

Université de Montréal

Étude de l'effet d'un traitement occlusif sur la perception de stimuli
de premier et deuxième ordre chez des sujets amblyopes

par
Amélie Ganivet

École d'Optométrie
Faculté des études supérieures

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise (M.Sc.)
en Sciences de la vision

Septembre, 2004

©, Amélie Ganivet, 2004



ww

5

U58

2004

v.005

Direction des bibliothèques

AVIS

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

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.

PAGE D'IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Étude de l'effet d'un traitement occlusif sur la perception de stimuli
de premier et deuxième ordre chez des sujets amblyopes

présenté par :
Amélie Ganivet

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

| | |
|--|---------------------------|
| Jacques Gresset, Ph.D. École d'optométrie | Président du jury |
| Jocelyn Faubert, Ph.D. École d'optométrie | Directeur de recherche |
| Danielle de Guise, OD M.Sc. École d'optométrie | Codirectrice de recherche |
| François Vital-Durand, Ph.D. École d'optométrie | Membre du jury |

RÉSUMÉ

L'amblyopie est une diminution de l'acuité visuelle unilatérale, rarement bilatérale, sans lésions apparentes de l'œil, et qui ne peut être compensée optiquement. L'anisométrie et le strabisme sont les deux causes les plus fréquentes d'amblyopie unilatérale.

L'amblyopie est un désordre du développement du système visuel qui suscite l'intérêt des chercheurs depuis plusieurs décennies. En effet, de multiples études sur ce sujet, tant au niveau social, neurologique, psychophysique et bien d'autres, ont suscité maintes interrogations. La présente étude porte sur l'aspect psychophysique de l'amblyopie et son atteinte au niveau de la perception de stimuli de premier ordre et de deuxième ordre chez des enfants et des adultes amblyopes et contrôles. Le présent document porte sur l'évolution de la perception de ces stimuli chez des enfants amblyopes durant un traitement par occlusion intermittente de quatre à six heures par jour, une étude qui n'a jamais été effectuée auparavant dans le domaine de la psychophysique.

Le premier article fera le lien entre l'amélioration de l'acuité visuelle et la perception de stimuli de premier ordre (variation de luminance) et de deuxième ordre (variation de contraste) auprès d'enfants amblyopes âgés de 4 à 12 ans durant un traitement par occlusion intermittente. Six visites mensuelles ont été

effectuées pour chacun des enfants amblyopes et contrôles. Les conclusions de cet article mettent en évidence que l'atteinte de la perception de stimuli de deuxième ordre est nettement plus marquée que le déficit du premier ordre chez des enfants amblyopes monoculaires secondaires à un strabisme, à de l'anisométrie ou à une combinaison des deux. De plus, l'article montre une amélioration de la perception des stimuli durant le traitement de l'amblyopie et ceci en relation avec l'amélioration de l'acuité visuelle.

Le second article consiste à comparer les atteintes au niveau de la perception des stimuli de premier ordre et de deuxième ordre entre des sujets adultes amblyopes et contrôles des mêmes groupes d'âge. Il met donc en évidence une atteinte marquée de la perception de stimuli de deuxième ordre

MOTS CLÉS

Amblyopie – Stimuli de premier ordre – Stimuli de deuxième ordre –
Traitements

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----|
| Chapitre 1 | |
| INTRODUCTION | 1 |
| 1. DÉFINITION..... | 1 |
| 2. CLASSIFICATION..... | 2 |
| 2.1. L'AMBLYOPIE STRABIQUE | 2 |
| 2.2. L'AMBLYOPIE RÉFRACTIVE | 2 |
| 2.2.1. Anisométrie..... | 2 |
| 2.2.2. Isométrie | 3 |
| 2.2.3. Astigmatisme unilatéral ou bilatéral..... | 3 |
| 2.3. L'AMBLYOPIE PAR DÉGRADATION DE L'IMAGE | 3 |
| 3. LA PÉRIODE CRITIQUE..... | 4 |
| 4. TRANSFORMATIONS STRUCTURELLES..... | 4 |
| 4.1. LA RÉTINE | 4 |
| 4.2. LE CORPS GÉNICULÉ LATÉRAL | 5 |
| 4.3. LE CORTEX VISUEL..... | 6 |
| 4.3.1. Le récepteur protéinique NMDA..... | 7 |
| 5. LE TRAITEMENT DE L'AMBLYOPIE | 9 |
| 5.1. L'OCCLUSION | 9 |
| 5.1.1. Occlusion constante ou intermittente..... | 9 |
| 5.1.2. Types d'occlusion..... | 10 |
| 5.1.3. Âge au début de la thérapie | 11 |
| 5.1.4. Durée du traitement | 11 |
| 5.1.5. Observance | 12 |
| 5.1.6. Rechutes..... | 13 |
| 5.2. LA PÉNALISATION OPTIQUE | 13 |
| 5.3. CONTEXTE HISTORIQUE | 15 |
| 5.3.1. Le filtre rouge | 15 |
| 5.3.2. La pléoptique | 16 |
| 6. LA SENSIBILITÉ AUX CONTRASTES CHEZ LES AMBLYOPES | 18 |
| 7. LA PERCEPTION DE STIMULI DE PREMIER ORDRE ET DE DEUXIÈME ORDRE..... | 18 |
| 7.1. STIMULI DE PREMIER ORDRE..... | 18 |
| 7.1.1. Définition..... | 18 |
| 7.1.2. Détection des stimuli de premier ordre..... | 19 |
| 7.2. STIMULI DE DEUXIÈME ORDRE | 19 |
| 7.2.1. Définition..... | 19 |

| | |
|---|----|
| 7.2.2. Détection des stimuli de deuxième ordre..... | 20 |
| 7.3. OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE..... | 20 |
| Chapitre 2 | |
| PREMIER ARTICLE | 23 |
| ABSTRACT | 25 |
| INTRODUCTION..... | 27 |
| RÉSUMÉ (en français)..... | 26 |
| METHODS..... | 30 |
| Subjects..... | 30 |
| Apparatus..... | 31 |
| Stimuli | 31 |
| Procedure | 32 |
| RESULTS..... | 34 |
| DISCUSSION | 37 |
| CONCLUSION | 41 |
| BIBLIOGRAPHY | 50 |
| Chapitre 3 | |
| DEUXIÈME ARTICLE..... | 53 |
| ABSTRACT | 55 |
| RÉSUMÉ (en français)..... | 55 |
| INTRODUCTION..... | 56 |
| METHODS..... | 58 |
| Subjects..... | 58 |
| Apparatus..... | 58 |
| Stimuli | 59 |
| Procedure | 60 |
| RESULTS..... | 61 |
| DISCUSSION | 63 |
| BIBLIOGRAPHY | 73 |
| Chapitre 4 | |
| DISCUSSION GÉNÉRALE..... | 75 |
| Chapitre 5 | |
| CONCLUSION..... | 80 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Chapitre I

- Figure 1 : Distribution des cellules dans le cortex strié selon la dominance oculaire chez différents types d'amblyopie (von noorden, 1996) 7
- Figure 2 : Cheminement des stimuli de premier et deuxième ordre (adapté des informations fournies par smith, 1998) 22

Chapitre II

- Table I : Visual characteristics of amblyopic children subjects..... 42
- Figure 1 : A) First-order patterns (lines and circles)
B) Second-order patterns (lines and circles)..... 43
- Figure 2 : A) Control condition results for first-order stimuli
B) Control condition results for second-order stimuli..... 44
- Figure 3 : A) Results of the sound eye of the amblyopic children compared to the results of the control group for first-order stimuli
B) Results of the sound eye of the amblyopic children compare to the results of the control group for second-order stimuli 45
- Figure 4 : A) Results of the amblyopic eye compare to the confident interval of 95 % of the control group for first-order stimuli
B) Results of the amblyopic eye compare to the confident interval of 95 % of the control group for second-order stimuli 46
- Figure 5 : Logmar visual acuity of the amblyopic eye..... 47
- Figure 6 : A) Adult simulated amblyopia compared to normal eye for first-order stimuli
B) Adult simulated amblyopia compared to normal eye for second-order stimuli..... 48

Chapitre III

| | |
|---|-----------|
| Table I : Visual characteristics of amblyopic adults subjects | 67 |
| Figure 1 : A) First-order patterns (lines and circles) | |
| B) Second-order patterns (lines and circles)..... | 68 |
| Figure 2 : A) Control condition results for first-order stimuli | |
| B) Control condition results for second-order stimuli..... | 69 |
| Figure 3 : A) Good eye of the amblyopic adults compare | |
| to the control group for first-order stimuli | |
| B) Good eye of the amblyopic adults compare | |
| to the control group second-order stimuli..... | 70 |
| Figure 4 : A) Amblyopic perception sensitivity for first-order stimuli | |
| B) Amblyopic perception sensitivity for second-order stimuli | 71 |

REMERCIEMENTS

Je désire avant tout remercier mon superviseur de maîtrise, Dr Jocelyn Faubert, de même que ma codirectrice, Dre Danielle de Guise, pour leur présence, leur support continu, leurs encouragements et leurs outils d'enseignement qui furent pour moi une aide majeure dans la réussite de mon projet.

Merci aussi à Armando Bertone, Éliane Chevrier et Odile Brosseau qui m'ont transmis leurs connaissances, leur savoir de même que leur support durant ces deux dernières années.

Finalement, je désire remercier spécialement ma mère, Jocelyne Fournier et mon mari, Michel Bouthillier, qui ont su m'accorder une partie de leur temps précieux lors de la préparation de ce mémoire.

Chapitre 1

INTRODUCTION

1. Définition

Ciuffreda, Levi et Selenow (1991) définit l'amblyopie comme étant une condition habituellement unilatérale, pour laquelle l'acuité visuelle, demeure inférieure à 6/6 (20/20) après correction de l'amétropie, en absence de lésion organique apparente. Cette anomalie survient durant le développement du système visuel et est associée à une ou plusieurs des conditions visuelles suivantes apparues avant l'âge de 7 ans : le strabisme constant et unilatéral (un œil dévié), l'anisométrie (une différence importante de réfraction entre les deux yeux), l'isométrie élevée (amétropie égale et élevée dans les deux yeux), l'astigmatisme élevé unilatéral ou bilatéral important ou toutes anomalies ayant entraîné lorsqu'elles étaient présentes, une dégradation de l'image rétinienne (ptose, cataracte congénitale...). Il a été démontré que l'amblyopie causée par de l'anisométrie serait plus fréquente que l'amblyopie causée par un strabisme (Vital-Durand & Ayzac, 1996). La prévalence de l'amblyopie dans de la population générale est estimée entre 2.0 % et 2.5 % et de 4 à 6 % de la population clinique (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991).

2. Classification

2.1. L'amblyopie strabique

L'amblyopie strabique unilatérale est le résultat d'une inhibition active des impulsions nerveuses provenant de la fovéa de l'œil dévié lorsque la déviation est constante, unilatérale et apparue pendant la période de maturation visuelle (voir période critique). L'image provenant de l'œil dévié est constamment supprimée. Cette suppression, qui est un phénomène présent uniquement en condition binoculaire, peut éventuellement devenir une amblyopie (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; von Noorden, 1996). L'amblyopie anisométrique et l'amblyopie strabique peuvent aussi être combinées et représentent les causes les plus fréquentes d'amblyopie (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; von Noorden, 1996).

2.2. L'amblyopie réfractive

2.2.1. Anisométrie

L'amblyopie anisométrique est causée par une différence significative d'amétropie entre les deux yeux. L'image reçue par l'œil le moins amétrope sera nettement définie alors que celle reçue par l'œil présentant le plus grand défaut de réfraction sera floue. Deux phénomènes interviennent ici pour causer l'amblyopie. D'une part l'image floue prive cet œil d'une stimulation normale pendant la période critique. D'autre part, tout comme pour l'amblyopie strabique, l'œil qui perçoit l'image la plus nette sera constamment favorisé au détriment de l'autre œil qui devient amblyope suite

à l'inhibition de l'information visuelle provenant de cet œil. (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; von Noorden, 1996).

2.2.2. Isométrie

L'isométrie est un défaut de réfraction significatif au niveau des deux yeux. Lorsqu'elle demeure non corrigée pendant la période critique, elle entraîne une amblyopie bilatérale attribuable au manque de stimulation adéquate des deux rétines (privation visuelle). Néanmoins, il y a généralement une amélioration de l'acuité visuelle suite au port constant des verres correcteurs (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; von Noorden, 1996).

2.2.3. Astigmatisme unilatéral ou bilatéral

L'astigmatisme est une condition pour laquelle les milieux réfringents de l'œil ne sont pas sphériques entraînant ainsi une image diffuse sur la rétine. Il en résulte une privation visuelle, monoculaire (anisométrie) ou binoculaire (isométrie), qui éventuellement peut devenir une amblyopie. Cette dernière est néanmoins généralement lente à se développer (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; von Noorden, 1985).

2.3. L'amblyopie par dégradation de l'image

Cette dernière est secondaire, soit à une opacification des milieux transparents, unilatérale ou bilatérale, qui gêne la pénétration des rayons lumineux (cataracte, opacité cornéenne suite à une infection de la cornée, traumatisme), soit à un obstacle mécanique tel un ptosis ou une occlusion

volontaire (pansement suite à un traumatisme ou une occlusion thérapeutique pour une amblyopie mal suivie), (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; von Noorden, 1996, Picassou-Albouy, 1995).

3. La période critique

La capacité du système visuel à développer une amblyopie est fonction de sa maturité. Cette période pendant laquelle une amblyopie est susceptible de se développer est appelée période critique ou sensible (von Noorden, 1985). Daw (1998) distingue trois périodes distinctes, celle du développement de l'acuité visuelle (de la naissance jusqu'à l'âge de 3-5 ans), celle où une amblyopie est susceptible de se développer (quelques mois à 7-8 ans) et la période pendant laquelle le recouvrement de l'amblyopie peut être obtenu (de l'apparition de la condition visuelle ayant provoqué l'amblyopie jusqu'à l'âge de 9 ans ou même jusqu'à l'âge adulte dans certaines études). Ces périodes critiques démontreraient une plasticité des neurones visuels favorisant une récupération fonctionnelle, mais aussi une extrême vulnérabilité, si les conditions essentielles à leur développement étaient entravées. L'expérimentation animale a permis de mieux comprendre ces phénomènes (Kiorpes *et al.* 1998; Smith *et al.* 1982).

4. Transformations structurelles

4.1. La rétine

Il a été suggéré que les récepteurs rétiniens soient eux-mêmes concernés dans le processus de l'amblyopie. Toutefois, Delint *et al.* (1998), ont étudié la

fonction des photorécepteurs en comparant la densité du pigment fovéal chez dix sujets présentant une amblyopie unilatérale. Ils n'ont trouvé aucune différence significative entre l'œil sain et l'œil amblyope. De même, les études faites à l'aide d'électrorétinogramme (ERG) n'ont démontré aucune différence significative entre la réponse de l'œil sain et de l'œil amblyope (von Noorden, 1996; Hess & Baker, 1984). Néanmoins, plusieurs résultats contradictoires ont aussi été rapportés (Crewther, Crewther & Cleland, 1985).

4.2. Le corps géniculé latéral

Au niveau du corps géniculé latéral, les résultats sont également contradictoires. En effet, certaines études ne mettent en évidence aucune anomalie au niveau des cellules magnocellulaires ou parvocellulaires tandis que d'autres montrent des anomalies principalement au niveau des cellules parvocellulaires (Crawford & von Noorden, 1996). Le corps géniculé latéral contient 6 couches; 2 contenant les cellules magnocellulaires (couches 1 et 2), 4 contenant les cellules parvocellulaires (couches 3, 4, 5 et 6) où 3 de ces couches sont ipsilatérales (couches 2, 3, et 5) et 3 controlatérales (couches 1, 4 et 6). Ainsi, selon von Noorden *et al.* (1996, 1983) les cellules parvocellulaires associées à l'œil amblyopes seraient plus petites que les cellules associées à l'œil sain. En ce qui concerne les cellules magnocellulaires, ces dernières montreraient moins de différences, mais la couche reliée à l'œil amblyope contiendrait aussi des cellules plus petites. De plus, d'autres études mentionnent que les cellules magnocellulaires et parvocellulaires associées à l'œil amblyope seraient moins nombreuses et

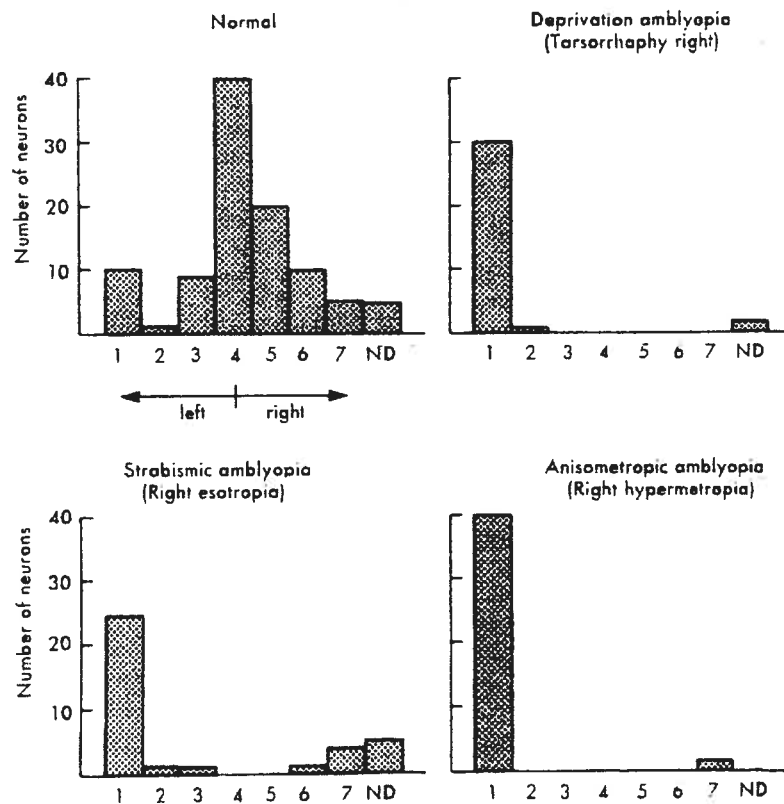
cette diminution serait plus évidente dans les couches ipsilatérales que controlatérales (von Noorden, 1992, Picassou-Albouy, 1995).

