couleur est attribuable à la carence en DA de la rétine puisqu'il n'y a pas de corrélation entre l'hypoactivation des GB et une diminution de la perception des couleurs, comme l'explique Bodis-Wollner dans sa revue (2003a). De plus, le fait que certaines couleurs soient plus atteintes que d'autres suggère l'implication d'un mécanisme rétinien. Pourquoi l'axe tritan serait-il plus affecté qu'un autre? Une des hypothèses veut que les cônes sensibles aux courtes longueurs d'onde (cônes S responsables de la vision de la

couleur bleue) soient plus fragiles. Il est à noter qu'ils sont d'ailleurs plus fréquemment atteints lors de maladies affectant la rétine (voir Haug et al., 1995). D'autre part, le fait que les cônes S soient moins densément distribués pourrait les rendre plus vulnérables (Hood et al., 1984). En effet, cette dispersion implique que la préservation de leurs champs récepteurs dépend des interactions entre eux, une fonction sous-tendue par les neurones interplexiformes et les cellules amacrines DAergiques.

1.3.3 La sensibilité au contraste

Un seuil de perception du contraste est établi lorsqu'une personne est en mesure de distinguer, sur la base d'un seul indice (p.ex. la luminance ou la texture), deux patrons l'un de l'autre. La sensibilité au contraste quantifie le contraste nécessaire pour détecter des cibles les unes des autres. C'est dans un traité datant de 1760, écrit par Bouguer, que l'on retrouve la première publication d'un estimé de la plus petite différence de contraste pouvant être détectée par l'homme. Si on lui présente un stimulus présentant un contraste sous son seuil de perception, une personne est incapable de discriminer deux patrons alors qu'elle le pourra pour tous ceux qui se trouvent au-dessus de son seuil.

Pour mesurer la sensibilité au contraste, les stimuli les plus souvent employés sont des réseaux de barres dont le contraste varie selon une onde sinusoïdale (Bodis-Wollner et al., 1987; Baker, 1999). La discrimination se fait si l'on peut distinguer ou non les barres formant ce réseau. Ces barres peuvent être plus ou moins larges. La

fréquence spatiale (FS) d'un réseau est ainsi le nombre de paires de bandes claires et sombres que sous-tend 1° d'angle visuel (voir la Figure 5); une paire de bandes correspond à un cycle. Les seuils de sensibilité au contraste avec des stimuli modulés sinusoïdalement varient selon la fréquence spatiale.

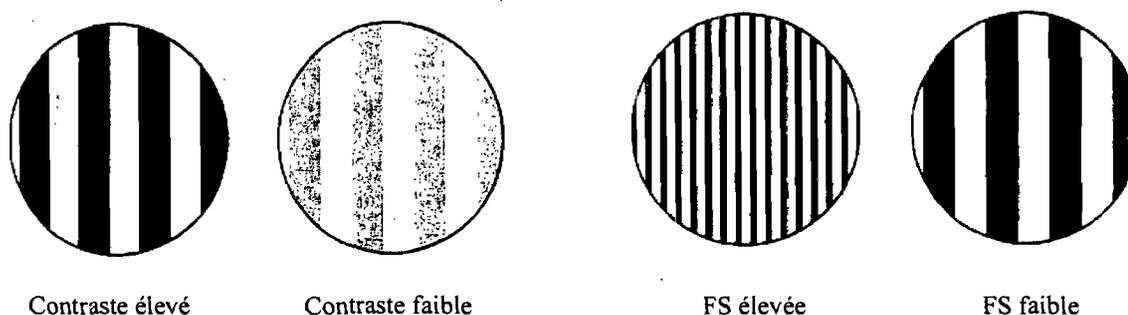


Figure 5. Contraste et fréquence spatiale. Dans la partie de gauche, sont représentés deux réseaux de barres de fréquence spatiale identiques mais possédant un niveau de contraste différent. Dans la partie droite, les deux réseaux affichent le même niveau de contraste, mais ont des fréquences spatiales différentes.

Ainsi, les seuils sont plus élevés lorsque l'on hausse la FS. Différentes courbes, selon les paramètres, ont été tracées avec les années. On sait entre autres que la perception du contraste est une fonction dont les seuils de sensibilité augmentent avec l'âge (Derefeldt et al., 1979; Owsley et al., 1983; Ross et al., 1985).

Les résultats des recherches avec les réseaux modulés sinusoïdalement ont poussé plusieurs chercheurs à étudier les variations de la sensibilité au contraste chez diverses populations cliniques. C'est ainsi que Bodis-Wollner, dès 1972, a examiné des

patients avec des lésions cérébrales. Par la suite, ses travaux se sont orientés vers les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, où le déficit DAergique devenait un facteur intéressant pour la recherche sur la perception du contraste. Les patients souffrant de la MP affichent des seuils de sensibilité au contraste plus élevés que les sujets normaux (Bodis-Wollner et al., 1987; Kupersmith et al., 1982). Par exemple, Diedrich et al. (2002) ont suivi de façon longitudinale une cohorte de patients MP. Ils ont observé que la sensibilité au contraste se détériorait de façon parallèle à l'apparition des symptômes moteurs. Cette baisse de sensibilité est surtout observée au niveau des fréquences spatiales auxquelles les sujets contrôles sont les plus sensibles (Bodis-Wollner, 1990b). Bien que dans la majorité des études, cette zone corresponde à des fréquences spatiales dites intermédiaires, soit entre 2 et 4 cycles par degré (cpd), l'étendue de ces valeurs critiques varie en fonction des paramètres de l'expérimentation, tels la luminance de l'écran ou la taille du stimulus (Bodis-Wollner et al., 1987). On remarque généralement que la courbe de sensibilité au contraste des parkinsoniens subit un décalage vers le bas et vers la gauche en comparaison aux courbes observées chez des personnes saines; c'est-à-dire que la perte de sensibilité se situe au niveau des fréquences intermédiaires moyennes et hautes et que la sensibilité maximale se situe au niveau des fréquences spatiales plus faibles (voir la Figure 6). L'atténuation de la sensibilité au contraste avec des FS faibles est beaucoup moins évidente chez les personnes MP (Bodis-Wollner, 1990a). Notons par ailleurs que les problèmes de sensibilité au contraste chez des personnes MP ont été observés que le stimulus soit

présenté de façon monoculaire (Bulens et al., 1986; Ingster-Maoti et al., 1996; Regan et Maxner, 1987) ou binoculaire (Bulens et al., 1988; Hutton et al., 1991).

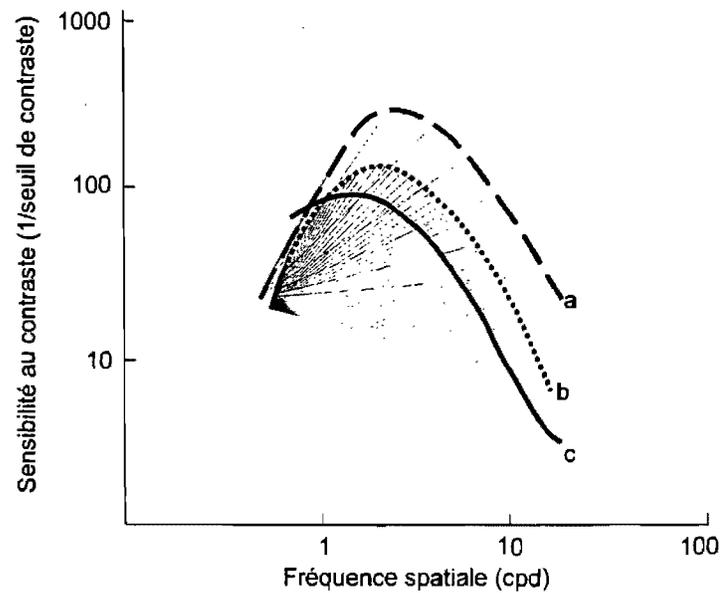


Figure 6. Courbes de sensibilité au contraste. La sensibilité au contraste est représentée en fonction de la fréquence spatiale en cycle par degré (cpd). La courbe a) est celle d'un adulte de 20 ans alors que la courbe b) est celle d'un adulte de 70 ans. En c), on retrouve une courbe d'une personne atteinte de la maladie de Parkinson. On peut voir que le pic où se trouve le maximum de sensibilité est atténué et que la plus grande sensibilité est décalée vers la gauche, vers des FS plus basses. (Adapté de Schieber, 1992 et de Bodis-Wollner et al., 1987).

1.4 Paramètres affectant la sensibilité au contraste

Les réseaux sinusoïdaux que l'on présente aux patients peuvent varier, tel que nous l'avons souligné, selon plusieurs paramètres qui affectent à divers degrés les seuils de

perception du contraste. Ils peuvent être statiques ou dynamiques, présentés dans différentes orientations, et la nature même du contraste peut varier.

1.4.1 La modulation temporelle

Dans une tâche de sensibilité au contraste, le déficit observé est présent à la fois lorsque le stimulus est statique ou en mouvement, mais l'ajout d'une modulation temporelle aux stimuli, surtout à des fréquences entre 4 et 8 Hertz (Hz), accentue l'atteinte observée au niveau des seuils de perception des personnes parkinsoniennes (Mestre et al., 1990; Regan et Maxner, 1987), suggérant qu'une carence dopaminergique affecte le traitement temporel de l'information visuelle.

Trick et al. (1994) ont toutefois voulu observer si le déficit de la perception du mouvement s'observait aussi en ayant recours à des stimuli composés de points aléatoires en mouvement. Ce stimulus consiste en un ensemble de points dont un certain pourcentage est déplacé vers un second emplacement sur l'écran dans une même direction alors que le reste des points est déplacé dans une direction aléatoire. Plus le pourcentage de points se déplaçant dans une même direction est élevé (niveau de cohérence élevé), plus le mouvement est facile à percevoir. Les auteurs ont constaté que les seuils de perception du mouvement étaient plus élevés pour la population clinique.

Par ailleurs, la déficience DAergique rétinienne n'aurait pas toujours un effet aussi constant sur la sensibilité au contraste lorsqu'on y ajoute une modulation temporelle. En effet, Bodis-Wollner (1990a) présente divers résultats suggérant une modification de la courbe de sensibilité au contraste temporellement modulé. Dans la population normale, lorsqu'on présente un réseau de faible FS, la courbe de sensibilité au contraste chute significativement (se référer à la Figure 5). Si l'on ajoute une modulation temporelle au réseau, la sensibilité augmente (i.e., le seuil diminue). Or, cette augmentation de la sensibilité n'est pas observée chez les patients parkinsoniens. Ainsi, la carence DAergique causerait aussi un déficit de l'ajustement temporel.

Pour approfondir les résultats suggérant que la modulation temporelle amplifie la perte de sensibilité visuelle, Giaschi et al. (1995) ont observé chez un patient parkinsonien une chute significative de la sensibilité pour un réseau modulé temporellement mais non pour un réseau statique. Ces résultats ayant été obtenus alors que le patient était sans médication (état OFF-med), ils ont repris les mesures une seconde fois, alors que la médication faisait effet (état ON-med). À ce moment, le seuil de sensibilité au contraste dynamique, avec la modulation temporelle, est revenu dans les limites normales. Les auteurs suggèrent que l'atteinte plus sévère de la sensibilité visuelle à des réseaux modulés temporellement serait causée par une dysfonction de la voie magnocellulaire, dysfonction qui épargnerait la voie parvocellulaire.

La distinction entre la voie parvocellulaire (voie P), responsable de la perception des formes et de la vision des couleurs, plus sensible aux fréquences spatiales élevées, et magnocellulaire (voie M), responsable de la perception du mouvement et de la stéréopsie et plus sensible aux fréquences spatiales faibles, est bien connue et repose sur des assises anatomiques distinctes. Ces deux voies originent de cellules ganglionnaires différentes et se projettent dans leur couche respective dans V1 puis poursuivent leur chemin vers leurs aires spécifiques respectives, V4 pour la voie P et V5 pour la voie M. À l'aide de PÉV, Arakawa et al. (1999) ont testé séparément les fonctions de ces deux voies avec des stimuli pour lesquels la voie P puis la voie M répondaient préférentiellement. Ils voulaient ainsi voir, chez des patients MP, si seule la voie magnocellulaire était atteinte, en enregistrant l'exactitude des réponses ainsi que les temps de latence des différentes ondes du PÉV. Avec les stimuli préférentiels de la voie P, tous les paramètres se sont avérés être comparables à ceux du groupe contrôlé. Or, dans la tâche stimulant la voie M, les temps de latence de l'onde P400 ainsi que l'intervalle entre l'onde N160 et P400 se sont avérés beaucoup plus longs, ce qui appuie l'idée d'une atteinte sélective de la voie M. Cette voie est peut-être plus sensible à la déficience en DA chez les patients MP ou peut-être reflète-t-elle une dysfonction de nature davantage cognitive. Silva et al. (2005) ont quelque peu modifié cette perspective. En effet, à l'aide d'épreuves ciblant spécifiquement la voie P puis la voie M, ils ont en effet rapporté une atteinte de la voie M, mais en obtenant aussi un effet pour certains stimuli chromatiques ciblant la voie P. Des atteintes distinctes de chacune des voies

pourraient donc être montrées selon la méthodologie employée bien que des déficits de la voie M soient plus fréquemment rapportés.

1.4.2 La sélectivité à l'orientation

Quelques études ont rapporté des anomalies au niveau de la sensibilité au contraste en fonction de l'orientation des réseaux. Pour tenter d'évaluer les mécanismes impliqués dans les déficits visuels chez les patients MP, Regan et Maxner (1987) ont mené une étude démontrant que la baisse de sensibilité au contraste dépendait en partie de l'orientation du stimulus. En effet, ils ont observé chez la plupart de leurs patients un déficit significativement plus important lorsque les réseaux étaient présentés horizontalement plutôt que verticalement. Ces résultats ont par la suite été maintes fois reproduits (voir les revues de Bodis-Wollner, 1990b et Rodnitzky, 1998). D'autre part, Bulens et al. (1988) ont établi des courbes de sensibilité au contraste employant une multitude de FS, pour des réseaux verticaux et horizontaux. Ils ont d'abord observé que 71% des patients MP présentaient un déficit de la sensibilité au contraste dans au moins un œil. De ceux-ci, près de 70% présentaient un déficit sélectif à une orientation, soit verticale ou horizontale, en plus d'être restreint aux fréquences spatiales intermédiaires. Ces données suggèrent que le déficit visuel ne serait pas uniquement d'origine rétinienne puisque la détection de l'orientation est une fonction corticale comme cela a été mentionné plus haut. Trick et al. (1994) ont présenté des résultats similaires. En effet, lors d'une tâche de discrimination d'orientation de réseaux verticaux ou horizontaux, les

participants MP ont présenté des seuils de discrimination plus élevés que les participants témoins uniquement pour les réseaux horizontaux.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent une fois de plus une forte association entre une carence DAergique et les symptômes visuels présents chez les patients MP. Les données sur la sensibilité au contraste suggèrent un déficit DAergique au niveau rétinien, tandis que plusieurs évidences démontrent aussi des atteintes du système visuel à un niveau post-rétinien (Bodis-Wollner, 2003a). La présence de déficits visuels à un niveau cortical est en effet suggérée par des données démontrant une réduction du métabolisme dans le cortex visuel primaire de patients MP, lequel semble être directement lié à une dysfonction nigrostriatale (Bohnen et al., 1999). À la lumière de ces données, il est impératif d'approfondir l'état des fonctions visuelles sous-tendues par des mécanismes corticaux de manière à mieux comprendre les effets d'une diminution des niveaux DAergiques sur la vision et favoriser le développement d'outils permettant l'identification de facteurs de risque associés à la MP.

1.5 Le contraste de premier et de deuxième ordre

Le contraste est généralement représenté comme la différence de luminance entre deux régions adjacentes. Cependant, un contraste n'est pas exclusivement une différence de luminance. En effet, l'utilisation de réseaux sinusoïdaux comme méthode d'évaluation du système visuel permet de comparer des seuils de sensibilité au contraste à l'aide de

paramètres différents. La compréhension actuelle que nous avons de la perception visuelle est basée principalement sur des stimuli où les contrastes sont définis par une variation de la luminance. Certains stimuli sont toutefois composés de variations d'un contraste d'autre nature.

Un stimulus où l'on perçoit une variation de la luminance est dit « simple »; c'est ce qu'on appelle un stimulus de premier ordre (1^{er} ordre) ou linéaire (Figure 7). Les attributs d'un stimulus de 1^{er} ordre, comme l'orientation ou la fréquence spatiale, sont entièrement déterminés par des changements de luminance dans l'espace.

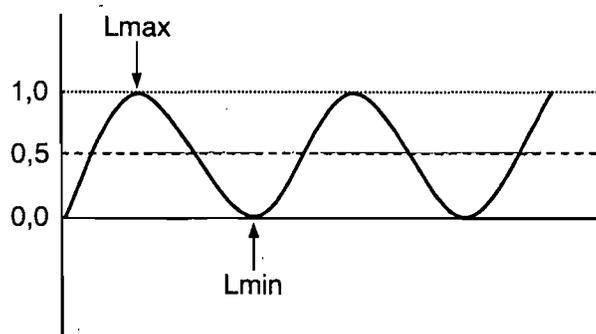


Figure 7. Contraste de 1^{er} ordre. Il est défini par une variation de luminance. La variation de l'amplitude de l'onde sinusoïdale modifie le contraste.

Le contraste de 1^{er} ordre serait détecté tôt dans le système visuel par des neurones ayant des filtres linéaires situés dans l'aire visuelle primaire (V1) et sélectifs à certaines propriétés (par exemple, la fréquence spatiale ou temporelle). Ces neurones détectent les variations spatiales ou spatio-temporelles de luminance sur la rétine (Cavanagh et

Matter, 1989). Le traitement des attributs de 1^{er} ordre est généralement expliqué par un modèle où la sélectivité à des propriétés spécifiques (fréquence spatiale, orientation) est attribuée à des filtres linéaires. Un neurone de V1 qui aurait son champ récepteur recouvert par un réseau où est présent un contraste de luminance répondrait à ce stimulus suite à la sommation linéaire de l'excitation (zone ON) et de l'inhibition (zone OFF). Or, ce même neurone exposé à un réseau présentant un contraste de texture ne répondrait pas à la stimulation visuelle puisque la sommation serait égale à zéro, les régions adjacentes ayant la même luminance moyenne (Baker, 1999).

Dans le cas d'un tel stimulus, le contraste est dit de deuxième ordre (2^e ordre) ou non-linéaire : les deux régions adjacentes ont la même luminance moyenne mais diffèrent quant à la distribution spatiale ou temporelle de leur luminance (Figure 8). C'est un stimulus que l'on dit « complexe » parce qu'il est défini par un attribut de 2^e ordre, telle la texture, la disparité binoculaire, la profondeur, etc. (Chubb et Sperling, 1988; Cavanagh et Mather, 1989). Cette distinction s'emploie autant pour un stimulus statique que dynamique.

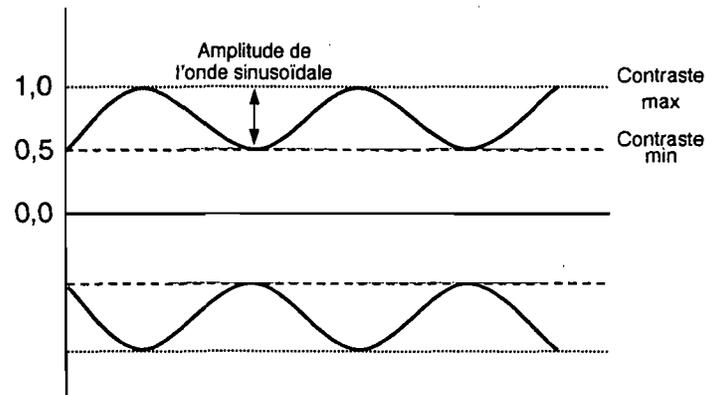


Figure 8. Contraste de 2^e ordre. Il est défini par une variation de texture. La variation du Contraste minimal (Contraste maximal – Amplitude de l'onde sinusoïdale) modifie le contraste perçu.

La perception du 2^e ordre nécessite un traitement supplémentaire afin d'être perçu (Baker, 1999). En effet, les variations de contraste de 2^e ordre sont invisibles pour les neurones ayant des filtres linéaires puisque la luminance moyenne entre les différentes régions stimulées des champs récepteurs est égale. Par exemple, les neurones sélectifs à la direction ne détecteraient pas de mouvement de déplacement à la frontière des deux régions adjacentes bien que ce type de stimulus produit une impression nette de mouvement (Cavanagh et Matter, 1989).

1.5.1 Voies de traitement des stimuli de 1^{er} et de 2^e ordre

L'analyse du contraste de 1^{er} et de 2^e ordre reposerait sur des voies de traitement parallèles. Plusieurs études psychophysiques ont démontré l'indépendance des deux systèmes de traitement en observant, par exemple, que l'adaptation à un type de stimulus

n'affecte pas le seuil de perception de l'autre type de stimulus et que le seuil de détection peut être facilité de façon différente pour chacun des deux stimuli (voir la revue de Baker, 1999). Wilson et al. (1992, 1998) ont proposé que les mécanismes linéaires et non-linéaires fonctionnent en parallèle de V1 jusqu'à l'aire MT, pour l'analyse du mouvement, ou jusqu'à l'aire V4, pour l'analyse de la forme. Par la suite, l'analyse d'un stimulus de 2^e ordre requiert un processus de traitement supplémentaire.

Appuyant l'idée que l'analyse des deux types de stimuli repose sur des voies distinctes, on observe que les seuils de discrimination de la direction du mouvement de 2^e ordre sont beaucoup plus élevés que ceux du mouvement de 1^{er} ordre (Smith et Ledgeway, 1997). Les auteurs rapportent également qu'en présence de stimuli de 2^e ordre, les seuils d'identification de la direction d'un réseau (stimuli dynamiques) sont plus élevés que les seuils d'identification de l'orientation de réseaux (stimuli statiques). Or, cette différence n'est pas obtenue en présence de stimuli de 1^{er} ordre. Smith et al. (1998) ont de plus démontré à l'aide d'imagerie fonctionnelle qu'un stimulus en mouvement de 1^{er} ordre activait d'abord V1. D'autre part, les régions V3 et VP étaient significativement plus activées en présence de stimuli de 2^e ordre; les auteurs suggèrent que ces structures pourraient être les premières aires visuelles dans le processus de traitement visuel où l'information de 2^e ordre serait explicitement représentée. Les deux types de mouvement seraient ensuite traités par V5/MT, suggérant l'existence de deux voies parallèles selon le niveau d'analyse requis.

Malgré l'absence d'études décrivant la perception de 2^e ordre chez des individus Parkinsoniens, certaines données chez le sujet sain suggèrent la présence de seuils perceptuels anormalement élevés dans la MP. En effet, l'augmentation des seuils visuels avec l'âge est plus importante pour les stimuli de 2^e ordre que pour les stimuli de 1^{er} ordre (Habak et Faubert, 2000). Les étapes nécessaires à l'analyse corticale de stimuli de 2^e ordre étant plus nombreuses que celles associées aux stimuli de 1^{er} ordre, il a été proposé que cette diminution de sensibilité soit tributaire d'un traitement plus complexe de l'information de 2^e ordre. Ainsi, des diminutions dans l'efficacité du traitement visuel pourraient s'accumuler tout au long du processus cortical d'analyse et devenir plus importantes lors de processus élaborés impliquant plusieurs régions et connexions corticales supplémentaires (Habak et Faubert, 2000).

En conclusion, les données électrophysiologiques, l'augmentation de la latence des PÉV ainsi que les anomalies des PÉRG, suggèrent que la carence DAergique rétinienne est un facteur important dans la pathogenèse des dysfonctions visuelles dans la maladie de Parkinson. De plus, les résultats psychophysiques dont les problèmes de la perception de la couleur et de la sensibilité au contraste sont aussi dépendants du moins en partie du fonctionnement rétinien. Toutefois, le fait que le déficit de la sensibilité au contraste soit en plus sélectif à une orientation soulève la forte probabilité que le cortex visuel soit aussi impliqué dans les anomalies de la perception visuelle chez les personnes parkinsoniennes. Différentes évidences cliniques, électrophysiologiques et d'imagerie fonctionnelle pointent vers une atteinte du système visuel central dans la MP (Bodis-

Wollner, 2003b). C'est ce qui nous pousse à croire qu'il pourrait y avoir une atteinte plus grande du traitement des stimuli de 2^e ordre.

