



UNIVERSITÉ DE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Cognition sociale dans le glaucome :

Etude de la perception de la direction du regard

Présentée et soutenue publiquement le 28 Septembre 2018 à 16 heures
au Pôle Formation

Par Aude DENOYELLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Docteur Muriel BOUCART

Monsieur le Docteur Adrien LOSSOUARN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

BFS : Basses Fréquences Spatiales

CGR : Cellules Ganglionnaires Rétiniennes

dB : Décibels

FNR : Fibres Neuro Rétiniennes

GPAO : Glaucome Primitif à Angle Ouvert

HFS : Hautes Fréquences Spatiales

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

HTO : Hypertonie Oculaire

K : Koniocellulaire

LE : œil gauche

M : Magnocellulaire

MD : Déviation Moyenne

MMSE : Mini Mental State Examination

ms : millisecondes

NGL : Noyau Géniculé Latéral

OCT : Tomographie par Cohérence Optique

P : Parvocellulaire

PAS : Périmétrie Automatisée Statique

PEC : Pseudo Exfoliation Capsulaire

PIO : Pression Intra Oculaire

RE : œil droit

RT : Temps de Réponse

SFO : Société Française d'Ophtalmologie

SITA : Swedish Interactive Threshold Algorithm

STS : Sillon Temporal Supérieur

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	0
TABLE DES MATIERES	1
RÉSUMÉ.....	3
INTRODUCTION.....	4
RAPPELS	6
I. Anatomie des voies visuelles	6
A. Anatomie et physiologie de la rétine	6
1. Les photorécepteurs.....	6
2. Les cellules ganglionnaires	8
B. Le nerf optique	11
C. Le chiasma optique.....	15
D. Les bandelettes ou tractus optiques	16
E. Les corps géniculés.....	16
F. Les radiations optiques.....	18
G. Le cortex visuel primaire V1 ou aire 17 de Brodmann	18
H. Les aires extra striées et associatives	19
I. Les 3 canaux visuels de la voie visuelle principale (rétino-géniculo-corticale).....	22
1. Le canal parvocellulaire.....	22
2. Le canal magnocellulaire.....	22
3. Le canal koniocellulaire	23
II. Glaucome Primitif à angle ouvert.....	24
A. Définition selon l'European Glaucoma Society	24
B. Epidémiologie et facteurs de risque	25
C. Physiopathologie du glaucome :	26
D. Diagnostic	27
1. Clinique :	27
2. Examens complémentaires	30
3. L'analyse du champ visuel	31
E. Autres Types de glaucome.....	33
III. Etude de la vision des contrastes.....	35
A. Le contraste	35
B. La sensibilité aux contrastes	36

C. La fonction de sensibilité au contraste	37
D. La théorie du « coarse to fine »	40
IV. La détection du regard	41
A. L'importance du regard dans les relations sociales	41
B. vision des contrastes et détection de l'orientation du regard	43
C. structures anatomiques impliquées.....	43
V. Etat des connaissances sur la sensibilité aux contrastes dans le glaucome et l'impact dans la cognition sociale	46
MATÉRIEL ET METHODES.....	49
I. Participants.....	49
II. Stimulis	52
III. Procédure.....	53
IV. Analyse statistique	54
RÉSULTATS.....	55
I. Performance	55
II. Temps de réponses	56
III. Corrélations	59
DISCUSSION.....	60
CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE.....	65
ANNEXE 1.....	72

RÉSUMÉ

Contexte : Dans le GPAO, neuropathie optique progressive ayant pour conséquence des atteintes du champ visuel, des études ont montré des atteintes centrales et des retentissements cognitifs associés à une dégénérescence corticale, non mesurés en pratique clinique. L'objectif de cette étude est d'explorer la capacité des glaucomateux à percevoir le signal social de la direction du regard, pouvant avoir un réel impact social.

Méthodes : 24 patients ont été inclus dans cette étude monocentrique prospective, cas-témoins. Des visages à 4 versions possibles en fonction de l'orientation du visage (de face ou dévié) et de la direction du regard (direct ou évité) ont été présentés aux sujets en vision centrale binoculaire, qui devaient définir la direction du regard indépendamment de l'orientation de la tête.

Résultats : La performance est élevée pour détecter la direction du regard chez tous les sujets. Les glaucomateux sont influencés par l'orientation de la tête qui entraîne de moins bonnes performances quand celle-ci est déviée (96,25% vs 90,75% $F(1,22)=4,3$ $p<0,05$). Les patients ont des difficultés pour détecter un regard direct si la tête est tournée (85% vs 96% $t(13)=2,22$ $p<0,04$), qui tend également à augmenter le temps de réponse (553ms vs 573ms $F(1,65)=3,03$ $p<0,08$). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les jeunes et les appariés en âge.

Conclusion : Le patient glaucomateux présente des difficultés à percevoir un signal social important qu'est la direction du regard. L'effet de l'orientation de la tête dans la détection du regard chez le glaucomateux suggère une diminution de la sensibilité aux contrastes particulièrement dans les hautes fréquences spatiales utiles à la détection de l'orientation du regard, au profit des basses fréquences spatiales permettant la détection grossière du visage.

INTRODUCTION

Le glaucome chronique à angle ouvert, ou neuropathie optique progressive chronique ayant pour conséquence une altération des fibres nerveuses rétiniennes et la destruction du nerf optique, est une maladie fréquente. Il se développe sans douleur, amenant parfois à un diagnostic tardif, et dont le handicap visuel est irréversible.

Le champ visuel est actuellement l'examen de choix pour apprécier le déficit fonctionnel théorique, et celui-ci montre souvent des atteintes d'abord périphériques dans le GPAO. Les études comportementales actuelles soulignent cependant l'idée que les défauts visuels s'étendent à des parties du champ visuel central classées comme normales par l'analyse périmétrique automatisée (1).

Le champ visuel ne permet donc pas d'extrapoler complètement les déficits ressentis en pratique par le patient, ni alors d'évaluer l'impact dans la cognition sociale.

De nombreuses études ont permis d'apporter des connaissances supplémentaires sur le retentissement cognitif du patient :

Des déficits visuels associés au glaucome ont été reconnus pour les processus cognitifs simples tels que la perception du mouvement (2), du contraste (3), les saccades oculaires (4) ; et aussi pour des processus cognitifs de plus haut niveau comme la recherche visuelle d'objets (5), l'atteinte et la saisie d'objets avec des troubles de coordination main-oeil (6), l'exécution d'actions naturelles (7), et la mobilité dans un environnement (8).

Peu d'études concernent les fonctions considérées comme relevant de la vision centrale. Glen et al. (9) ont montré une altération de la reconnaissance des visages chez les patients avec un glaucome évolué. Plus récemment Shaffer et al. ont étudié la distance de reconnaissance des visages chez les glaucomateux.

Plus que le visage, le regard au sein de celui-ci est un signal social important. Or aucune étude concernant la détection du regard chez le patient glaucomateux n'a été réalisée.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ce paramètre, pouvant avoir un réel impact sur la communication et la qualité de vie des patients. En effet, mieux comprendre les déficits visuels des patients pourrait améliorer leur réhabilitation.

RAPPELS

I. Anatomie des voies visuelles

Les voies visuelles s'étendent de la rétine au cortex des lobes occipitaux (Figure 7).

A. Anatomie et physiologie de la rétine

L'image d'un objet, après avoir traversé plusieurs milieux transparents, se projette de façon inversée sur la rétine sensible à la lumière. L'œil humain (Figure 1) est capable de percevoir la lumière dont les longueurs d'ondes sont comprises entre 380 et 780nm. L'image est transformée en signal photochimique, lui-même transformé en impulsions électriques.

1. Les photorécepteurs(10)

Cette transduction photochimique (transformation de l'énergie lumineuse en influx nerveux) est réalisée au niveau des segments externes des cônes et des bâtonnets, tous les deux appelés photorécepteurs et situés dans la rétine externe. Il existe environ 120 millions de bâtonnets, répartis sur toute la rétine exceptée la fovéa (zone centrale de la macula). Ils sont spécialisés dans la vision crépusculaire. Les cônes,

spécialisés dans la vision photopique et de la couleur, sont au nombre de 5 millions environ et sont présents surtout au niveau de la fovéa. Le scotome physiologique (ou tache aveugle) s'explique par l'absence de photorécepteurs au niveau de la papille optique. Les cônes sont repartis en trois sous groupes en fonction du photopigment qu'ils contiennent, dont le pic de sensibilité se situe dans le vert (cône M), le rouge (cône L) ou le bleu (cône S), permettant la conversion de la lumière en sensation colorée.

L'épithélium pigmentaire, couche externe aux photorécepteurs, assure le cycle de la vitamine A en ré-isomérisant le all-trans-retinal ou 11-cis-retinal (11).

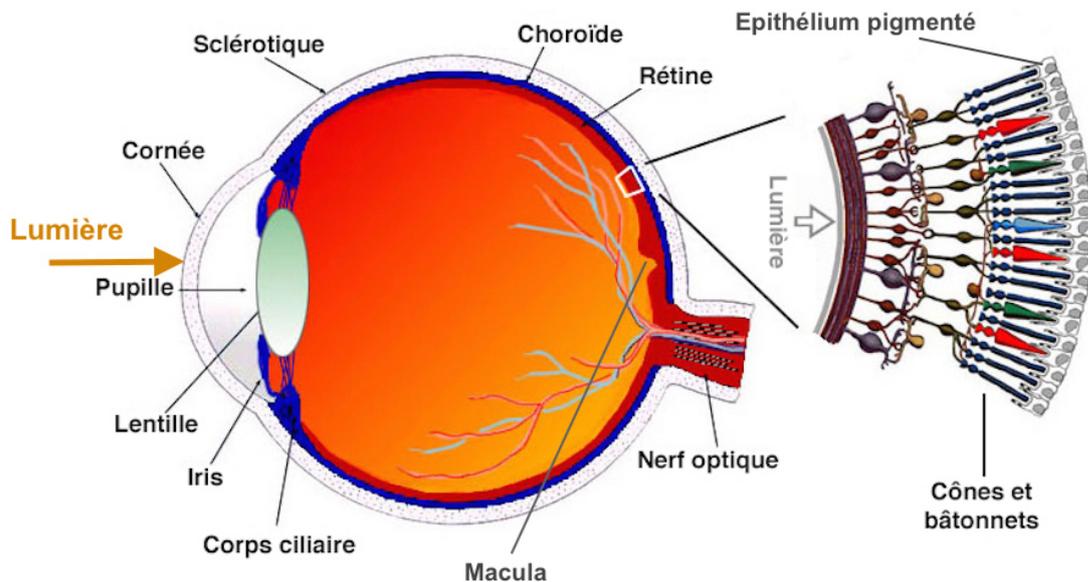


Figure 1. Anatomie de l'œil humain et vue macroscopique simplifiée des couches externes rétiniennes

2. Les cellules ganglionnaires (12) (13)

L'impulsion électrique naît au niveau de la cellule ganglionnaire, deuxième neurone de la voie visuelle, situé au niveau de la rétine interne et est la base de l'information visuelle. Elle assure la transmission de l'information jusque dans le corps genouillé latéral dans le thalamus. Entre la cellule ganglionnaire et les photorécepteurs, le signal rétinien est traité par les cellules bipolaires qui servent d'intermédiaire. En périphérie il existe plus de 1000 photorécepteurs pour une cellule ganglionnaire, ce rapport diminue vers le centre, où une cellule ganglionnaire peut recevoir le signal d'un seul cône (champ récepteur augmentant avec l'excentricité). La densité de cellules ganglionnaires est 60 fois plus importante au centre qu'en périphérie. On comprend alors que la résolution spatiale est maximale au niveau de la fovéa. On maintient sur tout le long du système visuel afférent cette sur-représentation centrale.