4.3. Le cortex visuel

Dans le cortex visuel, les neurones peuvent être divisés en 7 catégories. Les neurones de la catégorie 1 répondent uniquement à une stimulation de l'œil droit alors que ceux de la catégorie 7 répondent uniquement à une stimulation de l'œil gauche. La réponse des neurones des catégories 2, 3, 5, et 6, seraient en proportion variable davantage influencés par la stimulation d'un œil ou de l'autre, alors que la catégorie 4 serait celle pour laquelle les neurones répondent de façon équivalente à une stimulation de l'œil droit ou de l'œil gauche. Chez le sujet normal, la majorité des cellules répondraient à une stimulation binoculaire (catégorie 4). Les sujets amblyopes semblent démontrer une atteinte importante au niveau des colonnes de dominance oculaire binoculaires principalement lorsque l'amblyopie est secondaire à un strabisme. Il semble que plutôt que d'y percevoir une quantité plus importante de colonnes de dominance oculaire binoculaire et une répartition de colonnes monoculaires tel qu'il est observé chez les sujets normaux, il y aurait une perte importante des colonnes associées à l'œil amblyope, et des colonnes binoculaires (Kiorpes *et al.* 1998; von Noorden, 1996; von Noorden, 1985) (voir figure 1). De plus, la diminution d'activité neuronale corticale associée à l'œil amblyope serait la cause de la diminution de la taille des cellules au niveau du corps géniculé latéral. En effet, la baisse d'activité neuronale provoquerait une réduction de l'activité métabolique, et

donc, une diminution de la taille des cellules du corps géniculé latéral, ou encore une inhibition rétrograde à partir du cortex induirait cette atteinte du corps géniculé latéral. Ainsi, le cortex serait le site primaire de l'atteinte de l'amblyopie et représenterait la zone la plus touchée (von Noorden & Crawford, 1992, Picassou-Albouy, 1995).

Figure 1 : Distribution des cellules dans le cortex strié selon la dominance oculaire chez différents types d'amblyopie (von Noorden, 1996)



4.3.1. Le récepteur protéinique NMDA

Selon les travaux de Yin *et al.* (1996; 2001), le récepteur protéinique N-methyl-D-aspartate (NMDA) jouerait un rôle important au niveau du

développement neuronal, de la neurotransmission, de l'apprentissage et de la mémoire. Le récepteur NMDA représente un complexe protéinique ayant 2 sous unités principales : NMDAR1 et NMDAR2 où le NMDAR1 semble jouer le rôle principal de cette protéine. Le NMDA serait indispensable aux réponses neuronales au niveau du cortex visuel du cerveau durant la période critique du développement postnatal. Une réduction significative de l'expression de la protéine NMDA au niveau du cortex aurait été démontrée chez le chat adulte lorsque l'amblyopie est causée par une anisométrie, un strabisme ou une privation visuelle. L'amblyopie avait été provoquée artificiellement, soit par l'introduction d'une lentille intraoculaire (anisométrie), une chirurgie induisant un strabisme ou une suture de paupière (privation visuelle) chez le chaton âgé de deux semaines. L'hypothèse d'une atteinte semblable chez l'homme serait plausible.

Selon Sawtell *et al.* (2003) la privation visuelle d'une souris adulte affecterait la région binoculaire du cortex visuel au niveau du récepteur de la protéine NMDA. Ces résultats suggéreraient une plasticité du système visuel qui perdure jusqu'à l'âge adulte. Plusieurs recherches se poursuivent à ce sujet puisque le récepteur de glutamate de la protéine NMDA régulariserait l'activité dépendante du mécanisme de dominance oculaire durant le développement du cortex visuel (Ramoia *et al.* 2001). Par conséquent, cette protéine pourrait jouer un rôle important au niveau de l'amblyopie, et le lien possible avec la recherche actuelle pourrait être investigué dans des études subséquentes.

5. Le traitement de l'amblyopie

5.1. L'occlusion

Selon Ciuffreda, Levi & Selenow. (1991) Georges Louis Leclerc, comte de Buffon, aurait été le premier en 1743 à suggérer l'occlusion comme traitement pour contrer l'amblyopie. Depuis, plusieurs études ont tenté de déterminer quel traitement semblait être le plus efficace et le traitement par occlusion demeure à ce jour le plus couramment utilisé. En effet, l'occlusion de l'œil sain vise d'une part à favoriser le développement des cellules reliées à l'œil amblyope, et d'autre part à éviter la suppression de cet œil. Ainsi, l'occlusion de l'œil sain empêche la compétition binoculaire, défavorable à l'œil amblyope (Anderson, 2002; Beardsell, Clarke & Hill, 1999; Fleck, 2003).

5.1.1. Occlusion constante ou intermittente

Le temps optimal d'occlusion est largement controversé (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; Cleary, 2000; Dorey *et al.* 2001; Flynn *et al.* 1998; Leyman, 1978; Newsham, 2000). De façon générale, il est encore recommandé d'utiliser l'occlusion constante (toutes les heures d'éveil) (von Noorden, 1985). Toutefois, lorsqu'un traitement par occlusion constante est utilisé, une amblyopie inverse peut se manifester lorsque l'enfant est âgé de moins de 5 ans (apparition d'une amblyopie dans l'œil sain provoquée par le port l'occlusion) (von Noorden, 1985). L'étroite surveillance de l'acuité visuelle par la technique de regard préférentielle serait la méthode de choix afin de contrôler le développement d'une amblyopie inverse. Néanmoins, si cette

technique n'est pas accessible, une alternance de l'occlusion doit donc être envisagé lorsque le traitement est effectué chez de jeunes enfants.

Toutefois, des études récentes montrent qu'une occlusion de l'œil sain 6 heures par jour serait tout aussi efficace (Pediatric Eye Disease Investigator Group., 2003; Holmes *et al.* 2003). Repka *et al.* (2003) ont rapporté des résultats similaires en cachant l'œil sain seulement 2 heures par jour à condition que les heures d'occlusion soient jumelées à une stimulation active de l'œil amblyope. Les exercices visuels au près (coloriage, découpage...) effectués pendant le port de la cache contribueraient largement au succès de l'occlusion intermittente (Tan, Thomson & Gottlob, 2003; Fricker *et al.* 1981; Fricker *et al.* 1981).

5.1.2. Types d'occlusion

Il existe 2 types d'occlusions sur le marché, soit l'occlusion totale et l'occlusion translucide. L'occlusion totale la plus fréquemment employée est la cache par pansement hypoallergique. Bien que cette dernière assure l'observance du patient, le port prolongé de ce type d'occlusion conduit parfois à une réaction allergique topique localisée au pourtour de la cache qui disparaît après l'arrêt du pansement. D'autres types d'occlusions totales tels que des clips placés sur la lunette ou des obturateurs en tissus se glissant devant le bon œil du patient sont aussi disponibles avec lesquels les réactions allergiques ne sont pas à craindre. Néanmoins, l'observance du patient est plus difficile à contrôler. L'occlusion translucide pour sa part est

offerte pour les patients présentant une amblyopie faible à modérée. Il s'agit d'un filtre translucide posé sur la lentille correctrice du bon œil qui provoque un embrouillement de ce dernier tout en conservant un aspect esthétique fort apprécié des patients. Ce type de cache est favorisé lors d'un traitement visant le maintien de l'acuité visuelle du patient après son traitement par occlusion totale (von Noorden, 1985).

5.1.3. Âge au début de la thérapie

Bien que des études plus anciennes mentionnent une inefficacité du traitement après l'âge de sept ans (Pediatric Eye Disease Investigator Group., 2003; Flynn *et al.* 1998), d'autres ont démontré une certaine plasticité du système visuel même à l'âge adulte (Mintz-Hittner & Fernandez, 2000; Rahi *et al.* 2002). Peu d'études ont été faites à ce jour et cette conclusion ouvre des perspectives intéressantes. Aussi, les données cliniques indiquent qu'il n'est jamais trop tôt pour entreprendre une thérapie et que celle-ci est d'autant efficace et rapide qu'elle est entreprise précocement. Cependant, le travail de Mohindra, *et al* (1979) suggère que l'amblyopie ne serait pas présente avant le sixième mois environ.

5.1.4. Durée du traitement

La durée du traitement dépend de la présentation initiale de l'atteinte, de sa profondeur, de l'âge au début du traitement, de l'état de la fixation monoculaire du sujet, de la présence de strabisme, etc. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à normalisation, ou stabilisation de l'acuité visuelle

pour une période de 3 mois. De façon générale, le traitement sera d'autant plus court que l'enfant est jeune. Bien que plusieurs mois sont habituellement nécessaires, les gains rapides d'acuité visuelle sont surtout observés au début de la thérapie (von Noorden, 1985).

5.1.5. Observance

L'observance du patient est essentielle au succès de la thérapie. En effet, maintes études ont démontré que l'observance des patients durant un traitement d'amblyopie représentait un élément indispensable à la réussite de ce dernier (Moseley, Fielder & Stewart, 2001; Newsham, 2000; Searle *et al.* 2002; Tripathi *et al.* 2002). Newsham (2000) a investigué l'importance de la participation parentale dans la réussite du traitement de l'amblyopie chez les enfants. Ils ont effectué un traitement d'amblyopie par occlusion et durant chaque visite de contrôle, un formulaire devait être complété par les parents. Dans ce dernier, des questions concernant l'amblyopie, l'importance de la thérapie, la période critique, l'observance de leur enfant étaient posées afin de déterminer si le traitement avait été effectué tel que recommandé, et si les parents comprenaient bien les enjeux de l'atteinte, et leur importance dans sa réussite. Les conclusions ont démontré que les enfants ayant réussi le mieux étaient ceux qui avaient effectué leur traitement occlusif comme recommandé et ceux dont les parents comprenaient l'importance de la thérapie ainsi que les enjeux de l'amblyopie.

5.1.6. Rechutes

Les risques de rechute augmentent lorsque l'acuité visuelle n'a pu être normalisée ou lorsqu'un strabisme est présent, spécialement si l'enfant n'a pas atteint l'âge de 8 à 10 ans (von Noorden, 1985). L'occlusion intermittente doit généralement être poursuivie pour maintenir le niveau d'acuité visuelle.

5.2. La pénalisation optique

Ciuffreda, Levi & Selenow. (1991) retraçant l'histoire du traitement de l'amblyopie, rapportent que Maddox, en 1907, préconisait l'usage d'une lentille teintée placée devant l'œil sain pour traiter l'amblyopie. En 1936, Pugh utilisait plutôt des filtres de densité neutre calibrés. Ces types d'occlusions auraient été efficaces principalement pour les amblyopes faibles à modérés (6/24 ou mieux). En 1964, Ruben, pour le traitement des atteintes plus importantes, utilisait plusieurs épaisseurs de plastique mince au centre du verre de prescription diminuant ainsi l'acuité visuelle centrale. Les techniques permettant de brouiller la vision de l'œil sain durant le traitement sont appelées pénalisation optique (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; France & France, 1999; von Noorden & Milam, 1979).

Actuellement, la pénalisation est plutôt obtenue par une correction optique volontairement inexacte, par l'instillation d'un agent pharmacologique ou par une combinaison des deux. Le principe de la pénalisation pharmacologique avait déjà été mis en évidence par Worth en 1901

(Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991). Celui-ci avait observé une amélioration de l'acuité visuelle de l'œil amblyope après une administration prolongée d'atropine. Worth instillait de l'atropine dans l'œil sain. La paralysie de l'accommodation qui en résultait obligeait l'utilisation de l'œil sain pour la vision éloignée et de l'œil amblyope pour la vision rapprochée. L'atropine, encore largement utilisée pour le traitement de l'amblyopie (Pediatric Eye Disease Investigator Group., 2002; Holmes *et al.* 2003; Kushner, 2002; Repka *et al.* 2002), présente de nombreux avantages, principalement lorsque l'amblyopie est de type anisométrique. En effet, les deux yeux recevant une stimulation visuelle, la stéréoscopie, bien que grossière, demeure possible durant le traitement. L'utilisation de la vision binoculaire assure le maintien d'un champ visuel beaucoup plus grand. Cette forme de traitement est beaucoup moins apparente que ne l'est l'occlusion conventionnelle. Finalement, le traitement par pénalisation ne provoque pas de réaction allergique ou de sensibilité extrême de la peau qui est parfois observée pour l'occlusion par pansement. Il en est de même pour l'aspect de l'observance du patient qui est, sans aucun doute, mieux contrôlée par la pénalisation pharmacologique.

Toutefois, l'utilisation unilatérale prolongée d'atropine doit se faire prudemment afin de ne pas provoquer d'effets secondaires systémiques et locaux (Kushner, 2002) d'où la tendance actuelle est de préférer le traitement occlusif à ce dernier. De plus, les études qui ont comparé l'atropine (une goutte par jour de 1 %) au traitement conventionnel par

occlusion durant un minimum de six heures par jour, et un maximum de toute la journée, montre des résultats similaires après six mois de thérapie et des suivis étroits.

5.3. Contexte historique

5.3.1. Le filtre rouge

D'après Ciuffreda, Levi & Selenow (1991), Mc Cullock en 1929 et Humphriss en 1937 auraient utilisé des filtres rouges pour le traitement de l'amblyopie avec fixation excentrique¹ (Picassou-Albouy, 1995). La technique consistait à placer une occlusion totale sur l'œil dominant et à mettre un filtre rouge, afin d'exclure les longueurs d'ondes plus courtes que 640 μm devant l'œil amblyope, dans le but d'entraîner la fixation centrale stable. Le principe de cette technique a été expliqué par Brinker & Katz (von Noorden, 1985). En présence de fixation excentrique, l'image du point de fixation stimulerait une zone de la rétine contenant davantage de bâtonnets. La lumière rouge serait inefficace pour stimuler les bâtonnets, mais très efficace pour stimuler les cônes. Par conséquent, le patient employant un filtre rouge serait forcé à utiliser la fovéa, riche en cônes, au lieu de la fixation excentrique. Lorsque la fixation centrale ou para fovéale était obtenue, le filtre rouge était retiré et une occlusion constante était ensuite utilisée jusqu'à ce que l'acuité visuelle optimale soit obtenue. Néanmoins, l'amélioration de l'acuité visuelle s'avérait être secondaire à

¹ Il s'agit d'une anomalie de la vision monoculaire associée à l'amblyopie strabique pour laquelle la fixation d'un point objet s'effectue avec un point excentrique de la rétine (et non avec la fovéa)

l'occlusion de l'œil dominant plutôt qu'à l'ajout du filtre rouge sur l'œil dominé. De plus, l'aspect esthétique défavorable de ce filtre aurait aussi contribué à l'abandon de cette technique.

5.3.2. La pléoptique

En 1955, Bangerter (d'après Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991)) introduisait la pléoptique, méthode de traitement actif de la fixation excentrique. Divers instruments étaient utilisés pour entraîner la fixation centrale, et donc traiter l'amblyopie. Les techniques utilisant l'euthyscope et le pléoptophore (Picassou-Albouy, 1995) consistaient à éblouir la rétine entière à l'exclusion de la zone fovéale. La houpe d'Haidinger permettait la localisation exacte de la fovéa, ce phénomène entoptique n'étant perçu que par celle-ci. Toutefois, les études qui comparaient la pléoptique à la thérapie par occlusion conventionnelle auraient démontré que ces techniques étaient équivalentes. La pléoptique demandait cependant une grande coopération de la part du sujet (séance quotidienne de 20 à 30 minutes), elle serait donc plus difficile à utiliser chez les jeunes amblyopes et considérée plutôt comme une alternative à la thérapie par occlusion. La pléoptique aura permis de comprendre l'importance d'une thérapie active et rigoureuse pour le traitement de l'amblyopie (Jablonski & Tomlinson, 1979; Picassou-Albouy, 1995).

En 1978, une nouvelle méthode de traitement de l'amblyopie faisait son apparition : le CAM Vision Stimulator. L'appareil était constitué de

sept disques composés d'un réseau de bandes noires verticales à hauts contrastes dont les fréquences variaient de 0,50 à 32 cycles/degré. Chacun de ces réseaux était présenté tour à tour à l'œil amblyope et exécutait une rotation de 360 degrés en une minute. Les différents réseaux étaient présentés en ordre croissant de fréquence. Une plaque de plexiglas sur laquelle le sujet pouvait dessiner à l'aide d'un crayon-feutre était placée devant le réseau en rotation. La vision de l'œil amblyope était donc activement stimulée pendant les séances de traitement. Chaque séance durait sept minutes et sept visites étaient nécessaires pour compléter la thérapie. Les études ultérieures ont toutefois démontré que l'amélioration de l'acuité visuelle serait plutôt attribuable aux périodes brèves mais intenses de stimulation visuelle monoculaire plutôt qu'à un effet des réseaux rotatifs. Néanmoins, le CAM aura mis en évidence l'efficacité de l'occlusion intermittente (Shawki *et al.* 1987; Hartman, 1982; Bavishi & Patel, 1983; Castanera De Molina & Castanera Pueyo, 1982; Repka *et al.* 2003; Tan *et al.* 2003).

Bien que par le passé, différentes méthodes aient été essayées, l'occlusion intermittente de l'œil sain à raison de quatre à six heures par jour semble l'approche la plus appropriée. Toutefois, l'âge initial de la thérapie, l'acuité visuelle avant le début du traitement, le type d'amblyopie, l'état de fixation monoculaire et l'observance des patients face au traitement, sont tous des facteurs qui influenceront les résultats du traitement. Le dépistage précoce

des anomalies visuelles susceptibles de provoquer l'amblyopie demeure le meilleur atout.