1.6 Hypothèses et questions de recherche

Objectifs

Les études décrites dans les sections précédentes suggèrent fortement l'existence de déficits visuels chez des patients MP. Une des causes de la baisse d'efficacité de certaines fonctions visuelles, dont la sensibilité au contraste, semble être la diminution de la concentration DAergique dans la rétine. Toutefois, la nature de certains déficits suggère une origine corticale à plusieurs autres dysfonctions visuelles, lesquelles proviendraient sans doute de la carence DAergique reliée à la dégénérescence de la voie nigrostriatale. L'étude de la vision de 2^e ordre offre la possibilité de vérifier l'intégrité fonctionnelle de voies visuelles corticales spécifiques chez des individus atteints de la MP. En effet, plusieurs études supportent l'idée que la perception de 1^{er} et de 2^e ordre serait sous-tendue par de voies distinctes (voir Dumoulin et al., 2003). À notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour comparé les seuils de discrimination de l'orientation et du mouvement pour des stimuli de 1^{er} et de 2^e ordre chez des personnes atteintes de la MP. La vision de 2^e ordre pourrait s'avérer être plus sensible pour détecter de façon précoce la maladie de Parkinson.

Notre recherche a pour objectif principal de décrire la perception du contraste de 1^{er} et de 2^e ordre chez des personnes atteintes de la MP et de comparer leur performance à un groupe témoin apparié. Pour ce faire, nous comparerons les seuils de sensibilité au contraste des deux populations à l'aide de réseaux sinusoïdaux définis par des variations de luminance (1^{er} ordre) ou de texture (2^e ordre). Ensuite, nous proposons de déterminer l'impact d'une modulation temporelle de ces stimuli sur les seuils de sensibilité au contraste. Enfin, les objectifs secondaires de nos travaux sont de mettre en relation les résultats psychophysiques et les données découlant d'une évaluation visuelle clinique standard et de déterminer l'effet de la médication sur les seuils perceptuels. Suite à l'obtention de premiers résultats, nous avons également voulu explorer l'hypothèse suggérant que les temps de présentation des stimuli influencent les seuils de perception du contraste.

Nous émettons les hypothèses suivantes:

- 1) Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson auront des seuils de sensibilité au contraste statique de 1^{er} et 2^e ordre plus élevés que les personnes non atteintes
- 2) Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson auront des seuils de sensibilité au contraste dynamique de 1^{er} et 2^e ordre plus élevés que les personnes non atteintes

- 3) L'élévation des seuils sera plus importante pour les stimuli de 2^e ordre que pour les stimuli de 1^{er} ordre.
- 4) Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson auront besoin de temps de présentation plus longs que les personnes non atteintes et ce, pour tous les types de stimuli.

Chapitre 2.

Matériel et méthode

2.1 Participants

Participants parkinsoniens. Le groupe était initialement constitué de 23 participants. Le recrutement s'est déroulé de différentes façons. Quatre ont répondu à une annonce placée sur le site internet de la Société Parkinson du Québec, quatre autres ont été abordés suite à une évaluation neuropsychologique réalisée à l'Institut et Hôpital neurologique de Montréal dans le cadre de leur suivi médical, quatorze ont été rencontrés alors qu'ils étaient à la Clinique des désordres du mouvement à l'Institut et Hôpital neurologique de Montréal pour une visite de suivi et enfin, une participante nous a été référée suite à un examen de la vue à la Clinique universitaire d'optométrie de l'Université de Montréal.

Participants témoins. Le groupe était initialement constitué de 15 participants. Certains participants du groupe témoin ont été recrutés à l'aide d'affiches posées soit dans le CLSC Côte-des-Neiges ou dans une résidence pour personnes âgées autonomes. D'autres ont accepté de participer étant les conjoints ou aidants naturels de participants du groupe clinique.

Données de l'examen de la vue et exclusion de participants. Tous les participants ont passé un examen de la vue à la Clinique universitaire d'optométrie de l'Université de Montréal; étaient exclus ceux qui n'avaient pas une acuité visuelle minimale corrigée de 6/12 dans chaque œil, qui avaient un scotome dans leur champ visuel ou qui souffraient

de glaucome. La mesure de la pression intraoculaire était donc prise (tonométrie) puisqu'elle peut être un indice pouvant annoncer le glaucome. Cet examen a toutefois été impossible à réaliser avec certains participants parkinsoniens puisqu'un tonomètre à jet d'air était employé et que cet outil requière que les personnes demeurent immobiles pour permettre la mesure. L'optométriste, pour s'assurer de l'absence de glaucome, a donc procédé à un examen du fond d'œil. Ainsi, même si certains participants n'ont pu compléter la tonométrie, ils ont été conservés dans l'étude si l'examen du fond d'œil était adéquat. En plus de ces mesures, l'examen de la vue comprenait un bilan global de la santé oculaire des participants. Suite à cet examen, trois participants parkinsoniens ont été exclus de l'étude : deux n'ayant pas une acuité visuelle suffisante et l'autre n'ayant pu compléter l'examen visuel. Une participante de groupe témoin a été exclue souffrant de glaucome.

Données démographiques. Le groupe de parkinsoniens était composé de cinq femmes et 15 hommes, âgés entre 46 et 78 ans et avaient entre cinq et 23 années de scolarité. Ils avaient tous reçu un diagnostic de la maladie de Parkinson de la part d'un neurologue, diagnostic émis de deux à 15 ans avant le début de l'étude et ne souffraient d'aucun autre trouble neurologique. Ils étaient tous sous médication au moment de l'étude (voir Annexe 1). Le groupe témoin était composé de huit femmes et six hommes, âgés entre 49 et 69 ans et possédaient entre cinq et 21 années de scolarité. Ils étaient tous en bonne santé physique et sans histoire d'un trouble neurologique. Les données démographiques sont rapportées à l'Annexe 1.

2.2 Matériel

Le projet a été approuvé par le Comité d'éthique en recherche (Research Ethic Board) du Centre universitaire de santé McGill et le Comité multifacultaire d'éthique des Sciences de la Santé de l'Université de Montréal (voir l'Annexe 3).

L'acuité visuelle a été mesurée à l'aide de la charte SNELLEN; la mesure de l'indice de réfraction a été prise à l'aide de la meilleure acuité visuelle (MAV). Le champ visuel a été exploré à l'aide d'un périmètre de marque Humphrey (750, white on white) et le tonomètre était de type NCONTRASTE. Le bilan supplémentaire comprenait une évaluation de la stéréoscopie (Randot Stereotest) et de la vision des couleurs (charte Ishara). Enfin, une biomicroscopie, une mesure de l'ophtalmologie directe, de la motilité oculaire et des réflexes pupillaires ont été complétées.

L'évaluation de la sensibilité au contraste a d'abord été réalisée à l'aide d'un instrument clinique, la charte SLOAN Letters (Precision Vision, CAT no 2191). Les tâches psychophysiques ont été effectuées à l'aide d'un ordinateur portable MacIntosh (Powerbook G4, logiciel d'exploitation Mac OS 9.2) relié à un écran d'ordinateur couvrant $49 \text{ dav}^1 \times 66 \text{ dav}$ (834x624 pixels avec une fréquence de résolution de 75Hz),

¹ dav : degré d'angle visuel

calibré pour avoir une luminance de 30 cd/m^2 . Enfin, la luminance moyenne de la salle était de 15 cd/m^2 .

2.3 Tâches psychophysiques

2.3.1 Études pilotes

Plusieurs séances d'expérimentation ont été nécessaires afin de sélectionner les paramètres adéquats des stimuli ainsi que du déroulement. Différents sous-groupes d'étudiants de l'université ont été vus ($n=10$) pour choisir les niveaux de contraste que nous allons utiliser pour calculer les seuils de perception du contraste. Par la suite, pour évaluer la pertinence d'un testing monoculaire ou binoculaire, six autres participants ont réalisé les tâches dans les deux modalités. La vision binoculaire a été adoptée puisqu'en monoculaire, le contraste de 2^e ordre était impossible à percevoir, même au niveau de contraste maximal.

D'autre part, la perception des tons de gris pouvant être altérée avec le vieillissement, le recours à des stimuli rouges a été exploré. Douze autres participants ont complété les tâches en présentation binoculaire, en rouge et en gris. Dans la condition rouge, plus de la moitié des participants n'ont pas obtenu de seuils. Par ailleurs, plusieurs se plaignaient de maux de tête et de devoir déployer une plus grande concentration qu'avec les stimuli gris. Afin de maximiser le confort des participants plus

âgés, sachant que la tâche est d'une durée assez longue et qu'en plus, il a été démontré que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont des limites attentionnelles, nous avons opté pour la condition en tons de gris. Notons que la grande majorité des études psychophysiques emploient des stimuli en tons de gris.

Enfin, suite à la sélection des paramètres de l'étude, neuf personnes, âgées entre 50 et 78 ans ont été testées en suivant le protocole afin d'évaluer la durée de l'ensemble du processus. L'examen de la vue a alors été remanié afin d'être suffisamment complet tout en étant le plus court possible. Par exemple, le périmètre initialement choisit, un Goldman, a été remplacé par un HUMPHREY, appareil automatisé et plus rapide.

2.3.2 Description des stimuli

Les stimuli ont tous été élaborés à l'aide du logiciel VPixx, version 1.88. Pour tester la perception du contraste de 1^{er} et de 2^e ordre, les stimuli étaient des cercles formés par des réseaux de barres avec une FS de 1 cpd, sous-tendant 5 dav et présentés durant 1 seconde au centre de l'écran. Au centre de ceux-ci se trouvait un point de fixation. Ils avaient tous une luminance moyenne de 7 cd/m².

Stimuli de 1^{er} ordre. Les réseaux statiques de 1^{er} ordre (Stat1) étaient définis par un contraste de luminance, Contraste de Michelson, dont la formule est la suivante :

$$\text{Contraste de luminance} = \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}}$$

L_{\max} : luminance maximale du réseau (cd/m²)

L_{\min} : luminance minimale du réseau (cd/m²)

Contraste de luminance : l'amplitude entre L_{\max} et L_{\min}

La variation du contraste de 1^{er} ordre du réseau de barres était modulée par une onde sinusoïdale. Le réseau était superposé à du bruit uniformément distribué, d'une granularité de 1 pixel. Les réseaux étaient présentés soit à l'horizontale soit à la verticale. Cinq niveaux de contraste de luminance ont été utilisés: 0,2% ; 0,4% ; 0,75% ; 1,5% et 3% de contraste (voir la Figure 9a).

Les réseaux dynamiques de 1^{er} ordre (Dyn1) étaient définis exactement de la même façon. Dans cette condition, le réseau était toujours vertical et se déplaçait vers la droite ou vers la gauche à une vitesse de 4Hz. Cinq niveaux de contraste de luminance ont été présentés : 0,1% ; 0,2% ; 0,4% ; 0,75% et 1,5% de contraste (Figure 9b).

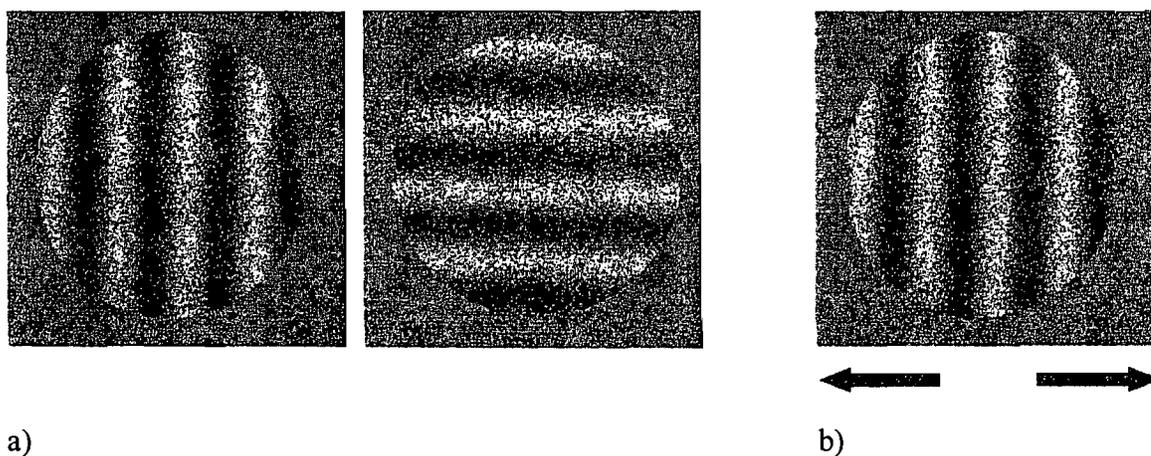


Figure 9. Stimuli de 1^{er} ordre. Le réseau est rendu visible par une variation de la luminance des barres. a) Les deux stimuli employés dans la condition Stat1. Le réseau est immobile. b) Le stimulus employé dans la condition Dyn1. Ce réseau se déplaçait vers la droite ou la gauche à une vitesse de 4 Hz.

Stimuli de 2^e ordre. Les réseaux statiques de 2^e ordre (Stat2) sont définis par un contraste de texture dont la formule est :

$$\text{Contraste de texture} = C_{\max} - C_{\min} / C_{\max} + C_{\min}$$

C_{\max} : contraste maximal, amplitude du bruit;

C_{\min} : contraste minimal, amplitude du réseau;

Contraste de texture : l'amplitude entre C_{\max} et C_{\min}

La variation du contraste de 2^e ordre dans le réseau de barres était modulée par une onde sinusoïdale. Le réseau était visible grâce à la dispersion ou la densité des points. Ce qui est perçu est comparable à une différence de texture entre deux barres

adjacentes du réseau; c'est pourquoi ce type de contraste de 2^e ordre est aussi surnommé contraste de texture (voir Figure 10). Le réseau était multiplié à du bruit uniformément distribué, d'une granularité de 1 pixel. Lorsqu'on varie le contraste de 2^e ordre, c'est l'onde sinusoïdale que l'on module alors que l'amplitude du bruit est toujours stable. Les réseaux étaient présentés soit à l'horizontale soit à la verticale. Cinq niveaux de contraste de texture ont été présentés : 6,7% ; 14,3% ; 33,3% ; 53,8% et 100%.

Les réseaux dynamiques de 2^e ordre (Dyn2) étaient définis exactement de la même façon. Dans cette condition, le réseau était toujours vertical et se déplaçait soit vers la droite ou vers la gauche à une vitesse de 4 Hz. Les cinq niveaux de contraste de texture qui ont été présentés étaient les mêmes que dans la condition Dyn1 (voir la Figure 10b).

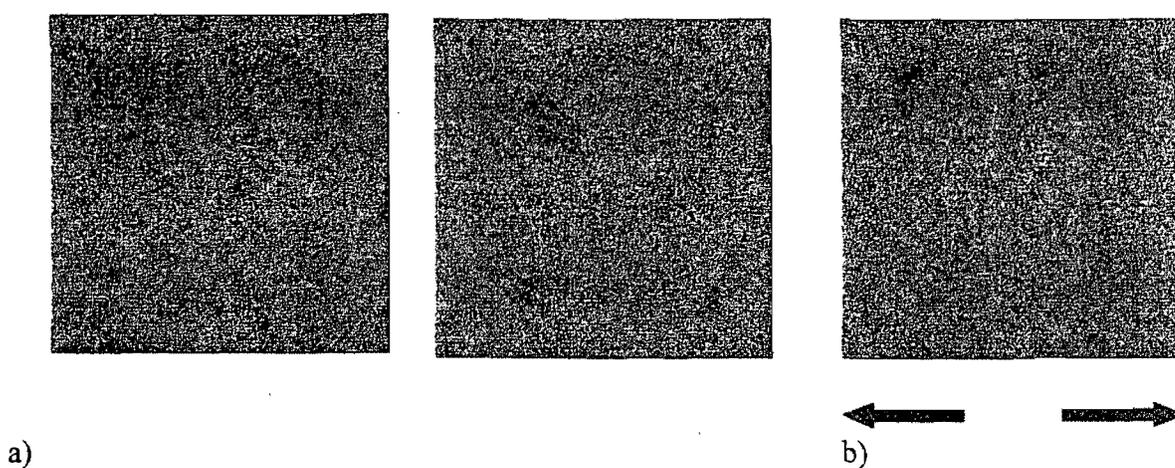


Figure 10. Stimuli de 2^e ordre. Le réseau est rendu visible par une variation de texture. a) Les deux stimuli employés dans la condition Stat2 sont immobiles. b) Le stimulus employé dans la condition Dyn2. Ce réseau se déplaçait vers la droite ou vers la gauche à une vitesse de 4 Hz.

2.3.3 Méthodologie psychophysique pour la perception du contraste

Méthode de présentation. Pour obtenir les seuils de perception du contraste de chacune des quatre conditions, une tâche de choix forcé à 2 alternatives (*2 alternative forced choice –2AFC-*) employant la méthode des stimuli constants a été choisie. Bodis-Wollner (1990a) rapporte que cette méthode induit moins de biais dans la mesure des seuils qu'une méthode où l'on doit détecter s'il y a présence ou non d'un réseau puisque le critère de décision a un moindre rôle à jouer.

Séquence. Un point de fixation noir de 0,3 dav apparaissait d'abord seul au centre de l'écran gris pendant 1 seconde, pour attirer l'attention du participant et annoncer que le réseau apparaîtrait sous peu. Le réseau apparaissait ensuite, superposé au point de fixation, et restait visible pendant 1 seconde. Le réseau disparaissait alors de l'écran où demeurait le point de fixation qui lui, ne s'effaçait que lorsque l'expérimentatrice enregistrerait la réponse du participant dans l'ordinateur. C'est l'expérimentatrice qui enclenchait ensuite l'essai subséquent, lorsque le participant était prêt.

Essais et seuils. Les seuils de perception correspondaient au niveau de contraste minimal où le participant avait un taux de bonnes réponses de 75%. Vingt essais par niveau de contraste, dix pour chaque option de réponse – horizontal/vertical ou droite/gauche-, ont été administrés pour un total de 100 essais par condition.

2.3.4 Méthodologie psychophysique pour les temps de présentation

Le temps de présentation correspond à la durée pendant laquelle le réseau est présenté au participant sur l'écran d'ordinateur.

Méthode de présentation. Pour obtenir les temps de présentation moyens dont'avaient besoin les participants pour percevoir un réseau de haut niveau de contraste, une tâche de choix forcé à 2 alternatives (*2 alternative forced choice –2AFC-*) employant la méthode *adaptive staircase* a été choisie et ce, pour chacune des quatre conditions (Stat1, Stat2, Dyn1, Dyn2). Selon cette méthode, à chaque essai, le logiciel VPixx enregistre le temps de présentation du réseau ainsi que la réponse du participant qui y est associée (correcte/erronée). Si la réponse est erronée, le stimulus suivant sera présenté plus longtemps alors que si la réponse est correcte, le stimulus suivant sera présenté moins longtemps. Le nombre d'essais augmente jusqu'à ce qu'on atteigne un seuil de confiance choisi; dans notre cas, nous avons utilisé un seuil de confiance de 90%. Le nombre maximal de présentations a été fixé à 45 puisque les personnes MP ont une fragilité attentionnelle; la durée de la tâche a donc été limitée afin de maximiser la validité des résultats.

Séquence. La séquence de présentation d'un essai était identique à celle employée lors de la mesure des seuils de contraste. Ici aussi, c'est l'expérimentatrice qui enclenchait les essais les uns après les autres lorsque le participant était prêt. Un seul niveau de

contraste par type de réseau leur a été présenté; ainsi, seul le temps de présentation du stimulus variait d'un essai à l'autre.

2.4 Déroulement

2.4.1. Séances d'expérimentation pour les seuils de contraste

À leur arrivée, chaque participant était accueilli dans la salle d'attente de la Clinique d'optométrie puis accompagné au local d'expérimentation où lui était expliqué l'objectif de l'étude ainsi que le déroulement de la séance. Le formulaire de consentement était lu avec lui et signé, par le participant et l'expérimentatrice. L'optométriste venait ensuite le chercher pour l'examen visuel, d'une durée d'environ 30 minutes. Les participants étaient ensuite reconduits au local d'expérimentation.

L'expérimentatrice complétait alors la prescription de la lentille avec la lunette de la caisse d'essai, que les participants portaient en remplacement de leurs propres verres. En effet, tous les participants portaient des verres correcteurs lors de l'expérimentation. Leur prescription a été ajustée, +1 dioptrie, afin d'éliminer l'accommodation lors de la prise des mesures : les participants étaient à une distance de 1,14 m de l'écran.

La formule d'accommodation nécessaire est la suivante :

$$\text{Accommodation nécessaire} = \frac{1}{\text{Distance de l'objet (m)}}$$

Les participants auraient donc dû accommoder d'environ 1 dioptrie. Cette précaution a aussi été prise puisqu'en vieillissant, la fonction d'accommodation de l'œil tend à diminuer.

La première tâche était l'évaluation clinique de la perception du contraste. Un éclairage de 50 cd/m² illuminait la charte. Le sujet s'asseyait à 1 m d'elle sur une chaise ajustée de façon à ce que ses yeux soient à la hauteur du centre de la charte. Cette tâche était d'une durée approximative de 5 minutes. Ensuite, l'éclairage de la salle était tamisé pour atteindre 15 cd/m². Les participants se positionnaient alors face à l'écran d'ordinateur, à 114 cm. Tel que décrit, l'évaluation psychophysique était constituée de quatre conditions (Stat1, Stat2, Dyn1 et Dyn2). Les participants débutaient aléatoirement par les réseaux statiques ou dynamiques puis complétaient toujours les deux types de contraste (1^{er} ordre, 2^e ordre) consécutivement. Cette décision a été prise puisque comme le type de réponse variait selon que les réseaux étaient immobiles (statiques) ou en mouvement (dynamiques), nous ne voulions pas introduire une difficulté supplémentaire en forçant certains participants à changer de type de réponse à chaque bloc d'essais; en

administrant les deux types de contraste l'un à la suite de l'autre, il n'y avait qu'un changement de consigne. Par ailleurs, le type de contraste administré en premier variait aléatoirement (1^{er} ordre ou 2^e ordre).

Familiarisation. Chacune des conditions commençait par une épreuve de familiarisation. L'objectif était de montrer les stimuli aux participants à l'aide du niveau de contraste le plus élevé afin qu'ils comprennent ce qu'ils allaient devoir faire. Ensuite, un minimum de 10 essais employant quatre niveaux de contraste qui allaient être montrés étaient administrés. Afin de rendre les participants plus à l'aise et qu'aucune confusion n'ait lieu, les participants pouvaient répondre comme bon leur semblait : en français ou en anglais, dire « vertical ou horizontal », « couché ou debout », « à droite ou à gauche », etc. Certains participants parkinsoniens ont préféré faire un geste de la main ou du doigt indiquant l'orientation ou la direction du réseau. Puisqu'il ne s'agissait aucunement d'une épreuve de langage ni de mémoire, et que certains patients se sentaient plus confortables puisqu'il était plus facile pour eux de faire un geste plutôt que d'articuler un mot, toutes ces modalités de réponses étaient acceptées. Une rétroaction (correcte/incorrecte) sur leur réponse leur était donnée. Les participants avaient tout le temps voulu pour émettre leur réponse et ce n'était qu'après l'avoir enregistrée que l'expérimentatrice leur présentait le stimulus suivant. Ils étaient tout de même encouragés à fournir leur réponse aussitôt qu'ils percevaient l'orientation ou la direction du réseau.

Si l'étape de la familiarisation était terminée avec succès, c'est-à-dire que les participants avaient 100% de bonnes réponses au niveau de contraste le plus élevé, l'expérimentation débutait. Certains participants n'ont pas franchi cette étape, c'est-à-dire que même au niveau de contraste le plus élevé, ils étaient incapables de distinguer l'orientation ou la direction du réseau. À ce moment, l'expérimentation de cette condition n'était pas administrée à ce participant. Chaque condition est considérée indépendante l'une de l'autre puisqu'un échec à une des conditions n'implique pas un échec à une autre.

Expérimentation. Chaque condition était constituée d'un bloc de 100 essais qui étaient présentés aléatoirement à l'intérieur du bloc. Si les participants voulaient une pause, ils étaient encouragés à la prendre entre conditions. La séance au complet pouvait durer entre 30 et 60 minutes. Le déroulement était identique à celui de l'épreuve de familiarisation, à l'exception qu'aucune rétroaction n'était donnée par l'expérimentatrice quant à l'exactitude des réponses. Ainsi, lorsque le participant était prêt, l'expérimentatrice faisait apparaître le premier stimulus du bloc, enregistrait sa réponse, puis enclenchait l'essai subséquent en suivant le rythme du participant, et ainsi de suite.