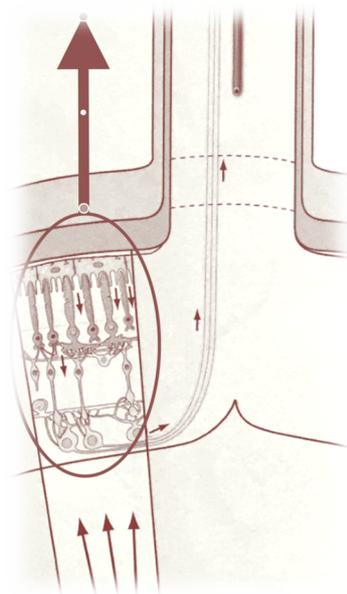
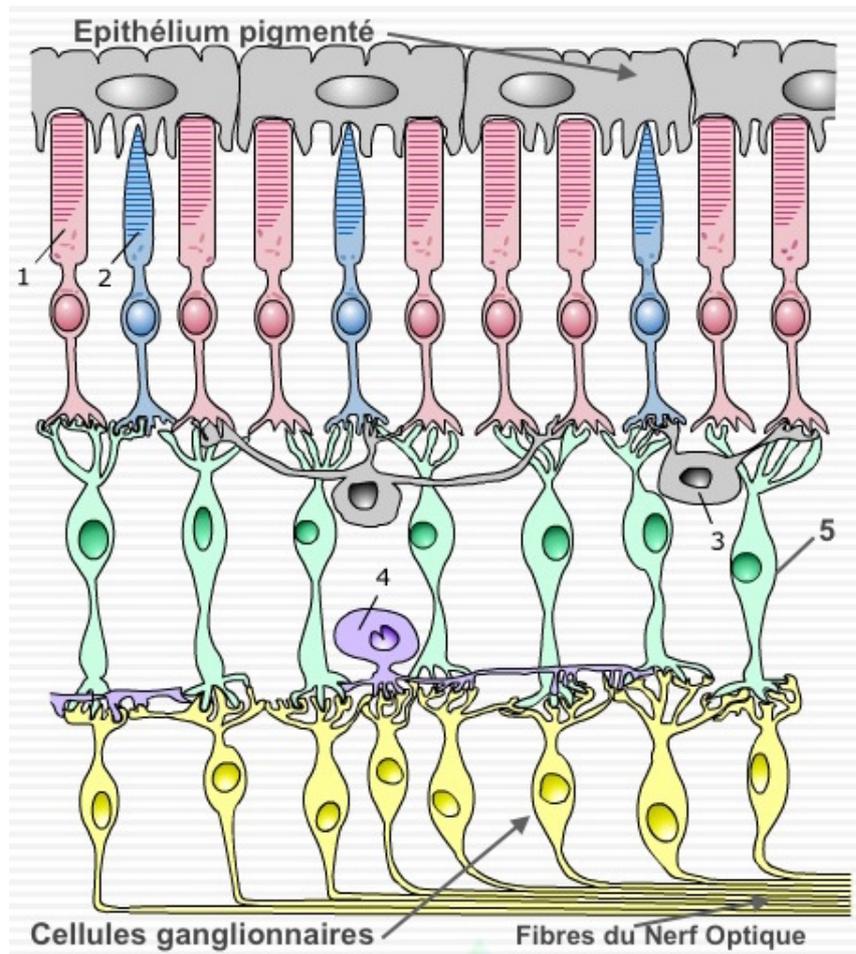


Figure 2. Organisation schématique de la rétine. 1. segment externe d'un bâtonnet 2. segment externe d'un cône 3. cellule horizontale 4. cellule amacrine 5. cellule bipolaire

Nous connaissons environ 20 types de cellules ganglionnaires. Chaque type est présent sur toute la surface de la rétine afin de former un canal d'information codant pour des particularités du contraste, des fréquences spatiales, temporelles et spectrales. Ces différents types de cellules ganglionnaires appartiennent à des groupes cellulaires.

On distingue par exemple :

- les cellules M, possédant un grand champ récepteur, codant pour le canal magnocellulaire,
- les cellules P, à petits champs récepteurs, codant pour le canal parvocellulaire,
- les cellules K, à champs récepteurs non chevauchés dans la rétine, codant pour le canal koniocellulaire.

Une cellule ganglionnaire est composée d'un corps cellulaire et d'un arbre dendritique dont la taille détermine le champ récepteur (nombre de photorécepteurs connectés). Le champ récepteur est associé à une zone de champ visuel capable de stimuler la cellule ganglionnaire. La taille du champ récepteur augmente avec l'excentricité rétinienne, et il existe des **chevauchements de champs récepteurs nous aidant à comprendre pourquoi une perte de cellules n'est pas forcément visible sur le champ visuel.**

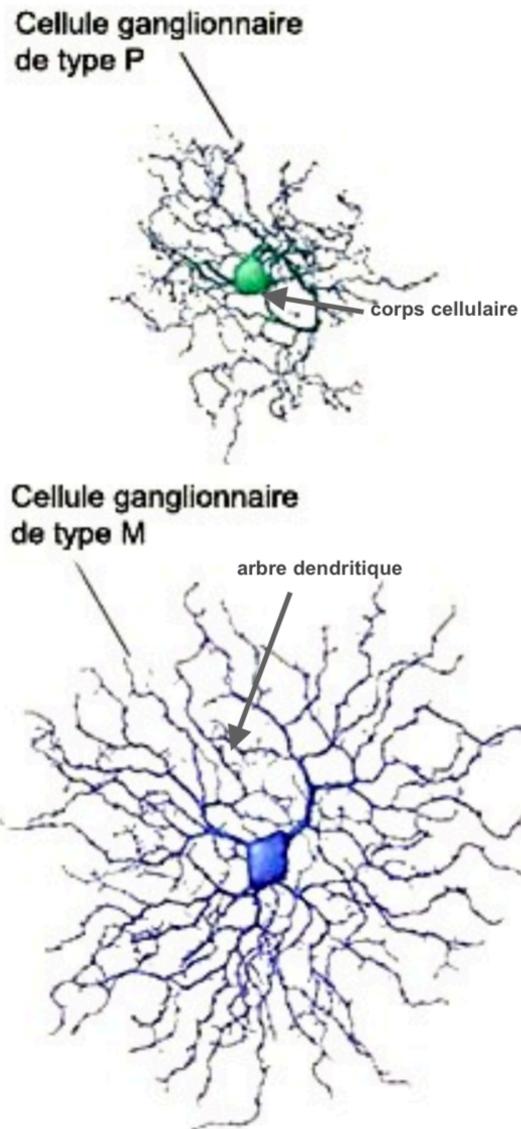


Figure 3. Exemple de cellule ganglionnaire. La cellule de type P possède un plus petit arbre dendritique et donc un plus petit champ récepteur

B. Le nerf optique(14)(15)

Les axones des cellules ganglionnaires, au nombre de 1,2 millions, convergent vers la papille optique ou tête du nerf optique, visible lors de l'examen clinique (Figure 6), correspondant à la sortie des fibres nerveuses de l'œil à travers le canal scléral. Le

nerf optique se myélinise en arrière de la papille. L'organisation des axones convergents vers le nerf optique est systématisé (Figure 4) : alors que les fibres nasales, supérieures et inférieures cheminent directement vers le nerf optique, les fibres temporales évitent la macula en ayant un trajet arciforme et forment deux contingents anatomiques distincts supérieurs et inférieurs de part et d'autre du raphé médian. C'est pourquoi une perte localisée des fibres ganglionnaires prend une forme arciforme. Le faisceau inter papillo maculaire est constitué par les fibres nasales de la macula qui rejoignent la partie temporale de la papille. Cette **disposition topographique rétinotopique** est représentée tout le long du nerf optique, et tout le long de la voie visuelle.

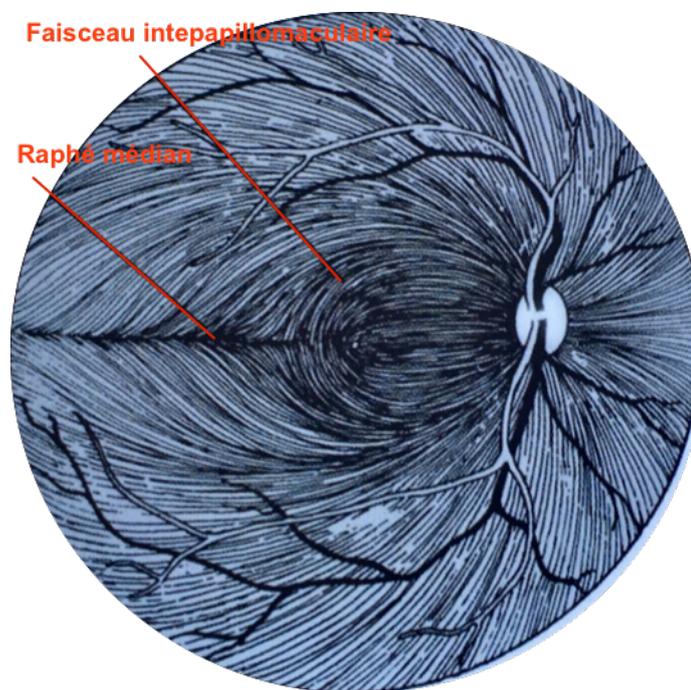


Figure 4. Couches des fibres ganglionnaires du noyau de la cellule ganglionnaire jusqu'à la papille

La papille, mesurant en moyenne entre 1,47 et 1,89 mm de hauteur (16), est divisée histologiquement en 4 couches d'avant en arrière (Figure5) : couches des fibres

nerveuses, portion pré laminaire, portion laminaire ou lame criblée, portion rétro laminaire. La portion laminaire est particulièrement intéressante dans le glaucome. En effet la lame criblée, composée de tissus collagènes et élastiques qui s'entrecroisent en feuillets de tissus conjonctifs fenêtrés de 200 à 400 orifices où passent les axones des cellules ganglionnaires, joue un rôle mécanique essentiel de protection de ces fibres, notamment vis a vis des gradients de pression translaminaire (17).

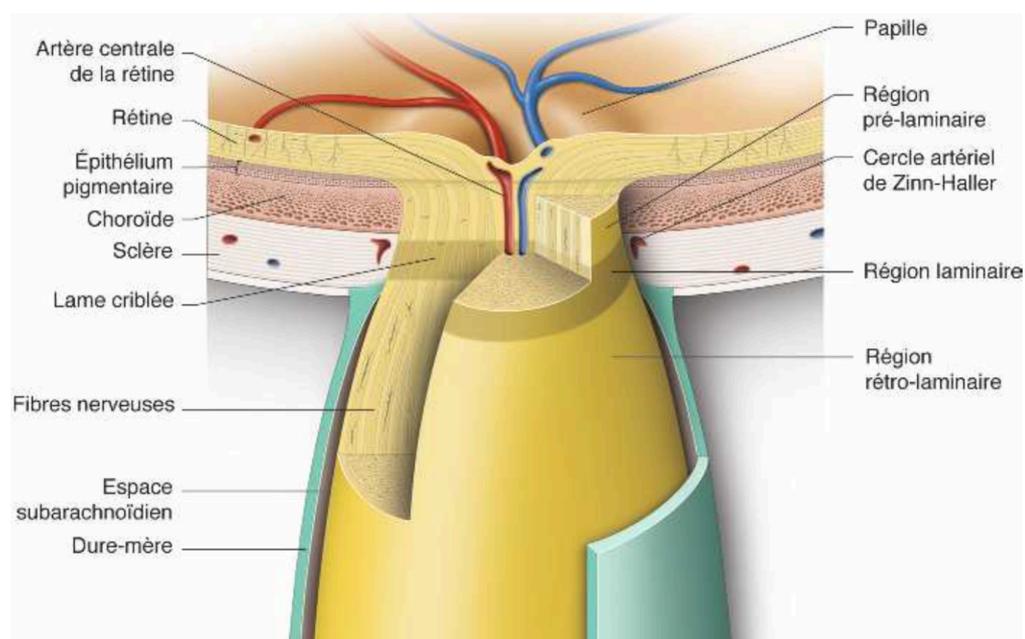


Figure 5. Coupe de la papille et du canal scléral (d'après le rapport de la SFO 2014)

On évalue l'excavation papillaire, correspondant à la partie centrale du nerf optique dépourvue de fibres nerveuses. L'excavation normale est plus importante dans le diamètre horizontal que vertical. L'excavation de la papille est corrélée à la taille du nerf optique : un grand nerf optique aura une excavation plus grande (18).

La tête du nerf optique est une zone anatomique importante dans le nerf optique, notamment dans la physiopathologie des glaucomes, et l'évaluation du rapport de l'excavation papillaire sur la taille du nerf optique (ou rapport Cup/disc ou C/D) est cruciale dans le glaucome.

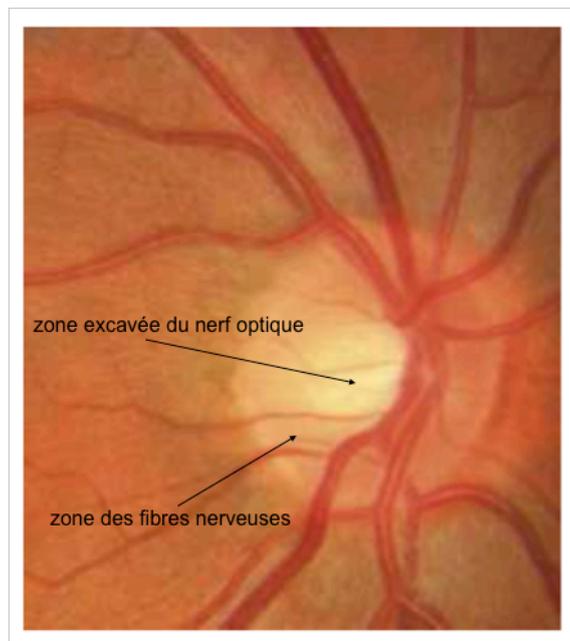


Figure 6. Papille optique normale (adaptée d'après le rapport de la SFO 2014)

La portion intra orbitaire du nerf optique mesure 28 millimètres jusqu'au canal optique, mesurant lui même 8 à 10 mm de long. Le nerf optique devient ensuite intra crânien (8 à 12mm) et se termine au niveau du chiasma optique.

C. Le chiasma optique (19)

Le chiasma est formé en avant par la réunion de la portion intracrânienne des deux nerfs optiques et se poursuit en arrière par les deux bandelettes optiques. (Figure 7)
Le chiasma optique mesure 12 mm de large et 8 mm de long et est situé en avant de l'hypothalamus et du troisième ventricule, et au dessus de la selle turcique. Au sein du chiasma, environ 60% des fibres décussent. Les fibres en provenance de la rétine nasale s'entrecroisent pour rejoindre les fibres controlatérales dans le tractus optique en provenance de la rétine temporale. Les fibres en provenance de la rétine temporale restent homolatérales. Les fibres maculaires se divisent en fibres croisées et directes, indépendamment de leur localisation.