6. La sensibilité aux contrastes chez les amblyopes

L'amblyopie ne se définit pas uniquement par une atteinte de l'acuité visuelle. La sensibilité aux contrastes, capacité de distinguer des niveaux de luminosité différents, serait également affectée. Hess & Bradley (Hess & Howell, 1977; Bradley & Freeman, 1981) ont démontré que l'amblyopie causée par un strabisme ou une anisométrie entraînerait une baisse au niveau du seuil de perception de la sensibilité aux contrastes. Cette diminution serait plus marquée au niveau des moyennes et des hautes fréquences spatiales, alors que les basses fréquences ne seraient que légèrement diminuées ou normales. De plus, l'atteinte au niveau de la sensibilité aux contrastes concernant les hautes fréquences spatiales serait plus importante si l'amblyopie est plus sévère (Chung *et al.* 2002; Davis *et al.* 2003; Manny & Levi, 1982; Manny & Levi, 1982).

7. La perception de stimuli de premier ordre et de deuxième ordre

7.1. Stimuli de premier ordre

7.1.1. Définition

Les stimuli de premier ordre sont aussi connus sous les noms de stimuli de Fourier ou encore stimuli simples. Ils représentent une variation spatio-temporelle de la luminance ou de la couleur. La luminance serait modulée

par une fonction sinusoïdale, l'enveloppe, additionnée d'un champ de bruit, ce qui formerait la variation de la luminance et donc la fonction de premier ordre (Bertone *et al.* 2003; Habak & Faubert, 2000; Smith *et al.* 1998).

7.1.2. Détection des stimuli de premier ordre

Les stimuli de premier ordre seraient d'abord détectés par les neurones au niveau du cortex visuel primaire (V1) qui signaleraient la différence de la moyenne de la luminance entre les champs récepteurs excitateurs et inhibiteurs. Ces neurones seraient des filtres linéaires simples. Ensuite, à partir du cortex visuel primaire (V1 ou l'équivalent de l'aire 17 chez le chat), les informations seraient transmises directement à l'aire temporale moyenne (MT) (Bertone *et al.* 2003; Habak & Faubert, 2000; McGraw, Levi & Whitaker, 1999) (voir figure 2).

7.2. Stimuli de deuxième ordre

7.2.1. Définition

Les stimuli de deuxième ordre sont pour leur part connus sous les noms de stimuli non-Fourrier ou complexes. Dans l'étude actuelle, les stimuli de second ordre sont caractérisés par une variation du contraste de texture, la luminance demeurant constante dans ce stimulus. En effet, les caractéristiques des stimuli de deuxième ordre incluent la profondeur, la texture et le mouvement. La fonction de deuxième ordre est obtenue en multipliant, plutôt qu'en additionnant, une fonction sinusoïdale (l'enveloppe) avec du bruit (Bertone *et al.* 2003; Habak & Faubert, 2000; Smith *et al.* 1998; Smith &

Ledgeway, 1997). Ainsi, le stimulus de second ordre ne montrerait aucune variation de la luminance, seule une variation de contraste serait mise en évidence.

7.2.2. Détection des stimuli de deuxième ordre

Les recherches montrent qu'il y aurait des procédés distincts pour la détection de stimuli de premier ordre et de deuxième ordre (Ledgeway & Smith, 1994; Smith & Ledgeway, 1997; Baker, 1999; Schofield & Georgeson, 2000; Schofield & Georgeson, 1999). En effet, les stimuli de deuxième ordre seraient invisibles pour les neurones simples puisque la variation de la luminance demeurerait constante entre les régions excitatrices et inhibitrices au niveau des champs récepteurs. Par conséquent, les stimuli de deuxième ordre seraient détectés par des neurones spécialisés, localisés au niveau du cortex visuel V1 (aire 17) et V2 (aire 18). Ces neurones doivent donc avoir la capacité de faire une opération non linéaire afin de détecter la variation de contraste. Les stimuli de deuxième ordre seraient donc filtrés à V1 en premier lieu, ensuite à V2 (aire 18), V3 (aire 19) ou VP (portion ventrale de V3) où ils auraient une rectification et un filtrage additionnels avant d'être envoyé à MT (aire temporelle moyenne) (Churan & Ilg, 2001) (voir figure 2).

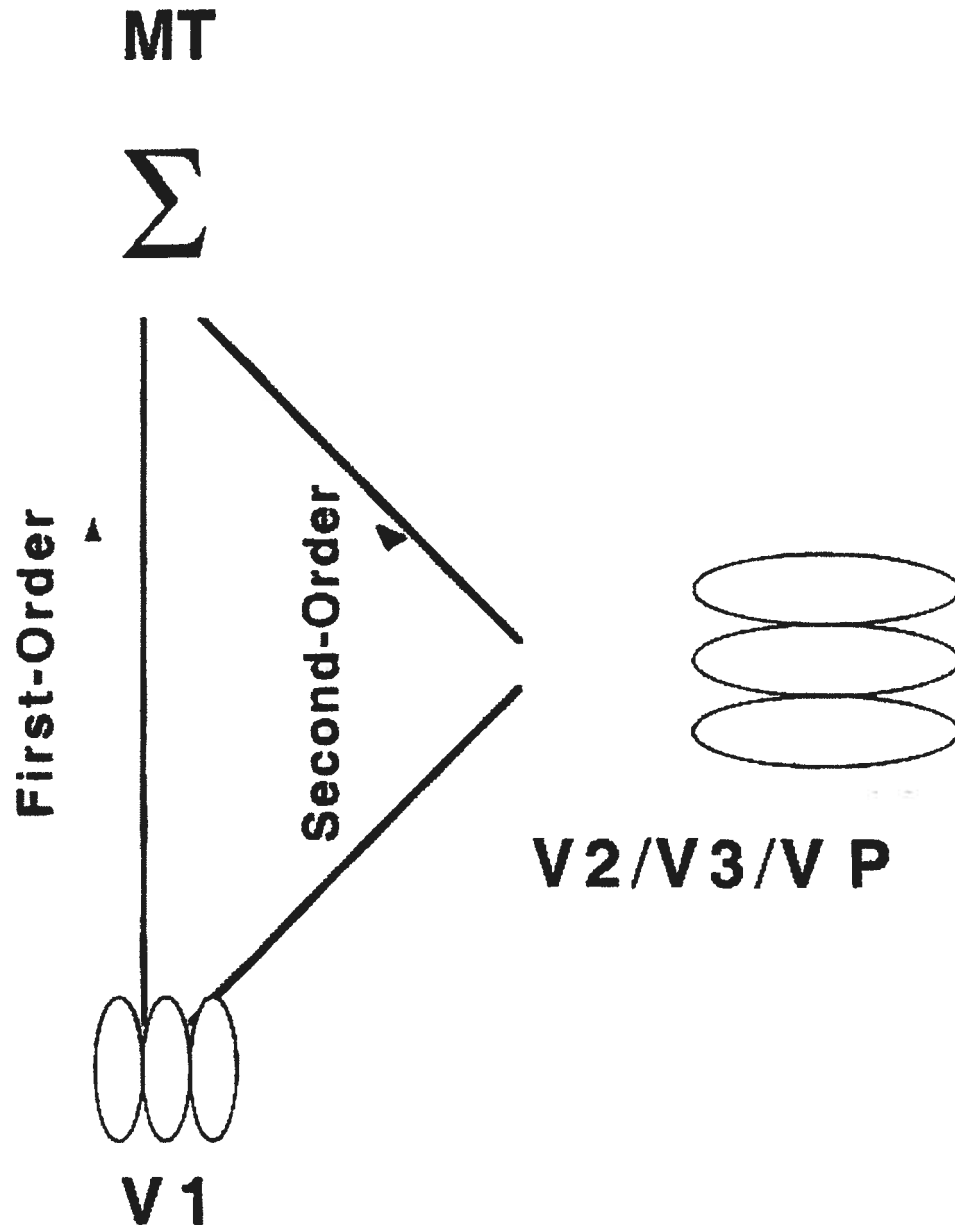
7.3. Objectifs de cette étude

À ce jour, aucune étude n'a été faite concernant l'atteinte au niveau de la perception de stimuli de premier ordre et de deuxième ordre chez des

enfants amblyopes avant le début d'un traitement par occlusion, et durant ce dernier, pour en suivre l'évolution. De plus, très peu de recherches ont été faites chez des adultes amblyopes. Hess, Campbell & Zimmern, (1980) et Giaschi *et al* (1992) ont démontré une atteinte au niveau de la perception de stimuli de premier ordre chez des sujets amblyopes. Wong, Levi & McGraw (2001) ont toutefois démontré des résultats contradictoires en mettant en évidence que la diminution de la perception de stimuli de deuxième ordre serait plus importante que la diminution de la perception de stimuli de premier ordre. Cette étude fut reprise plus tard et les mêmes résultats furent mis en évidence, soit une diminution de la perception de stimuli de second ordre plus importante que celui de premier ordre (Simmers *et al.* 2003). Les recherches furent donc orientées en ce sens chez des enfants amblyopes. En effet, la perception de stimuli de premier et de second ordre chez des enfants fut mesurée, avant et pendant le traitement de l'amblyopie, causée par un strabisme, une anisométrie ou une combinaison des deux.

La deuxième portion de l'étude a consisté à valider les études antérieures concernant la perception de stimuli simples et complexes chez des adultes amblyopes. Le seuil de perception de stimuli de premier et second ordre a été mesuré chez des adultes amblyopes secondaires à un strabisme, une anisométrie ou une combinaison des deux et ensuite ces résultats ont été comparés à des sujets contrôles.

Figure 2 : Cheminement des stimuli de premier et deuxième ordre (adapté des informations fournies par Smith *et al.* 1998)



Chapitre 2
PREMIER ARTICLE

*Improvement of higher-order perceptual processing with a
part-time occlusive treatment of amblyopia in children between
5 and 9 years of age*

Dre Amélie Ganivet, OD
Dr Jocelyn Faubert, Ph.D.
Dre Danielle DeGuise, OD, M.Sc.

ACCORD DES COAUTEURS

Déclaration des coauteurs de l'article 1 du mémoire

1. Identification de l'étudiant et du programme

Amélie Ganivet XXXXXXXXXX

M.Sc. : Maîtrise en sciences de la vision

2. Description de l'article

Auteurs : Amélie Ganivet OD, Danielle de Guise OD M.Sc., Jocelyn Faubert Ph.D.

Titre : *Improvement of higher-order perceptual processing with a part-time occlusive treatment of amblyopia in children between 5 and 9 years of age*

Revue : Cet article a été soumis pour publication à la revue *Investigative Ophthalmology and Visual Science (IOVS)*

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant :

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Amélie Ganivet inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : « *Étude de l'effet d'un traitement occlusif sur la perception de stimuli de premier et deuxième ordre chez des sujets amblyopes* ».

Jocelyn Faubert

Coauteur

9 juin 2004

Date

Danielle de Guise

Coauteure

9 juin 2004

Date

**Improvement of higher-order perceptual processing with a
part-time occlusive treatment of amblyopia in children
between 5 and 9 years of age**

ABSTRACT

We investigated whether amblyopic children between five to nine years of age, that did not receive any prior treatment for their condition, showed a selective sensitivity loss for second-order spatial information. We instituted a part-time occlusion therapy of four to six hours on the fellow eye of these amblyopic children and measured whether initial deficits could be resolved by a five months therapy (six visits). Psychophysical detection thresholds for the amblyopic and non-amblyopic eyes along with the binocular function of ten amblyopic children caused by anisometropia, strabismus or both were measured. We compared these results to ten age-matched normal controls. We found that all amblyopic subjects showed significant improvement for the perception of second-order stimuli relative to the control eye. The results also showed no significant deficits prior to the occlusive treatment for first-order stimuli. Measures were obtained prior to treatment and every month during the five months of the treatment. We showed a continuous improvement of the visual acuity and for the perception of second-order stimuli throughout the treatment for all amblyopic subjects even for the older patients. Our results clearly show that initial deficits in higher level perceptual processing can be resolved in

amblyopic children when using a part time occlusion therapy. This was true even for children up to nine years of age.

RÉSUMÉ (en français)

L'étude actuelle montre les résultats de l'effet d'un traitement d'amblyopie par occlusion effectuée auprès de dix enfants amblyopes âgés entre cinq et neuf ans au niveau de la perception de stimuli de premier (stimuli simples) et de deuxième ordre (stimuli complexes). L'amblyopie était secondaire, soit à un strabisme, à une anisométrie et à une combinaison des deux. L'hypothèse d'une atteinte plus marquée au niveau de la perception de stimuli de deuxième ordre a été émise. Un traitement intermittent par occlusion fut instauré à raison de quatre à six heures par jour à tous les jours sur le bon œil des sujets. Les seuils psychophysiques furent mesurés mensuellement au niveau de l'œil amblyope, de l'œil sain, de même que pour la condition binoculaire pendant une durée de cinq mois de thérapie, soit six visites mensuelles. Ces résultats ont ensuite été comparés aux résultats de 10 sujets enfants contrôles du même groupe d'âge. Tous les sujets amblyopes ont démontré une amélioration significative pour la perception de stimuli de deuxième ordre comparativement aux sujets contrôles. Les résultats montrent aussi une atteinte non significative avant le début du traitement pour les stimuli de premier ordre. Une amélioration continue de la perception de stimuli de deuxième ordre et de l'acuité visuelle pour tous les sujets amblyopes a été notée. Les résultats démontrent avec évidence que le défaut initial se présente au niveau des stimuli

complexes et qu'ils peuvent être résolus suite à une thérapie par occlusion intermittente à raison de quatre à six heures par jour et ce, aussi pour les enfants âgés jusqu'à neuf ans.

INTRODUCTION

Amblyopia is a developmental disorder of spatial vision. It affects 2-3 % of the population and the two major amblyogenic factors of this condition are strabismus (misaligned eyes during development) and anisometropia (unequal refraction between the eyes) that appear early in life. The neural basis for this disorder is still not well establish but the site of the anomalous processing appears to be the visual cortex (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; Crewther, Crewther & Cleland, 1985; Elleberg, Hess & Arsenault, 2002; Hess & Baker, 1984). Occlusion of the non-amblyopic eye remains the mainstay of treatment (Beardsell, Clarke & Hill, 1999; Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991). The regimen of occlusion therapy is very debated but normally full time occlusion is used until best visual potential is achieved. However, part time occlusion therapy has gained popularity (Pediatric Eye Disease Investigator Group., 2003; Holmes *et al.* 2003; Repka *et al.* 2003). Amblyopia care is difficult and compliance is essential to successful treatment. Failure of the occlusion therapy is mainly due to poor compliance of the patient rather than the non-efficacy of the treatment itself (Searle *et al.* 2002; Newsham, 2000; Moseley, Fielder & Stewart, 2001; Fleck, 2003; Fielder, 2000). The established critical period for treatment of amblyopia depends on the studies. In general, it is recommended to start before age five

although some studies use the age seven as a cut off (Daw, 1998). However, there are some studies that suggest the possibility of improvements of the visual acuity at any age (Mintz-Hittner & Fernandez, 2000; Rahi *et al.* 2002).

Studies on amblyopia in adults show detection loss for the perception of first-order spatial information. However, some recent studies suggested there might be a selective sensitivity loss for second-order spatial information and that this deficit was greater than the perceptual deficit found previously with first-order information (Hess & Watt, 1990; Kiorpes *et al.* 1998; Simmers *et al.* 2003). First-order visual information can be defined by a variation of luminance or color in an image while second-order properties are defined by a modulation of texture, depth or motion. Recent work showed that detection of second-order spatial information (contrast modulations with the same space-averaged luminance) implies separate neural mechanisms (Habak & Faubert, 2000; Schofield & Georgeson, 1999; Schofield & Georgeson, 2000; Zanker & Burns, 2001; Baker, 1999). In fact, first-order information is thought to be processed by neurons in primary visual cortex (area V1) on the basis of difference in average luminance between the excitatory and inhibitory regions of their receptive fields. Instead, second-order information is thought to be processed by more complex neural networks, which would require more neural processing (Habak & Faubert, 2000; Ledgeway & Smith, 1994; Bertone *et al.* 2003; Churan & Ilg, 2001; McGraw, Levi & Whitaker, 1999; Wong, Levi & McGraw, 2001).

Interestingly, new research implies a critical role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in amblyopia (Yin *et al.* 1996; Yin *et al.* 2001). It has been suggested that NMDA receptors could be involved in the Gestalt perception, the perceptual principles that allow people to group visually similar objects into entities, and so, higher-level perceptual processing may be affected by amblyopia. The N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptors are also thought to play an important role in neuronal development, normal transmission, learning and memory (Yin *et al.* 1996; Yin *et al.* 2001). In fact, activation of NMDA receptors appears as extremely important in the neuronal response within the visual cortex during the critical period of early postnatal development. Studies have shown a reduction of neurons positively labeled for the NMDA receptor protein in adult amblyopic cats from either strabismus (surgically induced) or anisometropic (lens induced) at early age (Yin *et al.* 1996; Yin *et al.* 2001). Therefore, a selective second-order processing loss in amblyopia may have a neurobiological origin.

In the present study, we anticipate that amblyopic children, prior to occlusion therapy, will show a selective sensitivity deficit in processing second-order information. No studies have investigated the perception of first and second-order stimuli during a treatment of amblyopia with children. So, in the current paper, we also hypothesize that these children will show an improvement of the perception of second-order stimuli during

a treatment of amblyopia with a systematic approach of a part-time occlusive treatment of four to six hours daily associated with control of the compliance. Finally, we think that the improvement will be more important for second-order than for first-order information.

METHODS

Subjects

Ten children with non-treated amblyopia and ten normal children participated in this experiment. Amblyopes were strabismic (misalignment of the visual axes), anisometropic (a refractive difference between the eyes of more than 1.50 dioptres in spherical or cylindrical power) or both. They underwent standard orthoptic testing and the normality of their ocular fundus was verified by ophthalmoscopic examination. Their refraction was measured with 1 % cyclopentolate and visual acuity was tested using age appropriate methods of assessment. In the youngest children this was the E directional in LogMAR equivalent and with the oldest subject this was the Snellen acuity in LogMAR equivalent. The visual characteristics of the amblyopes are given in table 1. None of the subjects suffered from any visual pathology and none of them showed eccentric fixation. Individuals in the normal group had a corrected visual acuity of 20/20 (6/6) or better. All children were in the age range of 5 to 9 years and all of them wore refractive correction as required, and were naïve to the purpose of the experiment. Informed consent was obtained from all the parents of the observers prior to data collection.