À la fin de la séance, les participants étaient remerciés et une compensation financière leur était donnée. Les participants du groupe témoin recevaient 15,00 \$. Les participants parkinsoniens recevaient 25,00 \$. Les frais de déplacement (stationnement, taxi ou autobus) étaient remboursés pour tous.

2.4.2 Séances d'expérimentation pour les temps de présentation

Le déroulement était très similaire à celui de la mesure des seuils de contraste, à l'exception qu'un examen de la vue n'était pas repris. La prescription était ajustée de la même façon avec la lunette de la caisse d'essai. La salle d'évaluation était dans les mêmes conditions d'éclairage, le participant était assis de la même façon face au même écran d'ordinateur. Nous avons administré les quatre conditions (Stat1, Stat2, Dyn1 et Dyn2), encore là dans un ordre aléatoire et en présentant les deux types de contraste l'un à la suite de l'autre. Nous présentions d'abord les stimuli aux participants lors d'épreuves de familiarisation où nous leur donnions les consignes ainsi qu'une rétroaction sur leurs réponses. Ensuite, les quatre conditions étaient administrées. Les modalités de réponse et d'enregistrement étaient identiques à la première expérience. La durée était d'environ 20 à 30 minutes. À la fin de la séance, les participants du groupe témoin recevaient 15,00 \$ alors que les participants parkinsoniens recevaient 25,00 \$. Les frais de déplacement (stationnement, taxi ou autobus) étaient remboursés pour tous.

2.5 Plan de recherche

Les variables indépendantes principales mesurées sont au nombre de trois. La première est le groupe d'appartenance des participants et possède deux niveaux, parkinsoniens ou témoins. La seconde est la condition de la tâche psychophysique; cette dernière est à mesures répétées et comporte deux niveaux, statique (Stat) et dynamique (Dyn). Enfin, la troisième, toujours à deux niveaux, est la nature des contrastes présentés, 1^{er} ordre (1)

et 2^e ordre (2). Le plan de recherche est donc un plan factoriel mixte 2 x (2 x 2) à deux groupes indépendants. Les variables dépendantes sont le seuil de perception du contraste mesuré pour chacune des conditions, ces mêmes seuils que nous avons mesuré à une seconde reprise pour certains participants ainsi que le temps de présentation moyen.

Chapitre 3.

Résultats

L'exposé des résultats se divise en différentes parties. D'abord, les données relatives à l'examen de la vue seront présentées puis suivront celles relatives aux seuils psychophysiques de la perception du contraste. La distribution des participants qui n'ont pu compléter toutes les conditions sera abordée. Suivront les données relatives à la stabilité des seuils dans le temps ainsi que celles se rapportant au temps de présentation minimal requis. Enfin, les corrélations entre les résultats de l'examen de la vue et les seuils psychophysiques seront exposées. La présentation des résultats se terminera avec l'analyse de l'impact des différents médicaments sur les seuils de perception du contraste.

3.1 Données obtenues lors de l'examen visuel

3.1.1 Description des groupes et des résultats

Afin de s'assurer de l'équivalence des groupes, la différence d'âge et d'années de scolarité a été comparée à l'aide de tests-t à deux groupes indépendants. En dépit de certains écarts de moyenne apparaissant au Tableau 1, les deux groupes ne diffèrent pas en ce qui a trait à leur âge au moment de l'expérimentation, $t(32) = 0,20$, $p > .05$, ni à leur nombre d'années de scolarité, $t(32) = 0,52$, $p > .05$.

Tableau 1
Données descriptives des participants de l'étude

	Parkinsoniens	Témoins	p
Âge à l'expérimentation	61,1 (8,2)	60,6 (6,8)	0,85
Années de scolarité	12,8 (4,8)	13,7 (4,5)	0,61

Par ailleurs, bien qu'à première vue il semble y avoir plus de participants masculins dans le groupe clinique que dans le groupe témoin, l'analyse du Chi Carré de Pearson montre que cette distribution des participants selon leur genre n'est pas significativement différente d'un groupe à l'autre, $\chi^2 (1) = 3,60$, $p > .05$ (voir Tableau 2).

Tableau 2
Distribution des participants selon leur genre
et le groupe auquel ils appartiennent

	Hommes	Femmes	Total
Parkinsoniens	15	5	20
Témoins	6	8	14
Total	21	13	34

L'ensemble des résultats des examens de la vue de chaque participant est rapporté à l'Annexe 2. Tous les participants avaient une acuité visuelle d'au moins 6/12. La mesure

de la pression intraoculaire n'a pu être prise sur sept participants parkinsoniens. Une pression intraoculaire élevée, plus de 25 mmHg, est critique parce qu'à ce niveau, cela peut être indicateur d'une perte de cellules ganglionnaires (glaucome). Toutefois l'ophtalmoscopie directe a montré qu'aucun des participants n'en souffraient. Le groupe de parkinsoniens avait une pression intraoculaire moyenne de l'oeil droit de 14,3 mmHg (2,3 mmHg) et de l'oeil gauche de 14,9 mmHg (2,3 mmHg); le groupe témoin avait une pression intraoculaire moyenne de l'oeil droit de 19,0 mmHg (4,3 mmHg) et de l'oeil gauche de 18,6 mmHg (3,3 mmHg). Le champ visuel central de tous était sans scotome et la biomicroscopie a montré l'absence de cataracte. L'optométriste a aussi vérifié que la musculature et l'alignement des yeux étaient normaux.

3.1.2 Comparaisons des résultats cliniques entre les deux groupes

Nous avons comparé à l'aide de tests-t les résultats de l'examen visuel qui étaient pertinents pour les buts de l'étude et qui s'y prêtaient. Le Tableau 3 rapporte les moyennes et écarts-type de ces valeurs pour les deux groupes.

Tableau 3
 Résultats cliniques de la sensibilité au contraste et de la stéréoscopie
 (moyennes et écarts-types) pour les participants des deux groupes

		Score de sensibilité au contraste (/25)	Mesure de la stéréoscopie (/10)
Parkinsoniens	n	20	17
	M	22,9	7,1
	ÉT	(2,0)	(2,3)
Témoins	n	14	13
	M	23,6	7,5
	ÉT	(1,3)	(2,8)

Des tests-t à deux groupes indépendants ont montré une pression interne moyenne de chaque oeil, droit et gauche, plus élevée pour le groupe témoin que pour le groupe parkinsoniens (Oeil droit: $t(0,05, 25) = 3,4, p < .05$; Oeil gauche: $t(0,05, 25) = 3,4, p < .05$). La mesure clinique de la sensibilité au contraste n'a fait ressortir aucune différence entre les deux groupes ($t(0,05, 32) = 1,2, p > .05$), ni celle de la stéréoscopie, i.e., de la vision tridimensionnelle ($t(0,05, 28) = 0,5, p > .05$).

3.2 Résultats et seuils obtenus lors de la tâche psychophysique

3.2.1 Description des données en condition statique

Tâche statique de 1^{er} ordre (Stat1). La tâche Stat1 (détection de l'orientation d'un réseau -vertical/horizontal- avec un contraste de 1^{er} ordre) a été complétée et réussie par tous les

participants des deux groupes; vingt parkinsoniens l'ont complété ainsi que quatorze témoins (voir le Tableau 4 pour la distribution des participants).

Tableau 4
Nombre de participants de chaque groupe pour lesquels un seuil a pu être calculé

		Statique		Dynamique	
		1er ordre	2e ordre	1er ordre	2e ordre
Participants		n	n	n	n
Parkinson (n=20)	# de seuils obtenus	20	18	19	14
Témoins (n=14)	# de seuils obtenus	14	13	14	12

Dans la Figure 11, les seuils individuels de chaque participants pour les deux tâches statiques (1^{er} ordre et 2^e ordre) sont rapportés. En a) on retrouve les seuils du groupe témoins puis ceux des parkinsoniens en b). Les cercles ouverts représentent la tâche Stat1 et les cercles fermés la tâche Stat2. Pour les deux groupes, les seuils de 1^{er} ordre sont nettement inférieurs à ceux de 2^e ordre; la perception d'un réseau statique à l'aide d'un contraste de 1^{er} ordre semble ainsi être possible en présence d'un contraste moins élevé que pour un contraste de 2^e ordre.

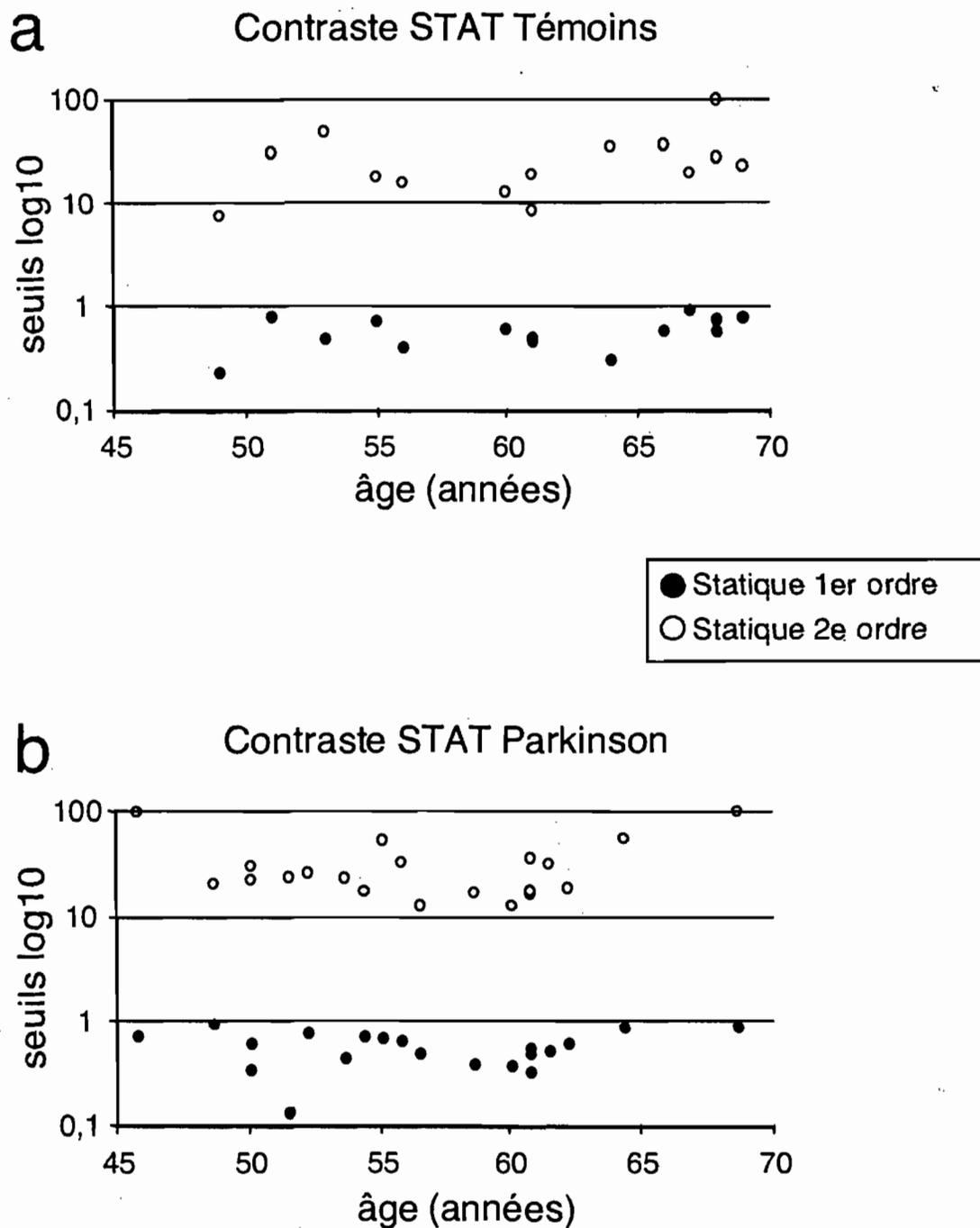


Figure 11. Seuils individuels pour la condition statique. Chaque seuil des participants est représenté par un cercle. En a comme en b, les cercles pleins représentent le contraste statique de 1^{er} ordre alors que les cercles ouverts représentent le contraste statique de 2^e ordre. Les cercles *sur* la ligne (au niveau 100) indiquent que le participant *n'a pas obtenu de seuil* à cette condition.

À la Figure 12, on trouve la courbe moyenne pour chaque groupe pour la tâche Stat1. Les premiers niveaux de contraste sont faibles et à peine perçus; le nombre de bonnes réponses est donc près du niveau du hasard. Plus le contraste augmente, plus le nombre de bonnes réponses augmente, jusqu'à l'obtention de près de 100% de bonnes réponses. Le seuil de perception correspond au niveau de contraste où le participant a 75% de bonnes réponses. Le niveau de contraste moyen pour qu'il y ait perception du réseau statique de 1^{er} ordre, i.e., le seuil de perception, est de 0,7% (é.-t. 0,3%) de contraste pour le groupe de patients parkinsoniens et de 0,6% (é.-t. 0,3%) pour le groupe témoin.

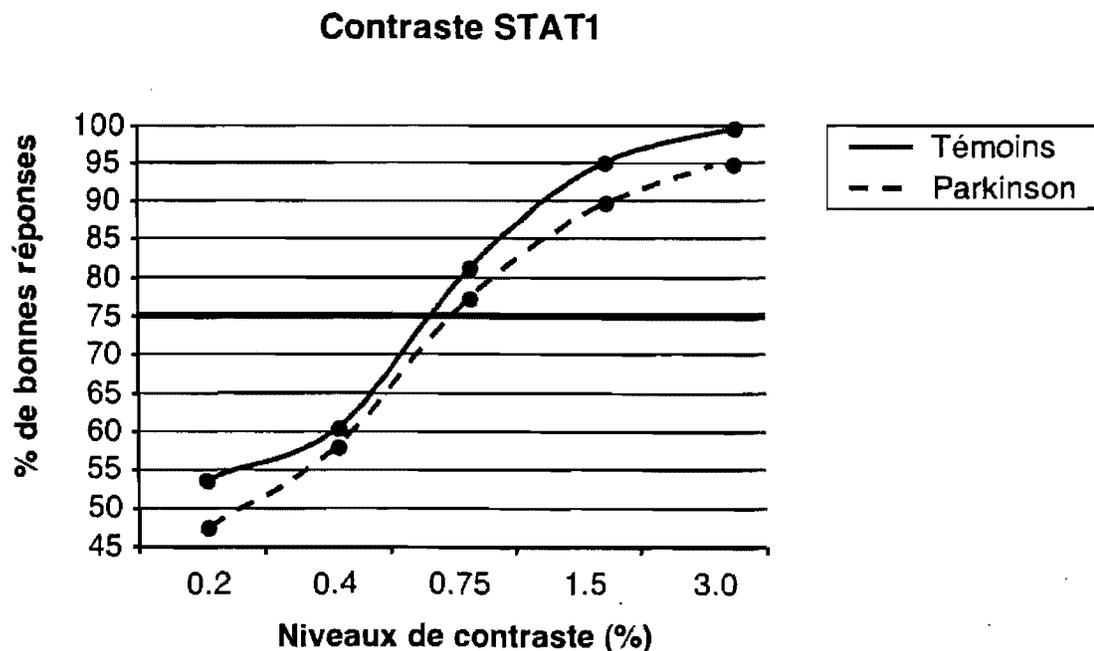


Figure 12. Courbes moyennes de la perception du contraste statique de 1^{er} ordre. Les points représentent le pourcentage moyen de bonnes réponses que les participants ont obtenu pour chacun des niveaux de contraste présenté. La courbe pleine représente les seuils moyens des participants du groupe témoin alors que la courbe pointillée représente les seuils moyens des participants du groupe MP.

Tâche statique de 2^e ordre (Stat2). La tâche Stat2 (détection de l'orientation d'un réseau -vertical/horizontal- avec un contraste de 2^e ordre) n'a pas été administrée à tous les participants parkinsoniens (se référer au Tableau 4). Deux d'entre eux (P9 et P18) ne parvenaient pas à voir le réseau lors de la familiarisation même au niveau de contraste le plus élevé (100%). Dix-huit parkinsoniens ont donc complété la tâche puis l'ont réussi. Dans le groupe témoin, tous les participants ont bien complété la familiarisation; or, lors de la tâche expérimentale, un des participants (T12) n'avait pas de seuil, c'est-à-dire que même au niveau de contraste le plus élevé, il n'obtenait pas 75% de bonnes réponses. Treize témoins ont ainsi complété la tâche avec succès. À la Figure 11, on voit les seuils pour tous les participants. La Figure 13 montre la courbe moyenne pour chaque groupe pour la tâche Stat2. Le niveau de contraste moyen pour qu'il y ait perception de l'orientation du réseau avec un contraste de 2^e ordre est de 26,4% (é.-t. 12,4%) pour le groupe de participants parkinsoniens et de 23,6% (é.-t. 12,3%) pour le groupe témoin.

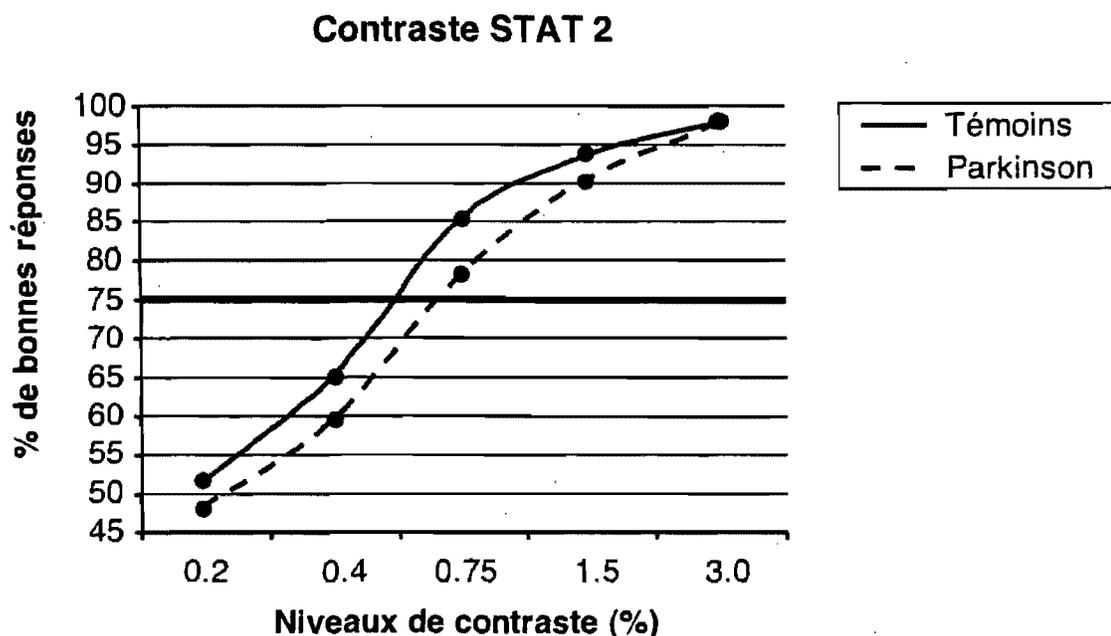


Figure 13. Courbes moyennes de la perception du contraste statique de 2^e ordre. Les points représentent le pourcentage moyen de bonnes réponses que les participants ont obtenu pour chacun des niveaux de contraste présenté. La courbe pleine représente les seuils moyens des participants du groupe témoin alors que la courbe pointillée représente les seuils moyens des participants du groupe MP.

3.2.2 Description des données en condition dynamique

Tâche dynamique de 1^{er} ordre (Dyn1). La tâche Dyn1 (détection de la direction d'un réseau vertical -droite/gauche- avec un contraste de 1^{er} ordre) n'a pu être administrée à un des participants parkinsoniens (P15; voir le Tableau 4) puisqu'il ne percevait pas la direction dans laquelle se déplaçait le réseau vertical, même au niveau de contraste le plus élevé qui lui a été présenté. Les dix-neuf autres participants parkinsoniens ont complété et réussi la tâche, tout comme les quatorze participants du groupe témoin. À la

Figure 14, les seuils individuels de chaque participants pour les deux tâches dynamiques (1^{er} ordre et 2^e ordre) sont représentés. En a) on retrouve les seuils du groupe témoins puis ceux des parkinsoniens en b). Les cercles ouverts représentent la tâche Dyn1 et les cercles fermés la tâche Dyn2. Pour les deux groupes, les seuils de 1^{er} ordre sont clairement inférieurs à ceux de 2^e ordre.

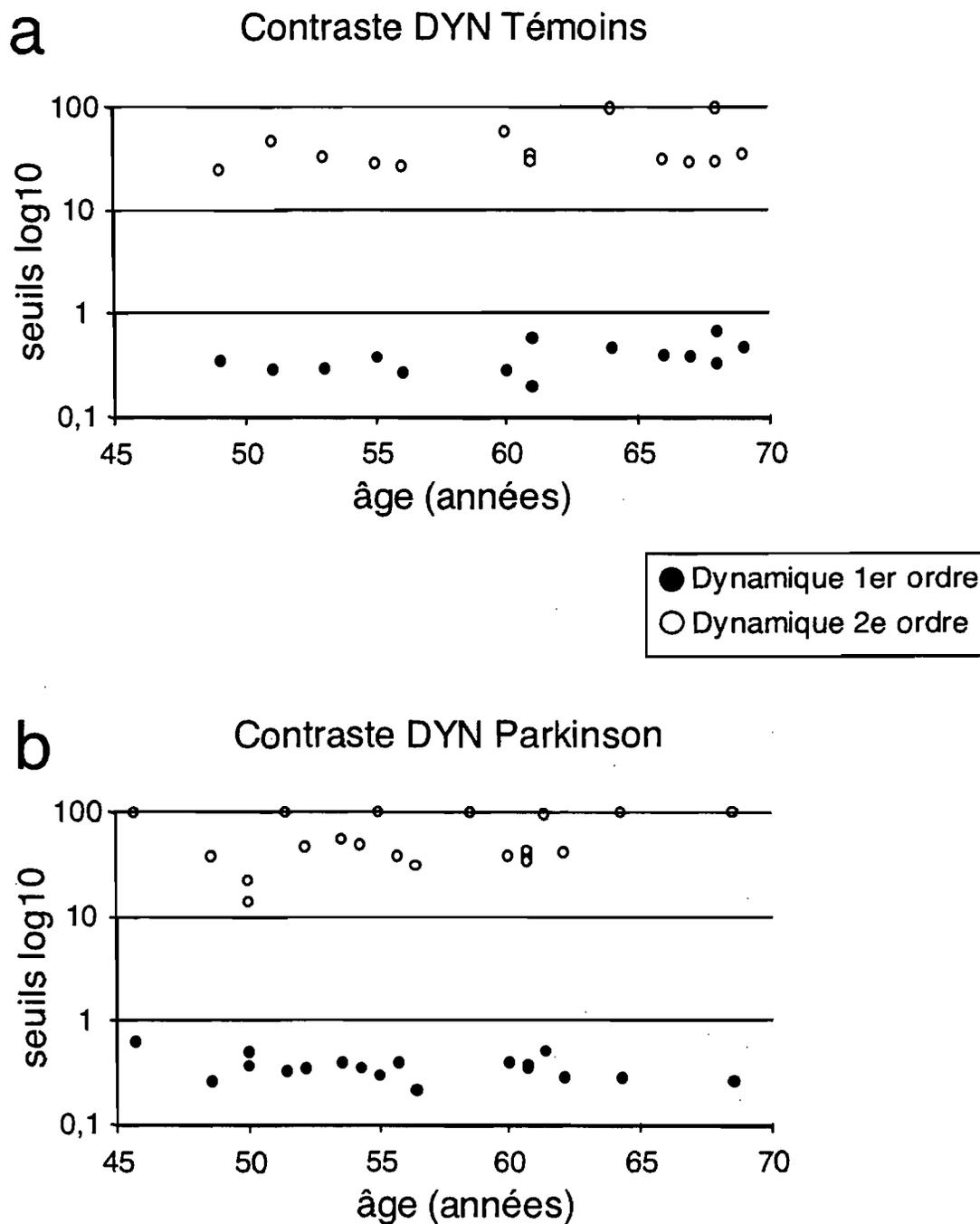


Figure 14. Seuils individuels pour la condition dynamique. Chaque seuil des participants est représenté par un cercle. En a comme en b, les cercles pleins (noirs) représentent le contraste statique de 1er ordre alors que les cercles ouverts (blancs) représentent le contraste statique de 2e ordre. Les cercles *sur* la ligne au niveau 100 indiquent que le participants *n'a pas obtenu de seuil* à cette condition.