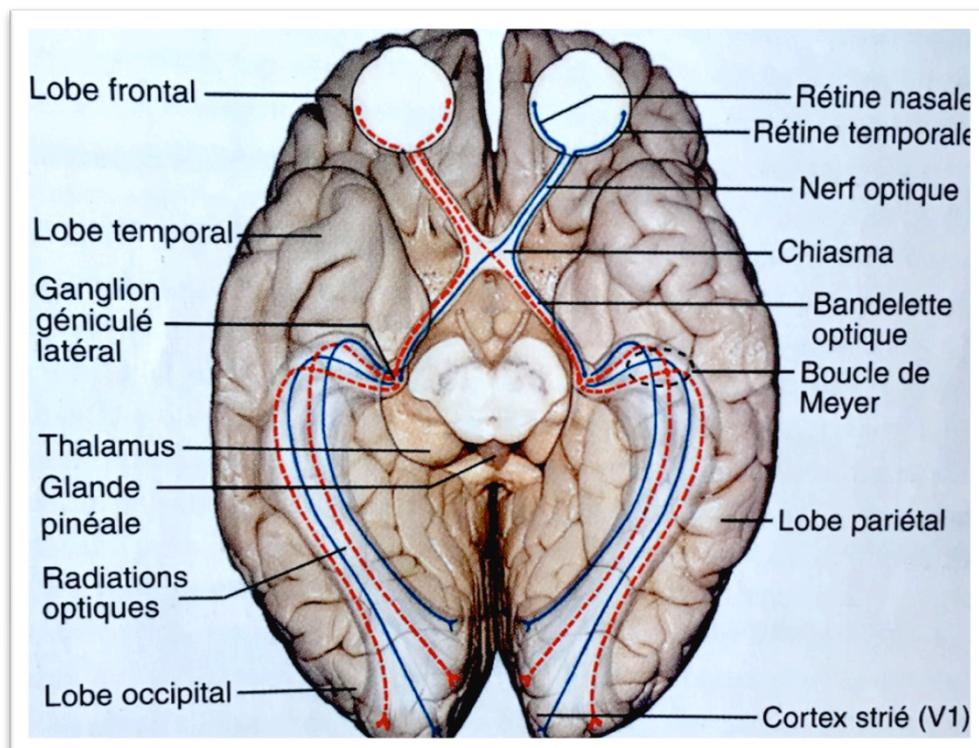


Figure 7. Schématisation de la voie visuelle de la rétine au cortex occipital d'après *Neuro-ophtalmologie – SF0 – American Academy of Ophthalmology*

D. Les bandelettes ou tractus optiques(20)(21)

Après le chiasma, les fibres traversent les bandelettes optiques. Chaque bandelette, droite et gauche, se dirigeant vers l'arrière, est donc formée par la totalité des neurofibres rétiniennes temporales homolatérales, nasales controlatérales (totalité de l'hémichamp visuel controlatéral des deux yeux), et la moitié des fibres maculaires homolatérales et controlatérales adjacentes. Elle bifurque en deux racines : latérale, se terminant dans le corps géniculé latéral situé dans le thalamus (80% des fibres) et médiale, qui gagnera le colliculus supérieur et le noyau prétectal.

E. Les corps géniculés(22)

Les corps géniculés, dans le thalamus, sont le **lieu de terminaison des axones des cellules ganglionnaires**. Ils sont la zone de jonction entre le premier et le deuxième neurone de la voie visuelle. Ils sont stratifiés en 6 parties :

- **les 4 niveaux supérieurs** sont représentés par les axones des petites **cellules P**, chargées de la résolution spatiale et de la vision des couleurs,
- **les deux niveaux inférieurs** reçoivent les fibres des grandes **cellules M**, sensibles au contraste et à la détection du mouvement.
- La partie inférieure des 6 couches correspond aux fibres codant le canal koniocellulaire.

Les axones dont le corps cellulaire est situé dans l'œil controlatéral innervent les couches 1, 4, et 6. Les fibres de l'œil homolatéral finissent dans les couches 2, 3, et 5. La représentation rétinienne réalise ici une rotation de 90° : les fibres supérieures (champ visuel inférieur) sont localisées en supéro médial, les fibres inférieures (champ visuel supérieur) en inféro latéral, les fibres maculaires en supéro latéral .

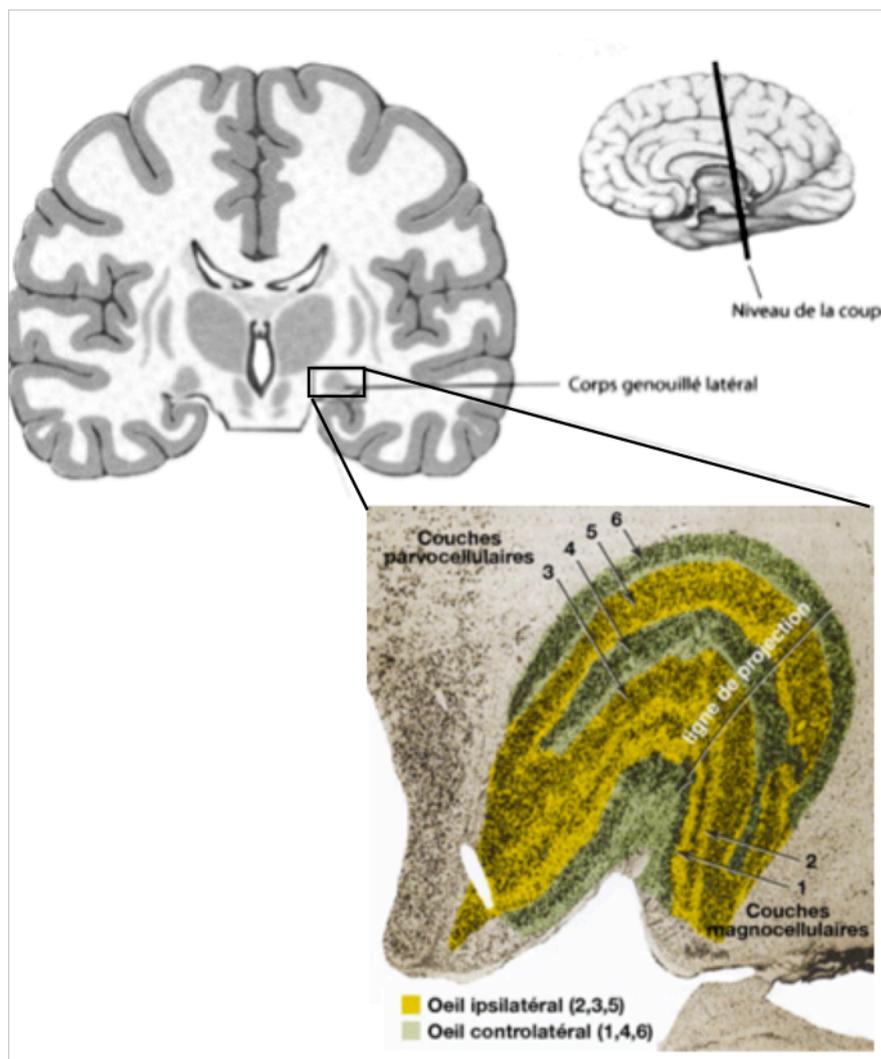


Figure 8. Projection et organisation du noyau géniculé latéral

F. Les radiations optiques(23)

Après passage dans le corps genouillé latéral où les fibres font synapse, les nouveaux axones constituent les radiations optiques et se terminent enfin dans le cortex visuel primaire au niveau du lobe occipital (V1, aire 17 de Brodmann). Dans les radiations optiques, les fibres inférieures ont un trajet antérieur, latéral, puis postérieur et réalisent la boucle de Meyer autour de la corne temporale des ventricules latéraux avant de rejoindre les aires infra calcarines (Figure 7). Les fibres supérieures ont un trajet postérieur dans la substance blanche du lobe pariétal et rejoindront l'aire supra calcarine. Les fibres maculaires sont latérales alors que les fibres de la périphérie sont en supérieur et inférieur.

G. Le cortex visuel primaire V1 ou aire 17 de Brodmann

Le cerveau permet de distinguer ce que les yeux voient, et d'établir une dimension tri dimensionnelle en fusionnant les informations des deux yeux grâce aux cellules binoculaires. Le cortex visuel primaire est situé le long de la scissure calcarine divisant la partie médiale du lobe occipital en deux, et garde une organisation rétinotopique : les fibres maculaires en arrière, les fibres périphériques en avant, la moitié supérieure reçoit l'information du champ visuel inférieur, et vice versa (Figure 9).

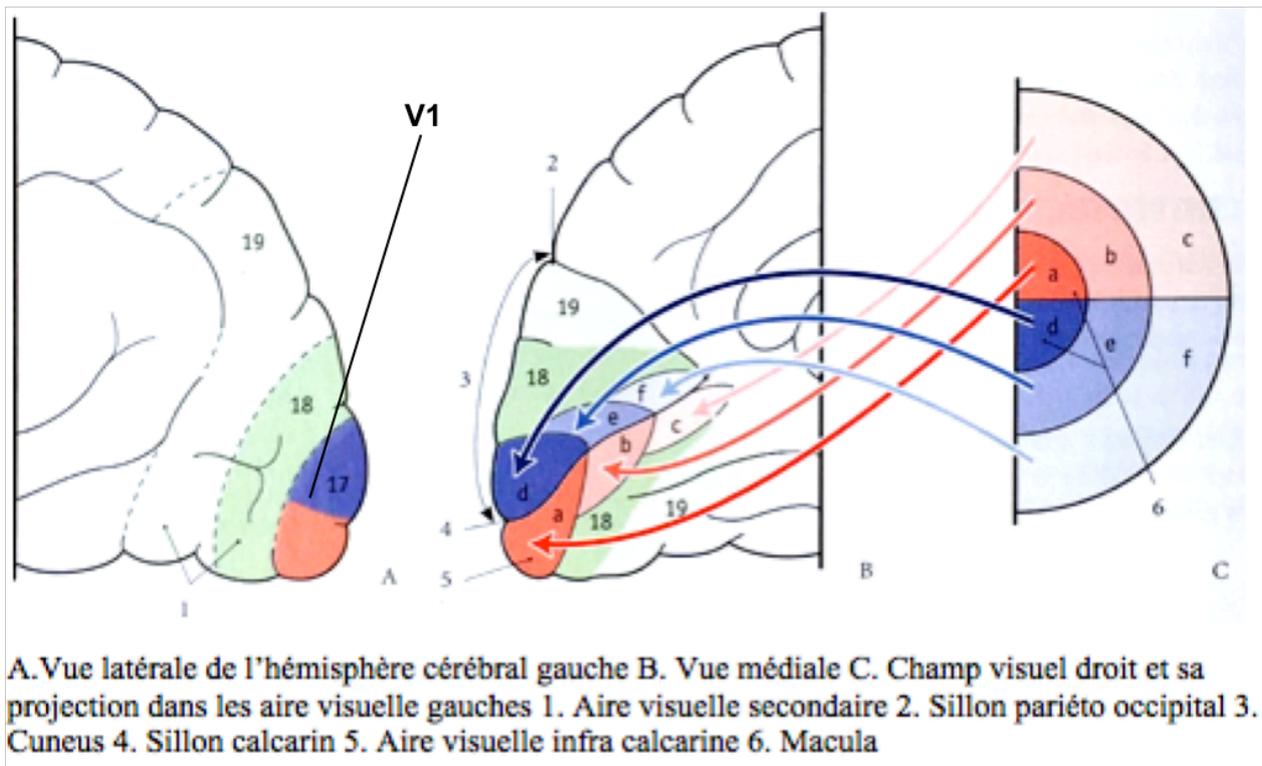


Figure 9. Aires visuelles du lobe occipital gauche (adapté de Kamina, Tome 5, Neuro anatomie)

Les radiations optiques se connectent plus précisément sur la 4^e des **6 couches du cortex visuel primaire**, appelée couche granulaire interne subdivisée elle même en 3 couches 4 α , 4 β , 4C. L'information visuelle des **cellules parvocellulaires se projette sur la couche 4C β** , celle des **cellules magnocellulaires sur la couche 4C α** .

H. Les aires extra striées et associatives

Les aires visuelles primaires et secondaires extrastriées (V2) (24) se projettent vers de nombreux centres corticaux impliqués dans la fonction visuelle, les aires

associatives (V3, V4, V5). Celles ci ont une fonction d'association des informations et d'intégration au reste des fonctions cognitives.

Le cortex parastrié (V2, aire 18 de Brodmann) (Figure 9), adjacent au cortex visuel primaire, reçoit des informations de V1.

Tout comme l'aire V3, situé dans le lobe pariétal postérieur. V3a reçoit des afférences de V3, et est sensible au mouvement et à l'orientation du stimulus.

V4 se situe dans le gyrus lingual et le gyrus fusiforme et est sensible à la couleur.

V5, en avant et en dehors de V4, au sein du **sulcus temporal supérieur** et du gyrus sous angulaire, est **sensible au mouvement et à l'orientation du stimulus**. Elle correspond à l'aire visuelle temporo médiale, reçoit des afférences de V1, de V2, et des afférences directes des cellules M du corps genouillé latéral. Cette aire est le point de départ des mouvements de poursuite et fait le lien entre les voies efférentes et afférentes.

V6 est située dans le cortex pariétal et est impliqué dans la reconnaissance du mouvement (25)

Il existe donc des connexions au sein des différentes aires cérébrales.

On distingue alors deux voies principales (26):

La voie visuelle ventrale occipito temporale ou « voie du quoi », reliant le cortex occipital au cortex temporal inférieur permettant la perception des formes, des textures, des couleurs, des visages (caractéristiques d'un objet et identité) et au cortex temporal médial pour les mouvements spécifiques. Cette voie serait déterminée en fait depuis la rétine, et correspondrait à la voie P (cf ci-dessous).