INSERT TABLE 1 HERE

Apparatus

An Apple Power Macintosh G3 controlled the stimulus presentation and data collection, and the stimuli were presented on a 15-inch color Apple high resolution monitor. The monitor had a frame rate of 67Hz, a screen resolution of 640X480 pixels, and the viewing distance was 114 cm.

Stimuli

All stimuli were presented to subjects within a circular region at the center of the display that had a diameter of 5 degrees of visual angle. The mean luminance during testing was 23.47 cd/m² ($u'=.2708$, $v'=.4204$) where L_{min} and L_{max} were .12667 and 47.0667 respectively.

First-order stimuli were luminance-modulated noise patterns produced by adding noise to modulating sine waves of two different profiles (vertical and circular)(the noise consisted of dots 1 pixelX1pixel). The amplitude of the luminance modulation for the first-order patterns was defined as :

$$\text{Luminance modulation depth}=(L_{max}-L_{min})/(L_{max}+L_{min})$$

Where L_{max} and L_{min} refer to maximum and minimum local luminance in the pattern.

The second-order stimuli were texture-modulated noise patterns produced by multiplying rather than summing the same modulating sine waves to the noise (Ledgeway & Smith, 1994). Second-order contrast modulation was defined as :

$$\text{Contrast modulation depth} = (C_{\max} - C_{\min}) / (C_{\max} + C_{\min})$$

Where C_{\max} and C_{\min} are the maximum and minimum local contrast in the pattern. The spatial frequency was 1 cycle/deg.

Procedure

The observers sat individually in a dimly lit room from a distance of 114 cm of the screen. All the subjects were tested monocularly and binocularly. The stimuli were presented for one second. All first- and second-order conditions were randomly presented. Observers had to fixate the center of the screen. We used a two-alternative forced-choice (vertical lines or concentric circles) procedure with the method of constant stimuli where observers were asked to identify whether the stimulus presented was a circle or a vertical line (stimulus-identification)(see figures 1 A and B).

INSERT FIGURES 1 A AND B HERE

All first-order stimuli used luminance modulation levels of 0.04, 0.02, 0.01, 0.005 and 0.0025 and second-order contrast modulation levels used were 1.0, 0.333, 0.143, 0.111, and 0.059. These were chosen based on previous

studies done in the laboratory. Each run consisted of 100 trials per condition (OD, OS and OU) for a total of 300 trials where all conditions were randomly presented. Before the beginning of the experiment, practice trials were done to allow all the subjects to understand the test and to familiarize with the stimuli. The procedure was given verbally to each participant. Participants were instructed to identify the stimulus by line or circle and the experimenter pressed the button on the keypad corresponding to the information mentioned by the subject.

All subjects were tested five consecutive months (six times). The amblyopic children were supervised intensively during the occlusion therapy on the fellow eye to control for compliance. All the amblyopic patients were treated the same way. First, appropriate spectacles had been prescribed and worn during one month. After, an initial occlusion regime therapy of four to six hours daily had been prescribed. Visual acuity was recorded at each visit and the part-time occlusion therapy was maintain until the visual acuity reach 20/20 (6/6) or when best visual potential was achieved (8 weeks of stability of the results). The normal children were also seen every month during five months to test whether there was any learning of the tasks.

Moreover, we examine the results of the same viewing and stimuli conditions of a normal adult of 28 years of age. His visual acuity was 6/6 for his right and left eye with his appropriate correction. To simulate amblyopia during the time of the exercise, a translucent occlusion brought artificially

his visual acuity of the right eye from 20/20(6/6) to 20/50(6/15). We did the experiment monocularly with his right eye every month during six visits with and without the translucent occlusion to see the normal results and to compare them with the simulated amblyopic eye.

RESULTS

Because first-order and second-order stimuli are defined by different attributes (first-order is defined by the variation of luminance and second-order is defined by texture modulation), the results of the threshold for each motion class were analyzed separately. The stimuli-identification thresholds were defined as the contrast at which the subject correctly identified the presented stimuli (circle or vertical line) 75 % of the time. Thresholds are expressed in terms of log sensitivity.

All children that participated in the experiment were able to do the tasks. Non-amblyopic children showed little variability of their perception during the five months testing period (six measures) for all viewing and stimuli conditions (see figure 2 A and B). This suggests that there was no learning process during the five months.

INSERT FIGURES 2 A AND B

Also, the comparison of the fellow fixing eyes of the amblyopic children to the non-amblyopic observers demonstrated a deficit for the normal eye of

the amblyopic children, albeit to a lesser degree than the amblyopic eye (see figure 4 A and B). To investigate whether or not there were any statistically significant differences in the patterns of deficits found for the amblyopic observers compared to control observers, two separate 2X6 mixed-design ANOVAs were performed on the data, one for each class of static information (first-and second-order). The between-subject factors were the normal eye of the amblyopic observers and the right eye of the control observers. The within-subject factors were the visit of the observers (a total of six visits).

Figure 3A shows the sensitivity of the sound eye of the amblyopic group (dotted line) compared to the control group eyes (solid line) as a function of visits for first-order information. The sensitivity of the control group eyes was significantly greater than that of amblyopic participants showing a main effect of group ($F_{(1,18)}=7.660$, $p=0,0127$). Furthermore, sensitivity did not change as a function of visits ($F_{(5,90)}=1.037$, $p=0,4009$) and there was no significant group by visit interaction ($F_{(5,90)}= 1,537$, $p=0,1862$). Figure 3 B shows sensitivity of the sound eye of the amblyopic group (dotted line) compared to control group eyes (solid line) as a function of visits for second-order information. The sensitivity of normal was not significantly greater than that of amblyopic children ($F_{(1,18)}=3,333$, $p=0,0845$). There was a main effect of visit ($F_{(5,90)}=3,920$, $p=0,0029$) but no group by visit interaction ($F_{(5,90)}=0,995$, $p=0,4257$).

INSERT FIGURES 3 A AND B HERE

The amblyopic results were compared to the control group to avoid any assumption about the normality of the fellow eye. To observe individual improvements from therapy for amblyopic eyes, the results of the amblyopic group were compared to a confidence interval driven from the control group (95 % confidence or ± 2 SD).

Figure 4 A shows the threshold measurements of first-order stimuli for the amblyopic children compared to a confidence interval driven from the control group. Initial measurements of the first-order spatial stimuli condition (visit 1) reveal that only five of ten amblyopic children showed detection loss with their amblyopic eye. A similar threshold was present after one month of occlusion therapy (visit 2). However, all the children were within the normal range of the control group by the third visit.

The figure 4 B shows the results of the amblyopic children for the second-order condition. For this spatial stimuli condition, all subjects initially showed an important decrease in sensitivity the first visit prior to the occlusion therapy compared to non-amblyopic children. However, every child showed an improvement in constant sensitivity during the treatment. specifically, the amblyopic eye data fell within the confidence interval of the control group after four months of occlusion therapy. Data from the fellow eye and binocular viewing conditions all fell within the normal range.

INSERT FIGURES 4 A AND B HERE

Figure 5 shows visual acuity (expressed in logMAR) for the ten amblyopic children as a function of visits. As shown, amblyopic eye visual acuity improved with occlusion therapy, with some participants improving to a 20/20(6/6) acuity level.

INSERT FIGURE 5 HERE

Finally, a control experiment was conducted with a 28 year-old adult with simulated amblyopia. As can be seen in figures 6A and B, the simulated amblyopia had little or no effect on either first- or second-order sensitivity, providing further evidence that the increased sensitivity found with the amblyopic children was not due to a learning procedure.

INSERT FIGURES 6 A AND B HERE

DISCUSSION

In the present study we treated the amblyopia with a part-time occlusive treatment of four to six hours and showed that this therapy is effective to treat amblyopia. In fact, all the children showed improvement of their visual acuity, even older children. Moreover, the present study showed that with controlled treatment that assures compliance of the children during the treatment (parents stayed with the children during all the hours of the

occlusion therapy to control the compliance) and precise directives during the hours of the treatment (homework, television, drawing, Nintendo, everything that stimulate the vision) we can improve visual acuity even at an older age. Recent studies done by The Pediatric Eye Disease Investigator Group (Repka *et al.* 2003) showed that a treatment of two hours daily could be as effective to treat amblyopia as longer regimes.

Currently, there is complete absence of studies examining the effect of the perception of first-and second-order spatial stimuli with a population of amblyopic children on a treatment of amblyopia. In the present study, we provide evidence that amblyopic children showed a larger sensitivity loss of second-order spatial stimuli relative to first-order spatial stimuli. This shows that normal methods responsible for processing second-order visual information may be particularly affected by amblyopic process. Such results are congruous with previous studies suggesting that first-and second-order stimuli are analyzed by different neural networks (Ledgeway & Smith, 1994; Schofield & Georgeson, 1999; Schofield & Georgeson, 2000). In fact, all the amblyopic children in the present study showed an important detection loss of second-order stimuli at the beginning of the treatment. However, only five children showed reduction of their perception of first-order spatial input at the beginning of the treatment. Moreover, for those who show deficits in both first-and second-order processing, the deficit of second-order stimuli is much greater than the deficit of first-order spatial stimuli prior to the beginning of the therapy. We provide evidence that the

perception of first-and second-order spatial stimuli improve during the treatment of amblyopia for all the children and that at the end of the five months of treatment, none of the children showed significant detection loss for either first-and second-order spatial stimuli. After two months of therapy, evidence of first-order loss had disappeared and after four months of treatment all second-order deficit fall within the confidence interval of the control group.

Also, we hypothesize that the amblyopic children that present important initial deficit for either first-and second-order and visual acuity stimuli prior to the beginning of the occlusion therapy may be due to an important amount of anisometropia. The table 1 described the subjects that participated in this experiment. The subjects 4, 5, 6, 8 and 9 show a perceptual processing deficit of first-order stimuli prior to the beginning of the treatment. The subjects 5, 8 and 9 have the most important amount of anisometropia. Moreover, these subjects show the greatest visual acuity deficit prior to the beginning of the occlusion therapy. The exceptions are the subjects 4 and 6 who do not have important anisometropia and visual acuity initial deficits. Moreover, subjects 8, 3, 5 and 9 have the most important initial deficits either for higher level perceptual processing and visual acuity. Finally, the subjects 5, 8 and 9 have an important amount of anisometropia and they show the greatest deficit for processing all stimuli prior to the beginning of the occlusion therapy.

Some studies show reduction of the density of expression of NMDA receptor protein with amblyopic cats compared to normal (Yin *et al.* 1996; Yin *et al.* 2001; Sawtell *et al.* 2003). Moreover, other recent work on adult mice showed that depriving the dominant contralateral eye of vision leads to a persistent, NMDA receptor-dependent enhancement of weak ipsilateral-eye inputs and propose that metaplasticity can be present in adult mice (Sawtell *et al.* 2003). We showed, in the present study, a selective sensitivity loss for second-order spatial stimuli so we speculate that there is a relation between the NMDA receptor in the visual cortex and the second-order mechanisms. If the NMDA receptor is related to second-order networks, we can also speculate that we would have an improvement of the density of the NMDA receptor stimuli during a treatment of amblyopia because we showed an improvement of the detection of second-order spatial stimuli during a part-time occlusion therapy. An interesting study would be to evaluate the concentration of NMDA receptor activity as a function of occlusive therapy and at the same time assess higher order perceptual performance.

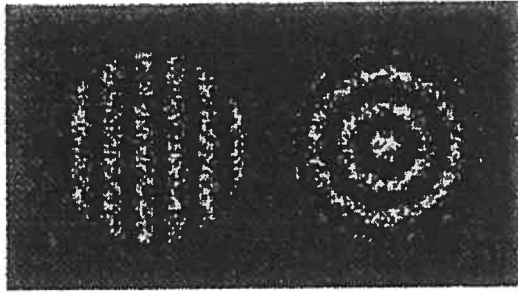
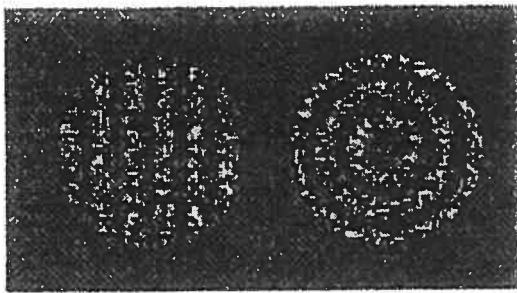
CONCLUSION

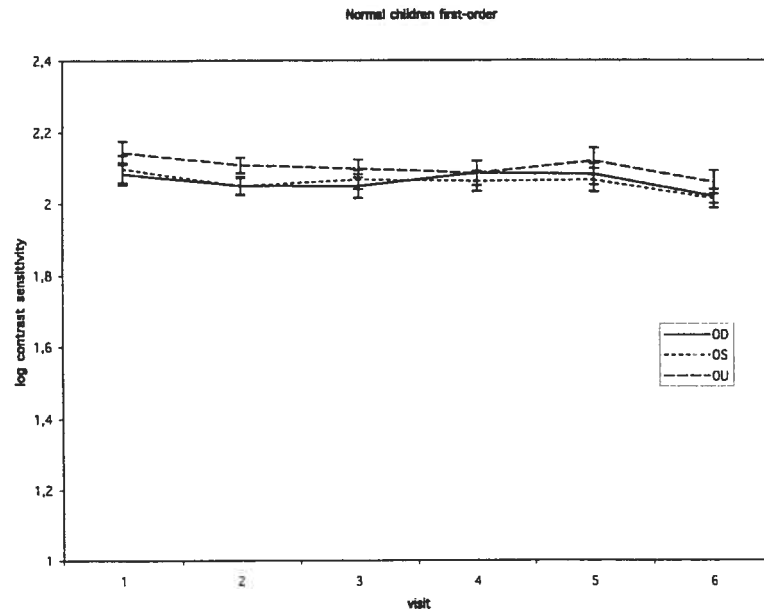
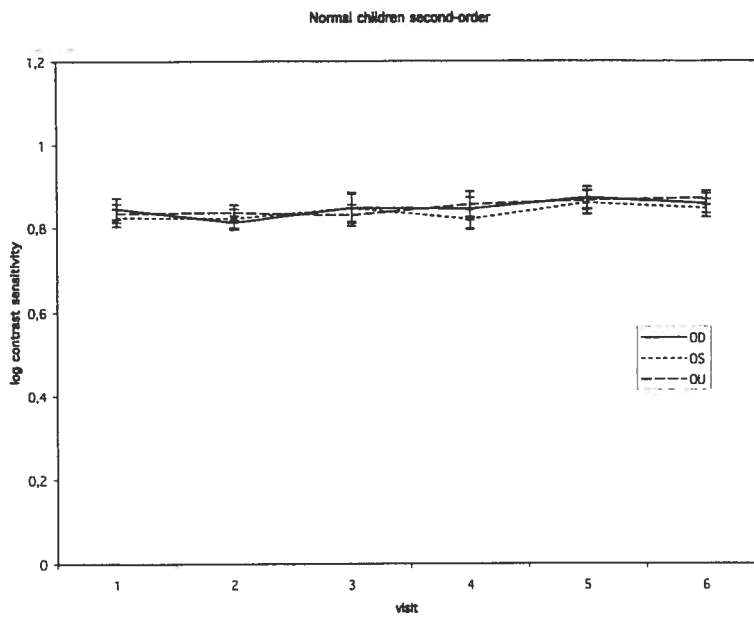
In summary, we report a selective sensitivity loss for second-order spatial stimuli in amblyopia children prior to the beginning of the treatment. Moreover, we demonstrate that this spatial loss was much greater than the sensitivity loss of first-order spatial stimuli except when there was later treatment. The current study showed a constant improvement for the detection of second-order spatial stimuli and visual acuity during a treatment of amblyopia in children between 5 to 9 years of age. These results suggest that a treatment of amblyopia could be performed at any age with varying level of success. In fact, we showed that we could have an improvement of the visual acuity and perception of first-and second-order spatial input even at an older age. Further, we speculate that NMDA receptors are related to the second-order mechanisms and that an improvement of the perception of second-order stimuli during a treatment of amblyopia can be associated with increased NMDA receptor activity. Finally, we show that amblyopia has an impact not just on low-level spatial information processing (acuity and first-order) but has an even greater impact on higher level processing. We further show that occlusive therapy for amblyopes can produce dramatic improvement in higher-order visual processing. We therefore strongly recommend that second-order processing routinely assessed in amblyopic cases for diagnostic and monitoring purposes.