La Figure 15 montre les courbes moyennes de chaque groupe. pour la tâche Dyn1. de la même façon qu'avec les tâches statiques, les premiers niveaux de contraste sont faibles et à peine perçus faisant osciller le pourcentage de bonnes réponses autour du niveau du hasard. Le nombre de bonnes réponses augmente jusqu'à l'obtention de près de 100% de réussite. Le seuil de perception correspond ici aussi au niveau de contraste où le participant a 75% de bonnes réponses. Le niveau de contraste moyen pour qu'il y ait perception de la direction du réseau dynamique de 1^{er} ordre, i.e., le seuil de perception, est identique chez les deux groupes; il est de 0,4% (é.t. 0,1%).

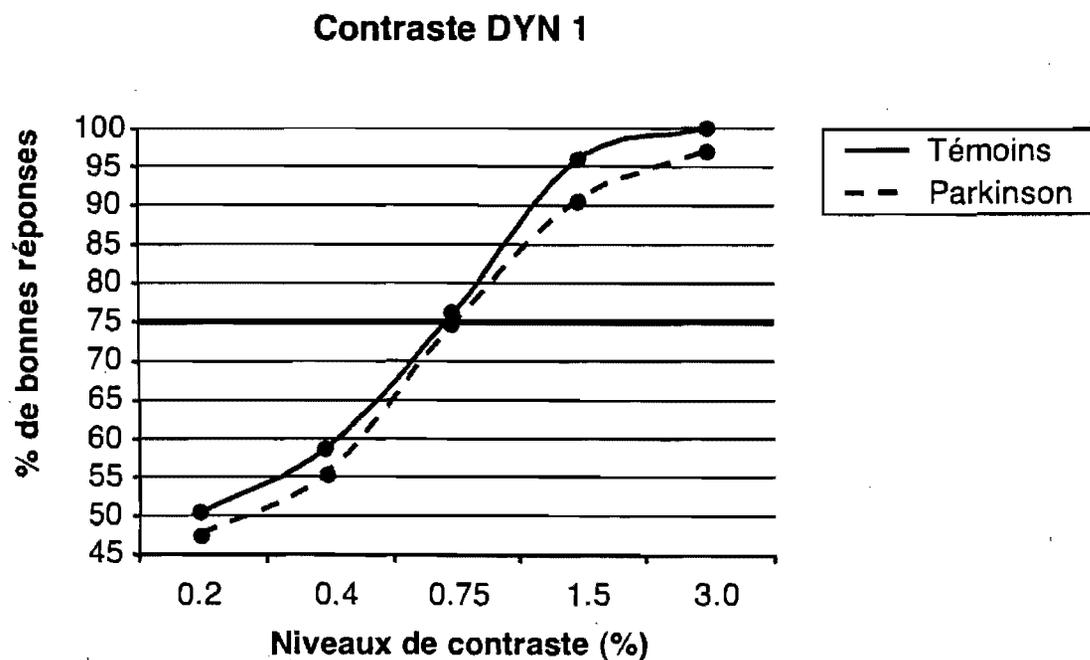


Figure 15. Courbes moyennes de la perception du contraste dynamique de 1^{er} ordre. Les points représentent le pourcentage moyen de bonnes réponses que les participants ont obtenu pour chacun des niveaux de contraste présenté. La courbe pleine représente les seuils moyens des participants du groupe témoin alors que la courbe pointillée représente les seuils moyens des participants du groupe MP.

Tâche dynamique de 2^e ordre (Dyn2). La tâche Dyn2 (détection de la direction d'un réseau vertical -droite/gauche- avec un contraste de 2^e ordre) n'a pu être administrée à tous (se référer au Tableau 4). Trois des participants parkinsoniens ne parvenaient à distinguer la direction du réseau vertical lors de la familiarisation à la tâche (P9, P15, P18). La tâche a donc été administrée au 17 autres participants mais pour trois d'entre eux (P1, P6, P17), aucun seuil n'a pu être calculé. Ainsi, 14 parkinsoniens ont complété et réussi la tâche. Tous les participants du groupe témoin ont complété l'épreuve mais deux d'entre eux n'ont pas obtenu de seuil (T7 et T12). Dans la Figure 14, sont présentés les seuils de chaque participant pour la tâche Dyn2. On retrouve ensuite les courbes moyennes pour chaque groupe à la Figure 16. Le niveau de contraste moyen pour qu'il y ait perception de la direction avec un contraste de 2^e ordre est de 42,3% (é.t. 18,6%) pour les personnes ayant la maladie de Parkinson et de 35,4% (é.-t. 9,5%) pour le groupe témoin.

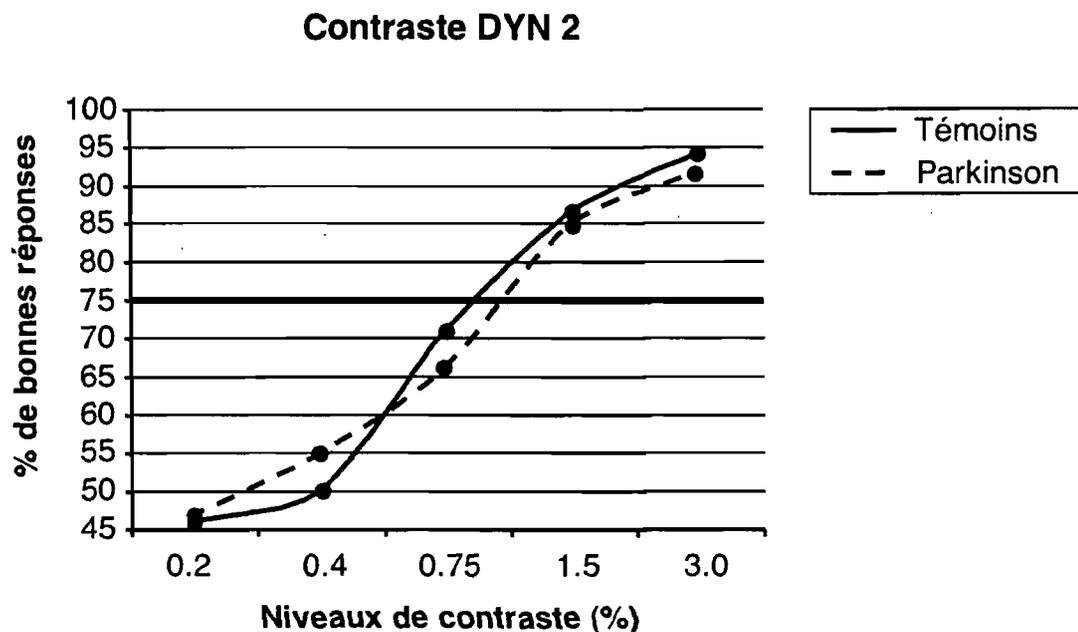


Figure 16. Courbes moyennes de la perception du contraste dynamique de 2^e ordre. Les points représentent le pourcentage moyen de bonnes réponses que les participants ont obtenu pour chacun des niveaux de contraste présenté. La courbe pleine représente les seuils moyens des participants du groupe témoin alors que la courbe pointillée représente les seuils moyens des participants du groupe MP.

3.3 Analyses statistiques des seuils de perception

Tel que rapporté dans la description des données, ce ne sont pas tous les participants qui ont réussis toutes les conditions. Puisque selon le plan expérimental mixte seuls les participants ayant réussis toutes les conditions sont considérés dans l'analyse statistique, une analyse globale sera d'abord présentée, où seuls ces participants sont inclus, puis des analyses locales seront expliquées afin d'évaluer l'impact de la perte de participants sur chacune des conditions. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées suite à une

transformation logarithmique des données brutes. Cependant, les moyennes des niveaux de contraste sont toujours rapportées en valeurs linéaires afin d'offrir une meilleure compréhension et perspective de ce qu'elles représentent.

3.3.1 Analyse globale

Les comparaisons des seuils de perception des quatre conditions des deux groupes de participants ont été effectuées à l'aide d'une ANOVA mixte, GROUPE (2) x FRÉQTEMP (2) x ORDRE (2), à deux groupes indépendants et à mesures répétées sur les deux dernières variables. Les données de 14 participants parkinsoniens et 12 participants témoins sont inclus dans cette analyse. Le Tableau 5 rapporte les moyennes et écarts-types de cette analyse.

Tableau 5
Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste
des stimuli de chaque condition pour chacun des groupes

		Statique		Dynamique	
		1er ordre	2e ordre	1er ordre	2e ordre
Parkinson (n=14)	M (ÉT)	0,7% (0,3%)	23,1% (7,6%)	0,4% (0,1%)	42,3% (18,6%)
Témoins (n=12)	M (ÉT)	0,6% (0,2%)	22,6% (12,3%)	0,4% (0,1%)	35,4% (9,5%)

Premièrement, nous constatons qu'il n'y a aucune interaction significative entre les variables, ni pour la triple interaction, $F(1, 24) = 0,002$, $p > .05$, ni pour les doubles interactions impliquant notre variable d'intérêt, le groupe d'appartenance (GROUPE X FRÉQTEMP : $F(1,24) = 0,001$, $p > .05$ et GROUPE X ORDRE : $F(1,24) = 0,05$, $p > .05$). Cela nous indique que les résultats selon le groupe d'appartenance des participants ne varient pas en fonction des autres variables. Nous pouvons donc regarder l'effet principal de cette variable. Celle-ci ne s'est toutefois pas avérée significative ($F(1,24) = 1,37$, $p > .05$), malgré une tendance à ce que les parkinsoniens aient généralement des moyennes de pourcentage de contraste plus élevées que les participants témoins.

D'autre part, l'interaction FRÉQTEMP X ORDRE est significative ($F(1,24) = 48,32$, $p < .05$). Comme cela a été présenté au premier chapitre, le 2^e ordre requiert un niveau de traitement supérieur au 1^{er} ordre, et de ce fait, il est attendu que le niveau de contraste soit plus élevé pour le percevoir. Ainsi, puisque nous nous attendions à un effet de l'ordre (les seuils du 2^e ordre devraient être plus élevés que ceux du 1^{er} ordre), c'est la fréquence temporelle des réseaux que nous avons décomposée afin de voir si cette variable a eu un effet significatif sur le niveau de contraste (Tableau 6).

Tableau 6
 Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste
 des stimuli de chaque condition

		Statique	Dynamique	p
1er ordre (n=26)	M (ÉT)	0,6% (0,3%)	0,4% (0,1%)	0,000
2e ordre (n=26)	M (ÉT)	22,9% (9,8%)	39,1% (15,3%)	0,000

Avec un contraste de 1^{er} ordre, le niveau de contraste moyen requis pour percevoir la direction d'un réseau dynamique est significativement plus faible que pour déceler l'orientation d'un réseau est statique ($F(1,24) = 26,02, p < .05$). À l'inverse, avec un contraste de 2^e ordre, le niveau de contraste moyen requis pour donner la direction d'un réseau dynamique est significativement plus élevé que pour dire l'orientation d'un réseau statique ($F(1,24) = 26,50, p < .05$).

3.3.2 Analyses locales

Afin de regarder si l'élimination de participants a un impact sur les résultats, des analyses dites locales ont été conduites où ont été considérés séparément les deux niveaux de la variable FRÉQTEMP. Dans la condition dynamique, les participants qui feraient parti de l'analyse locale sont les mêmes que ceux qui étaient inclus dans l'analyse globale (14 parkinsoniens et 12 témoins); aucun des participants n'a été exclu

donc exclu. Il s'avère alors redondant de reprendre une analyse de cette condition, ce qui n'a pas été fait.

Résultats de l'analyse locale de la condition statique

Dix-huit participants parkinsoniens ont obtenu des seuils aux épreuves Stat1 et Stat2 et 13 témoins l'ont fait. Les moyennes sont rapportées au Tableau 7.

Tableau 7
Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste
des stimuli statiques pour chaque groupe

		1er ordre	2e ordre
Parkinson (n=18)	M (ÉT)	0,7% (0,3%)	26,3% (12,4%)
Témoins (n=13)	M (ÉT)	0,6% (0,3%)	23,6% (12,3%)

L'ANOVA GROUPE (2) X FRÉQTEMP (2) n'a pas révélé d'interaction significative ($F(1,29) = 0,204, p > .05$). L'effet de la variable GROUPE n'est pas significatif non plus ($F(1,29) = 0,72, p > .05$), soulignant que les deux groupes de participants ont des seuils de perception du contraste statique similaires. L'effet de l'ORDRE est quant à lui toujours significatif ($F(1,29) 1428, 22, p < .05$), indiquant que les seuils de perception de l'orientation sont plus élevés avec un contraste de 2^e ordre qu'avec un contraste de 1^{er} ordre.

Enfin, les analyses locales ont été complétées par des Tests-t pour chacune des quatre conditions pour contrer l'élimination de participants causée par le choix de la méthode statistique (ANOVA). De cette façon, nous avons tous les participants qui avaient réussi chaque tâche, comme rapporté au Tableau 4. Ces analyses n'ont toutefois pas fait ressortir d'effet de groupe; les quatre tests-t réalisés entre le groupe de parkinsoniens et le groupe témoin se sont tous avérés non significatifs (voir le Tableau 8). Ces analyses locales viennent ainsi appuyer les résultats obtenus lors de l'analyse globale et la perte de participants causée par le plan de recherche ne peut venir expliquer l'absence d'effet significatif entre les deux groupes.

Tableau 8
Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception juste
de chacun des stimulus selon le groupe

		Parkinson	Témoins	p
Stat1	n	20	14	0.55
	M	0,7%	0,6%	
	(ÉT)	(0,3%)	(0,3%)	
Stat2	n	18	13	0.38
	M	26,3%	23,6%	
	(ÉT)	(12,4%)	(12,3%)	
Dyn1	n	19	14	0.96
	M	0,4%	0,4%	
	(ÉT)	(0,1%)	(0,1%)	
Dyn2	n	14	12	0.39
	M	42,3%	35,4%	
	(ÉT)	(18,6%)	(9,5%)	

3.3.3 Sommaire des résultats

D'abord, il n'y a pas d'effet du groupe d'appartenance des participants : les parkinsoniens et les participants témoins obtiennent des seuils similaires, peu importe la condition. En ce qui concerne la nature des stimuli, la nature du contraste (1^{er} ordre/2^e ordre) et la fréquence temporelle (statique/dynamique) interagissent entre elles. Ainsi, avec un contraste de 1^{er} ordre, les participants ont besoin d'un contraste plus faible pour identifier la direction d'un réseau (condition dynamique) que pour identifier l'orientation d'un réseau (condition statique). À l'opposé, avec un contraste de 2^e ordre, le contraste doit être plus élevé pour percevoir la direction dans laquelle se déplace le réseau que pour identifier l'orientation d'un réseau statique.

3.4 Distribution des participants n'ayant pas obtenus de seuils dans les quatre conditions

La distribution des participants qui n'ont pas réussi les quatre conditions a été analysée afin de savoir si la fréquence était la même selon que les participants appartenaient au groupe clinique MP ou au groupe témoin. Le Tableau 9 montre qu'il y a une proportion plus élevée de parkinsoniens qui n'ont pu obtenir quatre seuils. L'analyse des données, à l'aide d'un Chi Carré, indique que 70% des parkinsoniens ont obtenu quatre seuils, alors que les témoins ont été 86% à le faire. Or, cette différence d'attrition entre les deux groupes n'est pas significative ($\chi^2(1) = 1,13, p > .05$).

Tableau 9
Proportion de participants de chaque groupe qui ont obtenu un seuil.

Participants	Statique		Dynamique		Fréquence de participants qui ont 4 seuils n (%)
	1er ordre n (%)	2e ordre n (%)	1er ordre n (%)	2e ordre n (%)	
Parkinson (n=20)	20 (100%)	18 (90%)	19 (95%)	14 (70%)	14 (70%)
Témoins (n=14)	14 (100%)	13 (93%)	14 (100%)	12 (86%)	12 (86%)

3.5 Stabilité des mesures dans le temps

3.5.1 Description des données

Dix participants parkinsoniens ont été évalués une deuxième fois quelques mois après la première rencontre. De ces dix participants, sept ont obtenu quatre seuils bien qu'un de ceux-là n'avait pourtant pas obtenu tous les seuils lors de la première séance de d'évaluation (P1). Les trois participants pour qui un seuil n'a pu être calculé n'ont pas réussi la condition dynamique de 2^e ordre (Dyn2). Un de ceux-ci avait pourtant eu un seuil de perception à la première évaluation. Cinq participants témoins ont été rencontrés une deuxième fois. Parmi ceux-ci, un seul n'a pu avoir les quatre seuils dans les conditions de 2^e ordre, statique et dynamique (Stat2 et Dyn2).

3.5.2 Analyse statistique de la stabilité des seuils de perception dans le temps

Quatre participants témoins et sept participants parkinsoniens sont inclus dans l'ANOVA du plan mixte, à deux groupes indépendants et à mesures répétées sur les trois autres variables : GROUPE (2) x FRÉQTEMP (2) x ORDRE (2) x MOMENT (2); la variable d'intérêt était la stabilité dans le temps (MOMENT). D'abord, l'interaction principale (GROUPE x FRÉQTEMP x ORDRE x MOMENT) n'est pas significative ($F(1,9) = 0,02, p > .05$) et puisque la variable MOMENT n'est impliquée dans aucune interaction significative, l'effet principal a pu être analysé. Or, il n'est pas significatif, $F(1,9) = 0,84, p > .05$. Cela signifie qu'il n'y aurait pas de différence entre les seuils pris lors de la première expérimentation et de la seconde; les participants obtiendraient donc des seuils comparables entre les deux moments de mesure.

Pour s'en assurer, des Tests-t appariés pour chacune des quatre conditions ont premièrement été effectués en fusionnant les deux groupes ensemble, puisqu'il n'y a pas de différence entre les groupes d'appartenance (Tableau 10). Il n'y a toujours pas de différence significative entre les seuils moyens au Temps1 et au Temps2.

Tableau 10
Comparaisons des seuils moyens appariés entre les deux moments de mesure
pour chaque condition

		Temps 1	Temps 2	p
Stat1	n	15	15	
	M	0,66%	0,58%	0.32
	(ÉT)	(0,21%)	(0,13%)	
Stat2	n	14	14	
	M	22,20%	22,16%	0.43
	(ÉT)	(10,67%)	(19,37%)	
Dyn1	n	15	15	
	M	0,39%	0,31%	0.06
	(ÉT)	(0,01%)	(0,16%)	
Dyn2	n	11	11	
	M	35,54%	33,89%	0.79
	(ÉT)	(11,68%)	(15,00%)	

Deuxièmement, les seuils demeurant stables entre les deux moments de mesures, des corrélations entre ceux-ci ont été effectuées entre les seuils des participants au Temps1 et au Temps2. Or, comme le montre les résultats au Tableau 11, aucune des corrélations ne s'avère être significative.

Tableau 11
Corrélations des seuils moyens appariés entre les
deux moments de mesure pour chaque condition

	r	p
Stat1 (n=15)	-0,05	0.87
Stat2 (n=14)	0,37	0.20
Dyn1 (n=15)	-0,05	0.87
Dyn2 (n=11)	0,05	0.87

Ainsi, l'on peut en déduire que, bien que les moyennes des seuils demeurent équivalentes entre les deux moments de mesure, cela ne signifie pas que les participants considérés individuellement ont obtenu des seuils similaires aux deux séances.

3.6 Temps de présentation des stimuli

3.6.1 Description des données

Afin d'obtenir le temps de présentation moyen nécessaire pour que les participants puissent identifier soit l'orientation soit la direction d'un réseau, de 1^{er} et de 2^e ordre, une moyenne de 40 essais (5,5 essais) par condition ont été administrés avec un seuil de confiance moyen de 85% (9,5%).

Six participants parkinsoniens et quatre témoins ont complété cette tâche. Pour chacune des quatre conditions, un temps de présentation a donc été calculé. Ce temps de présentation correspond à la durée pendant laquelle le stimulus apparaît à l'écran afin que le participant puisse dire si le réseau est horizontal ou vertical (condition statique) ou s'il se déplace vers la droite ou la gauche (condition dynamique). Les moyennes sont rapportées au Tableau 12.

Tableau 12
Temps de présentation moyen (ms) pour les deux groupes pour chaque conditions

		Statique		Dynamique	
		1er ordre	2e ordre	1er ordre	2e ordre
Parkinson (n=6)	M (ÉT)	60 (14)	98 (112)	70 (22)	450 (204)
Témoins (n=4)	M (ÉT)	14 (6)	70 (11)	64 (6)	289 (72)

3.6.2 Analyse des résultats

Une transformation logarithmique des temps de présentation a été faite avant les analyses. L'ANOVA GROUPE x (FRÉQTEMP x ORDRE), à deux groupes indépendants et à mesures répétées sur les autres variables, a révélé que la triple interaction est significative ($F(1,8) = 12,76, p < .05$), ce qui indique que les variables interagissent entre elles et qu'aucune conclusion ne peut être tirée comme tel; le 1^{er} ordre et le 2^e ordre ont donc été analysés séparément.

Analyses pour le 1^{er} ordre

D'abord, l'interaction GROUPE x FRÉQTEMP avec les stimuli de 1^{er} ordre s'est avérée significative ($F(1,8) = 10,16, p < .05$). Le groupe d'appartenance demeurant notre variable d'intérêt, le facteur FRÉQTEMP a été fixé et c'est l'effet du GROUPE qui a été analysé. Avec des réseaux statiques de 1^{er} ordre, le facteur GROUPE est significatif ($F(1,8) = 9,80, p < .05$). Par contre, on ne retrouve pas cet effet en présence de réseaux dynamiques ($F(1,8) = 0,06, p > .05$). Les moyennes marginales présentées dans le Tableau 12 montrent que les participants parkinsoniens prennent en moyenne plus de temps que les participants témoins pour détecter correctement l'orientation d'un réseau statique de 1^{er} ordre, mais qu'ils ont besoin d'une durée d'exposition équivalente à ces derniers pour détecter la bonne direction d'un réseau dynamique.

Analyses pour le 2^e ordre

Avec un contraste de 2^e ordre, l'interaction GROUPE x FRÉQTEMP n'est pas significative ($F(1,8) = 0,86, p > .05$). L'analyse s'est donc portée sur les effets principaux des facteurs GROUPE puis FRÉQTEMP. D'abord, que les participants soient des parkinsoniens ou des témoins, cela n'entraîne aucune différence significative quant au temps de présentation moyen qu'ils ont besoin pour répondre correctement aux stimuli de 2^e ordre ($F(1,8) = 0,39, p > .05$). Il n'y a donc pas d'effet de la variable GROUPE (voir le Tableau 13 pour les moyennes marginales).

Tableau 13
Temps de présentation moyen (ms) d'un réseau
de 2^e ordre pour les deux groupes

			p
Parkinson (n=6)	M (ÉT)	274 (241)	0.55
Témoins (n=4)	M (ÉT)	180 (126)	

Par contre, selon que les participants regardent des stimuli de 2^e ordre statiques ou dynamiques, cela a un impact significatif sur leur temps d'inspection moyen ($F(1,8) = 61,69, p < .05$). En effet, comme on peut voir au Tableau 14, pour détecter l'orientation d'un réseau statique correctement, les participants ont besoin de significativement moins de temps que pour détecter la direction d'un réseau dynamique.

Tableau 14
Temps de présentation moyen (ms) d'un réseau
de 2e ordre selon la fréquence temporelle

			p
Statique (n=10)	M (ÉT)	87 (85)	0.00
Dynamique (n=10)	M (ÉT)	385 (179)	

3.6.3 Sommaire des résultats

Pour une perception correcte de l'orientation d'un réseau constitué d'un contraste de 1^{er} ordre, les patients atteints de la MP ont besoin d'un temps de présentation plus long que des personnes non MP. Or, pour distinguer la direction d'un réseau en mouvement, ils n'ont pas besoin de ce délai de traitement supplémentaire. Par ailleurs, avec un contraste de 2^e ordre, les personnes parkinsoniennes peuvent identifier tout aussi rapidement que les personnes du groupe témoin l'orientation d'un réseau statique ainsi que la direction d'un réseau dynamique. Enfin, avec un contraste de 2^e, tous les participants ont besoin d'une durée de présentation plus longue lorsqu'il doivent déterminer la direction d'un réseau dynamique que s'ils doivent déterminer l'orientation d'un réseau statique.