La voie visuelle dorsale occipito pariétale ou « voie du où », reliant le cortex occipital au cortex pariétal, impliquée dans les mouvements généraux, le relief, la disposition dans l'espace ; et au cortex frontal nécessaire à l'interprétation et à la discrimination optique (configuration spatiale d'un objet et mouvement). La voie correspondante est la voie M.

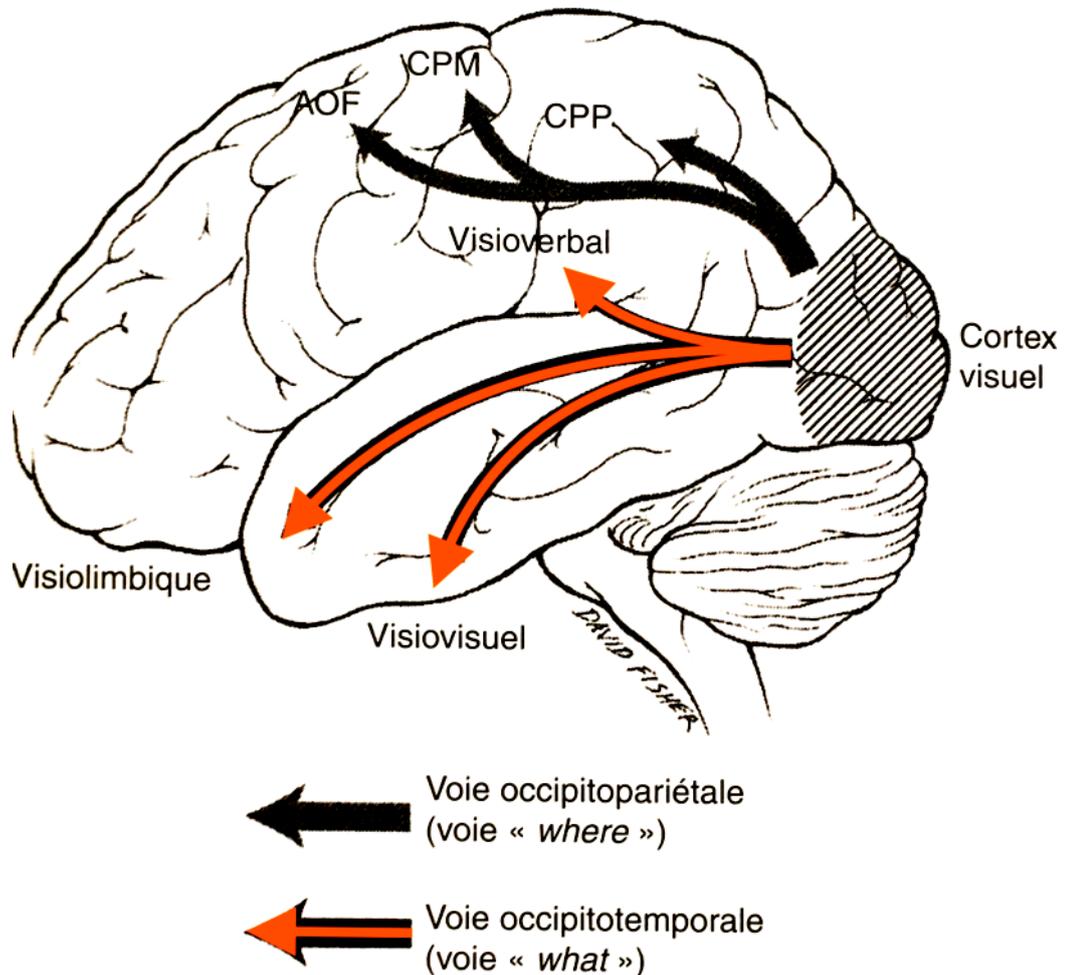


Figure 10. Voies du traitement de l'information visuelle (adapté d'après *Neuro-ophtalmologie – SF0 – American Academy of Ophthalmology*)

I. Les 3 canaux visuels de la voie visuelle principale (rétino-géniculo-corticale)

1. Le canal parvocellulaire

Il débute dans la rétine avec un certain type de cellules ganglionnaires : les cellules ganglionnaires naines, représentant 50% (27) des cellules ganglionnaires et présentes majoritairement dans la partie centrale. Le champ récepteur est alors réduit. Les axones de ces cellules sont fins et transmettent l'information de façon lente jusqu'au cortex. Les neurones relais du noyau géniculé latéral se projettent sur la couche 4C β du cortex visuel primaire. Ce canal parvocellulaire est impliqué dans la **reconnaissance des formes et des couleurs**, spécifique de la **voie visuelle ventrale**. Il permet la vision des **hautes fréquences spatiales** (28) et des basses fréquences temporelles (AV fine, perception des textures d'objets), et la vision colorée en raison de l'opposition rouge vert des cellules ganglionnaires naines.

2. Le canal magnocellulaire

Les cellules ganglionnaires impliquées dans ce canal sont les cellules parasol, dont le champ récepteur est plus grand que précédemment. Elles représentent 10 à 16% (27) des cellules ganglionnaires et sont également plus représentées en central. Leurs axones sont plus gros et **plus rapides pour transmettre l'information**. Ils se connectent dans la couche 4C α du NGL puis participent à la **voie visuelle dorsale qui analyse les mouvements et les rapports dans l'espace**. Le canal

magnocellulaire permet la vision des basses fréquences spatiales (28) et hautes fréquences temporelles.

3. Le canal koniocellulaire

6% des cellules ganglionnaires (27) sont impliquées dans ce canal, ce sont les petites cellules ganglionnaires bistratifiées, dont le champ récepteur est également important. Elles véhiculent l'opposition colorée bleu-jaune. Les neurones relais du NGL participent à la vision colorée dans la voie visuelle ventrale.

A noter qu'il existe une redondance de l'information de ces canaux, car **chaque point du champ visuel est analysé par plusieurs types de CGR, expliquant pourquoi un scotome glaucomateux apparaît après une perte en fibres importantes de 30 à 50% en périmétrie blanc-blanc ou de Goldmann.** Les méthodes de champ visuel spécifiques à un canal permettent donc de dépister plus précocement les scotomes : périmétrie FDT pour le canal magnocellulaire, périmétrie bleu-jaune pour le canal koniocellulaire.

II. Glaucome Primitif à angle ouvert

A. Définition selon l'European Glaucoma Society

Le GPAO est, selon la définition de l'European Glaucoma Society, une **neuropathie optique progressive chronique**, dans laquelle sont présentes des **altérations des couches des fibres nerveuses rétiniennes et de la tête du nerf optique**, en l'absence d'autres pathologies oculaires ou d'anomalies congénitales. Une dégénérescence progressive des cellules ganglionnaires rétiniennes et des **déficits du champ visuel** sont associés.

Le GPAO est de loin le plus fréquent des glaucomes et a comme particularité d'avoir un angle ouvert en gonioscopie.

Il survient chez l'adulte. Il est bilatéral asymétrique et souvent asymptomatique (29), d'où l'importance d'un dépistage systématique.

La physiopathologie n'est pas complètement élucidée mais les théories actuelles sont en faveur d'un obstacle trabéculaire (Figure 11) augmentant la résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse (30).

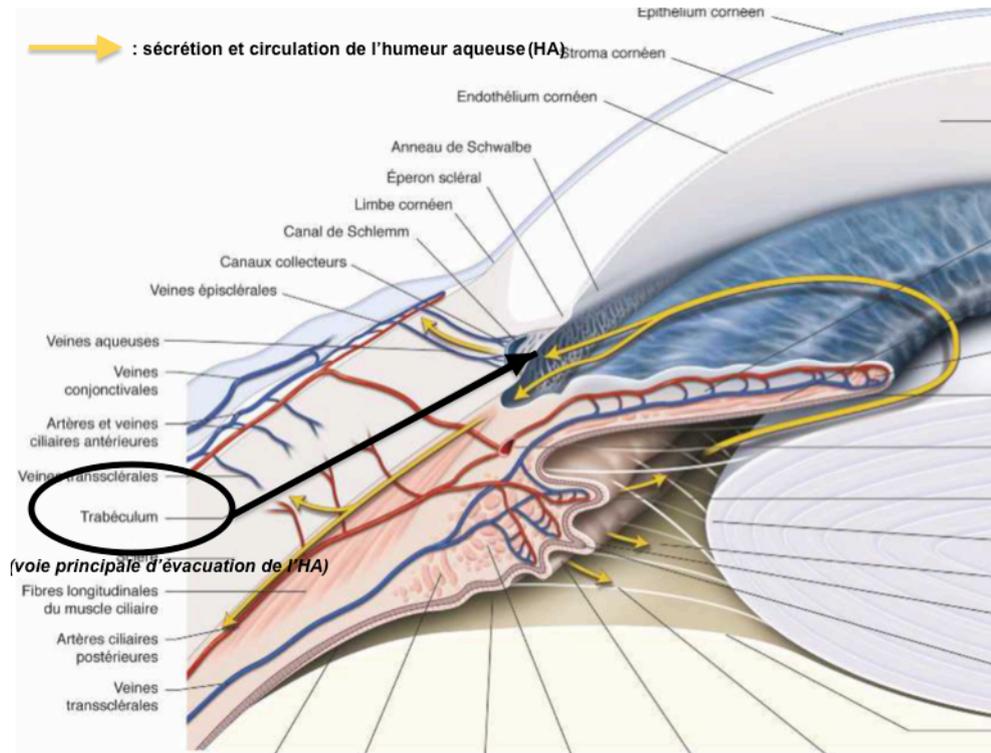


Figure 11. Circulation de l'humeur aqueuse et mise en évidence du trabeculum (adapté du rapport de la SFO 2014)

B. Epidémiologie et facteurs de risque

Le glaucome est la deuxième cause de cécité mondiale après la cataracte (31), mais la première cause de cécité irréversible (30). En 2020, 80 millions de patients seront glaucomateux (32)(31), et 5,9 millions de patients auront une cécité bilatérale liée au GPAO(31).

La prévalence du GPAO est de 2,1% dans la population caucasienne, 4,2% dans la population noire, 1,4% dans la population asiatique (33). Le taux de GPAO non diagnostiqué dans la population est de 50% en moyenne dans l'ensemble des études (34)(35)(36)(37)(38).

Les facteurs de risque du GPAO sont les suivants (30):

- L'élévation de la pression intra oculaire (39)
- l'âge (39)
- les facteurs ethniques (mélanodermes) : facteur de risque et de gravité
- les antécédents familiaux de GPAO (38)
- la myopie (40)
- la pachymétrie fine (39)
- les facteurs de risque vasculaires
- l'exposition aux pesticides (41)

C. Physiopathologie du glaucome :

Le GPAO est une neurodégénérescence rétinienne associée à une perte progressive des CGR. C'est une maladie génétique et multifactorielle encore non totalement comprise, dont le facteur de risque le plus reconnu est **l'élévation de la pression intra oculaire**.

Au cours de la neuropathie glaucomateuse, il a été mis en évidence une apoptose des CGR, une désorganisation des connexions synaptiques axonales rétiniennes et cérébrales, en particulier dans le NGL. La dégénérescence des CGR serait initiée par un stress mécanique axonal au niveau de la lame criblée. Les facteurs favorisants seraient alors l'hypertension intra oculaire et une altération des propriétés biomécaniques de cette zone. Le stress mécanique jouant aussi la vascularisation, aggraverait le phénomène par ischémie locale.

Certaines études soulignent alors l'existence d'un lien entre les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, et le GPAO (42)(43).

D. Diagnostic

Le diagnostic du GPAO se fait sur un faisceau d'arguments cliniques et para cliniques en faveur d'une atteinte structurelle concordant avec un déficit fonctionnel.

1. Clinique :

- **La mesure de la pression intra oculaire** est cruciale pour le dépistage du GPAO. Plusieurs méthodes de mesure sont possibles, et elles doivent être couplées à la mesure de l'épaisseur cornéenne centrale, ou pachymétrie. Une pachymétrie épaisse supérieure à 560 μm surestime la PIO, alors qu'une pachymétrie fine inférieure à 530 μm sous estime la PIO.

La PIO résulte d'un équilibre entre la sécrétion et l'excrétion de l'humeur aqueuse et correspond à la formule suivante :

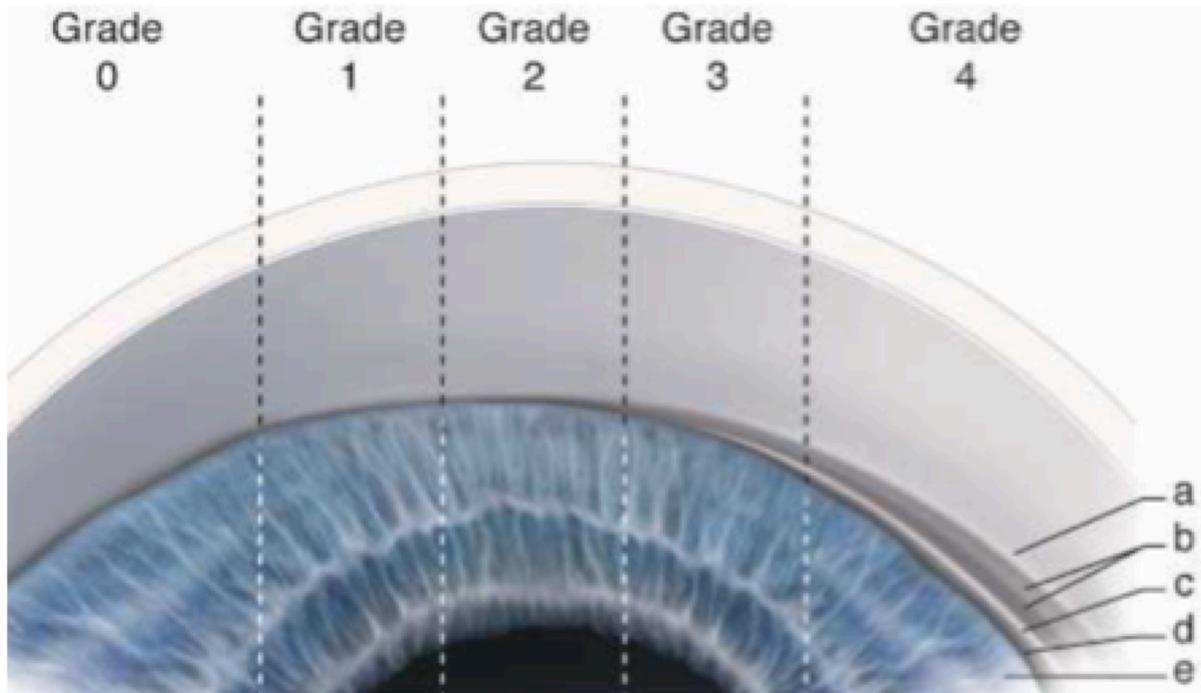
$$\text{PIO} = (\text{F}-\text{U}) / \text{C} + \text{Pv}$$

Où F est la production d'humeur aqueuse en microlitres/min (mL/min), U la résorption de l'HA par la voie uvéosclérale en mL/min, C l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie trabéculaire en mL/min/mmHg, Pv la pression veineuse épisclérale en mmHg.