TABLES AND FIGURES

Table I : Visual characteristics of amblyopic subjects

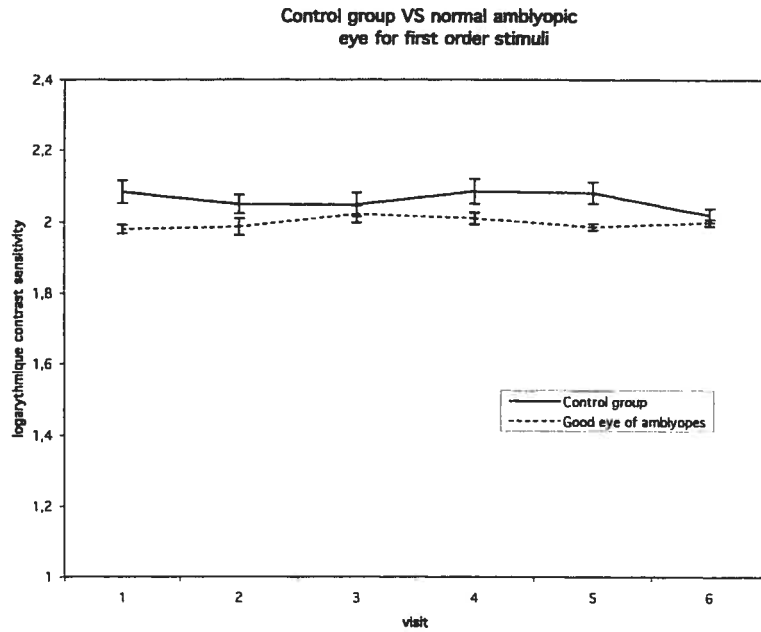
| SUBJECT | AGE | TYPE | PRESCRIPTION | ACUITY (BEFORE TREATMENT) | FIXATION | ACUITY (AFTER TREATMENT) |
|---------|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------|---------------------------------------|
| S1 | 7 | Aniso | R +2.00 L+0.50 | R: 20/40- (6/12-) L20/20 (6/6) | Central | R: 20/20 (6/6) L: 20/20 (6/6) |
| S2 | 6 | Aniso | R+1.50/-0.50X179 L+3.50/-1.50X171 | R: 20/20 (6/6) L: 20/80 (6/24) | Central | R: 20/20 (6/6) L: 20/20 (6/6) |
| S3 | 5 | Both (8 ^A ETOD) | R+3.00/-0.75X180 L+1.75/-0.75X180 | R20/50 (6/15) L20/20 (6/6) | Central | R: 20/20 (6/6) L: 20/20 (6/6) |
| S4 | 5 | Aniso | R+3.00 L+1.50 | R20/40 (6/12) L20/20 (6/6) | Central | R: 20/20 (6/6) L: 20/20 (6/6) |
| S5 | 9 | Aniso | Rplano/-0.50X160 L+4.50/-1.25X017 | R: 20/20 (6/6) L: 20/100 (6/30) | Central | R: 20/20 (6/6) L: 20/30- (6/9-) |
| S6 | 6 | Aniso | R+3.75/-2.50X030 L+2.50/-1.75X165 | R: 20/40 (6/12) L: 20/20 (6/6) | Central | R: 20/20 (6/6) L: 20/20 (6/6) |
| S7 | 8 | Aniso | R+6.50/-0.50X180 L+8.50 | R: 20/20 (6/6) L: 20/40 (6/12) | Central | R: 20/20 (6/6) L: 20/20 (6/6) |
| S8 | 5 | Aniso | R+6.50 L+0.50 | R: 20/200 (6/60) L20/20 (6/6) | Central | R: 20/30-2 (6/9-2) L: 20/20 (6/6) |
| S9 | 6 | Aniso | R+5.00 L+1.75 | R: 20/70 (6/21) L: 20/20 (6/6) | Central | R: 20/25+2(6/7.5+2) L: 20/20 (6/6) |
| S10 | 9 | Strabismus (10 ^A ETOS) | R+1.75/-1.00X090 L+2.00/-1.25X095 | R: 20/20 (6/6) L: 20/40 (6/12) | Central | R: 20/20 (6/6) L: 20/20 (6/6) |

FIGURES 1 A AND B :**A) First-order patterns (lines or circles)****B) Second-order patterns (lines or circles)**

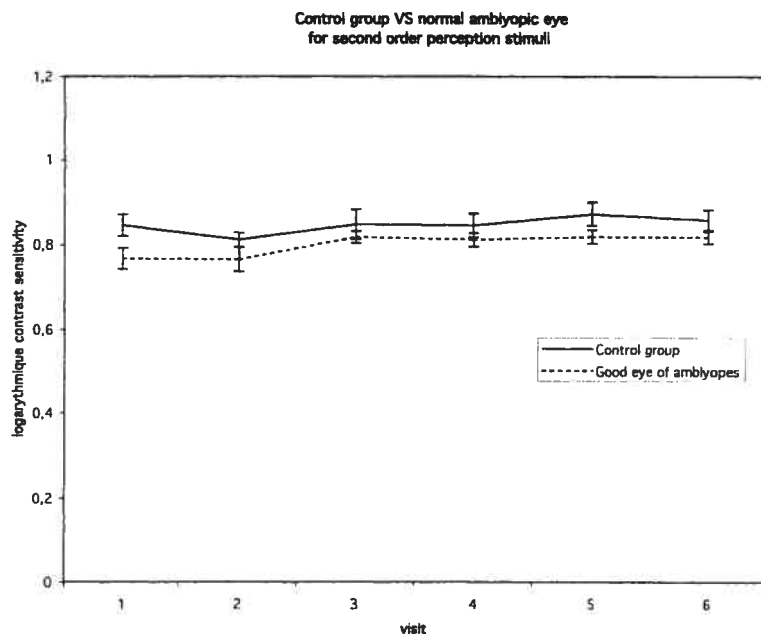
FIGURES 2 A AND B :**A) Normal children first-order stimuli****B) Normal children second-order stimuli**

FIGURES 3 A AND B :

A) Sound eye of the amblyopic children compare to the control group for first-order stimuli

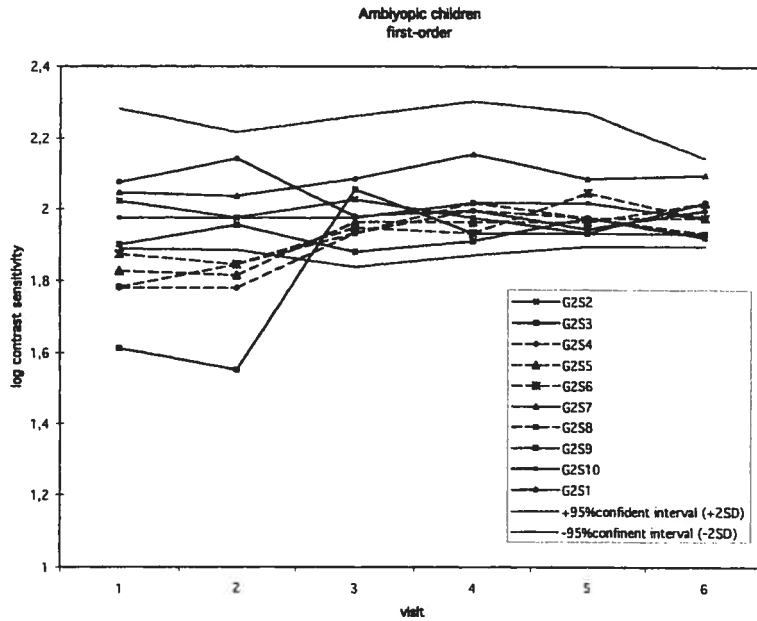


B) Sound eye of the amblyopic children compare to the control group for second-order stimuli



FIGURES 4 A AND B :

**A) Amblyopic eye of the children compare to the confident interval of 95 %
of the control group for first-order**



**B) Amblyopic eye of the children compare to the confident interval of
95 % of the control group for second-order**

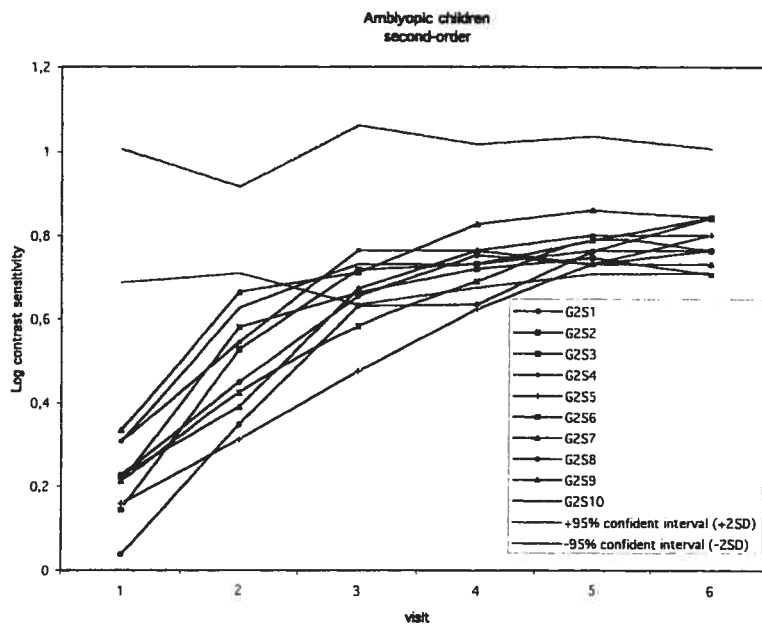
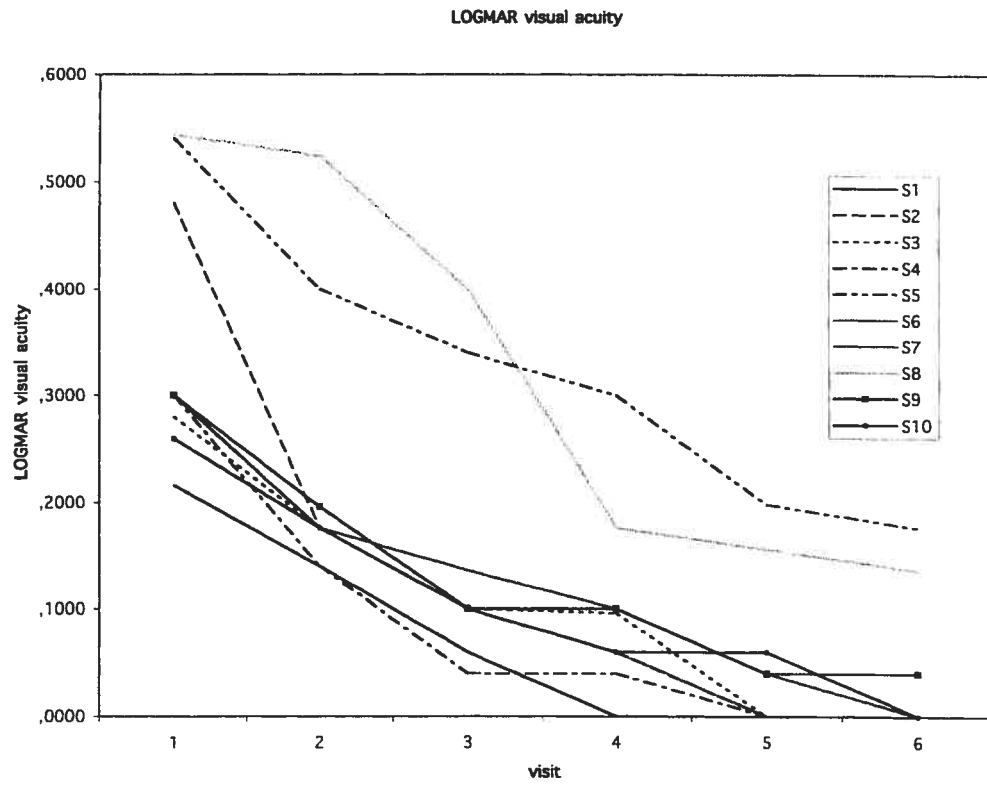
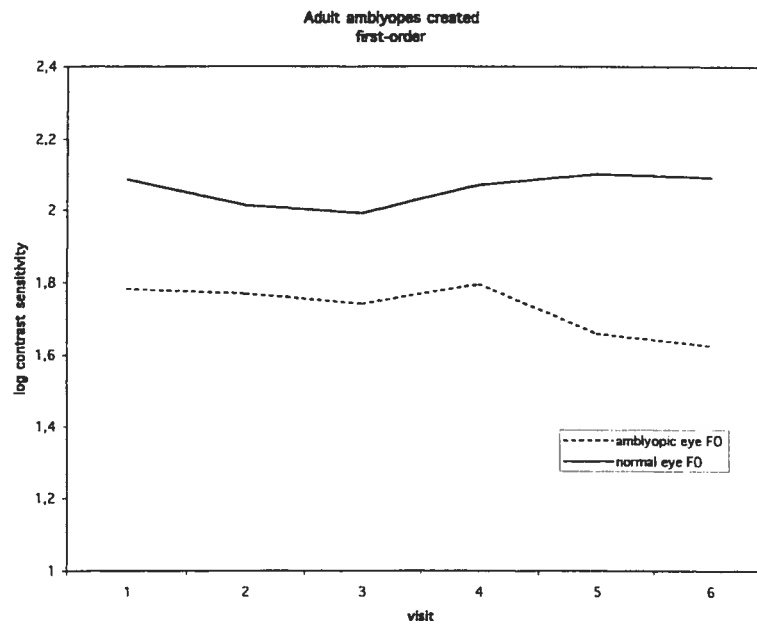
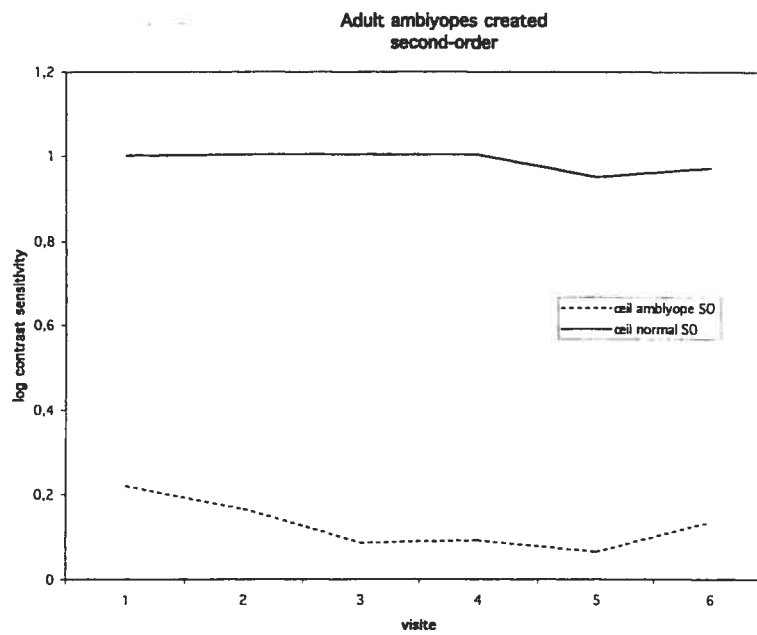


FIGURE 5 :

LogMar visual acuity of the amblyopic eye



FIGURES 6 A AND B :

A) Adult simulated amblyopia compared to normal eye for first-order**B) Adult simulated amblyopia compared to normal eye for second-order**

FIGURES AND TABLES LEGENDS

Table 1 : Visual characteristics of amblyopic subjects

Figure 1 : A) First-order patterns (lines and circles) and B) Second-order patterns (lines and circles)

Figure 2 : A) Normal children first-order and B) Normal children second-order

Figure 3 : A) Sound eye of the amblyopic children compared to control group for first-order stimuli and 2B) Sound eye of the amblyopic children compared to control group for second-order stimuli

Figure 4 : A) Amblyopic eye of the children compared to the confident interval of 95 % of the control group for first-order and B) Amblyopic eye of the children compared to the confident interval of 95 % of the control group for second-order

Figure 5 : Logmar visual acuity of the amblyopic eye

Figure 6 : A) Adult simulated amblyopia compared to normal eye for first-order and B) Adult simulated amblyopia compared to normal eye for second-order

BIBLIOGRAPHY

1. Ciuffreda KJ, Levi DM, Selenow A. *Amblyopia : Basic and Clinical Aspect*. Boston : Butter worth-Heinemann; 1991.
2. Crewther DP, Crewther SG, Cleland BG. Is the retina sensitive to the effects of prolonged blur? *Exp Brain Res*. 1985;58(3):427-434.
3. Ellemberg D, Hess RF, Arsenault AS. Lateral interactions in amblyopia. *Vision Res*. Sep 2002;42(21):2471-2478.
4. Hess RF, Baker CLJ. Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vision Res*. 1984;24(10):1367-1376.
5. Beardsell R, Clarke S, Hill M. Outcome of occlusion treatment for amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. Jan-Feb 1999;36(1):19-24.
6. Pediatric Eye Disease Investigator Group.(PEDI.) The course of moderate amblyopia treated with patching in children: experience of the amblyopia treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2003 Oct;136(4):620-629.
7. Holmes JM, Kraker RT, Beck RW, *et al*. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. *Ophthalmology*. 2003 Nov;110(11):2075-2087.
8. Repka MX, Beck RW, Holmes JM, *et al*. A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol*. May 2003;121(5):603-611.
9. Searle A, Norman P, Harrad R, Vedhara K. Psychosocial and clinical determinants of compliance with occlusion therapy for amblyopic children. *Eye*. Mar 2002;16(2):150-155.
10. Newsham D. Parental non-concordance with occlusion therapy. *Br J Ophthalmol*. 2000 Sep;84(9):957-962.
11. Moseley M, Fielder A, Stewart C. Compliance with amblyopia therapy. *Arch Ophthalmol*. 2001 Aug;119(8):1226.
12. Fleck BW. Amblyopia therapy. *Br J Ophthalmol*. 2003 Mar;87(3):255-256.
13. Fielder AR. Electronic monitoring of treatment compliance in patching for amblyopia. *Surv Ophthalmol*. May-Jun 2000;44(6):539-540.

14. Daw NW. Critical periods and amblyopia. *Arch Ophthalmol.* Apr 1998;116(4):502-505.
15. Mintz-Hittner HA, Fernandez KM. Successful amblyopia therapy initiated after age 7 years: compliance cures. *Arch Ophthalmol.* Nov 2000;118(11):1535-1541.
16. Rahi JS, Logan S, Borja MC, Timms C, Russell-Eggitt I, Taylor D. Prediction of improved vision in the amblyopic eye after visual loss in the non-amblyopic eye. *Lancet.* Aug 24 2002;360(9333):621-622.
17. Hess RF, Watt RJ. Regional distribution of the mechanisms that underlie spatial localization. *Vision Res.* 1990;30(7):1021-1031.
18. Kiorpes L, Kiper DC, O'Keefe LP, Cavanaugh JR, Movshon JA. Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J Neurosci.* 1998 Aug 15;18(16):6411-6424.
19. Simmers AJ, Ledgeway T, Hess RF, McGraw PV. Deficits to global motion processing in human amblyopia. *Vision Res.* Mar 2003;43(6):729-738.
20. Habak C, Faubert J. Larger effect of aging on the perception of higher-order stimuli. *Vision Res.* 2000;40(8):943-950.
21. Schofield AJ, Georgeson MA. Sensitivity to modulations of luminance and contrast in visual white noise: separate mechanisms with similar behaviour. *Vision Res.* Aug 1999;39(16):2697-2716.
22. Schofield AJ, Georgeson MA. The temporal properties of first- and second-order vision. *Vision Res.* 2000;40(18):2475-2487.
23. Zanker JM, Burns NR. Interaction of first- and second-order direction in motion-defined motion. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* Sep 2001;18(9):2321-2330.
24. Baker CL, Jr. Central neural mechanisms for detecting second-order motion. *Curr Opin Neurobiol.* Aug 1999;9(4):461-466.
25. Ledgeway T, Smith AT. Evidence for separate motion-detecting mechanisms for first- and second-order motion in human vision. *Vision Res.* Oct 1994;34(20):2727-2740.
26. Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J. Motion perception in autism: a "complex" issue. *J Cogn Neurosci.* Feb 15 2003;15(2):218-225.