3.7 Résultats obtenus à l'examen de la vue et résultats psychophysiques

3.7.1 Corrélation entre la mesure clinique de la sensibilité au contraste et la tâche psychophysique Stat1

À l'aide de la charte SLOAN Letters, une mesure clinique de la perception du contraste a été prise. Par ailleurs, la tâche Stat1 est aussi une mesure de la sensibilité au contraste statique. Ces deux outils présentent des niveaux variables de contraste de 1^{er} ordre. Avec la charte SLOAN Letters, plus un participant obtient un score élevé (sur un maximum de 25), plus il est sensible. À l'inverse, avec la tâche Stat1, plus le seuil est élevé, moins le participant est sensible. Pour les parkinsoniens, la corrélation entre ces deux mesures, bien qu'elle aille dans la direction attendue, ne s'avère pas significative ($r(20) = -0,21$, $p >.05$); elle ne l'est pas plus pour les participants témoins ($r(14) = 0,06$, $p >.05$).

3.7.2 Corrélation entre la mesure de la stéréoscopie et la tâche psychophysique Stat2

La stéréoscopie est d'une certaine façon une mesure de la vision tridimensionnelle à l'aide d'une épreuve visuelle bidimensionnelle. La vision stéréoscopique se fait grâce à des indices de 2^e ordre; cette mesure a été corrélée avec les seuils de la condition Stat2. Avec le Randot Stereotest, l'on obtient un score (maximum de 10) et plus celui-ci est élevé, meilleure est la vision stéréoscopique du participant. À l'inverse, avec la tâche Stat2, plus le seuil est élevé, moins le participant est sensible. La corrélation entre ces

deux mesures ne s'avère pas significative, ni pour les patients MP ($r(15) = 0,04, p > .05$), ni pour les personnes du groupe témoin ($r(12) = 0,19, p > .05$).

3.8 Impact de la médication sur les seuils psychophysiques chez les participants parkinsoniens

3.8.1 Description des données

Tous les participants parkinsoniens prenaient une médication afin de pallier leurs symptômes. On peut regrouper les participants selon la catégorie à laquelle appartient leur médication (Annexe 2). C'est ce qui a été fait afin de voir si la prise d'un médicament d'une catégorie ou d'une autre pouvait influencer différemment les seuils de perception du contraste. Comme le rapporte le Tableau 15, trois catégories englobent l'ensemble des participants MP : 1) agonistes dopaminergiques –Ago-DA-, 2) L-dopa seule et 3) agonistes dopaminergiques en plus de L-Dopa –Ago-DA & L-Dopa-. Dans l'analyse, seuls ceux qui ont obtenu quatre seuils sont inclus.

Tableau 15
Distribution des participants parkinsoniens selon leur médication

	n total	n qui ont 4 seuils
Ago-DA	4	3
L-Dopa	12	9
Ago-DA & L-Dopa	4	2

3.8.2 Analyses des données

Comparaison des résultats avec le groupe témoin

Les seuils de perception du contraste de ces trois sous-groupes ont été comparés à ceux du groupe témoin. Une ANOVA mixte, GROUPEMED (4) x (FRÉQTEMP (2) x ORDRE (2)), à quatre groupes indépendants et à mesures répétées sur les deux dernières variables a été effectuées.

La triple interaction (GROUPEMED X FRÉQTEMP X ORDRE) n'étant pas significative ($F(3,22) = 0,56, p > .05$), les interactions de second ordre ont été analysées. La variable d'intérêt est le groupe d'appartenance des participants, ici GROUPEMED. Celle-ci n'étant impliquée dans aucune interaction significative (GROUPEMED X FRÉQTEMP : $F(3,22) = 0,55, p > .05$, GROUPEMED X ORDRE : $F(3,22) = 0,18, p > .05$), cela permet de regarder directement s'il existe une différence selon le groupe

auquel appartiennent les participants. L'effet de cette variable n'est pas significatif ($F(3,22) = 2,53, p > .05$).

Comparaisons des résultats entre les trois sous-groupes MP

De façon exploratoire, les analyses ont ensuite été poussées un peu plus loin pour explorer s'il existerait une différence de performance entre les trois sous-groupe de patients MP. Les comparaisons des seuils de perception aux quatre conditions des trois groupes ont été effectuées à l'aide d'une ANOVA mixte, GROUPEMED (3) x (FRÉQTEMP (2) x ORDRE (2)), à trois groupes indépendants et à mesures répétées sur les deux dernières variables.

La triple interaction (GROUPEMED X FRÉQTEMP X ORDRE) n'étant pas significative ($F(2,11) = 0,69, p > .05$), ce sont les interactions de second ordre qui ont été analysées. Encore une fois, la variable d'intérêt est le groupe d'appartenance des participants, ici GROUPEMED. Celle-ci n'étant impliquée dans aucune interaction significative (GROUPEMED X FRÉQTEMP : $F(2,11) = 0,27, p > .05$, GROUPEMED X ORDRE : $F(2,11) = 0,76, p > .05$), cela permet de regarder directement s'il existe une différence selon le groupe auquel appartiennent les personnes MP. L'effet est significatif ($F(2,11) = 5,78, p < .05$) et les moyennes marginales sont présentées dans le Tableau 16.

Tableau 16
 Pourcentage de contraste moyen requis pour la perception
 juste des stimuli pour chacun des groupes MP

	Ago-DA	L-Dopa	Ago-DA & L-Dopa
n	3	9	2
M	22,54%	14,32%	18,04%
(ÉT)	(29,34%)	(15,95%)	(21,94%)

\uparrow $\xrightarrow{*}$ \uparrow $\xrightarrow{n.s.}$ \uparrow
 \uparrow $\xrightarrow{n.s.}$ \uparrow

Ce résultat suggère que les parkinsoniens prenant uniquement de la L-Dopa ont besoin d'un niveau de contraste plus faible que ceux prenant des agonistes DAergiques pour effectuer les tâches psychophysiques. D'autre part, les comparaisons de moyennes post-hoc ont montré qu'aucune autre des comparaisons de moyenne n'est significative (L-Dopa/Ago-DA&L-Dopa, $p = 0.13$, Ago-DA/Ago-DA&L-Dopa, $p = 0.92$). Ainsi, le groupe prenant une combinaison des deux types de médicament ne se distingue pas de ceux qui n'en prennent qu'un type.

Chapitre 4.

Discussion

4.1 Synthèse des résultats en fonction des objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette thèse était de décrire, chez des individus atteints de la maladie de Parkinson, les seuils de détection de l'orientation et de la direction de stimuli de premier et de deuxième ordre. La perception du contraste de 1^{er} et de 2^e ordre chez des personnes atteintes de la MP a été directement comparée à la performance d'un groupe témoin apparié à l'aide de réseaux sinusoïdaux définis par des variations de luminance (contraste de 1^{er} ordre) ou de texture (contraste de 2^e ordre).

D'abord, nos hypothèses stipulaient que les patients MP auraient des seuils de sensibilité au contraste, statique et dynamique, de 1^{er} et de 2^e ordre, plus élevés que les personnes non atteintes du groupe témoin. Nous émettions aussi l'hypothèse que l'élévation des seuils serait plus importante pour les stimuli de 2^e ordre que pour les stimuli de 1^{er} ordre parce que la perception du 2^e ordre nécessite un traitement supplémentaire et plus complexe que la perception du 1^{er} ordre. Comme nous le mentionnions, Habak et Faubert (2000) ont montré une augmentation des seuils visuels avec l'âge plus importante pour les stimuli de 2^e ordre que pour les stimuli de 1^{er} ordre. Bien que nos deux groupes soient comparables à ce niveau, l'atteinte de certaines structures nécessaires au traitement visuel chez les parkinsoniens devrait davantage nuire au traitement de 2^e ordre vu la plus grande complexité de ces stimuli.

À l'aide des divers stimuli qui tablent sur des processus de traitement distincts, que ce soit pour le 1^{er} ordre comparativement au 2^e ordre ou pour les réseaux statiques comparativement aux réseaux dynamiques, nous voulions utiliser les différences observées entre les patients MP et les participants témoins pour bâtir, ultimement, des outils diagnostiques qui permettraient d'identifier le plus tôt possible les personnes souffrant de Parkinson.

Nos résultats démontrent toutefois que la sensibilité au contraste (SC) n'est pas atteinte chez nos participants MP. En effet, la comparaison des seuils de perception du contraste entre le groupe témoin et le groupe de parkinsoniens n'a pas fait ressortir de baisse de performance chez ces derniers. On constate que les Parkinsoniens ont généralement obtenu des seuils de détection du contraste équivalents à ceux des participants du groupe témoin.

D'une part, en comparant les performances des deux groupes selon la nature du contraste, les seuils sont similaires tant avec les stimuli de 1^{er} que de 2^e ordre. Une légère tendance se dessine dans la condition statique, avec les Parkinsoniens obtenant des seuils légèrement plus élevés, mais cette tendance n'est pas significative, même lorsque l'on analyse les données à l'aide de tests statistiques moins conservateurs. En condition dynamique, le même profil de résultats est observé : les Parkinsoniens ont des seuils comparables à ceux des participants du groupe contrôle. Ainsi, aucune différence entre les deux groupes n'est ressortie quant aux seuils de perception du contraste entre le 1^{er} et

le 2^e ordre en condition statique et dynamique. Les conclusions sont sensiblement les mêmes si l'on compare les seuils selon les conditions : que ce soit en présence de stimuli de 1^{er} ou de 2^e ordre, les Parkinsoniens n'ont pas des seuils de perception de détection de l'orientation (statique) ou de la direction (dynamique) différents des participants du groupe témoin.

Une autre façon de regarder ces résultats est d'observer les seuils individuels à chacune des quatre tâches chez les Parkinsoniens et de comparer leur performance au groupe témoin. Habak et Faubert (2000) ont démontré chez des personnes âgées en santé la présence de seuils de perception des réseaux de 2^e ordre plus élevés que les seuils de perception des réseaux de 1^{er} ordre. Aussi, les participants perçoivent plus facilement les réseaux dynamiques que les réseaux statiques lorsqu'on leur présente un contraste de 1^{er} ordre. En contrepartie, avec un contraste de 2^e ordre, ce sont les réseaux statiques qui sont plus facilement perçus, comparativement aux réseaux dynamiques. Nous avons trouvé un profil de réponse identique à ces données et hautement significatif chez les participants témoins et Parkinsoniens, ce qui atteste de la validité de l'approche et des stimuli utilisés.

Depuis les premiers travaux de Bodis-Wollner dans les années '70, la majorité des études ciblant la perception du contraste et réalisées avec des personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont rapporté que cette population présente une atteinte de la sensibilité au contraste entraînant une hausse de leur seuil de perception. Nos résultats

indiquent que des individus Parkinsoniens sous traitement dopaminergique visant à contrôler leurs symptômes moteurs présentent une performance visuelle remarquablement similaire à celle de sujets en santé, et ce, lors de tâches complexes de discrimination du contraste évaluées à l'aide de méthodes psychophysiques.

En résumé, nous démontrons donc pour la première fois chez des individus Parkinsoniens:

- 1) Des différences intra-individuelles importantes de la performance discriminative de contrastes statiques et dynamiques de 1^{er} et 2^e ordre;
- 2) Des seuils de discrimination de contrastes statiques et dynamiques de 1^{er} et 2^e ordre identiques au groupe témoin;

4.2 Considérations méthodologiques relatives aux caractéristiques oculaires des patients

Bien que le patron de réponse des patients MP soit similaire à celui de sujets en santé, les différences individuelles des contrastes statiques et dynamiques de 1^{er} et 2^e ordre pourraient être expliquées en partie par des différences au niveau de la santé oculaire des patients MP (nous observons les mêmes différences chez le groupe témoin, en accord avec des résultats antérieurs (Habak et Faubert, 2000)). En effet, dès les débuts de la

maladie et avant même qu'ils ne soient sous médication, les personnes atteintes de la MP souffrent d'un plus grand nombre de symptômes oculaires que des gens non parkinsoniens du même âge : irritation de la surface de l'œil, réduction du larmoiement, blépharospasme et réduction de la fréquence de clignement des yeux (Biousse et al., 2004). Ils se plaignent aussi plus fréquemment de problèmes visuels et de difficultés à lire malgré une acuité visuelle normale (Hutton et Morris, 2001). Les patients MP testés dans la présente étude présentent une acuité visuelle comparable aux sujets du groupe contrôle. Qui plus est, toutes les mesures prises lors de l'examen de la vue (acuité visuelle, champ visuel, tonométrie, stéréoscopie, vision des couleurs, biomicroscopie et mesure de l'ophtalmologie directe, de la motilité oculaire et des réflexes pupillaires) sont équivalentes entre les deux groupes, à l'exception de la pression intraoculaire (tonométrie), laquelle est plus élevée chez les participants MP.

Une haute pression intraoculaire peut indiquer le développement de glaucome et altérer significativement la perception visuelle. Si nos participants en avaient souffert, cela aurait pu altérer leurs réponses. Cette hypothèse apparaît toutefois peu probable puisque l'évaluation systématique du « fond d'œil » a permis d'éliminer cette possibilité. De plus, la médication anti-parkinsonienne n'est pas associée à une augmentation de la pression intraoculaire. Par ailleurs, certains médicaments comme les anti-hypertenseurs peuvent entraîner des anomalies de la pression intraoculaire. Toutefois, des participants des deux groupes de sujets prenaient ce type de médicaments. Ainsi, nous pouvons affirmer que les deux groupes de participants présentent une santé oculaire globale

adéquate et similaire et ces variables ne semblent pas avoir contaminé les données psychophysiques recueillies.

4.3 Considérations relatives à la médication des patients MP

Plusieurs études ont rapporté une diminution des problèmes visuels observés chez les personnes MP lorsqu'elles sont sous l'effet de la Lévodopa (L-Dopa) (voir Rodnitzky, 1998 pour une revue). Par exemple, les délais observés lors d'enregistrements de PÉV disparaissent après l'administration de L-Dopa (Bodis-Wollner et Yahr, 1978) et la SC pour différentes fréquences spatiales (Hutton et al., 1993; Bulens et al., 1987) est améliorée suite à l'administration de cette molécule. Il est donc important de prendre en considération le fait que les participants MP de notre étude étaient tous sous médication DAergique au moment de l'expérimentation, entraînant une possible réduction des seuils de détection du contraste; si un déficit perceptuel est présent chez certains patients, peut-être que celui-ci est « corrigé » grâce au traitement pharmacologique. La L-Dopa hausse principalement la sensibilité au contraste de la plupart des patients MP lorsque les réseaux présentés sont de fréquences spatiales intermédiaires, là où un pic de sensibilité est habituellement observé dans la courbe de sensibilité (Bodis-Wollner, 1990a). Ainsi, la médication n'a pas le même effet selon les fréquences spatiales employées; certains patients démontrant même une sensibilité plus élevée sans médication lorsque les réseaux sont de faibles fréquences spatiales. Cet effet « bienfaiteur » de la L-Dopa est

également observé sur le plan clinique. Par exemple, l'administration de L-Dopa pallie certains problèmes visuels de personnes atteintes de neuropathie optique ischémique antérieure (Johnson et al., 2000). Cependant, avec des tâches de plus haut niveau, certains ne rapportent pas l'effet rehaussant de la L-Dopa. Par exemple, même sous médication, les patients parkinsoniens performant moins bien que des sujets appariés aux Matrices de Raven (Abe et al., 2003). D'autre part, des patients MP sous L-Dopa reconnaissent aussi bien, mais non mieux, certaines émotions faciales qu'un groupe MP apparié non-médiqué (Sprengelmeyer et al., 2003).

Différentes molécules, différents effets?

Presque toute la littérature traitant des impacts d'une médication DAergique sur les fonctions visuelles chez des personnes atteintes de la MP ne traite que de la L-Dopa. Or, bien que cette molécule soit la plus prescrite, elle n'est pas la seule; les agonistes DAergiques (Ago-DA), les inhibiteurs MAO-B et les inhibiteurs COMT sont aussi employés pour soulager les symptômes de cette maladie.

Dans le groupe de patients MP qui ont participé à notre étude, certains ne prenaient que de la L-Dopa, d'autre des Ago-DA et un troisième sous-groupe combinait les deux médicaments. Les comparaisons des seuils de perception du contraste entre ces trois sous-groupes ont d'abord montré que les patients qui prennent un Ago-DA ont des seuils plus élevés que les patients qui prennent de la L-Dopa tandis que la performance

des participants prenant les deux médicaments se situe entre celle des deux autres groupes.

Bien que préliminaires et provenant d'un échantillon très restreint, nos données démontrant l'effet différentiel de médicaments dopaminergiques ayant un mécanisme d'action différent (précurseur *vs* agoniste) sur la perception visuelle complexe sont inédites et suggèrent quelques explications possibles. En premier lieu, on peut penser que les caractéristiques des patients sous l'un ou l'autre des traitements pharmacologiques diffèrent de façon significative. Vu sous cet angle, ce n'est pas le médicament lui-même qui modifie la performance visuelle mais bien certaines propriétés individuelles des patients. Par exemple, les agonistes dopaminergiques sont habituellement administrés dans le cadre d'une monothérapie dans les phases précoces de la maladie de manière à retarder l'utilisation de la L-Dopa (Clarke et Guttman, 2002), ce qui pourrait suggérer des différences d'âge entre les groupes. Toutefois, les participants des groupes L-Dopa et Ago-DA étaient équivalents au niveau de l'âge, de la scolarité, de la durée de la maladie, ainsi qu'au niveau des performances visuelles de base (acuité, couleur, stéréoscopie, etc.).

Une interprétation alternative voudrait que l'effet différentiel observé dans notre étude soit dû au médicament lui-même. Il a été démontré que certaines fonctions visuelles de base sont améliorées dans les quelques heures suivant l'administration d'une dose unique d'agoniste DAergique chez des patients MP. Par exemple, la perception du

contraste statique de 1^{er} niveau est améliorée de façon significative suite à l'absorption du médicament et ce pour des fréquences spatiales basses, moyennes et hautes (Büttner et al., 2000). Toutefois, il est mentionné que l'effet visuel de l'agoniste DA est moindre que celui observé suite à l'administration de L-dopa, bien que la comparaison directe entre les deux médicaments n'ait pas été effectuée (Büttner et al., 2000). Nos données cadrent bien avec cette suggestion puisque la performance visuelle de patients traités avec le L-dopa s'est avérée meilleure que celle de patients recevant un agoniste DA. Un tel effet différentiel a d'ailleurs été rapporté lors de tâches de mémoire de travail visuelle comparant directement la performance de patients MP prenant l'un ou l'autre de ces médicaments. Toujours en accord avec nos données, Costa et al. (2003) rapportent un effet *néгатif* de l'apomorphine (Ago-DA) sur les temps de réaction à une tâche visuo-spatiale et visuo-objet tandis que la performance aux mêmes tâches est *améliorée* suite à l'administration de L-Dopa (bien que les deux médicaments produisent une amélioration comparable des symptômes moteurs).

Quelle pourrait être l'explication d'un tel phénomène au niveau de la perception visuelle telle que décrite dans cette thèse? Ici encore, au moins deux alternatives sont possibles. En premier lieu, un effet non spécifique des Ago-DA pourrait provoquer une diminution significative des ressources attentionnelles, expliquant ainsi les déficits visuels par un ralentissement cognitif général. Ruzicka et al. (1999) rapportent, suite à l'administration d'une dose unique d'apomorphine, une augmentation de la latence des potentiels évoqués auditifs ainsi qu'une diminution de leurs composantes N2-P3,

reflétant un ralentissement des processus cognitifs au niveau de la vitesse de traitement de l'information. On rapporte aussi une baisse de performance au *Benton Visual Retention Test* suite à l'absorption d'une dose unique d'apomorphine chez des patients MP (Ruzicka et al., 1994). Ainsi, selon cette hypothèse, les patients MP sous traitement Ago-DA sont victimes d'un ralentissement de certaines fonctions cognitives, lequel se traduit par un déficit perceptuel général au niveau de la sensibilité au contraste.

Une deuxième alternative serait que l'effet différentiel sur la performance soit lié à certaines spécificités des mécanismes d'action des deux médicaments sur les récepteurs dopaminergiques. Par exemple, la L-dopa agit à la fois au niveau pré- et post-synaptique, et ce, sur les récepteurs D₁ et D₂, tandis que l'effet des Ago-DA agit davantage sur les processus post-synaptiques. Bien qu'une étude approfondie des mécanismes cellulaires pouvant expliquer les interactions médicaments/vision dépasse largement le cadre de ce travail, il est intéressant de supposer une influence complexe des mécanismes synaptiques dopaminergiques sur la perception visuelle de haut niveau.

4.4 Analyse critique des études antérieures et mise en contexte des présentes données

Néanmoins, à plusieurs égards l'hypothèse d'une explication purement pharmacologique aux résultats négatifs de cette thèse obtenus lors de tâches de sensibilité au contraste dans notre population MP est insatisfaisante. En effet, une revue exhaustive des études antérieures ayant testé spécifiquement la performance de participants MP à des tâches de

sensibilité au contraste (SC) de 1^{er} ordre laisse entrevoir une série de facteurs pouvant expliquer nos résultats (Tableau 17). En comptant la première étude publiée sur le sujet par Kupersmith et collaborateurs en 1982, nous recensons 14 études originales présentant des données primaires traitant de la SC chez des participants MP. Nous comptons également : 4 études utilisant un paradigme « ON-OFF », où les mêmes participants sont testés à la fois avec et sans médication, 1 étude où un suivi longitudinal est effectué pour déterminer la progression des courbes de SC et enfin, 1 étude où l'influence de l'heure de la journée sur la SC est évaluée. Ainsi, au total, nous recensons 20 études traitant de la SC et de la maladie de Parkinson. L'analyse approfondie de ces études laisse entrevoir une grande variabilité quant aux paramètres utilisés (fréquence spatiale, luminance, durée de présentation, etc.), aux types de réponses devant être fournies par les participants, au nombre de participants et au degré de sévérité de leur maladie, ainsi qu'aux méthodes statistiques utilisées.

À la lumière de cette grande variabilité observée au niveau des études traitant du sujet, ainsi que de l'existence de plusieurs lacunes méthodologiques dans ces dernières, il importe de bien cibler quels facteurs pourraient expliquer l'absence de résultats positifs dans la présente thèse. Ainsi, nous tenterons ici de mettre en relief les aspects méthodologiques et conceptuels similaires et différents existant entre les études précitées (Tableau 17) et nos résultats, dans le but d'éclairer le lecteur sur les causes possibles pouvant expliquer le décalage avec la littérature antérieure et de favoriser le développement de paradigmes expérimentaux plus robustes.