Une PIO supérieure à 21mmHg est à risque de GPAO, mais cette notion de seuil tend à être oubliée. En effet, la PIO normale correspond plutôt aux valeurs de PIO en dessous desquelles un individu ne développera pas de pathologie glaucomateuse. La plupart des patients avec une hypertonie oculaire ne développent pas de pathologie glaucomateuse (39) : le taux de conversion d'une hypertonie vers un GPAO est de 9,5% à 5 ans en l'absence de traitement, mais de 4,4% avec un traitement hypotonisant.

A noter que la PIO varie selon le rythme nyctéméral, et qu'il est indispensable de réaliser une courbe diurne de PIO afin de connaître les valeurs moyennes sur la journée.

- **La gonioscopie** étudie la fermeture de l'angle irido cornéen et permet d'affirmer l'aspect « angle ouvert » du GPAO. La classification de Shaffer est la plus utilisée pour coter le degré d'ouverture de l'AIC. Un AIC est dit ouvert si le stade est supérieur ou égal à 2.



a. Anneau de Schwalbe b. Trabéculums pigmenté et non pigmenté c. Éperon scléral d. Bande ciliaire e. Base de l'iris

Figure 12. Schématisation de la gonioscopie (d'après le rapport de la SFO 2014)

- **L'examen du fond d'œil** permet d'étudier la tête du nerf optique et les fibres nerveuses rétiniennes. Une papille à risque de glaucome peut présenter les caractéristiques suivantes :

- papille excavée (le rapport C/D augmente) le plus souvent de façon verticale (Figure 13),
- exclusion d'un vaisseau circum linéaire
- excavation asymétrique
- non respect de la zone ISNT sur une papille non dysmorphique
- hémorragie péri papillaire

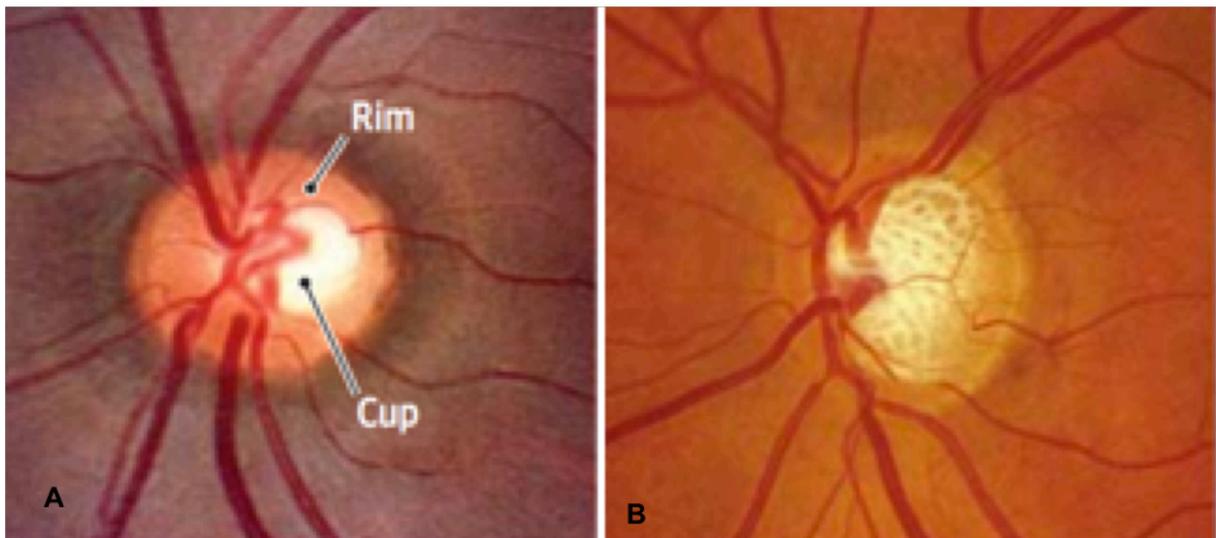


Figure 13. photographies de papilles gauches. A. papille normale B. papille excavée probablement glaucomateuse avec augmentation du rapport C/D *rim = anneau neuro rétinien* (44)

La perte en FNR s'étudie mieux à l'aide de clichés anérythres.

-**L'acuité visuelle** est rarement affectée dans le glaucome débutant et ne présente pas d'intérêt pour le diagnostic de cette pathologie.

2. Examens complémentaires

L'examen en tomographie par cohérence optique (OCT) de la tête du nerf optique et du complexe cellulaire ganglionnaire (GCC) apporte des arguments supplémentaires pour le diagnostic de GPAO.

3. L'analyse du champ visuel

La périmétrie automatisée standard (PAS) blanc-blanc est la plus utilisée dans le bilan du GPAO. Actuellement, elle seule fait le bilan du déficit fonctionnel dans le glaucome. Son principe est la détermination de la sensibilité lumineuse différentielle par étude de seuils permettant de différencier un point blanc d'une luminance variable sur un fond blanc de luminance fixe. Il est possible de réaliser un champ visuel des 30°, 24°, ou 10° centraux. La luminosité de la cible et du fond se mesure en unités de luminance apostilbs (asb), et le résultat est ensuite transformé par la machine en décibels (dB) correspondant à la sensibilité rétinienne de l'œil. Après avoir effectué un contrôle de la qualité de réalisation du champ visuel, celui-ci est ensuite évalué grâce à l'analyse d'indices globaux tels que :

- la déviation moyenne (MD) : différence entre la sensibilité rétinienne normale pour l'âge et la sensibilité rétinienne du patient calculée sur l'ensemble des points testés : on comprend alors qu'une diminution de la sensibilité rétinienne diffuse par exemple par un trouble des milieux (ou par glaucome) altère ce MD. Les valeurs du MD permettent d'établir une classification de la sévérité des glaucomes (45)
 - GPAO débutant : jusque -6 dB
 - GPAO modéré : de -6,01 dB à -12 dB
 - GPAO avancé : de -12,01 dB à -20 dB
 - GPAO sévère : au delà de -20,01 dB

- la déviation individuelle (PSD) : différence de sensibilité rétinienne entre les différents points par rapport à la perte moyenne de sensibilité rétinienne du

patient : une augmentation du PSD permet essentiellement de quantifier les scotomes ; si le déficit est diffus, le PSD n'est pas altéré. Il n'a plus d'intérêt dans les formes évoluées car il ne s'aggrave plus.

- Le VFI (visuel field index) : pondération des points anormaux en fonction de leur position (fonction de la répartition des CGR) : un point plus central altérera de façon plus importante le champ visuel qu'un point périphérique. Cet indice n'est pas altéré par un trouble des milieux et est donc plus représentatif de la capacité visuelle de l'œil.

Cette périmétrie étudie donc la sensibilité au contraste sans faire de distinction dans les différentes fréquences spatiales perçues par l'œil humain. Or nous verrons que cet aspect est essentiel pour une analyse plus fine de la fonction visuelle (cf ci-dessous « étude de la vision des contrastes »), et ainsi la prise en charge du patient glaucomateux.

Les atteintes campimétriques en rapport avec le glaucome sont liées à l'atteinte de faisceaux de fibres nerveuses dont la localisation est déterminée par l'anatomie des fibres et leur anatomie au niveau de la tête du nerf optique. Il faut donc rechercher une corrélation entre l'aspect de la neuropathie glaucomateuse et le champ visuel, afin d'éliminer une autre pathologie pouvant expliquer les déficits. Les fibres nerveuses arciformes au pôle supérieur et inférieur du disque sont les plus fragiles et on retrouve souvent des déficits arciformes au niveau de l'aire de Bjerrum, respectant le méridien horizontal et épargnant en général le point de fixation. Les autres déficits fréquemment retrouvés dans le GPAO sont : un scotome nasal à limite horizontale en moyenne périphérie ; un scotome para central ; un scotome altitudinal (arciforme complet) souvent supérieur, respectant le méridien horizontal ; un déficit

sectoriel temporal (plus rare) ou un élargissement de la tache aveugle ; un rétrécissement concentrique avec îlot central résiduel dans les atteintes terminales. On note alors que le centre est souvent épargné dans les atteintes périmétriques liées au GPAO.

Une **atteinte du champ visuel existe quand de nombreuses fibres nerveuses rétiniennes ont disparu**, en raison de la superposition des champs récepteurs des différentes CGR. D'autres champ visuels ont alors vus le jour dans l'objectif de dépister plus précocement le GPAO, en étudiant des voies visuelles particulières :

- la périmétrie bleu-jaune dépiste spécifiquement les déficits de la voie koniocellulaire,
- la périmétrie à doublage de fréquence (FDT) ceux de la voie magnocellulaire.

E. Autres Types de glaucome

- **Le glaucome à pression normale** est un GPAO sans élévation de la pression intra oculaire, où les facteurs non pressionnels prédominent (46). C'est un GPAO évoluant lentement dans 50% des cas. Le traitement comporte cependant la diminution de la PIO, ainsi que la correction des facteurs vasculaires associés plus fréquents sur ce terrain : hypotension artérielle chronique, vasospasme (syndrome de Raynaud, migraine), syndrome d'apnées du sommeil. Une des hypothèses répondant à la physiopathologie de ce glaucome serait une diminution de la pression du liquide céphalo rachidien, exerçant une différence de pression translaminaire importante. La lame criblée serait également plus fine et plus déformable que chez les GPAO. Une hypothèse concernant l'auto immunité a également été émise. Ces différents

facteurs de risques pourraient expliquer la fragilité des cellules ganglionnaires à des valeurs de PIO peu élevées.

- **Le glaucome juvénile** est un GPAO apparaissant dans l'enfance. Il est rare, la plupart du temps héréditaire autosomique dominant.

- **Le glaucome pigmentaire** est une neuropathie optique progressive secondaire à un syndrome de dispersion pigmentaire. Le syndrome de dispersion pigmentaire est une configuration particulière du globe oculaire entraînant une libération de pigments de la face postérieure de l'iris qui se déposent dans le segment antérieur (et donc dans le trabeculum) entraînant parfois une HTO. Certaines de ces HTO se convertissent en neuropathies optiques glaucomateuses (47)(48). Le traitement de première intention est une iridotomie périphérique sur un iris concave s'il existe une dispersion active de pigments, afin de diminuer la cause de libération de pigments.

- **Le glaucome compliquant une pseudo exfoliation capsulaire** (49) : la pseudo exfoliation capsulaire est une maladie générale génétique (gène LOXL1) caractérisée par des dépôts de matériel fibrillaire dans l'œil et le reste de l'organisme. Le syndrome de PEC est souvent unilatéral, entraînant parfois un glaucome. Le traitement médical de ces HTO souvent importantes est fréquemment insuffisant, avec un recours fréquent à la chirurgie. Le pronostic est plus sévère que dans le GPAO.

- **Les glaucomes secondaires à angle ouvert** : uvéitiques, cortico induits, traumatiques, de l'aphake et du pseudo phake, par augmentation de pression veineuse épisclérale.

- **Les glaucomes par fermeture de l'angle** où l'angle est fermé en gonioscopie.

III. Etude de la vision des contrastes

L'étude de la vision des contrastes est un test global et une manière plus exhaustive d'évaluation de la fonction visuelle que l'acuité visuelle.