27. Churan J, Ilg UJ. Processing of second-order motion stimuli in primate middle temporal area and medial superior temporal area. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* Sep 2001;18(9):2297-2306.
28. McGraw PV, Levi DM, Whitaker D. Spatial characteristics of the second-order visual pathway revealed by positional adaptation. *Nat Neurosci.* May 1999;2(5):479-484.
29. Wong EH, Levi DM, McGraw PV. Is second-order spatial loss in amblyopia explained by the loss of first-order spatial input? *Vision Res.* Oct 2001;41(23):2951-2960.
30. Yin ZQ, Crewther SG, Yang M, Crewther DP. Distribution and localization of NMDA receptor subunit 1 in the visual cortex of strabismic and anisometropic amblyopic cats. *Neuroreport.* Nov 25 1996;7(18):2997-3003.
31. Yin ZQ, Deng ZM, Crewther SG, Crewther DP. Altered expression of alternatively spliced isoforms of the mRNA NMDAR1 receptor in the visual cortex of strabismic cats. *Mol Vis.* Nov 20 2001;7:271-276.
32. Sawtell NB, Frenkel MY, Philpot BD, Nakazawa K, Tonegawa S, Bear MF. NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity in adult visual cortex. *Neuron.* Jun 19 2003;38(6):977-985.

Chapitre 3
DEUXIÈME ARTICLE

*Comparison between amblyopic and normal adults for the
perception of first-and second-order spatial stimuli*

Dre Amélie Ganivet, OD
Dr Jocelyn Faubert, Ph.D.
Dre Danielle DeGuise, OD, M.Sc.

ACCORD DES COAUTEURS

Déclaration des coauteurs de l'article 2 du mémoire

1. Identification de l'étudiant et du programme

Amélie Ganivet [REDACTED]

M.Sc. : Maîtrise en sciences de la vision

2. Description de l'article

Auteurs : Amélie Ganivet OD, Danielle de Guise OD M.Sc., Jocelyn Faubert Ph.D.

Titre : *Comparison between amblyopic and normal adults for the perception of first-and second-order spatial stimuli*

Revue : Cet article est dans la phase finale de préparation pour publication à la revue *Optometry and Vision Science (OVS)*

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Amélie Ganivet inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre : « *Étude de l'effet d'un traitement occlusif sur la perception de stimuli de premier et deuxième ordre chez des sujets amblyopes* ».

Jocelyn Faubert

Coauteur

[REDACTED] 9 juin 2004
Date

Danielle de Guise ✓

Coauteure

[REDACTED] 9 juin 2004
Date

Comparison between amblyopic and normal adults for the perception of first-and second-order spatial stimuli

ABSTRACT

We investigated whether amblyopic adults showed a selective sensitivity loss for second-order spatial information. Psychophysical detection thresholds for the amblyopic and non-amblyopic eyes along with the binocular function of ten amblyopic adults caused by anisometropia, strabismus or both were measured. We compared these results to ten age-matched normal controls. Our results clearly show that deficits in higher level perceptual processing in amblyopic adults are greater than the deficits of first-order stimuli.

RÉSUMÉ (en français)

L'étude actuelle a investigué la perception de stimuli de premier ordre (stimuli simples) et de deuxième ordre (stimuli complexes) chez des sujets adultes amblyopes causés par une anisométrie, un strabisme ou une combinaison des deux afin de déterminer si l'atteinte serait sélective au niveau de la perception de stimuli de haut niveaux. Les seuils de détection psychophysiques chez les adultes amblyopes ont été mesurés dans des conditions monoculaires pour l'œil amblyope et l'œil sain de même que dans la condition binoculaire. Ces résultats ont ensuite été comparés à ceux de dix adultes contrôles du même groupe d'âge. Les analyses montrent

clairement que le défaut est plus important et se situe au niveau de la perception de stimuli de deuxième ordre (complexes).

INTRODUCTION

Amblyopia is clinically determined as a reduced visual acuity that cannot be improved with corrected lenses and where there is no evidence of organic eye disease. It is caused by abnormal visual experience during sensitive period of visual development in early childhood like a strabismus (misalignment of visual axes) or an anisometropia (unequal refraction between the eyes). The neural basis for this disorder is still not well established but the site of the anomalous deficit appears to be cortical (Ciuffreda, Levi & Selenow, 1991; Crewther, Crewther & Cleland, 1985; Ellemborg, Hess & Arsenault, 2002; Hess & Baker, 1984).

Studies on amblyopia in adults show detection loss for the perception of first-order spatial information. However, some recent studies suggested there might be a selective sensitivity loss for second-order spatial information and that this deficit was greater than the perceptual deficit found previously with first-order information (Hess & Watt, 1990; Kiorpes *et al.* 1998; Simmers *et al.* 2003). First-order visual information can be defined by a variation of luminance or color in an image while second-order is defined by a modulation of texture, depth or motion. Recent work showed that detection of second-order spatial information (contrast modulations with the same space-averaged luminance) imply separate neural mechanisms (Habak & Faubert, 2000; Schofield & Georgeson, 1999;

Schofield & Georgeson, 2000; Zanker & Burns, 2001; Baker, 1999). In fact, first-order information is thought to be detected by neurons in primary visual cortex (area V1) instead, second-order information is thought to be processed by more complex neural networks which would require increased neural processing (Habak & Faubert, 2000; Ledgeway & Smith, 1994; Bertone *et al.* 2003; Churan & Ilg, 2001; McGraw, Levi & Whitaker, 1999; Wong, Levi & McGraw, 2001).

The present study was to determine whether we could reproduce the reported second-order loss in amblyopia and further assess the magnitude of this effect relative to first-order and acuity deficits.

METHODS

Subjects

Ten amblyopic adults were recruited for this experiment (mean age=30,9 years, range 20-48 years old). We compared their results to ten normal adults. Amblyopes were strabismic (misalignment of the visual axes), anisometric (a significant refractive difference of spherical or cylindrical power between the eyes) or both. They underwent standard orthoptic testing and the normality of their ocular fundus was verified by ophthalmoscopic examination. Their refraction was measured and visual acuity was recorded with Snellen acuity in Log MAR equivalent. The visual characteristics of the amblyopes are given in table 1. None of the subjects suffered from any visual pathology and none of them showed eccentric fixation. Individuals in the normal group had a corrected visual acuity of 20/20 (6/6) or better. They wore refractive correction as required, and were naïve to the purpose of the experiment. Informed consent was obtained from all the subjects prior to data collection.

INSERT TABLE 1 HERE

Apparatus

An Apple Power Macintosh G3 controlled the stimulus presentation and data collection, and the stimuli were presented on a 15-inch color Apple

high-resolution monitor. The monitor had a frame rate of 67Hz, a screen resolution of 640X480 pixels, and the viewing distance was 114 cm.

Stimuli

All stimuli were presented to subjects within a circular region at the center of the display that had a diameter of 5 degrees of visual angle. The mean luminance during testing was 23.47 cd/m² ($u'=.2708$, $v'=.4204$) where L_{min} and L_{max} were .12667 and 47.0667 respectively.

First-order stimuli were luminance-modulated noise patterns produced by adding noise to modulating sine waves of two different profiles (vertical and circular) (the noise consisted of dots 1 pixelX1pixel). The luminance modulation of the first-order patterns was defined as :

$$\text{Luminance modulation depth}=(L_{max}-L_{min})/(L_{max}+L_{min})$$

Where L_{max} and L_{min} refer to maximum and minimum local luminance in the pattern. (Fig1A)

The second-order stimuli were texture-modulated noise patterns. Multiplying modulating sine waves to the noise (Ledgeway & Smith, 1994) produced them. The contrast modulation of second-order could vary in an analogous manner according to the equation :

$$\text{Contrast modulation depth}=(C_{max}-C_{min})/(C_{max}+C_{min})$$

Where C_{max} and C_{min} are the maximum and minimum local contrast in the pattern. The spatial frequency was 1 cycles/deg.

Procedure

We measured threshold contrast for detection of first-and second-order stimuli. The observers sat at a distance of 114 cm from the screen. Observers had to fixate the center of the screen and the stimuli were presented for one second. All first- and second-order conditions were randomly presented monocularly and binocularly. We used a two-alternative forced-choice (vertical lines or concentric circles) procedure with the method of constant stimuli where the observers task was to indicate verbally whether the stimuli presented was a circle or a vertical line (see figures 1 A and B).

INSERT FIGURES 1 A AND B HERE

All first-order stimuli used luminance modulation levels of 0.04, 0.02, 0.01, 0.005, 0.0025 and second-order contrast modulation levels used were 1.0, 0.333, 0.143, 0.111, and 0.059. These were chosen based on previous studies done in the laboratory. Each run consisted of 100 trials per condition (OD, OS and OU) for a total of 300 trials where all conditions were randomly presented. Before the beginning of the experiment, practice trials were done to allow all the subjects to understand the test and to familiarize themselves with the stimuli. The procedure was given verbally to each

participant. All subjects were seen once. In normal observers, exactly the same procedure was used.

RESULTS

Due to different attributes that define the first-and second-order stimuli (e.g., luminance and texture, respectively), comparing the mean absolute thresholds between the two stimuli classes is not informative. For this reason, the results of each were analyzed separately. The identification thresholds were defined as the contrasts at which the subject correctly identified the presented stimuli (circle or vertical line) 75 % of the time. Thresholds are expressed in terms of log sensitivity.

Figure 2 show the mean normal results for the sensitivity of first (A) and second-order (B) stimuli.

INSERT FIGURES 2 A AND B HERE

The good eye of the amblyopic adults was also measured and compared to the results of the control group to determine if a deficit was present. We performed separate analysis of variance on the first-and second-order data. The between subject factor was the good eye of the amblyopic group and the right eye of the control group. The figure 3 A show the results of the comparison of the normal eye of the amblyopic group (black) compared to the control group (white) for first-order stimuli and demonstrate that the

difference between these two groups was not statistically significant ($F_{(1,18)} = 1.024$; $P = 0.3249$). Figure 3 B show the results of the normal eye of the amblyopic group (black) compared the control group (white) for second-order stimuli. As for the first-order stimuli the analysis of variance revealed that the difference was not statistically significant ($F_{(1,18)} = 0.037$; $P = 0.8505$).

INSERT FIGURES 3 A AND B HERE

We compared the amblyopic eye with the eye of the right eye of the control group. Figure 4 A shows the results of the amblyopic adults for first-order response compared to a 95 % confidence interval ($\pm 2SD$) driven from the control group. For first-order spatial stimuli, only five of the amblyopic adults tested showed detection loss with their amblyopic eye compared to the average results of the right eye of the normal adults. The one way ANOVA showed that there was a statistical difference between the amblyopic eye and the right eye of control group ($F_{(1,18)} = 7.496$; $P = 0.0141$).

Figure 4 B shows the results of the second-order stimuli compared to a confidence interval driven from the control group. For the second order spatial stimuli, all amblyopic subjects showed detection loss compared to the average results of the control group. Moreover the analysis of variance revealed the importance of this difference ($F_{(1,18)} = 28.727$; $P < 0.000$)

INSERT FIGURES 4 A AND B HERE

Interestingly, all of the adults tested showed an important loss of the perception of second-order stimuli but only five out of ten showed first-order loss.

DISCUSSION

Currently, relatively few studies have investigated the perception of first- and second-order spatial stimuli with a population of adult amblyopes. The present data showed a deficit in the perception of second-order or contrast-defined stimuli and this deficit was greater than the deficit for first-order stimuli. This finding is in accordance with previous studies (Wong, Levi & McGraw, 2001; Simmers *et al.* 2003). In fact, our findings revealed that individuals with amblyopia are less sensitive to stimuli that necessitate an increased complexity of neural processing. This suggests a specific discrimination deficit of second-order mechanism for the amblyopic subjects, which precedes first-order deficits. A selective decrease for second-order sensitivity is likely the result of less efficient integrative mechanisms. First-order patterns are processed by mechanisms operating in the primary visual cortex (V1) that detect spatial variation of luminance and additional neural processing is required to perceive correctly second-order stimuli because it has to be analyzed further along the pathway, namely in areas V2, V3 and VP (Bertone *et al.* 2003; Habak & Faubert, 2000). The specialized mechanisms able to specifically process first-order patterns are

less affected by amblyopia than those mediating the processing of complex information, such as second-order class stimuli. This is in accordance with previous studies that suggest that first-and second-order are analyzed by different neural networks (Baker, 1999; Ledgeway & Smith, 1994; Schofield & Georgeson, 1999; Schofield & Georgeson, 2000). Furthermore, the deficit for processing first-and second-order images does not seem to be correlated, suggesting again two separate neural processing deficits. In fact we calculated the Pearson correlation coefficients between first and second-order data showing a low r value ($r=0.50$).

Second-order loss appears to be more important with subjects that present amblyopia caused by strabismus and both strabismus and anisometropia rather than anisometropia alone. Currently, if we analyze the characteristics of the subjects in this experiment, we can see that those who present the greatest deficit in the perception of second-order stimuli have amblyopia caused mainly by strabismus or anisometropia in conjunction with strabismus (S1, S3, S5, S9, S10). We speculate that the misalignment of the visual axes increases the risk to develop important second-order deficit. Moreover, this is in agreement with the hypothesis that second-order neurons are binocular because with strabismus, the visual axes are not aligned and the subject is monocular. This hypothesis had been proposed by Wong and colleagues (Wong, Levi & McGraw, 2001) and latter by Simmers and colleagues (Simmers *et al.* 2003). For first-order deficits, it does not appear that the loss in the perception was due specifically to amblyopia but

rather, more directly related to visual acuity. Because of the very nature of first-order stimuli processing we expect a stronger relationship to visual acuity than between second order information and acuity. Pearson correlations for our data show a strong correlation coefficient between first order and acuity data ($r= 0.75$) and a low coefficient between our second order data and acuities ($r= 0.32$). In the present study, the subjects that presented the poorest visual acuity were the ones that also presented the poorest visual perception of first-order stimuli. Moreover, the adults that showed detection loss of simple stimuli were generally the ones that presented the poorest visual acuity with their amblyopic eye (S10, S3, S7, S8, S4).

Consequently, during a treatment of amblyopia, most clinicians use visual acuity to assess if there is improvement of the condition. Clinicians can evaluate only one element of the amblyopia therapy. Hess & Howell (1977) and Bradley & Freeman (1981) demonstrated that amblyopia caused by strabismus or anisometropia could also affect the contrast sensitivity principally for the high and middle range spatial frequencies and that this deficit increased if amblyopia was more severe (Chung *et al.* 2002; Davis *et al.* 2003; Manny & Levi, 1982; Manny & Levi, 1982). We demonstrated in the present study that second-order stimuli were more severely affected in amblyopia for all the subjects and that this deficit was not related to the visual acuity of the subject. Consequently, to follow a treatment of amblyopia properly, clinicians should measure every visit the contrast

sensitivity and threshold of second-order patterns in addition to the conventional visual acuity procedure.

Finally, we statistically demonstrate that the fellow eye was not affected compared to the control group even for the first-and second-order stimuli with the mean of these two groups. However, some of the fellow eyes analyzed individually show-impaired performance compared to the control group. Some previous findings of other studies showed that with the comparison to the normal population of non-amblyopic observers, some of the fellow fixing eyes of amblyopes demonstrate deficits in processing the information albeit to a lesser degree than the amblyopic eye (Wong, Levi & McGraw, 2001; Simmers *et al.* 2003). Simmers and colleagues (2003) proposed that the abnormality must affect the pathway where the majority of the neurons are binocular (e.g. extra-striate cortex) such as the neurons involved in processing second-order stimuli. This could explain the reason why the perception of second-order stimuli is more affected in amblyopia than in the case of first-order processing.