Tableau 17
Résultats d'études antérieures

<i>Sensibilité au contraste</i>													
Étude	N	Âge	Med	Sévérité	Stimuli	FS	Lum	Stat/Dyn	Vitesse	Durée	Statistiques	Résultats	Sévérité
Kupersmith et al. 1982	30	62	Oui	I-V (Hoen & Yahr)	Tablettes papier	0.2, 0.4, 0.8 1.6, 3.2, 6.4	N/D	S		Illimitée	Tests-t	Seuils plus élevés	Non
Skrandies & Gottlob 1986	18	62.3	Oui	9.1 (Webster)	Réseaux verticaux Limites ascendantes	0.46, 0.64, 1.45 2.11, 4.78, 9.56 14.85	0.7 cd/m ²	S		N/D	Wilcoxon	SC réduite à toutes les fréquences	N/D
Bulens et al. 1985	39	65	Oui (pas DA)	I-V (Hoen & Yahr)	Réseaux verticaux (Von Békésy)	0.1-25.6	5 cd/m ²	S		Illimitée	2 E-T	25/39: courbes SC anormales	Non
Bodis-Wollner et al. 1987	10	62.4	Oui	II-III (Hoen & Yahr)	Réseaux verticaux Stimuli constants	1.2, 2.4, 4.8, 9.6 14.4, 19.2	10 cd/m ²	S		N/D	2 E-T	Tous: SC réduite à 4.8 cpd Plupart: SS réduite à FS de plus de 4.8 cpd	N/D
	11	62.4	Oui	II-III (Hoen & Yahr)	Réseaux verticaux Stimuli constants	0.5, 1, 2, 4, 6, 8	100 cd/m ²	D	1, 8 Hz	N/D	2 E-T		N/D
Regan & Maxner 1987	10	62.5	Oui	N/D	Réseaux verticaux/hor Tourner malette	2	18 cd/m ²	D	8 Hz	Illimitée	2.5 E-T	6/10: SC réduite (8Hz)	N/D
Bulens et al. 1988	21	66	Oui	I-III (Hoen & Yahr)	Réseaux verticaux/hor (Von Békésy)	0.1-25.6	5 cd/m ²	S		Illimitée	2 E-T	6/21: normal 15/21: SC réduite dans un oeil/orientation	Non
Mestre et al. 1990	8	61.25	Non (OFF)	II-III (Hoen & Yahr)	Réseaux verticaux (Von Békésy)	0.25, 1, 4	1 cd/m ²	S		Illimitée	ANOVA	Pas de différence	N/D
					Réseaux verticaux (Von Békésy)	0.25, 1, 4	1 cd/m ²	D	1, 3, 9 Hz	Illimitée	ANOVA	Pas de différence	N/D

Tableau 17 (suite)
Résultats d'études antérieures

Sensibilité au contraste

Étude	N	Âge	Med	Sévérité	Stimuli	FS	Lum	Stat/Dyn	Vitesse	Durée	Statistiques	Résultats	Sévérité
Hutton et al. 1991	41	69.5	Oui	I-IV (Hoen & Yahr)	Réseaux horizontaux 2AFC palliers	0.4, 1, 2, 4 6, 9, 12	82 cd/m ²	D	4 Hz	Illimitée	ANOVA	Contrôles - I: différents de II-III II-III: différents de IV	Oui
Harris et al. 1992	7	58.6	Oui	5-19 (Parkes)	Réseaux verticaux (Von Békésy)	0.1-16	125 cd/m ²	S		Illimitée	ANOVA	Pas de différence	Non
					Réseaux verticaux (Von Békésy)	0.1-16	125 cd/m ²	D	8 Hz	Illimitée	ANOVA	Pas de différence	Non
Tebartz van Elst et al. 1997	27	63.3	Oui (6 non)	I-IV (Hoen & Yahr)	Réseaux horizontaux Psychophysique	4		S		200 ms	ANOVA	Seuils plus élevés Supra-seuil: pas de diggérance	Oui
Pieri et al. 2000	21	69.9	Oui	2.59 (Hoen & Yahr)	Test Pelli-Robson Tableaux Vis-tech	1.5, 3, 6, 12, 18		S		Illimitée	Wilcoxon	SC réduite à 12 & 18 cpd	Non
Langheinrich et al. 2000	30	58.4	Oui (5 non)	9.6 (Webster)	Réseaux horizontaux Psychophysique	4	40 cd/m ²	D	6.5 Hz	200 ms	ANOVA	Pas de différence	Oui
Uc et al. 2005	76	67	Oui	2.2 (Hoen & Yahr)	Test Pelli-Robson			S		Illimitée	Wilcoxon	SC réduite	Non
Silva et al. 2005	30	60	Oui (10 non)	1.9 (Hoen & Yahr)	Réseaux verticaux Psychophysique	0.25	61.7 cd/m ²	S		400 ms	Mann-Whitney	Seuil élevé en périphérie et central	Oui
Chevrier, 2008	19	61	Oui	N/D	Réseaux verticaux/hor Psychophysique	1	7 cd/m ²	S		1000 ms	ANOVA	Pas de différence	N/D
					Réseaux verticaux/hor Psychophysique	1	7 cd/m ²	D	4 Hz	1000 ms	ANOVA	Pas de différence	N/D

Tableau 17 (suite)
Résultats d'études antérieures

Sensibilité au contraste ("ON-OFF")

Étude	N	Âge	Med	Sévérité	Stimuli	FS	Luminance	Stat/Dyn	Vitesse	Durée	Statistiques	Résultats	Sévérité
Bulens et al. 1987	10	66	1) Naïfs 2) 3-15 mois après levodopa	N/D	Réseaux verticaux (Von Békésy)	0.1-25.6	5 cd/m ²	S		Illimitée	2 E-T	Avant: 9 patients SC réduite Après: 5 patients SC réduite Après: perte limitée hautes fréquences	N/D
Hutton et al. 1993	15	71.8	Naïfs 2) 2-5 semaines après levodopa	I-III (Hoen & Yahr)	Réseaux horizontaux 2AFC palliers	0.4, 1, 2, 4 6, 9, 12	82 cd/m ²	D	4 Hz	Illimitée	ANOVA	Avant: SC réduite à 0.4, 1, 2 cpd After: SC améliorée à 0.4, 1, 2 cpd Après: pas de différence	N/D
Mestre et al. 1996	13	68.2	1) OFF 12 heures 2) 1 heure après levodopa	I-III (Hoen & Yahr)	Réseaux verticaux (Von Békésy)	0.25, 1, 4, 8	1 cd/m ²	S		Illimitée	ANOVA	Avant: pas de différence Après: SC réduite à 0.25 cpd Après: SC améliorée à 4, 8 cpd	N/D
					Réseaux verticaux (Von Békésy)	0.25, 1, 4, 8	1 cd/m ²	D	2, 4, 8 Hz	Illimitée	ANOVA	Avant: pas de différence Après: SC améliorée à 8 cpd	
Giaschi et al. 1997	1	47	1) OFF 12 heures 2) 1 heure après levodopa	N/D	Réseaux Stimuli constant	3.5	20 cd/m ²	S		1000 ms	"Limites normales"	Avant: SC dans "limites normales"	N/D*
					Réseaux Stimuli constant	3.5	20 cd/m ²	D	8 Hz	1000 ms	"Limites normales"	Avant: SC pas dans "limites normales" Après: SC dans "limites normales"	N/D

Sensibilité au contraste (progression)

Étude	N	Âge	Médication	Sévérité	Stimuli	FS	Luminance	Stat/Dyn	Vitesse	Durée	Statistiques	Résultats	Sévérité
Diederich et al. 2002	28		Oui	N/D	Test Pelli-Robson test Tableaux Vis-tech	1.5, 3, 6, 12, 18	N/D	S		Illimitée	Wilcoxon	SC diminuée après 19.8 mois	Oui

Sensibilité au contraste (moment de la journée)

Étude	N	Âge	Médication	Sévérité	Stimuli	FS	Luminance	Stat/Dyn	Vitesse	Durée	Statistiques	Résultats	Sévérité
Struck et al. 1990	23	64	Oui (2 non)	I-III (Hoen & Yahr)	Tableaux Vis-tech	1.5, 3, 6, 12, 18	N/D	S		Illimitée	Wilcoxon	SC réduite à toutes FS sauf 1.5 SC réduite à tous les temps sauf 8:30AM	N/D

4.4.1 Médication

En premier lieu, il importe ici de mentionner que plusieurs études, à l'instar de la présente thèse, rapportent des données de SC chez des patients sous médication dopaminergique. En effet, 9 des 14 études originales rapportent des données obtenues alors que tous les participants étaient sous traitement dopaminergique. De plus, dans 3 autres études, une majorité de participants était sous traitement dopaminergique (Tebartz van Elst et al., 1997: 21/27; Langheinrich et al., 2000: 25/30; Silva et al., 2005: 20/30) tandis que dans une autre, tous les participants étaient sous médication autre que dopaminergique (Bulens et al., 1986). Finalement, une seule étude, celle de Mestre et collaborateurs (1990), présente des données alors que les participants étaient en période « OFF ». À première vue, ces données semblent invalider la thèse voulant qu'un traitement dopaminergique puisse enrayer, ou du moins diminuer, les déficits de traitement du contraste observés chez les patients MP. En effet, la plupart de ces études rapportent un déficit de SC chez des patients stabilisés à l'aide d'un traitement pharmacologique.

Il a toutefois clairement été démontré que l'utilisation de L-Dopa peut réduire de façon significative, voire abolir, les déficits de SC chez des patients MP tel que nous l'avons précédemment exposé. Bulens et al. (1986) et Hutton et al. (1993) ont tous deux évalué une première fois la SC chez des patients MP naïfs à toute forme de médication, puis une seconde fois, 3 à 15 mois (Bulens et al., 1986) ou 2 à 5 semaines (Hutton et al.,

1993) après l'instigation d'un traitement dopaminergique. Tous deux rapportent une réduction de la SC avant la médication suivie d'une amélioration significative des habiletés de discrimination du contraste de 1^{er} ordre. Hutton et al. (1993) rapporte même une performance similaire à celle de sujets contrôles après traitement (Hutton et al., 1993), tandis que Bulens et al. (1986) notent une réduction draconienne des déficits post-médication, se limitant alors aux hautes fréquences. Dans la même veine, des 2 études ayant privilégié une véritable approche « ON-OFF » (sevrage de patients médicamenteux) dans l'analyse des effets de la dopamine sur la SC, l'une rapporte une performance dans les limites normales dans la période « ON » (Giaschi et al., 1997) tandis que l'autre note une amélioration de la sensibilité chez des participants qui ne démontraient pas à prime abord de déficit en période « OFF » (Mestre et al., 1996). Finalement, il est à noter que dans la seule étude ayant testé uniquement des patients en phase « OFF », Mestre et al. (1990) ne rapportent *aucune* différence entre les participants MP et les sujets contrôles.

Lorsque prises dans leur ensemble, ces données démontrent la difficulté à déterminer le réel effet de la dopamine sur les performances visuelles de participants MP. Les études de type « ON-OFF » suggèrent que le traitement pharmacologique favorise la transmission dopaminergique au niveau rétinien, voire cortical, un résultat qui trouve écho dans les données électrophysiologiques, où une normalisation des délais anormaux observés dans les potentiels évoqués visuels est associée à un traitement dopaminergique chez certains patients (p. ex. Bodis-Wollner & Yahr, 1978). Ainsi, les

données comportementales découlant de ce type d'études suggèrent que « la perte de SC est réversible dans une proportion considérable de patients avec MP » (Bulens et al., 1987) et que « la sensibilité au contraste peut être ramenée à des niveaux presque normaux avec un traitement à la Levodopa » (Hutton et al., 1993). Ces conclusions semblent, en surface à tout le moins, en accord avec les résultats de cette thèse, où des patients MP sous traitement dopaminergique ne présentent aucun déficit au niveau de la SC. Il n'en demeure pas moins que la majorité des études n'utilisant pas un paradigme « ON-OFF » trouvent un déficit de SC malgré un traitement dopaminergique. Pourrait-il y avoir une différence fondamentale entre les études « ON-OFF » et les études traditionnelles où les participations sont sous médication stable? Tant au niveau de l'âge des participants, de la sévérité des déficits et des paramètres employés, aucune différence apparente ne semble ressortir (Tableau 17). Toutefois, nous verrons par la suite que plusieurs facteurs, incluant des lacunes méthodologiques quant au type de réponse devant être fournie par les participants, pourraient expliquer en partie les différences entre les études. En résumé, à la lumière des données existantes, nous proposons que l'hypothèse dopaminergique ne peut être que partiellement retenue dans l'explication de nos résultats négatifs.

4.4.2 Traitement statistique

Plusieurs études antérieures présentaient d'importantes lacunes quant au traitement statistique des données, ne permettant que difficilement une comparaison directe avec nos

résultats. Spécifiquement, sur les 20 études recensées, 6 ne présentent aucun traitement statistique. En effet, 5 de ces études ont utilisé un critère de normalité variant de 2 à 2,5 écarts-types (Kupersmith et al., 1982; Bulens et al., 1986,1987,1988; Bodis-Wollner et al., 1987; Regan & Maxner, 1987) tandis qu'une autre ne fait mention que de « limites normales » (Giaschi et al., 1997). Il est aussi important de noter que des 13 autres études, 6 ont utilisé des méthodes statistiques non paramétriques (Wilcoxon) tandis qu'une autre étude ne présente que des *tests-t* sans avoir préalablement effectué une analyse de variance (Kupersmith et al., 1982). Ainsi, seulement 7 des études recensées ont utilisé des méthodes statistiques paramétriques comparables à celles présentées dans cette thèse pour comparer la performance de participants MP à celle de sujets normaux. Ainsi, les importantes différences méthodologiques entre les études recensées quant au traitement statistique des données ne permettent la comparaison directe de nos résultats qu'avec un nombre limité de travaux antérieurs. Il devient donc impératif de déterminer lesquelles de ces études offrent une base de comparaison valable de manière à cibler correctement les facteurs pouvant expliquer l'absence de résultats positifs dans la présente thèse.

4.4.3 Méthode d'évaluation

Un des facteurs les plus importants dans la détermination de la capacité de patients MP à percevoir le contraste, de 1^{er} et/ou de 2^e ordre, est la manière utilisée pour l'évaluer. En effet, il a été proposé que les déficits perceptuels associés à la MP pourraient être

expliqués, du moins en partie, par des phénomènes de type « top-down », où des altérations dans le fonctionnement de haut niveau (de type frontal) pourraient avoir un impact majeur sur la perception (Crucian & Okun, 2003; Geldmacher, 2003). Ainsi, on peut supposer que la performance de patients MP soit tributaire en partie des conditions dans lesquelles la SC est testée où, tel que proposé par Flowers & Robertson (1995), « le système perceptuel en soi est intact mais son traitement est perturbé par une dysfonction des systèmes d'attention sélective et de contrôle comportemental de haut niveau ». Sans adopter une position si radicale, il demeure important de vérifier de quelle manière la SC a été évaluée dans les études antérieures de manière à déterminer les similitudes et dissimilarités avec la présente thèse.

Le Tableau 17 démontre que plusieurs études antérieures ont préconisé une approche où le participant lui-même détermine son seuil de perception du contraste de premier ordre. Par exemple, une version modifiée de la technique de Von Békésy a été fréquemment utilisée pour déterminer le contraste. Dans cette technique, le patient modifie lui-même le niveau de contraste présenté sur un écran à l'aide de touches de clavier ou d'une « roulette ». Dans une variante de cette méthode, le contraste du réseau présenté à l'écran débute à zéro (écran gris uniforme) et augmente jusqu'à détection (lorsque le patient appuie sur une touche). On peut facilement imaginer que de telles méthodes d'évaluation de la SC requièrent des ressources cognitives de type « top-down » additionnelles comparativement aux méthodes psychophysiques éprouvées utilisées dans cette thèse. En effet, dans une telle approche, la tâche du patient et l'objet

de l'étude (à savoir la perception du contraste) est la même tandis que dans la tâche utilisée dans cette thèse (et dans les études utilisant une approche psychophysique), la tâche et la variable à l'étude sont dissociées: le participant doit détecter l'orientation d'un réseau ou la direction de son mouvement, sans devoir se référer au contraste en tant que tel. Il est important de noter que des 20 études recensées, 7 ont utilisé une telle approche, où les facteurs cognitifs et attentionnels peuvent biaiser les résultats (Bulens et al., 1986, 1987, 1988; Regan & Maxner, 1987; Mestre et al., 1990, 1996; Harris et al., 1992).

Une autre approche utilisée par plusieurs auteurs est l'utilisation de tableaux imprimés présentés aux participants, lesquels doivent identifier des lettres ou des réseaux sinusoïdaux variant quant au niveau de contraste et à la FS. Deux de ces tests ont été utilisés dans certaines études portant sur la SC de patients MP: le test *Pelli-Robson* et les *Tableaux Vistech*. Le test Pelli-Robson mesure la SC via la présentation d'un tableau comprenant des lettres ayant un contraste variable. Les patients doivent identifier les lettres, en commençant par celle avec le plus haut contraste, jusqu'à ce qu'ils soient incapables d'identifier deux ou trois lettres d'une même série, ce qui détermine le seuil. Pour ce qui est des Tableaux Vistech, on présente au participant des réseaux sinusoïdaux circulaires imprimés sur des cartons et variant en contraste. Chaque rangée évalue une FS spécifique. Le participant doit indiquer le contraste le moins élevé qu'il peut percevoir, ce qui détermine le seuil. Des 20 études recensées, 5 ont préconisé cette approche dans l'évaluation de la SC chez des patients MP (Kupersmith et al., 1982;

Struck et al., 1990; Pieri et al., 2000; Diedrich et al., 2002; Uc et al., 2005). Il est évident qu'une telle approche permet difficilement de contrôler l'expérimentation de façon adéquate. Une panoplie de facteurs, tels un biais de l'expérimentateur, des temps de présentation inégaux, la non-uniformité des stimuli, etc., peuvent avoir un effet significatif sur les résultats. Ainsi, on se doit d'émettre de sérieuses réserves quant aux conclusions tirées d'études utilisant cette approche.

Les autres études recensées ont utilisé des méthodes plus appropriées pour l'évaluation objective de la SC: méthode des limites ascendantes (Skrandies & Gottlob, 1986); méthode des stimuli constants (Bodis-Wollner et al., 1987; Giaschi et al., 1997); méthode à palliers et à choix forcé à 2 alternatives (Hutton et al., 1991, 1993). Finalement, deux études ont utilisé des méthodes psychophysiques robustes pour établir la SC: *algorithme adaptatif de recherche* (Best-PEST; Tebarz van Elst et al., 1997; Langheinrich et al., 2000) et *stratégie adaptative logarithmique* (Silva et al., 2005).

En somme, nous voyons ici que la variabilité dans les résultats antérieurs ainsi que les différences observées avec les données obtenues dans la présente thèse peuvent s'expliquer en partie par de le large éventail de méthodes d'évaluation de la SC utilisées et l'incertitude méthodologique liée à plusieurs de ces dernières.

4.4.4 Durée de présentation des stimuli

En lien avec les questionnements soulevés dans la section précédente, il importe maintenant de s'interroger sur les caractéristiques des stimuli utilisés pour évaluer la SC et l'impact qu'elles peuvent avoir sur la SC. Plus particulièrement, le temps de présentation des stimuli est un facteur qui doit être regardé attentivement. Les travaux de Johnson et al. (2004) ont attiré notre attention sur cet aspect. Ces auteurs avancent que les seuils plus élevés de perception du contraste observés chez les Parkinsoniens pourraient être expliqués non seulement par une atteinte de la sensibilité au contraste mais aussi par un délai de traitement de l'information visuelle qui serait plus long que celui dans la population normale. Ainsi, ce ne serait pas tant la perception du contraste qui serait déficitaire mais plutôt le besoin que les stimuli leurs soient présentés plus longtemps pour effectuer une même tâche correctement.

Toujours selon ces auteurs, le *temps d'inspection visuel* correspond à l'habileté à identifier les propriétés physiques d'un stimulus à l'intérieur d'une certaine limite de temps. Un temps d'inspection élevé correspond à un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information. Johnson et al. (2004) ont noté qu'un groupe de Parkinsoniens, avec et sans médication, nécessitait un temps d'inspection plus long pour identifier divers stimuli visuels, et ce afin d'atteindre le même seuil de réussite qu'un groupe témoin. Shipley et al. (2002) en viennent à la même conclusion : les personnes

MP ont une atteinte du traitement de l'information lors d'une épreuve de discrimination temporelle.

Encore une fois, nous remarquons qu'il existe dans la littérature une grande variabilité quant à la durée de présentation des réseaux sinusoïdaux présentés aux participants. Une première approche préconisée par certains auteurs est d'attribuer au participant lui-même le contrôle de la durée de présentation. Comme nous l'avons vu dans la section précédente, les approches utilisant une détermination du seuil de contraste contrôlée par le participant (Bulens et al., 1986, 1987, 1988; Regan & Maxner, 1987; Mestre et al., 1990, 1996; Harris et al., 1992) ne permettent pas de déterminer avec précision la durée de présentation des stimuli visuels. Il en va de même pour les études utilisant le test *Pelli-Robson* et les *Tableaux Vistech* (Kupersmith et al., 1982; Struch et al., 1990; Pieri et al., 2000; Diedrich et al., 2002; Uc et al., 2005). Ainsi, il est très difficile d'établir à quel point la durée de présentation peut avoir eu un effet sur les données obtenues, outre pour mentionner que par définition, ce facteur n'était pas contrôlé dans ces études, puisque l'on peut affirmer que dans la plupart des cas, la durée était illimitée et donc variable d'un participant à l'autre (jusqu'à ce que le participant détermine le contraste ou qu'il puisse identifier une cible). Il est aussi important de noter que dans l'étude de Bodis-Wollner et al. (1987), utilisant la méthode des stimuli constants, le contraste était modifié de façon automatique, mais aucune information n'est disponible quant à la durée de chacun des « palliers ». Dans le cas de Hutton et al. (1991, 1993), qui ont utilisé une méthode à palliers deux alternatives et à choix forcé, la

présentation de chaque réseau sinusoïdal était illimitée (jusqu'à ce que le participant indique sa réponse).

Ici encore, nous voyons que le facteur *temps de présentation* n'a pas toujours été contrôlé de façon adéquate dans plusieurs études antérieures. En effet, un temps de présentation illimité ou déterminé par le participant laisse entrevoir la possibilité d'un impact de facteurs cognitifs ou attentionnels sur la réponse. Au total, quatre études ont utilisé des temps de présentation courts et constants dans la présentation de réseaux sinusoïdaux. Tebarz van Elst et al. (1997) et Langerich et al. (2000) ont tous deux présenté leurs stimuli pendant 200ms, tandis que le temps de présentation dans l'étude de Silva et collaborateurs (2005) était de 400 ms. Pour sa part, Giaschi et al. (1997) font état d'un temps de présentation de 1000 ms. Il est fort intéressant de noter que de ces 4 études ayant utilisé un temps de présentation contrôlé, ainsi qu'une approche psychophysique efficace, 2 rapportent une absence de déficits dans la perception du contraste de 1^{er} ordre chez des patients MP (Giaschi et al., 1997; Langheinrich et al., 2000). Les deux autres études rapportent une augmentation significative des seuils de perception du contraste chez des patients MP en présentation périphérique et centrale tandis qu'aucune différence n'est observé entre le groupe MP et les participants contrôles lorsque les stimuli sont supra-seuil (Tebartz van Elst et al., 1998; Silva et al., 2005).

On peut émettre l'hypothèse que le temps de présentation relativement élevé utilisé dans la présente thèse (1000ms) pour les stimuli de 1^{er} et 2^e ordre est un des facteurs ayant contribué à l'absence de déficits au niveau de la SC chez les patients MP. En effet, les études antérieures ayant favorisé une approche psychophysique ont utilisé des temps de présentation significativement plus courts (Tebartz van Elst et al., 1997: 200 ms; Langheinrich et al., 2000: 200 ms; Silva et al., 2005: 400 ms). Dans le cas présent, la durée des stimuli était en grande partie justifiée par le fait que la tâche de 2^e ordre est beaucoup plus difficile que celle de 1^{er} ordre, ce qui requiert une présentation plus longue des stimuli afin d'obtenir des réponses stables de la part des participants. Or, comme nos résultats au niveau des temps d'inspection le démontrent, les participants MP ont besoin de plus de temps pour percevoir adéquatement le contraste. Bien que cet effet ait été significatif uniquement pour les stimuli statiques de 1^{er} ordre, le faible nombre de sujets ayant complété cette tâche pourrait expliquer l'absence de résultats avec les autres types de stimuli. De plus, on remarque aussi une très grande variabilité inter-sujets dans le temps d'inspection nécessaire à la perception du contraste. À cet effet, nous suggérons que les patients MP ont besoin de plus de temps pour parvenir à une perception juste du contraste en raison d'un ralentissement cognitif général et possiblement de déficits visuels de base. Donc, si l'on compare nos résultats à ceux de Tebartz van Elst et al. (1997) et Silva et al. (2005), lesquels ont trouvé une diminution significative de la SC chez les participants MP, il est possible que nos temps de présentation élevés soient un des facteurs expliquant la performance normale du groupe expérimentale. Or, nos résultats sont comparables à ceux de Langheinrich et al (2000)

qui n'ont obtenu aucune atteinte de la SC chez les patients MP. Il apparaît tout de même impératif de vérifier cette hypothèse de façon systématique avec un échantillon important.