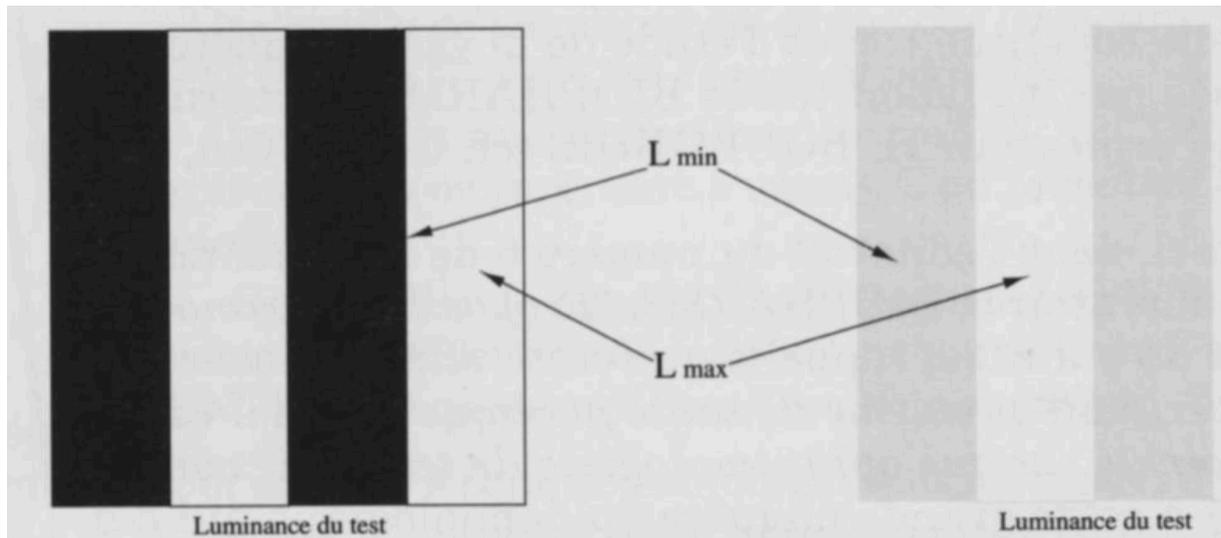
A. Le contraste

La lumière est constituée d'une organisation énergétique (la couleur, en longueur d'ondes), et d'une organisation spatiale et temporelle (les contrastes). Comme on l'a vu, le système visuel décode ensuite l'information reçue et la transforme en influx nerveux qui engendrera la cognition (ou signification, reconnaissance) dans le cortex.

La vision des contrastes aboutit à la perception des détails des objets et des scènes. En effet, elle permet de discriminer des différences de luminance selon l'équation de Michelson suivante :

$$C = \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}}.$$

ou maximum de luminance – minimum de luminances rapporté a la somme des luminances.



Appliqué à la vision, le seuil de contraste est la plus petite différence en luminance qui va faire qu'un pattern va pouvoir être distingué.

B. La sensibilité aux contrastes

La sensibilité au contraste est l'inverse du seuil de contraste ou $S=1/C$, souvent exprimée en pourcentage.

Elle est mesurée en utilisant des grilles alternant des bandes claires et foncées.

La fréquence spatiale est le nombre de bandes claires et foncées par degré d'angle visuel et est mesurée en cycles par degré.

L'acuité visuelle est une forme de sensibilité au contraste, où le contraste est de 100%, et n'explore qu'un paramètre de la fonction visuelle. La sensibilité aux contrastes peut donc être déficiente même si l'acuité visuelle est élevée (50).

C. La fonction de sensibilité au contraste

Le système visuel est capable de détecter des différences de luminance sur des éléments de dimensions variées : statiques, qui définit le contraste spatial ; et dynamique, qui définit le contraste temporel.

Les fréquences spatiales caractérisent les détails d'une image. Toute image peut, à la manière d'un son, être décomposée en différentes fréquences spatiales.

En contraste maximal, un cycle est une alternance d'une bande noire et une bande blanche. Un petit nombre d'alternance visualisée sous un degré d'angle visuel définira les basses fréquences spatiales (détails grossiers d'une image) et un grand nombre d'alternance définira les hautes fréquences spatiales (détails fins d'une image).

La courbe de sensibilité au contraste en fonction de la fréquence spatiale (en cycle par degré) correspond à la fonction de la sensibilité au contraste, et présente la distribution spécifique suivante en U en condition photopique chez l'homme :

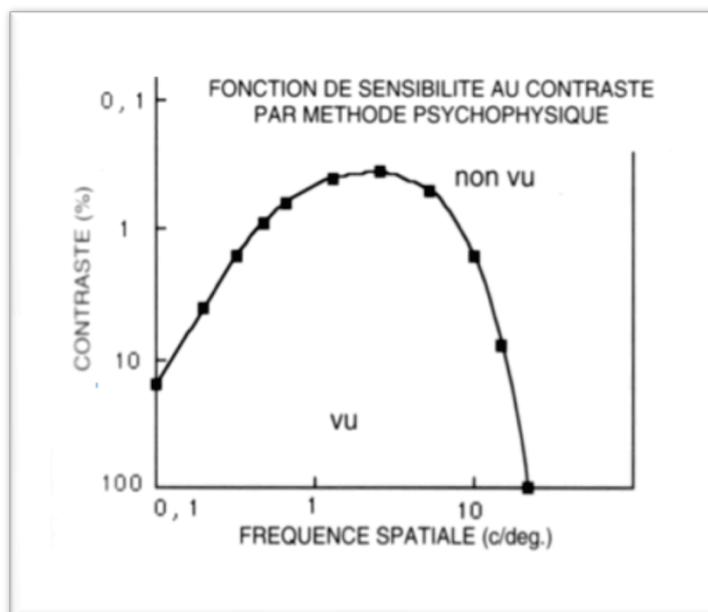


Figure 14. Courbe théorique de sensibilité au contraste chez le sujet sain (51)

Il existe un pic de sensibilité dans les fréquences spatiales moyennes, avec une décroissance progressive vers les hautes fréquences spatiales.

L'acuité visuelle, correspondant à l'intersection de la courbe, analyse seulement la plus haute fréquence spatiale perçue par l'œil humain, à contraste maximal.

L'exemple suivant permet de mieux aborder cette théorie:

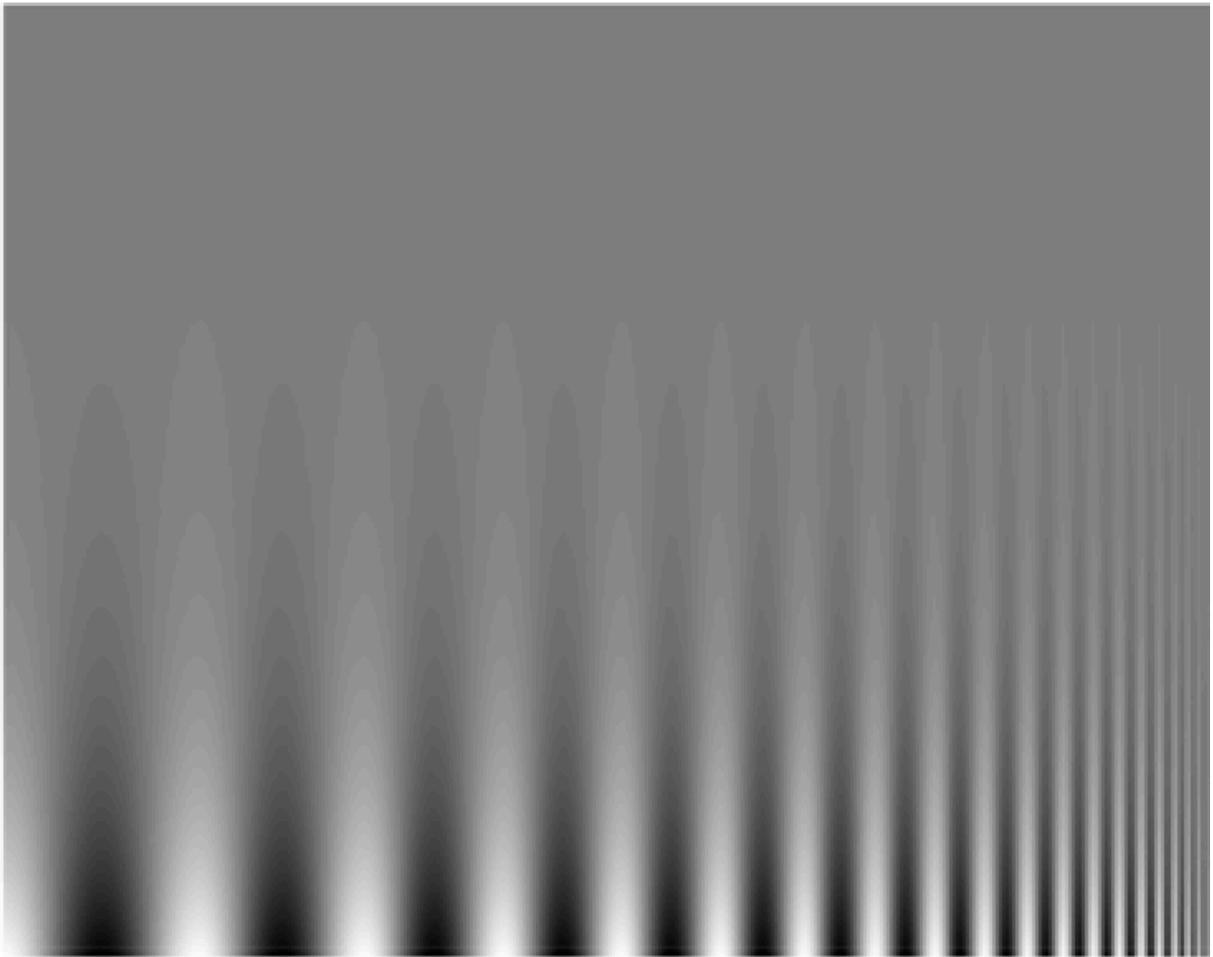


Figure 16. Exemple de réseau avec différentes fréquences spatiales et différents contrastes

Cette image représente un réseau possédant une fréquence spatiale qui augmente vers la droite, et un contraste qui diminue vers le haut. On constate alors que la sensibilité au contraste est maximale dans la gamme de fréquences spatiales moyennes, et chute en hautes et basses fréquences.

De nombreux facteurs font varier la courbe de fonction de sensibilité aux contrastes chez un sujet sain : l'environnement, les conditions du test, l'âge (52)(53), la taille des pupilles, l'excentricité (la sensibilité aux contrastes diminue en périphérie), toute pathologie oculaire venant perturber la transmission du signal lumineux depuis la cornée jusqu'à la rétine, le glaucome (54), les pathologies affectant la fovéa, et certaines maladies neurodégénératives (Alzheimer) (55).

La vision centrale est le siège des réceptions spatiales élevées, de l'acuité visuelle, de la vision chromatique fine.

La vision périphérique est le support des résolutions spatiales faibles, de la réception des moyennes et basses fréquences spatiales, du champ visuel, de la perception du mouvement.

Afin de mettre en parallèle avec les rappels anatomiques cités plus haut :

La voie **parvocellulaire est sensible aux hautes fréquences spatiales** alors que la **voie magnocellulaire**, transmettant l'information plus rapidement, est **sensible aux basses fréquences spatiales**.

D. La théorie du « coarse to fine » (56)

Les modèles actuels de la perception visuelle suggèrent que l'information concernant la forme globale (coarse) d'une scène est essentiellement contenue dans les fréquences spatiales basses, tandis que l'information concernant les contours et les petits détails des objets (fine) sont essentiellement contenus dans les fréquences spatiales hautes.

Conformément à ce que nous avons rappelé ci-dessus, dans la perception d'une scène, **l'information concernant les basses fréquences spatiales est intégrée plus rapidement dans les voies visuelles** et permet l'intégration de celle liée aux hautes fréquences spatiales.

IV. La détection du regard

A. L'importance du regard dans les relations sociales

Le visage est une fonction sociale importante car il apporte des informations sur le genre, l'âge, l'identité, et le statut émotionnel d'un individu.

Dans le visage, les yeux sont généralement la région la plus fréquemment fixée, et la première fixée.

L'attraction vers la région des yeux commence tôt dans la vie. Les nouveaux nés regardent plus longuement les visages avec un regard les fixant que les visages avec un regard dévié (57).

Chez les adultes, la perception du regard joue un rôle critique dans la communication non verbale et donc les relations sociales. Dans la vie de tous les jours, la direction du regard apporte des informations sur les intentions des autres, signale l'intention de quelqu'un d'approcher ou d'engager une conversation (regard direct), ou d'éviter une personne (regard dévié) (58). Ces deux positions du regard signalent aussi respectivement si l'attention de la personne est portée sur nous ou sur quelqu'un d'autre. Pendant une conversation, le changement entre le regard dévié et direct est utilisé pour contrôler les changements d'interlocuteurs (59). L'interprétation du regard prend alors une place importante de façon automatique.

Les yeux sont donc un élément clé pour les interactions inter individuelles, et la réduction de la perception de la direction du regard peut avoir un impact négatif sur la cognition sociale, par exemple dans l'altération de l'interprétation de l'intention des

autres. Une mauvaise interprétation de signaux sociaux influence les interactions sociales, entraîne du stress, de l'anxiété, et dans le pire des cas le retrait social.

Des études sur des sujets sains ont montré que la direction du regard est un signal social critique dans la communication humaine. En effet, les visages regardant de façon directe l'observateur sont considérés comme plus attractifs et mettent plus en confiance (60), et les regards évités sont perçus comme non sincères dans la culture occidentale(61). Les visages souriants avec un regard direct sont considérés comme plus joyeux que les visages souriants avec des regards évités, et l'intensité de la colère perçue est plus grande pour les visages en colère avec un regard direct plutôt qu'évité (62)(63).

La direction du regard (direct ou évité) d'une personne a un impact sur sa mémorabilité ultérieure (64).

Dans un paradigme de recherche visuelle, Von grunau et Anston ont montré que les visages au regard direct (correspondant à la cible) parmi des visages au regard dévié (les distracteurs) sont détectés plus vite que l'inverse (65) (66). De plus, cet effet est indépendant du nombre de visages distracteurs. Ils ont conclu que le système visuel est alors configuré pour traiter plus rapidement et avec moins d'erreur le visage au regard direct que celui au regard dévié.