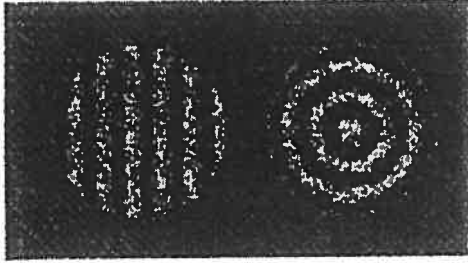
TABLES AND FIGURES

Table I : Visual characteristics of amblyopic adults subjects

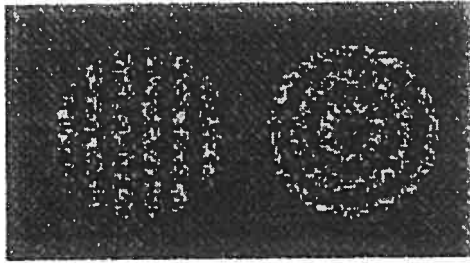
| SUBJECT | AGE | TYPE | PRESCRIPTION | VISUAL ACUITY | FIXATION |
|---------|-----|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| S1 | 46 | Strabismus 6 ^Δ ET OS | R +5.50/-1.00X130 L+5.50/-0.75X090 | R: 20/40 (6/12) L20/20 (6/6) | Central |
| S2 | 22 | Anisometropia | R+6.00/-2.25X130 L+3.00/-0.50X135 | R: 20/50 (6/15) L: 20/20 (6/6) | Central |
| S3 | 48 | Both 10 ^Δ ET OD | R+6.00/-3.75X165 L+0.25/-0.75X175 | R20/200 (6/60) L20/20 (6/6) | Central |
| S4 | 23 | Anisometropia | R+6.00/-1.50X085 L+7.25/-0.75X075 | R20/20 (6/6) L20/80 (6/24) | Central |
| S5 | 28 | Strabismus 14 ^Δ ET OS | R+0.75/-0.50X121 L+0.50/-0.50X025 | R: 20/20 (6/6) L: 20/40 (6/12) | Central |
| S6 | 33 | Anisometropia | R-6.00 L+4.00/-2.25X175 | R: 20/20 (6/6) L: 20/60-2 (6/18-2) | Central |
| S7 | 20 | Anisometropia | R+3.50/-3.75X180 Lplano/-0.25X175 | R: 20/100 (6/30) L: 20/20 (6/6) | Central |
| S8 | 20 | Anisometropia | Rplano L+4.00/-0.75X010 | R: 20/20 (6/6) L20/100 (6/30) | Central |
| S9 | 29 | Strabismus 20 ^Δ ET OD | R-3.00 L-3.50/-0.75 | R: 20/100 (6/30) L: 20/20 (6/6) | Central |
| S10 | 40 | Both 8 ^Δ ET OS | R+4.75/-1.00X180 L+2.00/-1.25X180 | R: 20/100 (6/30) L: 20/20 (6/6) | Central |

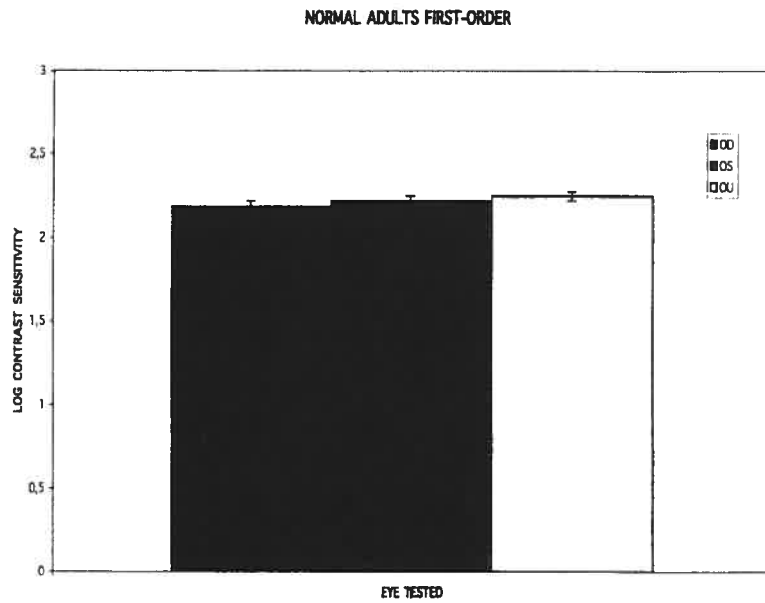
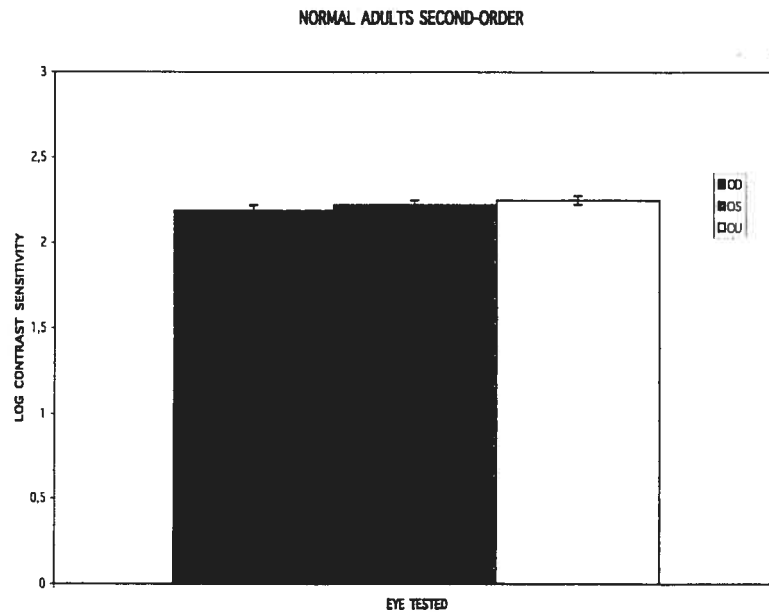
Figures 1 A and B :

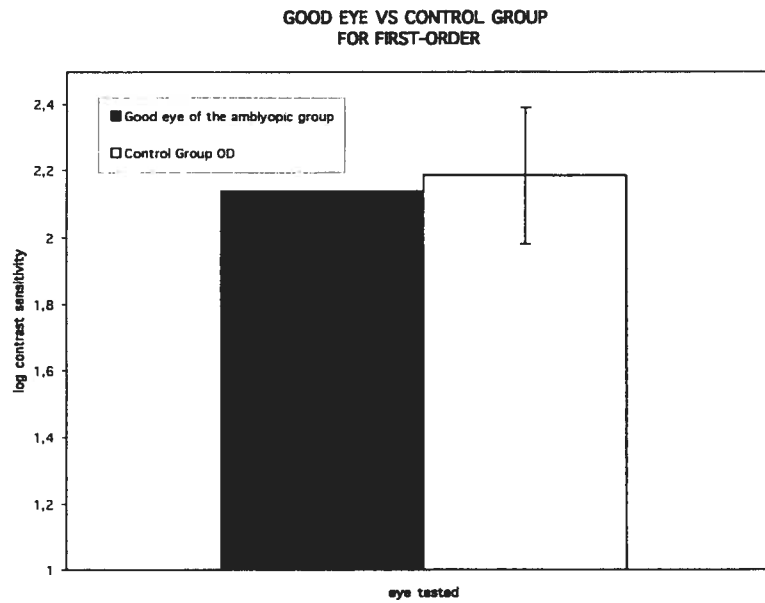
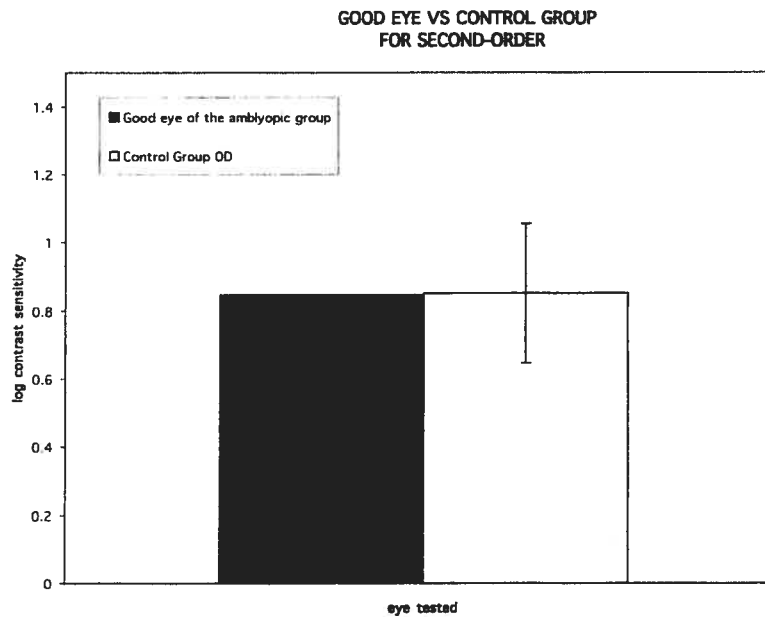
A) First-order patterns (lines or circles)



B) Second-order patterns (lines or circles)

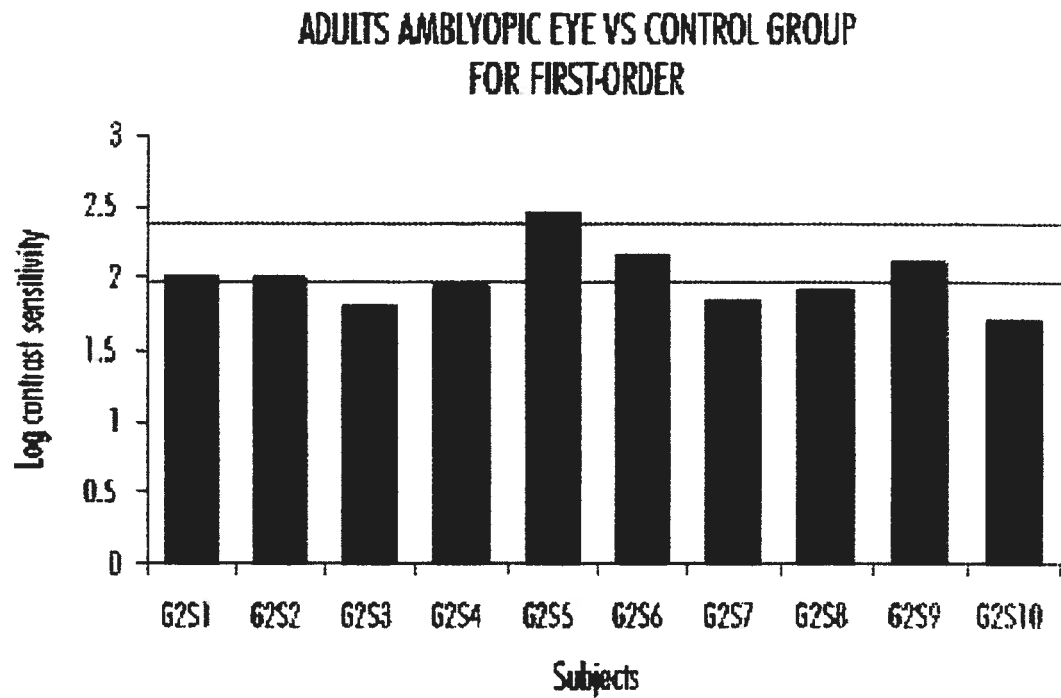


Figures 2 A and B :**A) Normal adults response for first-order stimuli****B) Normal adults response for second-order stimuli**

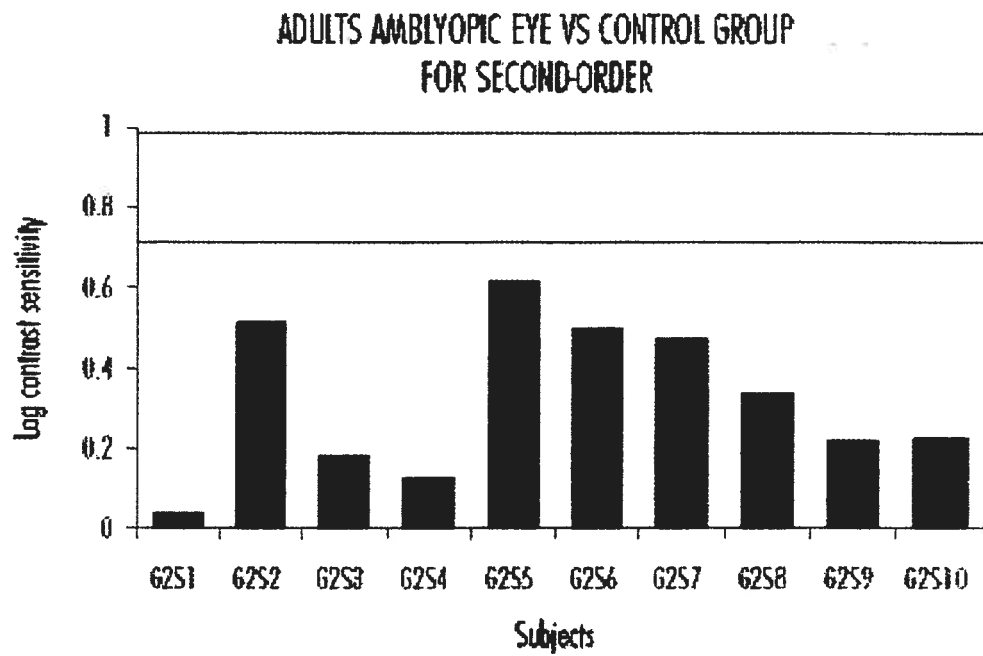
Figures 3 A and B :**A) Good eye of the amblyopic adults compared to the control group for first-order stimuli****B) Good eye of the amblyopic adults compared to the control group for second-order stimuli**

Figures 4 A and B :

A) Amblyopic perception sensitivity for first-order stimuli



B) Amblyopic perception sensitivity for second-order stimuli



FIGURES AND TABLES LEGENDS

Table I : Visual characteristics of amblyopic adults subjects

Figure 1 : First-and second-order patterns

Figure 2 : A) Normal adults response for first and B) Second-order stimuli

Figure 3 : A) Good eye of the amblyopic adults compared to the control group for first-order and B) Second-order

Figure 4 : A) Amblyopic perception sensitivity for first and B) Second-order stimuli

BIBLIOGRAPHY

1. Ciuffreda KJ, Levi DM, Selenow A. Amblyopia : Basic and Clinical Aspect. Boston: Butter worth-Heinemann, 1991.
2. Crewther DP, Crewther SG, Cleland BG. Is the retina sensitive to the effects of prolonged blur? *Exp Brain Res* 1985;58(3):427-34.
3. Ellemberg D, Hess RF, Arsenault AS. Lateral interactions in amblyopia. *Vision Res* 2002;42(21):2471-8.
4. Hess RF, Baker CLJ. Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vision Res* 1984;24(10):1367-76.
5. Hess RF, Watt RJ. Regional distribution of the mechanisms that underlie spatial localization. *Vision Res* 1990;30(7):1021-31.
6. Kiorpes L, Kiper DC, O'Keefe LP, Cavanaugh JR, Movshon JA. Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J Neurosci* 1998 Aug 15;18(16):6411-24.
7. Simmers AJ, Ledgeway T, Hess RF, McGraw PV. Deficits to global motion processing in human amblyopia. *Vision Res* 2003;43(6):729-38.
8. Habak C, Faubert J. Larger effect of aging on the perception of higher-order stimuli. *Vision Res* 2000;40(8):943-50.
9. Schofield AJ, Georgeson MA. Sensitivity to modulations of luminance and contrast in visual white noise: separate mechanisms with similar behaviour. *Vision Res* 1999;39(16):2697-716.
10. Schofield AJ, Georgeson MA. The temporal properties of first- and second-order vision. *Vision Res* 2000;40(18):2475-87.
11. Zanker JM, Burns NR. Interaction of first- and second-order direction in motion-defined motion. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2001;18(9):2321-30.
12. Baker CL, Jr. Central neural mechanisms for detecting second-order motion. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9(4):461-6.
13. Ledgeway T, Smith AT. Evidence for separate motion-detecting mechanisms for first- and second-order motion in human vision. *Vision Res* 1994;34(20):2727-40.

14. Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J. Motion perception in autism: a "complex" issue. *J Cogn Neurosci* 2003;15(2):218-25.
15. Churan J, Ilg UJ. Processing of second-order motion stimuli in primate middle temporal area and medial superior temporal area. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2001;18(9):2297-306.
16. McGraw PV, Levi DM, Whitaker D. Spatial characteristics of the second-order visual pathway revealed by positional adaptation. *Nat Neurosci* 1999;2(5):479-84.
17. Wong EH, Levi DM, McGraw PV. Is second-order spatial loss in amblyopia explained by the loss of first-order spatial input? *Vision Res* 2001;41(23):2951-60.
18. Hess RF, Howell ER. The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: evidence for a two type classification. *Vision Res* 1977;17(9):1049-55.
19. Bradley A, Freeman RD. Contrast sensitivity in anisometric amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21(3):467-76.
20. Chung ST, Levi DM, Legge GE, Tjan BS. Spatial-frequency properties of letter identification in amblyopia. *Vision Res* 2002;42(12):1571-81.
21. Davis AR, Sloper JJ, Neveu MM, Hogg CR, Morgan MJ, Holder GE. Electrophysiological and psychophysical differences between early- and late-onset strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(2):610-7.
22. Manny RE, Levi DM. Psychophysical investigations of the temporal modulation sensitivity function in amblyopia: spatiotemporal interactions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22(4):525-34.
23. Manny RE, Levi DM. Psychophysical investigations of the temporal modulation sensitivity function in amblyopia: uniform field flicker. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;22(4):515-24.

Chapitre 4

DISCUSSION GÉNÉRALE

La présente discussion fait référence à ce qui a été mentionné dans les deux présents articles de ce mémoire et rapporte les principaux points discutés.

En premier lieu, les résultats montrent que la perception des stimuli de premier ordre, simples, et de second ordre, nécessitant une analyse corticale plus complexe, semblent être atteints chez les amblyopes enfants et adultes. En effet, les enfants (avant le début du traitement) et les adultes présentant une amblyopie, ont tous démontré une atteinte au niveau de la perception de stimuli complexes et certains ont démontré une atteinte au niveau de la perception de stimuli simples. De plus, l'atteinte au niveau de la perception de stimuli de deuxième ordre est plus importante que l'atteinte au niveau des stimuli de premier ordre chez les sujets amblyopes adultes et enfants. Ceci est en accord avec les études faites concernant la perception de stimuli de premier et deuxième ordre. Ces dernières ont démontré que les stimuli de deuxième ordre présentent un mécanisme d'analyse visuel différent et plus complexe que les stimuli de premier ordre (Ledgeway & Smith, 1994; Schofield & Georgeson, 2000; Smith *et al.* 1998; Smith & Ledgeway, 1997). Ceci pourrait expliquer pourquoi l'atteinte chez les amblyopes serait plus importante au niveau de la perception de stimuli plus complexes.