4.4.5 Fréquence spatiale et luminance

Deux facteurs importants dans l'évaluation de la SC au niveau des caractéristiques des stimuli sont la fréquence spatiale et la luminance. Au niveau des fréquences spatiales, la grande majorité des études rapporte des données issues de stimuli ayant des FS similaires à celle utilisée dans la présente thèse (1cpd). En effet, 14 des 20 études recensées incluaient au moins la FS de 1cpd, tandis que les autres études ont utilisé des FS allant de 0.24 à 4 cpd. Quant à la luminance, on observe une grande variabilité entre les différentes études, allant de 0.7 cd/m^2 (Skrandies & Gottlob, 1986) à 125 cd/m^2 (Harris et al., 1992; Tableau 17). Toutefois, il a été démontré que les seuils de perception du contraste demeurent constants à travers un grand échantillon de luminances (p.ex. Peli et al., 1996), ce qui suggère que l'interaction entre ces deux facteurs ne peut expliquer le patron de résultats présenté dans cette thèse. Il importe toutefois de mentionner ici que Mestre et collaborateurs (1996) suggèrent que leurs résultats contradictoires (absence de déficits au niveau de la SC chez leurs participants MP) sont en partie expliqués par des différences de luminance. En effet, on rapporte que plusieurs études ont utilisé des luminances très élevées comparativement à celle utilisée par Mestre et al. (1 cd/m^2). Ces derniers proposent qu'une forte luminance correspond à

un haut niveau de dopamine endogène dans le système visuel des participants contrôles. Dans de telles conditions, un déficit général dans la SC pourrait être prévisible chez des patients MP présentant des carences dopaminergiques. Bien que cette hypothèse soit spéculative, l'examen des études recensées démontre effectivement que la grande majorité des luminances utilisées dépassaient celle utilisée dans la présente thèse (7 cd/m²). On peut donc penser que la luminance des stimuli est une autre piste de réponse pouvant expliquer le patron de réponses trouvé dans cette thèse, et suggère l'importance de mener des études où ce facteur sera varié systématiquement pour en comprendre l'effet sur la SC de patients MP.

4.4.6 Caractéristiques des participants

Une autre avenue devant être explorée pour expliquer nos résultats repose dans l'analyse de certaines caractéristiques des participants pouvant avoir eu un effet sur les courbes de SC. En premier lieu, il est pertinent de vérifier si l'âge des participants étudiés dans la présente thèse correspond aux études antérieures. L'examen des études recensées (Tableau 17) ne permet pas de retenir ce facteur comme explication plausible des résultats. En effet, la moyenne d'âge des participants des 20 études recensées varie de 58 à 72 ans (moyenne: 64 ans), tandis que la moyenne d'âge de nos participants était de 61 ans (de 46 à 78 ans).

Un autre aspect qui pourrait s'avérer important dans l'interprétation des résultats est le degré de sévérité de la MP ou le stade d'évolution de la maladie. Malheureusement, ce type d'information n'était pas disponible lors de la collecte des données. Bien que nous sachions que nos participants MP étaient tous sous médication, peut-être, et même probablement, que certains en étaient aux premiers stades (donc probablement moins atteints sur le plan visuel) alors que d'autres étaient à un niveau plus avancé de la maladie. Il importe donc de s'attarder à la possibilité que la sévérité de la maladie puisse effectivement moduler la perception du contraste chez des individus MP. À cet effet, l'examen de la littérature existante peut être informatif à plusieurs égards. La majorité des études antérieures présentent des informations quant au stade de la maladie (17/20), le plus souvent en utilisant la classification de Hoen et Yahr (1967). De ces 17 études, 11 ont spécifiquement étudié le lien entre le stade d'évolution de la maladie et le déficit dans la perception du contraste. Encore une fois ici, les résultats sont plutôt difficiles à interpréter. Plus de la moitié des études ne rapporte pas de lien entre le stade d'évolution de la maladie et la perception du contraste (6/11; Kupersmith et al., 1982; Bulens et al., 1986, 1988; Harris et al., 1992; Pieri et al., 2000; Uc et al., 2005). Toutefois, 5 études rapportent que plus les patients MP sont à un stade avancé de la maladie, moins bonne est la perception du contraste (Hutton et al., 1991; Tebartz van Elst et al., 1997; Langheinrich et al., 2000; Silva et al., 2005; Diederich et al., 2002).

Il importe ici de noter que tel que mentionné précédemment, 3 des 4 études les plus solides au niveau méthodologique semblent démontrer un lien entre la sévérité de la

maladie et la perception du contraste (Tebartz van Elst et al., 1997; Langheinrich et al., 2000; Silva et al., 2005). Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que le degré de réduction dopaminergique, particulièrement au niveau rétinien, est un des nombreux facteurs influençant directement la réponse visuelle de patients MP. En l'absence de données informatives quant à l'état des patients évalués dans la présente thèse, nous ne pouvons que suggérer qu'une des pistes explicatives de nos résultats se trouve dans le fait que nos patients aient été dans leur ensemble à un stade précoce du développement de la maladie, ce qui aurait eu comme effet de réduire significativement la probabilité de détecter un déficit au niveau de la SC. Cette hypothèse pourrait être expliquée par un biais de sélection des participants. Les individus MP ayant participé à la présente étude ne faisaient pas partis d'un échantillon consécutif. Les participants étant plutôt recrutés de façon informelle (annonces publiques, rencontres après évaluation neuropsychologique ou lors d'un rendez-vous avec leur neurologue, etc.), on peut supposer que ceux qui ont accepté de participer à l'étude étaient à un stade de la maladie moins avancé, leur permettant de se déplacer plus facilement, d'avoir la motivation nécessaire, etc. Évidemment, cette interprétation est purement spéculative et, en l'absence de données biographiques, ne peut être vue comme définitive.

4.4.7 Attrition et nombre de participants

Nous pourrions aussi émettre l'hypothèse que l'échantillon utilisé dans la présente thèse était insuffisant pour détecter des différences significatives entre le groupe MP et le

groupe témoin. D'abord, ce ne sont pas tous les participants qui ont réussi les quatre conditions et qui ont conséquemment été inclus dans l'analyse des données : 14% des participants contrôles et 30% des participants du groupe clinique n'ont pas obtenu quatre seuils. Malgré cet écart de 16%, les résultats de l'analyse statistique montrent que cette attrition n'atteint pas significativement plus un groupe que l'autre. Nous nous interrogeons tout de même : ces participants, qui ne peuvent percevoir l'un ou l'autre des stimuli, possèdent peut-être certaines caractéristiques qui font en sorte qu'ils ne peuvent compléter les épreuves. Un trouble visuel léger que nous n'avons pu détecter, quelques déficits visuels qui, additionnés les uns aux autres, portent atteinte à leur perception, le début d'un trouble cognitif qui n'était pas détecté au moment de l'étude, etc.

Magré cette attrition qui avait un impact sur l'analyse statistiques des données, lorsque l'on considère les 4 tâches principales auxquelles les participants ont été soumis, on constate qu'au moins 17 individus MP ont été testés (statique 1^{er} ordre: 20 participants; statique 2^e ordre: 18 participants; dynamique 1^{er} ordre: 19 participants; Dynamique 2^e ordre: 17 participants). L'examen des études antérieures recensées révèle que le nombre de participants MP varie de 1 à 76 (moyenne: 23). On peut donc supposer que le nombre de participants testés dans la présente thèse correspond aux échantillons habituellement présentés dans ce type d'étude. L'examen de la puissance des analyses statistiques effectuées dans cette thèse révèle que la taille de l'échantillon était adéquate et que, conséquemment, une augmentation du nombre de participants n'aurait pas suffi à atteindre un seuil statistique significatif. Les tailles d'effets, telles que déterminées par

les valeurs η^2 se sont en effet avérées être inférieures à 0.01 pour la totalité des analyses principales.

4.4.8 Moment de la journée

Finalelement, un autre facteur pouvant affecter la performance visuelle de patients MP est le moment de la journée où la tâche est effectuée. Struck et al. (1990) ont en effet démontré qu'à l'instar des symptômes moteurs, lesquels montrent des fluctuations circadiennes spontanées, la SC de patients MP varie en fonction de l'heure de la journée. À 8h30, les auteurs notent une absence de différence entre les patients MP et le groupe contrôle, tandis qu'à toutes les autres périodes (toutes les 2 heures de 10h30 à 16h30) on observe un déficit de SC. On ne peut cependant pas retenir cette hypothèse pour expliquer les résultats de la présente thèse puisque bien que le facteur « moment de la journée » n'ait pas été contrôlé, les participants ont été testés à plusieurs heures différentes en fonction de leur disponibilité. À la lumière des données de Struck et al. (1990), il aurait donc fallu que la totalité, ou du moins la majorité, de nos participants aient été évalués tôt le matin pour favoriser une telle explication.

4.4.9 Conclusions sur la mise en contexte des présentes données

Lorsque l'on regarde les études portant sur la SC de patients MP dans leur ensemble, on note plusieurs différences et lacunes méthodologiques pouvant expliquer

les différences avec le patron de réponses observé dans cette thèse. Dans plusieurs études, l'absence de traitement statistique adéquat, l'utilisation de méthodes d'évaluation non quantitatives ainsi que des techniques de mesure du seuil de contraste pouvant être biaisées par des facteurs cognitifs, sont autant de paramètres pouvant avoir eu un impact sur les résultats antérieurs. Malgré tout, il serait hasardeux de ne pas tenir compte de ces données car il n'en demeure pas moins que la grande majorité des études rapporte un déficit de SC chez des patients MP. Donc, malgré des méthodes inégales, la somme des études pré-citées suggère fortement que les personnes atteintes de la MP ont des déficits de perception du contraste liés à une carence dopaminergique.

Il ressort de notre analyse des données existantes que 4 facteurs pourraient expliquer les résultats contradictoires trouvés ici. Il s'agit de:

1) *Médication*. Bien que plusieurs études démontrent des déficits de SC chez des patients MP sous traitement dopaminergique, les études ayant adopté un paradigme « ON-OFF » démontrent toutes un effet significatif de la médication sur la perception du contraste. Ainsi, il est fort probable que la médication ait atténué les dysfonctions visuelles associées à la maladie.

2) *Sévérité de la maladie*. Il semble exister un lien entre la sévérité de la maladie et les atteintes visuelles. Or, un possible biais d'échantillonnage aurait pu avoir comme conséquence la formation d'un groupe de patients MP à un stade précoce

de la maladie comparativement aux études antérieures.

3) *Temps de présentation.* Comme le démontrent nos données, il semble que le temps de présentation nécessaire à la discrimination du contraste soit anormalement élevé chez les patients MP. Or, les études psychophysiques objectives démontrant une réduction de la SC chez des participants MP ont toutes utilisé un temps de présentation inférieur à celui de la présente étude. Il est donc possible que le temps de présentation soit un des marqueurs les plus sensibles aux troubles de discrimination du contraste.

4) *Luminance.* Il a été proposé qu'une luminance élevée pourrait augmenter artificiellement toute différence présente entre des individus normaux et des patients MP. En raison de la faible luminance utilisée dans la présente étude comparativement aux études antérieures on peut se questionner sur l'impact que ce paramètre a eu sur les réponses de nos participants.

Une des forces de la présente thèse était l'utilisation de méthodes psychophysiques éprouvées et non-biaisées. À la lumière des éléments ci-haut mentionnés, il est évident que des études subséquentes devraient vérifier l'effet de ces différents facteurs sur la SC en utilisant une approche psychophysique similaire à celle de la présente thèse. Une variation systématique de la luminance et du temps de présentation des stimuli permettrait d'établir l'impact de ces paramètres sur la SC de

patients MP. De plus, il apparaît évident qu'une détermination systématique de la sévérité de la maladie ainsi qu'un paradigme de sevrage « ON-OFF » permettrait d'établir de façon plus définitive la véritable nature du système de perception du contraste de participants MP.

4.5 La maladie de Parkinson et la perception visuelle

Les raisons pouvant pousser la recherche sur le système visuel et les dysfonctions de cet ordre chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson procurent, d'une part, une meilleure compréhension de la maladie en tant que telle. D'autre part, cela offre une possibilité de clarifier le rôle physiologique de la DA rétinienne dans le traitement visuel de l'information.

Mais est-ce que la documentation de ces anomalies visuelles chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson a une importance clinique? Ces diverses anomalies, telles que l'atteinte de la sensibilité au contraste ou la perception anormale des couleurs, peuvent facilement passer inaperçues pour le patient lui-même et aussi pour son médecin traitant. Il n'en demeure pas moins important que le clinicien qui travaille avec cette population réalise qu'une variété de symptômes tels que le *gait freezing*, les problèmes de la perception de la profondeur ou les hallucinations visuelles puissent être reliées à une atteinte visuelle sous-jacente. Les déficits visuels primaires qui affectent les patients MP semblent contribuer aux problèmes visuels comportementaux que l'on observe, tels

les troubles de la cognition visuo-spatiale, des représentations internes, de la catégorisation visuelle et les problèmes de déplacement dans l'espace sans toutefois les expliquer complètement. Étant donné la nature hiérarchique du système visuel, une information visuelle entrante atténuée ou distordue pourrait entraîner des dysfonctions visuo-cognitives. À cet effet, nos résultats démontrent cependant l'absence de symptômes visuels de perception du contraste chez des MP.

Uc et al. (2005) montrent que certaines fonctions visuelles sensorielles de base (l'acuité visuelle et la sensibilité au contraste) ainsi que la perception visuelle et la cognition visuelle sont atteintes chez des personnes MP comparativement à un groupe contrôle, même chez leurs patients qui ne présentent aucune démence et qui sont au début de la maladie (stade léger à modéré). De plus, ces atteintes corrélaient avec des problèmes de fonctionnement cognitif de plus haut niveau, à savoir des déficits attentionnels et exécutifs et des problèmes de contrôle de la posture et de l'équilibre ce qui conduit à un dysfonctionnement de leurs activités de la vie quotidienne. Leurs résultats suggèrent que les dysfonctions visuelles pourraient contribuer à la détérioration intellectuelle. Ce même groupe de chercheurs a ultérieurement démontré que des conducteurs ayant la MP adoptaient moins de comportements sécuritaires, entre autres parce qu'ils obtenaient de faibles scores dans différentes épreuves visuelles (Uc et al., 2006).

Tel que nous l'avons mentionné à l'intérieur de cette thèse, un des objectifs à long-terme de la recherche sur le fonctionnement du système visuel chez ceux qui sont atteints de la MP serait de développer une batterie de tests non moteurs à valeur prédictive pour diagnostiquer cette maladie. Adressant le système olfactif, une étude longitudinale toujours en cours (Berendse et al., 2006) a montré des données intéressantes dans cette perspective. À l'aide de données préliminaires obtenues sur une cohorte de personnes parentes au premier degré d'un patient MP, les auteurs ont décelé certains troubles olfactifs plus fréquemment chez les personnes qui allaient développer le Parkinson. Nous continuons de croire qu'il demeure possible d'établir des critères d'évaluation à l'aide d'épreuves visuo-sensorielles qui permettraient de détecter plus tôt que ce qui est fait présentement les débuts de la maladie de Parkinson.

D'autre part, il est proposé que des carences dopaminergiques dans certaines structures visuelles périphériques (Davidsdottir et al., 2005) et centrales (Bohnen et al., 1999; Wang et al., 1999) sous-tendraient une atteinte de la SC. Étant donné l'idée voulant que des étapes corticales supplémentaires soient nécessaires à l'analyse d'informations visuelles de 2^e ordre (Habak et Faubert, 2000), il était proposé qu'un déficit dans la perception de ce type de contraste serait aussi présent chez nos patients MP. L'absence de tels déficits que nous rapportons pourrait suggérer que les effets bénéfiques de la L-Dopa sur la transmission dopaminergique affectent aussi la perception de stimuli complexes nécessitant des étapes de traitement supplémentaire.

Il importe ici de revenir sur les données pharmacologiques discutées précédemment, où, rappelons-le, nous rapportons des seuils de détection du contraste de 2^e ordre plus élevés chez les patients Ago-DA que chez les participants témoins. Büttner et al. (2000) ont démontré que l'administration d'un Ago-DA est associée à une amélioration significative de la sensibilité au contraste de 1^{er} ordre. En prenant pour acquis que nos patients MP présentaient au départ des déficits au niveau du contraste de 1^{er} ordre, il apparaît que l'administration *chronique* d'un Ago-DA a des effets similaires à ceux obtenus par Büttner et al. (2000) suite à une *dose unique*. Toutefois, lorsque la tâche visuelle augmente en complexité (en présentant un contraste de 2^e ordre), nécessitant des étapes de traitement supplémentaires et des voies corticales différentes (Wilson et al. 1992, 1998), la stimulation de cellules dopaminergiques ne suffit pas à corriger le déficit. En effet, les seuils sont ici plus élevés chez les patients MP. Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions solides à partir de ces données, elles suggèrent néanmoins l'existence d'un déficit dans la détection du contraste du 2^e ordre lorsque la transmission dopaminergique est compromise par une avancée neurodégénérative.

4.6 Conclusions

La maladie de Parkinson est une atteinte neurologique complexe ayant des effets importants au-delà de la sphère motrice. De ceux-ci, les déficits visuels semblent être un des facteurs réduisant de façon considérable la qualité de vie des personnes atteintes de la MP. Étant donné le fait que la plupart des patients MP présentent une acuité visuelle

normale et qu'une maladie oculaire ne puisse expliquer le patron de déficits observés, il était important de caractériser avec plus de détails les dysfonctions visuelles associées à la MP. Notre étude a démontré que la perception du contraste de 1^{er} et 2^e ordre statique et dynamique d'individus MP était remarquablement similaire à celle de participants témoins. Nos données suggèrent donc qu'un traitement pharmacologique visant à rétablir la transmission dopaminergique dans le but de réduire les symptômes moteurs associés à la MP puisse aussi avoir un effet bénéfique sur la perception visuelle complexe. Toutefois, l'impact de différents types de médicaments sur la perception visuelle complexe n'étant pas le même, cette thèse aura permis de soulever des interrogations importantes au niveau fonctionnel. Il semble par exemple évident, si les résultats décrits ici devaient être répliqués à plus grande échelle, que les fonctions visuelles complexes de patients MP désirant conduire une voiture devraient non seulement être évaluées de façon systématique, mais que l'interaction médicament/vision devrait aussi être analysée rigoureusement. Une telle approche permettrait sans doute de permettre à un plus grand nombre de patients MP de poursuivre certaines activités quotidiennes. En somme, cet exemple illustre bien l'importance de mieux comprendre la nature des déficits visuels associés à la MP et de cerner les mécanismes neuronaux, notamment au niveau de la transmission dopaminergique, les expliquant. Il est à espérer que les recherches futures répondront à ces nombreuses questions, dont celles soulevées par cette thèse, et contribueront ainsi à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la MP.

Références

Références

- Abe, Y., Kachi, T., Kato, T., Arahata, Y., Yamada, T., Washimi, Y., Iwai, K., Ito, K., Yanagisawa, N. et Sobue, G. (2003). Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 419-422.
- Adler, C.H. (2005). Nonmotor Complications in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 20, Suppl. 11, S23-S29.
- Alexander, G.E, DeLong, M.R. et Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Alkhani, A. Lozano, A.M. (2001). Pallidotomy for Parkinson's disease: a review of contemporary literature. *Journal of Neurosurgery*, 94, 43-49.
- Arakawa, K., Tobimatsu, S., Kato, M. et Kira, J. (1999). Parvocellular and magnocellular visual processing in spinocerebellar degeneration and Parkinson's disease: an event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1048-1057.
- Askenasy, J.J.M. (2003). Sleep disturbances in Parkinsonism. *Journal of Neural Transmission*, 110, 125-150.
- Bachmann, T., Asser, T., Sarv, M., taba, P., Lausvee, E., Poder, E., Kahusk, N. et Reitsnik, T. (1998). Speed of Elementary Visual recognition operations in Parkinson's Disease as measured by the Mutual Masking method. *Journal of Clinical and Experimental neuropsychology*. 20, 118-134.
- Baker, C. L. (1999). Central neural mechanism for detecting second-order motion. *Current opinion in neurobiology*, 9, 461-466.

- Becker, G., Müller, A., Braune, S., Büttner, T., Benecke, R., Greulich, W., Klein, W., Mark, G., Rieke, J. et Thümler, R. (2002). Early diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 249, 40-48.
- Benabid, A.L., Pollack, P. et Garvason, C. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, 50, 344-346.
- Benabid, A. L., Krack, P. P., Benazzouz, A., Limousin, P., Koudsie, A. et Pollak, P. (2000). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease : methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology*, 55, Suppl. 6, S40-S44.
- Benton, A. L., Varney, N. R. et Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of Neurology*, 35(6), 364-367.
- Berendse, H.W. et Ponsen, M.M. (2006). Detection of prclinical Parkinsons's disease along the olfactory trac(t). *Journal of Neural Transmission*, 70(Suppl), 321-325.
- Berry, E. L., Nicolson, R. I., Foster, J. K., Behrmann, M. et Sagar, H. J. (1999). Slowing of reaction time in Parkinson's disease : the involvement on the frontal lobes. *Neuropsychologia*, 37, 787-795.
- Biousse, V., Skibell, B.C., Watts, R.L., Loupe, D.N., Drews-Botsch, C. et Newman, N.J. (2004). Ophtalmologic features pf Parkinson's disease. *Neurology*, 62, 177-180.
- Bodis-Wollner, I. (1972). Contrast sensitivity and increment threshold. *Perception*, 1, 73-83.
- Bodis-Wollner, I. (1990a). The visual system in Parkinson's disease. Dans Cohen, B. and Bodis-Wollner I. Eds., *Vision and the Brain*, 297-316, New-York: Raven Press.
- Bodis-Wollner, I. (1990b) Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 296-302.

- Bodis-Wollner, I. (1997). Visual electrophysiology in Parkinson's disease : PERG, VEP and visual P300. *Clinical (EEG) Electroencephalography*, 28(3), 143-147.
- Bodis-Wollner, I. (2003a). Visual dysfunction in Parkinson's disease: dopaminergic neurotransmission. Dans: Adelman, G., Smith, B. (Eds). *Encyclopedia of neuroscience*, 3rd edn. Elsevier Science, Amsterdam.
- Bodis-Wollner, I. (2003b). Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism*, 9(Suppl 2), S83-S89.
- Bodis-Wollner, I., Marx, M. S., Metra, S., Bobak, P., Mylin, L. et Yahr, M. (1987). Visual dysfunction in Parkinson's disease : Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain*, 110, 1675-1698.
- Bodis-Wollner, I. et Tagliati, M. (1993) The visual system in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, 60, 390-394.
- Bodis-Wollner, I. et Yahr, M. D. (1978). Measurements of visual potentials in Parkinson's disease. *Brain*, 101, 661-671.
- Bodis-Wollner, I., Yahr, M. D., Mylin, L. et Thornton, J. T. (1982). Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked potentials in parkinsonism. *Annual Neurology*, 11, 478-483.
- Bohnen, N.I., Gedela, S., Kuwabara, H., Constantine, G.M., Mathis, C.A., Studenski, S.A. et Moore, R.Y. (2007). Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 254(1), 84-90.
- Bohnen, N.I., Minoshima, S., Giordani, B., Frey, K.A. et Kuhl, D.E. (1999). Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology*, 52, 541-546.
- Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N. C., Rogers, K., Morrow, L. et Kim, Y. (1984). Visuospatial Impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Archives of Neurology*, 41, 485-490.

- Bouguer, P. (1760). *Traité d'optique sur la gradation de la lumière*. Publ. M. l'Abbé de la Caille, Paris.
- Braak, H., del Tredici, K., Rüb U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H. et Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiology og Aging*, 24, 197-210.
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., van der Wildt, G. J. (1988). Effect of stimulus orientation on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*, 38, 76-81.
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., van der Wildt, G. J. et Keemink, C. J. (1986). Contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*, 36, 1121-1125.
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., van der Wildt, G. J. et Keemink, C. J. (1989). Visual contrast sensitivity in drug-induced Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52(3), 341-345.
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., van der Wildt, G. J. et van Deursen, J. B. P. (1987). Effect of Levodopa treatment on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Annual Neurology*, 22, 365-369.
- Büttner, T., Kuhn, W., Klotz, P., Steinberg, R., Voss, L., Bulgaru, D. et Przuntek, H. (1993). Disturbance of colour perception in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 6, 11-15.
- Büttner, T., Müller, T. et Kuhn, W. (2000). Effects of apomorphine on visual functions in Parkinson's disease. *Journal of Neural transmission*, 107, 87-94.
- Cavanagh, P. et Mather, G. (1989). Motion : The long and short of it. *Spatial vision*, 4, 103-129.
- Chaudhury, K.R., Healy, D.G. et Schapira, H.V. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's Disease : diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5, 235-244.