B. vision des contrastes et détection de l'orientation du regard

La détection de l'orientation du regard est un détail fin correspondant alors à des **hautes fréquences spatiales (67)**

Des études ont montré **l'importance de l'orientation de la tête** dans la détection de l'orientation du regard notamment **en vision périphérique (68)** alors qu'elle n'a pas d'influence dans la catégorisation du regard en vision centrale chez des sujets sains. En effet, en **vision périphérique** l'acuité visuelle est moindre et il existe une **diminution de la sensibilité aux contrastes dans les hautes fréquences spatiales** au profit des basses fréquences spatiales.

On comprend alors que **l'orientation de la tête** (mouvement grossier, basse fréquence spatiale) est **cruciale** dans ce champ de vision afin de permettre à un individu de détecter l'orientation du regard (détail fin, correspondant à des hautes fréquences spatiales).

Selon la théorie du « coarse to fine » citée plus haut, l'orientation de la tête est détectée avant le regard.

C. structures anatomiques impliquées

La recherche en neuro imagerie a fait des progrès dans la cartographie des zones cérébrales impliquées dans le traitement du visage et du regard.

La reconnaissance des visages fait appel au niveau anatomique à la voie visuelle ventrale occipito temporale que nous avons rappelée plus haut.

Les trois régions particulièrement impliquées dans la reconnaissance des visages sont (69) :

- le gyrus fusiforme (ou temporal latéral) qui s'active dans la perception des aspects invariants comme l'identité,
- le gyrus occipital inférieur qui semble être impliqué dans le traitement plutôt analytique que configural des visages,
- le sillon temporal supérieur s'occupe des aspects dynamiques du visage, comme le regard et les expressions.

Le système limbique (amygdale), le cortex orbito frontal, et les noyaux gris centraux interviennent également, et sont responsables du traitement des émotions.

Ces voies interagissent pour traiter le changement du visage de manière socialement significative (70).

Concernant plus spécifiquement le traitement du regard, celui ci implique un large réseau de zones cérébrales incluant les parties antérieures et postérieures du sillon temporal supérieur (STS), le cortex pariétal latéral, et le cortex préfrontal (71):

- **La partie antérieure du STS** permet de **distinguer les différentes directions du regard** indépendamment de la position de la tête ;
- **La partie postérieure du STS** est responsable des aspects dynamiques du visage comme les **changement de regard** et d'expression faciale ;

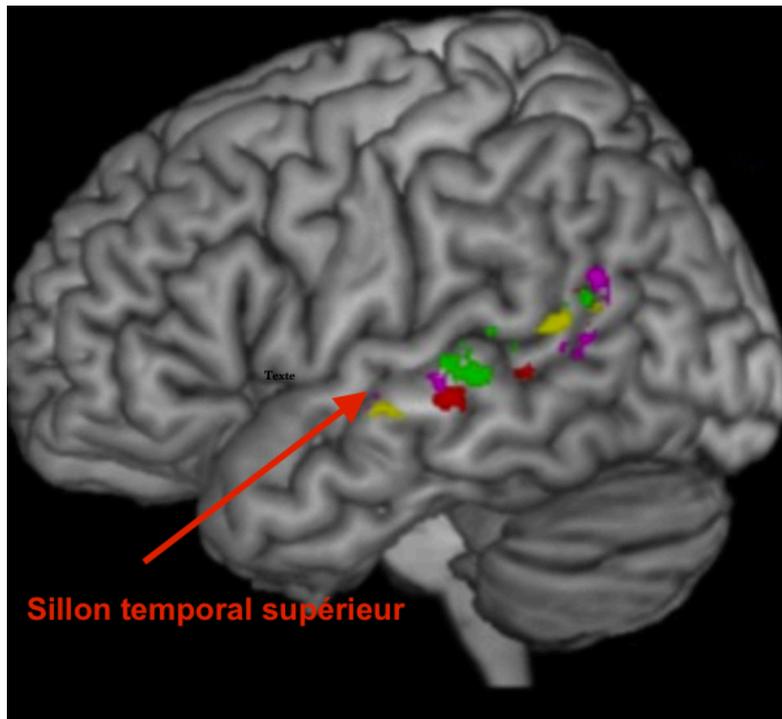


Figure 17. image d'IRM fonctionnelle mettant en évidence le STS (d'après (72))

- Le cortex pariétal latéral est impliqué dans la réorientation attentionnelle en réponse à des indices;
- le cortex préfrontal est engagé quand le suivi du regard est utilisé pour établir une attention avec un autre individu

V. Etat des connaissances sur la sensibilité aux contrastes dans le glaucome et l'impact dans la cognition sociale

Le glaucome, comme on l'a vu, est une pathologie oculaire qui affecte en premier lieu la vision périphérique. Des études ont cependant mis en évidence une **diminution de la sensibilité des contrastes en vision centrale (1)(73)** sans que l'analyse périmétrique centrale soit perturbée, et ainsi des troubles dans la réalisation de taches (intégration de formes ou de mouvements) portant sur des zones de champ visuel classées comme normales (74).

Nordmann a constaté dans le glaucome débutant une atteinte de la sensibilité au contraste dans 20 % des cas d'hypertonie oculaire (75). Il constate une baisse de sensibilité aux mouvements dans les hautes fréquences temporelles pour les glaucomes débutants et de toutes les fréquences pour des stades plus évolués. La sensibilité au contraste temporel chez le glaucomateux a aussi été étudiée par Tytla (76). Il existe une diminution de sensibilité dans les hautes fréquences dans 82% des cas chez les glaucomateux. Chez certains sujets hypertones, on montre une perturbation de l'examen sans déficit au champ visuel, ce qui amène à penser que la diminution de sensibilité au contraste permet de suspecter une neuropathie glaucomateuse débutante.

Comme rappelé précédemment, une diminution de la perception des hautes fréquences spatiales est considérée comme une altération de la voie parvo cellulaire, alors qu'un déficit des basses fréquences spatiales relève d'une atteinte de la voie

magnocellulaire (28). Certaines études sont en faveur d'un déficit sélectif magnocellulaire dans le glaucome débutant (77), alors que d'autres (78) affirment que ce système n'est pas le seul atteint, ou même que la perte de sensibilité prédomine sur les hautes fréquences spatiales en vision périphérique (79).

Récemment, Hereth et al. ont montré que les patients glaucomateux à un stade moyen étaient moins performants pour reconnaître l'expression faciale en **vision centrale**, et grâce à des visages hybrides, que ce **déficit prédominait sur les hautes fréquences spatiales**. Ce qui concorde avec le fait que la vision centrale soit impliquée dans les hautes fréquences spatiales.

Les patients reportent réellement des difficultés dans la reconnaissance faciale (9), et d'après les récents travaux de Shaffer et al., ceux ci ont besoin d'une distance plus courte afin de reconnaître le genre, l'expression faciale, l'identification de célébrités dans la vision centrale, par rapport aux contrôles appariés en âge. La notion de distance influence en effet la perception des fréquences spatiales : de loin nous utilisons les basses fréquences spatiales qui véhiculent une image grossière, et plus le visage se rapproche plus nous utilisons les fréquences spatiales hautes permettant la visualisation de détails afin de reconnaître un visage. On suppose alors que la diminution de sensibilité pour les hautes fréquences spatiales dans le glaucome explique ce résultat.

La progression de la maladie s'associe à des difficultés dans la lecture (80) ou la conduite, activités utilisant aussi la vision centrale.

Aucune étude concernant la détection de l'orientation du regard chez les glaucomateux n'a été réalisée. Or comme nous l'avons vu, ce signal social est crucial dans les interactions interindividuelles, et influence alors grandement la qualité de vie de nos patients.

L'objectif de notre étude était donc d'explorer la capacité des personnes atteintes d'un GPAO à percevoir ce signal social de direction du regard. Nous avons présenté à nos sujets des images de visages de face ou déviés, au sein desquels les regards étaient directs ou évités. Nous leur avons demandé de catégoriser la direction du regard (direct ou évité), sans tenir compte de l'orientation de la tête.

Notre hypothèse était que la réduction de la sensibilité au contraste en vision centrale chez les sujets glaucomateux, même si elle n'est pas visible au niveau du champ visuel, pourrait affecter la perception de la direction du regard, et en particulier pour les têtes déviées. Il a en effet été montré que l'orientation de la tête influence la performance chez les sujets jeunes sains dans les régions d'acuité visuelle réduite et de diminution de la sensibilité au contraste (en périphérie notamment) (68). Un tel déficit pourrait alors retentir de façon importante sur la cognition sociale des patients glaucomateux.

L'étude décrite ci-dessous est actuellement soumise pour publication :

Aude Denoyelle, Jean François Rouland, Naima Goual, Sebastien Szaffarczyk, & Muriel Boucart : Social cognition in glaucoma: perception of gaze direction.

MATÉRIEL ET METHODES

I. Participants

24 patients, qui consultaient dans le service d'ophtalmologie au sein de l'hôpital Huriez, ont accepté de participer et ont été inclus dans l'étude. 11 étaient des hommes, 13 étaient des femmes. Les patients étaient atteints de GPAO affectant les deux yeux. Leur âge variait de 40 à 85 ans (moyenne = 64,9+-13). Chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique complet incluant notamment un champ visuel avant l'expérience. Le MD était mesuré avec un champ visuel Humphrey (HFA, Carl Zeiss Medcat, CA, USA). La technique 30-2 (SITA standart) était utilisée pour tous les patients ; 8 patients ont bénéficié en plus d'une stratégie 10-2 (réalisée dans le suivi habituel de leur pathologie).

26 contrôles appariés en âge (13 hommes, 13 femmes) de 35 à 80 ans (moyenne = 62+-10,6) ont été recrutés.

La version française du Mini Mental State Examination (MMSE) a été utilisée chez tous les patients et contrôles âgés de plus de 60 ans afin d'évaluer leur fonction cognitive.

Les patients et les contrôles ne différaient pas significativement en âge ($t(46) = 0,82$, $p = 0,41$), ni en score MMSE ($t(31) = 0,42$, $p=0,67$).

20 sujets jeunes (14 hommes, 6 femmes) dont l'âge variait de 21 à 30 ans (moyenne = 26,9+-2,3) ont participé.

Les jeunes et les appariés en âge ont bénéficié d'un examen ophtalmologique dans les 6 mois avant l'inclusion, épargnant un glaucome ou tout autre pathologie oculaire. Une évaluation de leur acuité visuelle a été réalisée juste avant l'inclusion. Les participants utilisaient leur correction optique.

Les critères d'inclusion pour tous les participants étaient :

- une acuité visuelle supérieure ou égale à 8/10 (échelle de Snellen)
- l'absence d'antécédent de pathologie neurologique ou psychiatrique
- l'absence d'utilisation de médication pouvant altérer l'attention (neuroleptiques)
- l'absence de maladie ophtalmologique pour les contrôles
- l'absence d'autre maladie ophtalmologique que le glaucome chez les patients
- un MMSE supérieur ou égal à 25 pour les participants de plus de 60 ans

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'université de Lille (RVPG 2018 – 270-60). En accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki, un consentement écrit informé était recueilli chez tous les participants.

Le tableau 1 répertorie les caractéristiques des patients.

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Patients	Age/Gender	Acuity (LogMar)		MD		Central field defect		MMSE
		RE	LE	RE	LE	RE	LE	
1	69/M	0.5	0.0	-24	-13	yes	yes	30
2	73/F	0.0	0.2	-4	-10	no	no	30
3	75/F	0.1	0.1	-4	-10	no	yes	30
4	53/M	0.0	0.0	-28	-13	yes	no	
5	60/M	0.0	0.0	-10	-16	no	no	30
6	74/F	0.1	0.1	-13	-28	yes	yes	30
7	49/M	0.0	0.4	-3	-12	no	no	
8	70/F	0.0	0.0	-5	-4	no	no	29
9	65/F	0.0	0.0	-20	-4	yes	no	28
10	35/F	0.0	0.0	-13	-12	yes	yes	
11	64/F	0.0	0.0	-4	-8	no	no	30
12	80/F	0.0	0.0	-7	-3	no	no	30
13	53/M	0.3	0.0	-25	-18	yes	yes	
14	72/M	0.0	0.0	-5	-14	no	no	30
15	85/M	0.3	0.1	-24	-4	yes	no	30
16	62/F	0.0	0.0	-6	-9	no	yes	30
17	75/M	0.1	0.3	-5	-12	no	yes	28
18	52/F	0.1	0.0	-4	-4	no	no	
19	75/M	0.0	0.0	-8	-12	no	no	29
20	75/F	0.3	0.0	-5	-16	no	no	30
21	68/M	0.0	0.0	-13	-8	yes	no	28
22	70/F	0.0	0.1	-8	-9	no	no	30
23	65/F	0.0	0.1	-13	-25	yes	yes	30
24	40/M	0.0	0.0	-9	-29	no	yes	

Tableau 2. Caractéristiques des témoins

controls	Age/gender	MMSE	Binocular visual acuity	young
1	55/F		0.0	1 29/M
2	56/F		0.0	2 28/M
3	46/M		0.0	3 29/F
4	67/F	30	0.0	4 23/M
5	50/F		0.0	5 21/F
6	51/F		0.0	6 28/M
7	80/M	30	0.0	7 26/M
8	52/M		0.0	8 28/M
9	76/F	30	0.0	9 26/M
10	35/F		0.0	10 26/M
11	75/M	28	0.0	11 30/M
12	73/M	30	0.0	12 27/M
13	71/F	30	0.0	13 28/F
14	67/M	30	0.0	14 29/M
15	74/F	30	0.0	15 25/F
16	64/F	30	0.0	16 25/M
17	64/M	30	0.0	17 29/M
18	56/F		0.0	18 28/F
19	52/M		0.0	19 29/M
20	67/M	28	0.0	20 28/F
21	64/M	29	0.0	
22	45/F		0.0	
23	63/F	30	0.0	
24	79/M	30	0.0	
25	62/M	30	0.0	
26	72/M	30	0.0	

II. Stimulis

Les stimulis étaient 20 photographies colorées de jeunes visages masculins ou féminins, avec une expression neutre, provenant d'une étude de Nathalie George (81) qui a cherché à savoir comment la direction du regard influençait le traitement du visage en IRM fonctionnelle chez des sujets sains. Chaque face était photographiée en 4 versions, déterminées par l'orientation de la tête (de face ou tournée à gauche de 30°), et la direction du regard face à la caméra (direct), ou dévié de 30° sur la droite (dévié). Chaque visage était représenté seul sur un écran de fond noir. Des exemples de ces 4 versions sont montrés Figure 18.