De plus, l'étude effectuée auprès des enfants amblyopes montre une évolution au niveau de la perception des stimuli durant le traitement par occlusion intermittente. En effet, avant le début du traitement par occlusion, tous les enfants présentaient une atteinte marquée au niveau de la perception des stimuli de second ordre et certains au niveau des stimuli de premier ordre. Néanmoins, à la fin du traitement, tous se situaient dans les normes des sujets contrôles. Il est important de mentionner que l'amélioration au niveau de la perception des stimuli de premier ordre ne s'effectue pas de la même façon que celle de second ordre. En effet, l'amélioration de la perception des stimuli de second ordre s'effectue progressivement. Après 4 mois de traitement, il semble y avoir stabilisation des résultats chez tous les sujets. En ce qui concerne le premier ordre, l'amélioration n'est pas graduelle. Durant le premier mois de traitement, aucune amélioration notable n'a été obtenue tandis qu'au deuxième mois de traitement, les sujets semblent s'améliorer de façon importante. En effet, les sujets démontrant une atteinte au niveau des stimuli simples au départ semblent rejoindre l'intervalle des sujets contrôles à la troisième visite, soit après le deuxième mois de traitement. Cette différence au niveau de l'amélioration de la perception des stimuli simples et de hauts niveaux semble une fois de plus corroborer les études démontrant une analyse différente entre ces deux stimuli. De plus, tous les sujets amblyopes enfants ont démontré une amélioration progressive au niveau de l'acuité visuelle durant le traitement. Ainsi, ces résultats démontrent une certaine plasticité au niveau du système visuel au-delà de l'âge de 7 ans, puisque les sujets de l'étude présente

étaient âgés de 5 à 9 ans. Par conséquent, l'hypothèse d'une plasticité résiduelle tardive serait-elle plausible?

L'étude actuelle fut exécutée à l'aide d'une cache occlusive totale intermittente à raison de quatre à six heures quotidiennement jumelées avec des exercices de stimulation visuelle durant le traitement. Ainsi, une étude a rapporté que le traitement de l'amblyopie effectuée, à raison de deux heures au lieu de six heures par jour, serait aussi efficace (Repka *et al.* 2003). Si tel était le cas, l'observance des patients s'en trouverait sûrement améliorée! En effet, il a été démontré par maintes recherches que l'observance des patients était la principale raison de l'échec du traitement. (Fielder, 2000; Moseley, Fielder & Stewart, 2001; Newsham, 2000; Searle *et al.* 2002). Par conséquent, il est probable qu'un traitement de plus courte durée entraîne une meilleure collaboration de la part des sujets et des parents. En effet, l'étude actuelle doit sa réussite à l'observance irréprochable des sujets. Tous les sujets de l'étude ont suivi le protocole de recherche assidûment. Les parents des enfants furent évidemment d'une aide majeure et les résultats finaux en témoignent.

L'analyse de variance effectuée suite aux examens faits auprès des adultes amblyopes ne montre aucune anomalie au niveau de la perception des stimuli du bon œil comparée aux sujets normaux. En effet, il semble que la moyenne des résultats de l'œil normal des sujets amblyopes se situe à l'intérieur des normes des sujets contrôles. Par contre, les résultats des

enfants amblyopes démontrent des résultats inverses. Ainsi, chez les enfants, les résultats semblent démontrer une atteinte comparée aux sujets contrôles concernant la perception des stimuli de premier ordre seulement. Les résultats obtenus par l'œil sain sont inférieurs aux résultats des sujets normaux. Ainsi, l'œil sain des sujets amblyopes serait atteint chez les enfants pour le premier ordre. Par conséquent, ceci mène à de plus amples réflexions : pourquoi les adultes amblyopes ne démontrent-ils aucune anomalie au niveau de la perception des stimuli avec leur bon œil comparée aux sujets normaux, alors que les sujets enfants témoignent d'un certain déficit avec les mêmes méthodes de recherche? L'hypothèse suivante a donc été mise de l'avant: chez les enfants, l'amblyopie n'est généralement pas ancrée depuis longtemps et le système visuel démontre une certaine plasticité. Par conséquent, il continue à y avoir une compétition entre le bon œil et l'œil amblyope, ce qui défavorise l'œil sain et abaisse ses résultats comparés à celui des sujets contrôles. Néanmoins, concernant les sujets adultes, l'amblyopie est fortement ancrée et le système visuel ayant atteint sa pleine maturité, il n'existe plus de compétition entre les deux yeux. Par conséquent, l'œil amblyope montre un déficit important au niveau de la perception des stimuli, tandis que l'œil sain perçoit les stimuli aussi bien que les sujets contrôles. Néanmoins, ceci n'est qu'une hypothèse et une étude plus élaborée à ce sujet serait fort intéressante. Il est également important de mentionner que les études démontrant une atteinte au niveau de l'œil sain (Simmers *et al.* 2003; Wong, Levi & McGraw, 2001) font des

analyses individuelles des sujets. Néanmoins, l'étude actuelle repose sur une analyse de la moyenne des résultats de l'œil normal (ANOVA).

Plusieurs suggestions pour le futur ont été mises en avant dans ce mémoire afin de mieux comprendre l'amblyopie, son traitement, de même que les atteintes psychophysiques encourues par cette anomalie. Très peu de recherches ont été effectuées à ce jour à ce sujet, et par conséquent, beaucoup reste à être étudié. Des recherches futures concernant la plasticité du système visuel, la durée du traitement de l'amblyopie, et bien d'autres, restent à être élaborées.

C h a p i t r e 5

CONCLUSION

Le premier article a démontré que l'atteinte au niveau de la perception des stimuli de second ordre était plus importante que celle de premier ordre avant le début du traitement de l'amblyopie chez des enfants. De plus, nous avons mis en évidence l'amélioration de tous les sujets durant le traitement par occlusion totale intermittente d'une durée de quatre à six heures par jour pour une période de six visites mensuelles, concernant la perception de stimuli simples et complexes, de même que l'acuité visuelle. Le second article, pour sa part, a corroboré les résultats des études précédentes faites auprès des adultes amblyopes en démontrant une atteinte plus marquée pour la perception de stimuli de second ordre que de premier ordre. Tous ces résultats mis ensemble permettent de mettre en évidence les conclusions suivantes :

Premièrement, il existe une certaine plasticité au niveau du système visuel jusqu'à l'âge de 9 ans. Deuxièmement, la cache intermittente (quatre à six heures quotidiennement) pour le traitement de l'amblyopie, lorsqu'elle est exécutée avec une collaboration exemplaire de la part des sujets, assure une amélioration de l'acuité visuelle de même que de la perception de stimuli simples et complexes. L'amblyopie touche principalement la perception de stimuli complexes autant chez les enfants que chez les adultes, ce qui confirme une analyse corticale différente pour chacun de ces stimuli.

Enfin, la moyenne des résultats obtenus pour l'œil sain des sujets amblyopes enfants montre une atteinte au niveau de la perception de stimuli de premier ordre, tandis que la moyenne des résultats obtenus pour l'œil sain des sujets adultes amblyopes n'en démontre pas comparée aux sujets contrôles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson, S. (2002). *Amblyopia a multidisciplinary approach*. Amblyopia a multidisciplinary approach, Betterworth Heinemann.
2. Baker, C. L., Jr. (1999). "Central neural mechanisms for detecting second-order motion." *Curr Opin Neurobiol* 9(4): 461-6.
3. Barbeito, R., H., E. Bedell, Flom, M.C., Simpson, T. L.. (1987). "Effects of luminance on the visual acuity of strabismic and anisometropic amblyopes and optically blurred normals." *Vision Res* 27(9): 1543-9.
4. Bavishi, A. K. and C. K. Patel (1983). "Treatment of amblyopia by cam vision stimulator--study of 40 cases." *Indian J Ophthalmol* 31(4): 375-8.
5. Beardsell, R., S. Clarke, M. Hill. (1999). "Outcome of occlusion treatment for amblyopia." *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 36(1): 19-24.
6. Bertone, A., L. Mottron, P. Jelenic, J. Faubert. (2003). "Motion perception in autism: a "complex" issue." *J Cogn Neurosci* 15(2): 218-25.
7. Bradley, A. and R. D. Freeman (1981). "Contrast sensitivity in anisometropic amblyopia." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21(3): 467-76.
8. Castanera De Molina, A. and L. Castanera Pueyo (1982). "[The CAM vision stimulator versus pleoptics]." *Bull Soc Ophtalmol Fr* 82(2): 211-3.
9. Chung, S. T., Levi D. M., Legge, G. E., Tjan, B. S.. (2002). "Spatial-frequency properties of letter identification in amblyopia." *Vision Res* 42(12): 1571-81.
10. Churan, J. and U. J. Ilg (2001). "Processing of second-order motion stimuli in primate middle temporal area and medial superior temporal area." *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 18(9): 2297-306.
11. Ciuffreda, K. J., D. M. Levi, A. Selenow. (1991). *Amblyopia : Basic and Clinical Aspect*. Boston, Butter worth-Heinemann.
12. Cleary, M. (2000 Jun). "Efficacy of occlusion for strabismic amblyopia: can an optimal duration be identified?" *Br J Ophthalmol* 84(6): 572-8.
13. Crawford, M. L. and G. K. von Noorden (1996 Sep). "Shrinkage and recovery of cells of the lateral geniculate nuclei with prism-rearing in macaques." *Behav Brain Res* 79(1-2): 233-8.
14. Crewther, D. P., S. G. Crewther, B.G. Cleland. (1985). "Is the retina sensitive to the effects of prolonged blur?" *Exp Brain Res* 58(3): 427-34.
15. Davis, A. R., J. J. Sloper, et al. (2003). "Electrophysiological and psychophysical differences between early- and late-onset strabismic amblyopia." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(2): 610-7.
16. Daw, N. W. (1998). "Critical periods and amblyopia." *Arch Ophthalmol* 116(4): 502-5.

17. Delint, P. J. et al. (1998 Feb). "Photoreceptor function in unilateral amblyopia." *Vision Res* 38(4): 613-7.
18. Dorey, S. E., G. G. Adams, et al. (2001 Mar). "Intensive occlusion therapy for amblyopia." *Br J Ophthalmol* 85(3): 310-3.
19. Ellemberg, D., R. F. Hess, et al. (2002). "Lateral interactions in amblyopia." *Vision Res* 42(21): 2471-8.
20. Fielder, A. R. (2000). "Electronic monitoring of treatment compliance in patching for amblyopia." *Surv Ophthalmol* 44(6): 539-40.
21. Fleck, B. W. (2003 Mar). "Amblyopia therapy." *Br J Ophthalmol* 87(3): 255-6.
22. Flynn, J. T., J. Schiffman, et al. (1998). "The therapy of amblyopia: an analysis of the results of amblyopia therapy utilizing the pooled data of published studies." *Trans Am Ophthalmol Soc* 96: 431-50; discussion 450-3.
23. Fricker, S. J., M. C. Kuperwaser, et al. (1981). "Stripe therapy for amblyopia with a modified television game." *Arch Ophthalmol* 99(9): 1596-9.
24. Fricker, S. J., M. C. Kuperwaser, et al. (1981). "Use of a video-game/stripe presentation for amblyopia therapy." *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 18(2): 11-6.
25. Giaschi, D. E., D. Regan, et al. (1992). "Defective processing of motion-defined form in the fellow eye of patients with unilateral amblyopia." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33(8): 2483-9.
26. Pediatric Eye Disease Investigator Group.(P. E. D. I.) (2002 Mar). "A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children." *Arch Ophthalmol* 120(3): 268-78.
27. Pediatric Eye Disease Investigator Group.(P. E. D. I.) (2003 Oct). "The course of moderate amblyopia treated with patching in children: experience of the amblyopia treatment study." *Am J Ophthalmol* 136(4): 620-9.
28. Habak, C. and J. Faubert (2000). "Larger effect of aging on the perception of higher-order stimuli." *Vision Res* 40(8): 943-50.
29. Hartman, D. K. (1982). "CAM vision stimulator; a controlled study." *N Y State J Med* 82(5): 723-4.
30. Hess, R. F. and C. L. J. Baker (1984). "Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals." *Vision Res* 24(10): 1367-76.
31. Hess, R. F., F. W. Campbell, et al. (1980). "Differences in the neural basis of human amblyopias: the effect of mean luminance." *Vision Res* 20(4): 295-305.
32. Hess, R. F. and E. R. Howell (1977). "The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia: evidence for a two type classification." *Vision Res* 17(9): 1049-55.
33. Hess, R. F. and R. J. Watt (1990). "Regional distribution of the mechanisms that underlie spatial localization." *Vision Res* 30(7): 1021-31.
34. Holmes, J. M., R. W. Beck, et al. (2003 Nov). "Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment study." *Arch Ophthalmol* 121(11): 1625-32.

35. Holmes, J. M., R. T. Kraker, et al. (2003 Nov). "A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children." *Ophthalmology* 110(11): 2075-87.
36. Jablonski, M. and E. Tomlinson (1979). "A new look at pleoptics." *Ophthalmology* 86(12): 2112-4.
37. Kiorpes, L., D. C. Kiper, et al. (1998 Aug 15). "Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia." *J Neurosci* 18(16): 6411-24.
38. Kushner, B. J. (2002 Apr 24). "Atropine vs patching for treatment of amblyopia in children." *JAMA* 287(16): 2145-6.
39. Ledgeway, T. and A. T. Smith (1994). "Evidence for separate motion-detecting mechanisms for first- and second-order motion in human vision." *Vision Res* 34(20): 2727-40.
40. Leyman, I. A. (1978). "A comparative study in the treatment of amblyopia." *Am Orthopt J* 28: 95-8.
41. Manny, R. E. and D. M. Levi (1982). "Psychophysical investigations of the temporal modulation sensitivity function in amblyopia: spatiotemporal interactions." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22(4): 525-34.
42. Manny, R. E. and D. M. Levi (1982). "Psychophysical investigations of the temporal modulation sensitivity function in amblyopia: uniform field flicker." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22(4): 515-24.
43. McGraw, P. V., D. M. Levi, et al. (1999). "Spatial characteristics of the second-order visual pathway revealed by positional adaptation." *Nat Neurosci* 2(5): 479-84.
44. Mintz-Hittner, H. A. and K. M. Fernandez (2000). "Successful amblyopia therapy initiated after age 7 years: compliance cures." *Arch Ophthalmol* 118(11): 1535-41.
45. Moseley, M., A. Fielder, et al. (2001 Aug). "Compliance with amblyopia therapy." *Arch Ophthalmol* 119(8): 1226.
46. Newsham, D. (2000 Sep). "Parental non-concordance with occlusion therapy." *Br J Ophthalmol* 84(9): 957-62.
47. Picassou-Albouy, R. (1995). *Amblyopie*. Paris.
48. Rahi, J. S., S. Logan, et al. (2002). "Prediction of improved vision in the amblyopic eye after visual loss in the non-amblyopic eye." *Lancet* 360(9333): 621-2.
49. Ramoa, A. S., A. F. Mower, et al. (2001 Jun 15). "Suppression of cortical NMDA receptor function prevents development of orientation selectivity in the primary visual cortex." *J Neurosci* 21(12): 4299-309.
50. Repka, M. X. (2002). "Eye drops and patches both in fact work for amblyopia." *Bmj* 324(7350): 1397.
51. Repka, M. X., R. W. Beck, et al. (2003). "A randomized trial of patching regimens for treatment of moderate amblyopia in children." *Arch Ophthalmol* 121(5): 603-11.
52. Sawtell, N. B., M. Y. Frenkel, et al. (2003). "NMDA receptor-dependent ocular dominance plasticity in adult visual cortex." *Neuron* 38(6): 977-85.

53. Schofield, A. J. and M. A. Georgeson (1999). "Sensitivity to modulations of luminance and contrast in visual white noise: separate mechanisms with similar behaviour." *Vision Res* 39(16): 2697-716.
54. Schofield, A. J. and M. A. Georgeson (2000). "The temporal properties of first- and second-order vision." *Vision Res* 40(18): 2475-87.
55. Searle, A., P. Norman, et al. (2002). "Psychosocial and clinical determinants of compliance with occlusion therapy for amblyopic children." *Eye* 16(2): 150-5.
56. Shawki, D. A., F. Hussein, et al. (1987). "[Role of the vision stimulator CAM in amblyopia]." *Ophthalmologie* 1(4): 471-2.
57. Simmers, A. J., T. Ledgeway, et al. (2003). "Deficits to global motion processing in human amblyopia." *Vision Res* 43(6): 729-38.
58. Smith, A. T., M. W. Greenlee, et al. (1998). "The processing of first- and second-order motion in human visual cortex assessed by functional magnetic resonance imaging (fMRI)." *J Neurosci* 18(10): 3816-30.
59. Smith, A. T. and T. Ledgeway (1997). "Separate detection of moving luminance and contrast modulations: fact or artifact?" *Vision Res* 37(1): 45-62.
60. Smith, E. L., 3rd, R. S. Harweth, et al. (1982). "Contrast increment thresholds of rhesus monkeys." *Vision Res* 22(9): 1153-61.
61. Tan, J. H., J. R. Thompson, et al. (2003). "Differences in the management of amblyopia between European countries." *Br J Ophthalmol* 87(3): 291-6.
62. Tripathi, A., N. P. O'Donnell, et al. (2002). "Occlusion therapy for the treatment of amblyopia: letting the parents decide." *Ophthalmologica* 216(6): 426-9.
63. Vital-Durand, F., Ayzac, L. (1996). "Tackling amblyopia in human infants." *Eye* 10 (Pt 2) : 239-44
64. von Noorden, G. K. (1985 Dec). "Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26(12): 1704-16.
65. von Noorden, G. K. (1996). *Paralytic Strabismus. Binocular Vision and Ocular Motility, Theory and Management of Strabismus*. Boston, Toronto, Mosby: 392-429.
66. von Noorden, G. K. and M. L. Crawford (1992 Aug). "The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33(9): 2729-32.
67. von Noorden, G. K., M. L. Crawford, et al. (1983 Jun). "The lateral geniculate nucleus in human anisometric amblyopia." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24(6): 788-90.
68. Wong, E. H., D. M. Levi, et al. (2001). "Is second-order spatial loss in amblyopia explained by the loss of first-order spatial input?" *Vision Res* 41(23): 2951-60.
69. Yin, Z. Q., S. G. Crewther, et al. (1996). "Distribution and localization of NMDA receptor subunit 1 in the visual cortex of strabismic and anisometric amblyopic cats." *Neuroreport* 7(18): 2997-3003.

70. Yin, Z. Q., Z. M. Deng, et al. (2001). "Altered expression of alternatively spliced isoforms of the mRNA NMDAR1 receptor in the visual cortex of strabismic cats." *Mol Vis* 7: 271-6.
71. Zanker, J. M. and N. R. Burns (2001). "Interaction of first- and second-order direction in motion-defined motion." *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 18(9): 2321-30.