- Chubb, C. et Sperling, G. (1988). Drift-balanced random stimuli : a general basis for studying non-Fourier motion perception. *Journal of Optical Society of America A*, 5(11), 1986-2007.
- Clarke, C. E. et Guttman, M. (2002) Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet*, 360, 1767-1769.
- Clough, C. G., Bergmann, K. J. et Yahr, M. D. (1984). Cholinergic and dopaminergic mechanism in Parkinson's disease after long-term L-Dopa administration. *Advances in Neurology*, 40, 131-140.
- Costa, A., Peppe, A., Dell'Agnello, G., Carlesimo, G.A., Murri, L., Bonuccelli, U. et Caltagirone, C. (2003). Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15,55-66.
- Davidson, S., Cronin-Golomb, A. et Lee, A. (2005). Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research*, 45, 1285-1296.
- Dawson, T.M. et Dawson, V.L. (2003). Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson disease. *Science*, 302, 819-822.
- de Bie, R. M., de Haan, R. J., Schuurman, P. R., Esselink, R. A., Bosch, D. A. et Speelman, J. D. (2002). Morbidity and mortality following pallidotomy in Parkinson's disease : a systematic review. *Neurology*, 9, 1008-1012.
- DeKeyser, J., Ebinger, G. et Vauquelin, G. (1989). Evidence for a widespread dopaminergic innervation of the human cerebral neocortex. *Neuroscience Letter*, 104, 281-285.
- DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13, 281-285.
- DeLong, M.R. et Wichman, T. (2007). Circuits and Circuits Disorders of the Basal Ganglia. *Archives of neurology*, 64, 20-24.

- Derefeldt, G., Lennerstrand, G et Lundh, B. (1979). Age variations in normal human contrast sensitivity. *Acta Ophthalmologica*, 57, 679-690.
- Dhawan, V., Healy, D.G., Pal, S. et Chaudhuri, R. (2006). Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age and Ageing*, 35, 220-228.
- Diedrich, N.J., Raman, R., Leurgans, S. et goetz, CG (2002). Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 59, 289-295.
- Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A. et Tanner, C.M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-386.
- Dujardin, K., Krystkowiak, P., Defebvre, L., Blond, S et Destée, A. (2000). A case of severe dysexecutive syndrome consecutive to chronic bilateral pallidal stimulation. *Neuropsychologia*, 38, 1305-1315.
- Dumoulin, S.O., Baker, C.L. Jr, Hess, R.F. et Evans, A.C. (2003). Cortical specialization for processing first- and second-order motion. *Cerebral Cortex*, 13, 1375-1385
- Favre, J., Burchiel, K. J., Taha, J. M. et Hammerstead, J. (2000). Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson's disease : patient assesment. *Neurosurgery*, 46, 344-353.
- Frederick, J.M., Rayborn, M.E., Laties, A.M., Lam, D.M. et Hollyfield, J.G. (1982). Dopaminergic neurons in the human retina. *Journal of Comparative Neurology*, 210, 65-79.
- Ghilardi, M.F., Bodis-Wollner, I., Onofrj, M.,C., Marx, M.S. et Glover, A.A. (1988). Spatial frequency dependant abnosmalities of the pattern electroretinogram ans visual evoked potentials in a parkinsonian monkey model. *Brain*, 111, 131-149.

- Giaschi, D., Lang, A. et Regan, D. (1995). Reversible dissociation of sensitivity to dynamic stimuli in Parkinson's disease: is Magnocellular function essential to reading motion-defined letters? *Vision Research*, 37, 3531-3534.
- Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C. et Williams, G. V. (2000). D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research. Brain Research Reviews.*, 31, 295-301.
- Gray, A., McNamara, I., Aziz, T., Gregory, R., Bain, P., Wilson, J. et Scott, R. (2002). Quality of life outcomes following surgical treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17, 68-75.
- Habak, C. et Faubert, J. (2000). Larger effect of aging on the perception of higher-order stimuli. *Vision Research*, 40, 943-950.
- Harnois, C. et Di Paolo, T. (1990). Decreased dopamine in the retina of patients with Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 31(11), 2473-2475.
- Haug, B. A., Kollle, R. U., Trenkwalder, C., Oertel, W. H. et Paulus, W. (1995). Predominant affection of the blue cone pathway in Parkinson's disease. *Brain*, 118, 771-778.
- Hauser, R. (2006). Long-term care of Parkinson's disease. *Geriatrics*, 61, 14-20.
- Hilker, R., Schweitzer, K. et Coburger S. (2005). Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Archives of neurology*, 62, 378-382.
- Hoehn, M.M. et Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism : onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.
- Hood, DC., Benimoff, NI. et Greenstein, VC. (1984). The response range of the blue-cone pathways: a source of vulnerability to disease. *Invest Ophthalmology Vision Science*, 25, 864-867.

- Hunt, L. A., Sadun, A. A. et Bassi, C. J. (1995). Review of visual system in Parkinson's disease. *Optometry and Vision Science*, 72(2), 92-99.
- Hutton, J.T. et Morris, J.L. (2001). Vision in Parkinson's disease. *Advance in Neurology*, 86, 279-288.
- Hutton, J. T., Morris, J. L. et Elias, J. W. (1993). Levodopa improves spatial contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 50, 721-724.
- Hutton, J. T., Morris, J. L., Elias, J. W., Varma, R. et Poston, J. N. (1991). Spatial contrast sensitivity is reduced in bilateral Parkinson's disease. *Neurology*, 41, 1200-1202.
- Ingster-Maoti, I., Le Coz, P., Albuissou, E., Fromont, G., Pierron, C., Grall, Y. et Haguenu, M. (1996). Sensibilité au contraste statique dans la maladie de Parkinson idiopathique. *Revue Neurologique*, 152(12), 738-743.
- Ivory, S.-J., Knight, R. G., Longmore, B. E. et Caradoc-Davies, T. (1999). Verbal memory in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 37, 817-828.
- Johnson, A.M., Almeida, Q.J., Stough, C., Thompson, J.C., Singarayer, R. et Jog, M.S. (2004). Visual inspection time in Parkinson's disease: deficits in early stages of cognitive processing. *Neuropsychologia*, 42, 577-583.
- Johnson, L.N., Guy, M.E., Krohel, G.B. et Madsen, R.W. (2000). Levodopa may improve vision loss in recent-onset, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*, 107, 521-526.
- Kupersmith, M. J., Shakin, E., Siegel, I. M. et Lieberman, A. (1982). Visual system abnormalities in patients with Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 39, 284-286.
- Landrigan, P.J., Sonawane, B., Butler, R.N., Trasande, L., Callan, R et Droller, D. (2005). Early environmental origins of neurodegenerative disease in later life. *Environmental Health Perspective*, 113, 1230-1233.

Lang, A.E. et Lozano, A.M. (1998a). Parkinson's disease: First of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 339, 1044-1053

Lang, A.E. et Lozano, A.M. (1998b). Parkinson's disease : Second of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 339, 1130-1143.

Langheinrich, T., Tebartz van Elst, L., Lagrèze, W.A., Bach, M., Lücking, C.H. et Greenlee, M.W. (2000). Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clinical Neurophysiology*, 111, 66-74.

Langston, J.W., Forno, L.S., Tetrud, J., Reeves, A.G., Kaplan, J.A. et Karluk, D. (1999). Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Annals of Neurology*, 46, 598-605.

Ledgeway, T. et Hess, R. (2002). Failure of direction identification for briefly presented second-order motion stimuli: evidence for weak direction selectivity of the mechanisms encoding motion. *Vision Research*, 42, 1739-1758.

Latash, M.L. (1998). *Neurophysiological Basis of Movement*. Windsor: Human Kinetics.

Lavernhe, G., Pollak, P., Brenier, F., Gaio, J. M., Hommel, M., Pellat, J. et Perret, J. (1989). La maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson : différences neuropsychologique. *Revue de Neurologie*, 145(1), 24-30.

Liberini, P., Parola, S., Spano, P. F. et Antonini, L. (2000). Olfaction in Parkinson's disease : methods of assessment and clinical relevance. *Journal of Neurology*, 247, 88-96.

Mehta, M. A., Sahakian, B. J., McKenna, P. J. et Robbins, T. W. (1999). Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Psychopharmacology*, 146, 162-174.

- Melchitzky, D. S. et Lewis, D. A. (2001). Dopamine transporter-immunoreactive axons in the mediodorsal thalamic nucleus of the macaque monkey. *Neuroscience*, 103, 1033-1042.
- Mestre, D., Blin, O., Serratrice, G. et Pailhous, J. (1990). Spatiotemporal contrast sensitivity differs in normal aging and Parkinson's disease. *Neurology*, 40, 1710-1714.
- Middleton, F. A. et Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266(5184), 458-461.
- Miyawaki, E., Lyons, K., Pahwa, R., Troster, A.I., Hubble, J., Smith, D., Busenbark, K., McGuire, D., Michalek, D. et Koller, W.C. (1997). Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*, 20(6), 523-530.
- Montse, A., Pere, V., Carme, J., Francesc, V et Eduardo, T. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test : error analyses and practice effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(5), 592-598.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) : status and recommendations. *Movement Disorders*, 18, 738-750.
- Nguyen-Legros, J. (1984). Les neurones dopaminergiques de la rétine. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 7(3), 245-258.
- Nguyen-Legros, J. (1988). Functional neuroarchitecture of the retina : hypothesis on the dysfunction of the retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease. *Surgical and Radiologic anatomy*, 10, 137-144.
- Nguyen-Legros, J., Harnois, C., Di Paolo, T. et Simon, A. (1993). The retinal dopamine system in Parkinson's disease. *Clinical Vision and Science*, 8(1), 1-12.

- Nguyen-Legros, J., et Savy, C. (1988). Dopamine innervation of the vertebrate retina: morphological studies. Dans: Bodis-Wollner & M. Piccolino, *Dopaminergic mechanism in vision*. 1-17. New-York: Alan R. Liss.
- Nutt, J.G. et Wooten, G.F. (2005). Clinical Practice, Diagnosis and initial management of Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 353, 1021-1027.
- Olanow, C. W., Watts, R. L. et Koller, W. C. (2001). An Algorithm (Decision Tree) for the Management of Parkinson's Disease (2001) : Treatment Guidelines. *Neurology, Suppl. 5*, 56(11).
- Onofrij, M., Ghilardi, M.F., Basciani, M. et Gambi, D. (1986). Visual evoked potentials in parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus-dependent dopamine function in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49, 1150-1159.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Lange, K. W. et Robbins, T. W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 115, 1727-1751.
- Owsley, C., Sekuler, R. et Siemsen, D. (1983). Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vision Research*, 23(7), 689-699.
- Petit, H., Allain, H. et Vermersch, P. (1994). *La maladie de Parkinson : Clinique et thérapeutique*. Paris, Masson.
- Phillipson, O. T., Kilpatrick, I. C. et Jones, M. W. (1987). Dopaminergic innervation of the primary cortex in the rat, and some correlations with human cortex. *Brain Research Bulletin*, 18, 621-633.
- Pillon, B., Ardouin, C., Damier, P., Krack, P., Houeto, J. L., Klingler, H., Bonnet, A. M., Pollak, P., Benabid, A. L. et Agid, Y. (2000). Neuropsychological changes between « off » and « on STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*, 55, 411-418.

- Price, M. J., Feldman, R. G., Adelberg, D. et Kayne, H. (1992). Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*, 42(4), 887-890.
- Rascol, O., Payoux, P., Ory, F., Ferreira, J.J., Brefel-Courbon, C. et Montastruc, J-L. (2003). Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Annals of Neurology*, 53(Suppl. 3), S3-S15.
- Regan, D. (1988). Visual sensory loss in patients with Parkinson's disease. Dans : Bodis-Wollner, I., Marco Piccolino Eds., *Dopaminergic mechanisms in vision*, , New-York: Liss.
- Regan, D. et Maxner, C. (1987). Orientation-selective visual loss in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 110, 415-432.
- Riggs, L.A. (1986). Electroretinography. *Vision Research*, 26, 1443-1460.
- Rodnitzky, R. L. (1998). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, 5, 102-106.
- Ross, J. E., Clarke, D. D. et Bron, A. J. (1985). Effect of age on contrast sensitivity function : unocular and binocular findings. *British Journal of Ophtalmology*, 69, - 51-56.
- Ruzicka, E., Roth, J., Spacková, N., Mecír, P. et Jech, R. (1994). Apomorphine induced cognitive changes in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 998-1001.
- Ruzicka. E., el Massioui, F., Pillon, B., Dubois, B., Renault B. et Agid, Y. (1999). The effects of apomorphine on attentional processing in Parkinson's disease, *Sbornik Lékarosky*, 100, 85-99.
- Sandyk, R. (1995). Weak electromagnetic fields reverse visuospatial hemi-inattention in Parkinson's disease. *The International journal of Neuroscience*, 81, 47-65.

- Sartucci, F., Orlandi, G., Bonuccelli, U., Borghetti, D., Murri, L., Orsini, C., Domenici, L. et Porciatti, V. (2006). Chromatic pattern-reversal electroretinograms (ChPERGs) are spared in multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 26, 395-401.
- Sawaguchi, T. (2001). The role of D1-dopamine receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism et Related Disorders*, 7, 9-19.
- Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H. et Shibasaki, H. (2002). Cognitive Slowing in Parkinson's Disease : A Behavioral Evaluation Independent of Motor Slowing. *The Journal of Neuroscience*, 22(12), 5198-5203.
- Schapira, A.H.V. (2006). Etiology of Parkinson disease. *Neurology*, 6 (Suppl.4), S10-S23.
- Schieber, F. (1992). Aging and the senses. Dans J.E. Birren, R.Sloan et G. Cohen (Eds.), *Handbook of mental health and aging*. New York: Academic Press. pp. 251-306.
- Schubert, T., Volkmann, J., Müller, U., Sturm, V., Voges, J., Freund, H.J., et von Kramon, D.Y. (2002). Effects of pallidal deep brain stimulation and levodopa treatment on reaction-time performance in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 144, 8-16.
- Sener, H.O., Akbostanci, M.C., Yücesan, C., Dora, B. et Selçuki, D. (2001). Visual evoked potentials in Parkinson's disease-correlation with clinical involvement. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 103, 147-150.
- Shastry, B.S. (2000). Molecular etiology of Parkinson disease : Recent progress. *The neuroscientist*, 6, 234-240.
- Shiple, B.A., deary, I.J., Tan, J., Christie, G. et Starr, J.M. (2002). Efficiency of temporal order discrimination as an indicator of bradyphrenia in Parkinson's disease : the inspection time loop task. *Neuropsychologia*, 40, 1488-1493.

- Shulman, L.M. et Bhat, V. (2006). Gender disparities in Parkinson's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 6, 407-416.
- Silva, M.F., Faria, P., Regateiro, F.S., Forjaz, V., Januario, C., Freire, A et Castelo-Branco, M. (2005). Independant patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular parhways in Parkinson's disease. *Brain*, 128, 2260-2271.
- Smith, A. T., Greenlee, M. W., Singh, K. D., Kramer, F. M. et 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.
- Smith, A. T. et Ledgeway, T. (1997). Separate detection of moving luminance and contrast modulations : fact or artifact? *Vision research*, 37, 45-62.
- Sprengelmeyer, R., Youg, A.M., Mahn, K., Schroeder, U., Woitalla, D., Büttner, T., Kuhn, W. et Przuntek, H. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41, 1047-1057.
- Subramony, J.A. (2006). Apomorphine in dopaminergic therapy. *Molecular Pharmacology*, 4, 380-5.
- Suchowersky, O. (2002). Parkinson's disease : Medical treatment of moderate to advanced disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2, 310-316.
- Suchowersky, O., Reich, S., Perlmutter, J., Zesiewicz, T., Gronseth, G., Weiner, W.J. (2006). Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66, 968-975.
- Tagliati, M., Bodis-Wollner, I. Yahr, M.D. (1996). The pattern electroretinogram in Parkinson's disease reveals lack of retinal tuning. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 100, 1-11.

- Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M., Ellenberg, J., Chan, P. et Mayeux, R. (1999). Parkinson disease in twins : an etiologic study. *Journal of American Medical Association*, 281, 341-346.
- Trick, G. L., Kaskie, B. et Steinman, S. B. (1994). Visual impairment in Parkinson's disease : Deficits in orientation and motion discrimination. *Optometry and Vision Science*, 71(4), 242-245.
- Uc, E.Y., Rizzo, M., Anderson, S.W., Qian, S., Rodnitzky, R.L. et Dawson, J.D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65, 1907-1913.
- Uc, E.Y., Rizzo, M., Anderson, S.W., Sparks, J.D., Rodnitzky, R.L. Dawson, J.D. (2006). Impaired visual search in drivers with Parkinson's disease. *Annual Neurology*, 60, 407-413.
- Wang, L., Kuroiwa, Y. et Kamitani, T. (1999). Visual event-related potential changes at two different tasks in nondemented Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 164, 139-147.
- Waterfall, M.L. et Crowe, S.F. (1995). Meta-Analytic comparison of the components of Visual Cognition in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*. 17, 759-772.
- Wenning, G. K., Shephard, B., Hawkes, C., Petruckevitch, A., Lees, A. et Quinn, N. (1995). Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, 9(4), 247-250.
- Wilson, H.R., Ferrerra, V.P. et Yo, C. (1992). A psychophysically motivated model for two-dimensional motion perception. *Visual Neuroscience*, 9, 79-97.
- Wilson, H.R. (1998). Non-Fourier cortical processes in texture, form, and motion. Dans P.S. Ulinski et E.G. Jones, *Cerebral cortex: models of cortical circuitry*. New-York: Plenum.

Witovski, P. (2004). Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica*, 108, 17-40.

Annexe 1.

Données démographiques et médication prise pas tous les participants de l'étude.

Annexe 1

Données démographiques et médication prise par tous les participants de l'étude.

Participants Parkinson	Genre	Âge (ans)	Années de scolarité	Catégorie de médication Daergique	Médicament
P1	H	54	12	AgoDa+L-Dopa	Ropinirole(Requip TM) L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P2	F	67	15	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P3	H	50	11	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P4	H	69	5	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P5	H	52	18	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P6	H	72	6	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P7	H	52	6	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P8	H	67	23	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P9	H	46	13	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P10	F	58	15	AgoDa	Pergolide (Permax ^R)
P11	F	68	13	AgoDa	Pramipexole (Mirapex ^R)
P12	H	61	14	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P13	H	57	12	AgoDa+L-Dopa	Pramipexole (Mirapex ^R) L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P14	H	66	16	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P15	H	64	5	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P16	H	60	13	AgoDa	Pramipexole (Mirapex ^R)
P17	H	59	18	AgoDa	Pramipexole (Mirapex ^R)
P18	F	78	18	AgoDa+L-Dopa	Pramipexole (Mirapex ^R) L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P19	F	55	13	L-Dopa	L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)
P20	H	67	10	AgoDa+L-Dopa	Pramipexole (Mirapex ^R) L-Dopa/carbidopa (Sinemet ^R)

Annexe 1 (suite)

Données démographiques et médication prise par tous les participants de l'étude.

Participants Témoins	Genre	Âge (ans)	Années de scolarité	Catégorie de médication DAergique	Médicament
T1	H	53	21		
T2	F	66	6	<i>aucun</i>	
T3	F	61	18	<i>des</i>	
T4	H	55	16	<i>participants</i>	
T5	F	56	16	<i>témoins</i>	
T6	H	61	14	<i>ne prenaient</i>	
T7	H	64	18	<i>de médication</i>	
T8	H	67	16	<i>DAergique</i>	
T9	F	60	13		
T20	F	51	13		
T11	F	69	13		
T12	H	68	5		
T13	F	68	12		
T14	F	49	10		

Annexe 2.

Résultats cliniques obtenus lors de l'examen de la vue.

Annexe 2

Données descriptives et résultats obtenus lors de l'examen de la vue pour tous les participants

Participants Parkinson	Acuité visuelle corrigée		Tonométrie (mmhg)		Sensibilité au contraste	Vision des couleurs (%)
	OD	OS	OD	OS		
P1	6/6	6/6	12	14	22	100
P2	6/4,5-2	6/4,5-2	17	17,7	24	100
P3	6/6	6/6	20,5	20	21	100
P4	6/6	6/6	nd	nd	23	100
P5	6/6	6/6	15,5	15	25	100
P6	6/9	6/9	nd	nd	21	0
P7	6/6	6/6	nd	nd	23	86
P8	6/6	6/6	12	12	23	100
P9	6/6	6/6	15	15	20	100
P10	6/6	6/6	14	14	24	100
P11	6/6	6/6	13	14	24	86
P12	6/6	6/6	13	12	23	0
P13	6/6	6/6	13	13	25	100
P14	6/6	6/6	nd	nd	24	100
P15	6/6	6/6	nd	nd	22	100
P16	6/6	6/6	13	15	25	100
P17	7,5/6	6/6	nd	nd	19	100
P18	6/7,5	6/9+2	nd	nd	19	100
P19	6/4,5-1	6/6+3	14,6	17	25	nd
P20	6/6-1	6/7,5+2	14	15	25	100

Participants Témoins	Acuité visuelle corrigée		Tonométrie (mmhg)		Sensibilité au contraste	Vision des couleurs (%)
	OD	OS	OD	OS		
T1	6/6	6/6	16	16,5	23	nd
T2	6/6	6/6	15	15	24	nd
T3	6/6	6/6	20,5	19,5	22	100
T4	6/6	6/6	15	15,5	21	100
T5	6/6	6/6	18,5	16,5	25	100
T6	6/6	6/6	28	23	24	nd
T7	6/6	6/6	23	24	24	100
T8	6/6	6/6	17	17,5	25	nd
T9	6/6	6/6	26,5	25	23	100
T20	6/4,5	6/4,5-2	17	17	23	100
T11	6/6	6/6	20	20,5	25	100
T12	6/9	6/9	14	16	25	0
T13	6/6	6/6	16	17	22	100
T14	6/6	6/6	19	18	24	100

OD: œil droit; OS: œil gauche; Norm: valeurs normales; NOAnorm: pathologie reconnue au niveau du nerf optique; s.f.: seuil fovéolaire moyen des deux yeux; BAnorm: perte de transparence au niveau de la santé de l'œil; nd: non déterminé.

Annexe 2 (suite)

Données descriptives et résultats obtenus lors de l'examen de la vue pour tous les participants

Participants Parkinson	Stéréoscopie	Ophtalmoscopie directe	Champs visuel central	Biomicroscopie
P1	8	Norm	30,1 s.f.	Norm
P2	8	Norm		BAnorm
P3	3	Norm	31,3 s.f.	BAnorm
P4	10	Norm	31,1 s.f.	Norm
P5	6	Norm	33,3 s.f.	Norm
P6	nd	Norm	32,9 s.f.	Norm
P7	nd	NOAnorm	34,3 s.f.	Norm
P8	5	Norm	29,6 s.f.	Norm
P9	5	Norm	28,3 s.f.	Norm
P10	7	Norm	31,0 s.f.	Norm
P11	10	Norm	32,0 s.f.	Norm
P12	9	NOAnorm	31,5 s.f.	Norm
P13	10	Norm	31,4 s.f.	Norm
P14	7	Norm	31,5 s.f.	Norm
P15	3	NOAnorm	32,5 s.f.	BAnorm
P16	5	Norm	31,0 s.f.	Norm
P17	nd	Norm	29,6 s.f.	Norm
P18	8	Norm	25,5 s.f.	Norm
P19	8	Norm	29,5 s.f.	Norm
P20	8	Norm	29,8 s.f.	Norm

Participants Témoins	Stéréoscopie	Ophtalmoscopie directe	Champs visuel central	Biomicroscopie
T1	nd	Norm	34,0 s.f.	Norm
T2	7	Norm	31,1 s.f.	Norm
T3	5	Norm	31,3 s.f.	Norm
T4	2	Norm	34,3 s.f.	BAnorm
T5	8	Norm	32,6 s.f.	Norm
T6	3	Norm	34,0 s.f.	Norm
T7	9	Norm	30,5 s.f.	Norm
T8	10	Norm	32,3 s.f.	Norm
T9	10	Norm	29,6 s.f.	Norm
T20	9			
T11	10	Norm	31,0 s.f.	Norm
T12	10	Norm	28,0 s.f.	Norm
T13	6	Norm	32,5 s.f.	Norm
T14	9	Norm	34,6 s.f.	Norm

OD: œil droit; OS: œil gauche; Norm: valeurs normales; NOAnorm: pathologie reconnue au niveau du nerf optique; s.f.: seuil fovéolaire moyen des deux yeux; BAnorm: perte de transparence au niveau de la santé de l'œil; nd: non déterminé.

Annexe 3.

Lettres d'approbation des comités d'éthique.