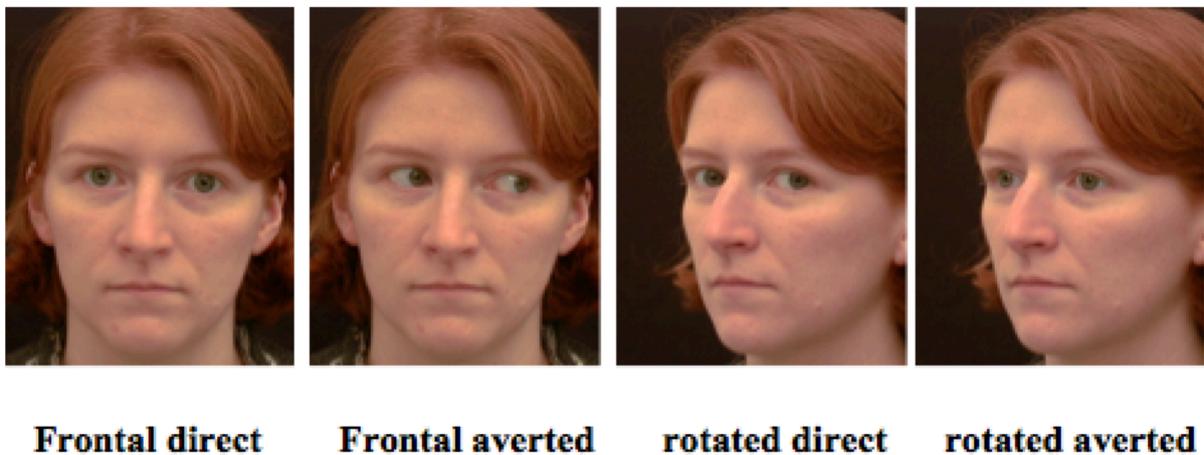


Figure 18. Exemple de visage dans chacune des 4 versions : 2 orientations de tête (frontale ou tournée de 30°) avec deux positions de regard (direct ou dévié)

Les participants répondaient une direction du regard (direct ou dévié), indépendamment de l'orientation de la tête.

III. Procédure

L'étude cas-témoins était prospective, monocentrique, réalisée au CHRU de Lille entre Novembre 2017 et Juin 2018.

Les participants étaient assis à une distance de 120 cm par rapport à un écran large (Speechi 84 inches). Les stimuli étaient exposés dans des conditions photopiques. Une croix blanche de fixation centrale sur un écran de fond noir était présentée pendant 500ms, suivie d'un visage central sur l'écran pendant 200ms. Etait suivie une randomisation ISI de 1000 à 2000ms pendant laquelle seul l'écran noir était montré. Un paradigme Go/NoGo était utilisé.

L'objectif pour chaque participant était défini au début de l'expérience : le regard direct pour la moitié des participants, le regard dévié pour l'autre moitié. On demandait alors aux participants de presser une touche quand ils visualisaient leur objectif, indépendamment de la direction de la tête, et de ne pas répondre quand la direction du regard ne correspondait pas à l'objectif prédéfini. Un exemple des 4 versions de visages possibles, ainsi que leur objectif, était montré sur papier aux participants avant le début de l'expérience. Une session d'entraînement avec 20 visages était ensuite proposée, avant la session expérimentale composée de 80 photographies (20 visages avec 2 directions de regard, et 2 directions d'orientation de la tête).

IV. Analyse statistique

Le logiciel Systat 8 (Systat Software, Inc) a permis la réalisation des analyses statistiques. Nous avons effectué deux analyses de variances (ANOVAs) : une sur la performance (hits), une sur le temps de réponse. Les groupes et les directions de regard étaient des facteurs intermédiaires. L'orientation de la tête était le facteur interne.

Le test de Spearman R a été utilisé pour évaluer l'éventuel impact de l'âge sur les performances.

Comme le champ visuel a été testé en vision monoculaire, et la catégorisation de tâche en vision binoculaire, nous n'avons pas pu mesurer la corrélation entre la performance et le MD.

RÉSULTATS

Les résultats sont présentés dans la Figure 19.

I. Performance

Globalement, **la performance était élevée et n'était pas significativement différente entre les différents groupes** (jeunes : 97,25%, contrôles appariés en âge : 94,75%, patients : 93,5% ; $F(2, 65)=0,99$, $p=0,37$).

Il n'y avait pas d'effet important de la direction du regard ($F(1, 65)=0,03$ $p=0,8$).

L'orientation de la tête influençait les performances avec une **meilleure réussite pour les visages vus de face** que pour ceux vus avec une tête déviée (97,6% vs 92,75% ; $F(1, 65)=3,8$, $p<0,05$).

Une interaction à trois voies a été observée entre les groupes, l'orientation de la tête et la direction du regard ($F(2, 65)=3,27$, $p<0,044$). Une analyse séparée pour les trois groupes a montré que cette interaction (meilleure réussite pour les visages de face) résultait principalement du groupe patient. En effet, l'orientation de la tête et la direction du regard n'ont pas été d'un grand impact sur la performance pour les jeunes et les contrôles. Dans le **groupe patient**, l'analyse a montré un **effet important de la direction du regard avec une performance meilleure pour le regard dévié** que pour le regard direct (96,5% vs 90,5% $F(1, 22)=5,4$, $p<0,03$), une

meilleure performance pour le visage de face que pour les têtes déviées (96,25% vs 90,75%, $F(1, 22)=4,3$, $p<0,05$), et une interaction significative entre l'orientation de la tête et la direction du regard ($F(1, 22)=4,3$, $p<0,05$). Comme présenté sur la figure 19, cette interaction résulte de la tête déviée. Ce qu'on peut traduire par la formulation suivante : la performance est meilleure quand la tête et le regard sont déviés. En effet, les patients pour lesquels l'objectif était « regard direct », ont appuyé sur la touche moins souvent pour leur objectif quand la tête était déviée (tête déviée : 85%, tête de face : 96%, $t(13)=2,22$, $p<0,04$). En d'autres termes, ils sont perturbés si la tête est déviée alors que leur consigne est de dépister un regard direct.

II. Temps de réponses

Bien que les patients soient en moyenne plus lents que les jeunes et les contrôles appariés en âge, **le temps de réponse (RT) n'était pas significativement différent entre les groupes** (jeunes : 548ms, contrôles : 547ms, patients : 591ms, $F(2, 65)=2,3$, $p=0,11$).

Il existait un effet significatif de la direction du regard avec un **RT plus court pour le regard direct** que pour le regard dévié (527 vs 597ms $F(1, 65)= 8,08$, $p<0,006$).

Le **RT était plus court pour les visages de face** que pour les têtes déviées mais la différence n'était pas statistiquement significative (553 vs 573ms, $F(1, 65)=3,03$, $p<0,08$).

Nous avons mené une analyse séparée dans les trois groupes afin d'évaluer si les patients réagissaient différemment des participants sains.

Pour les **jeunes**, l'orientation de la tête influençait principalement le RT, qui était **plus court pour les visages de face** (529 vs 566ms ; $F(1, 18)=16,6$ $p<0,001$)

Pour les contrôles appariés en âge, il n'y avait pas d'effet significatif de l'orientation de la tête ou de la direction du regard.

Pour les **patients**, le seul impact était la direction du regard avec un **RT plus long pour les regards déviés** que pour les regards directs (662 vs 521ms ; $F(1, 22)=7,9$, $p<0,01$), ou un **RT plus court pour les regards directs**.

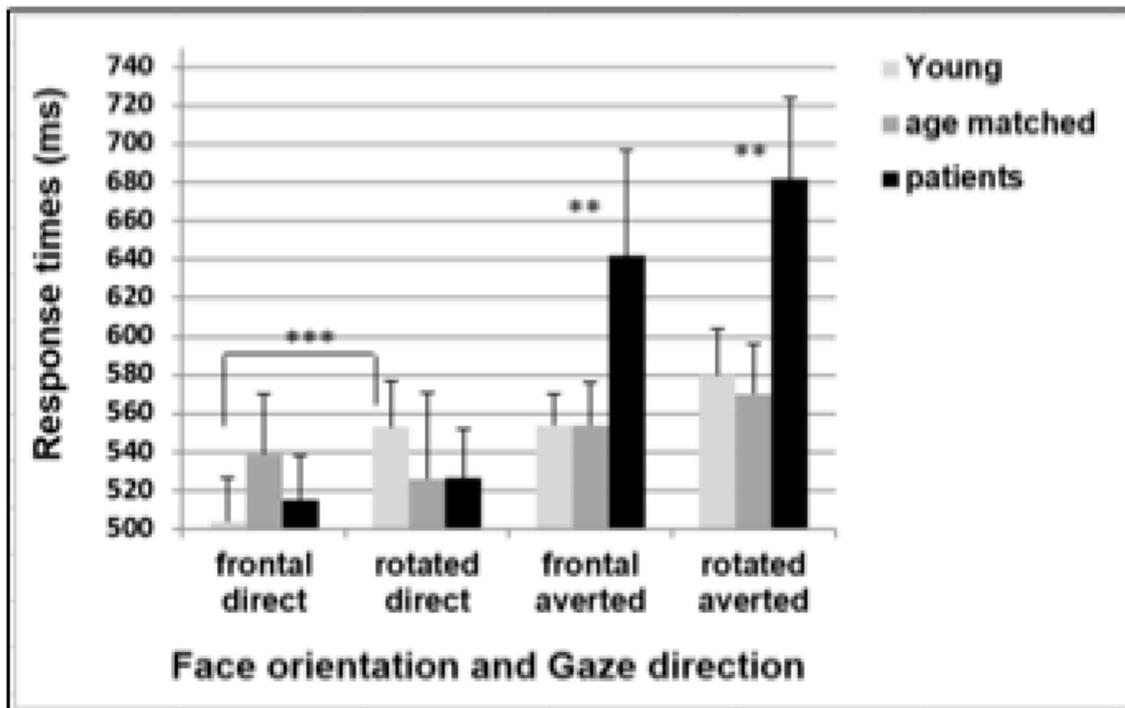
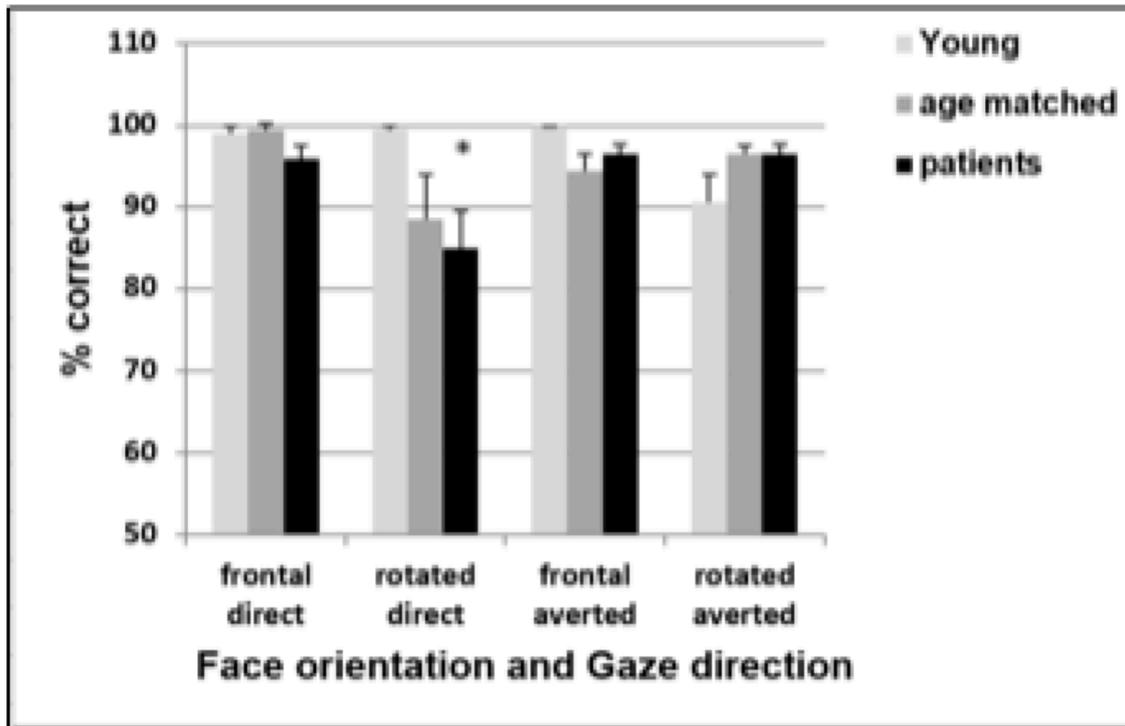


Figure 19. Résultats concernant la performance (en haut) et le temps de réponse (en bas) pour chaque version de visage chez les patients, les contrôles appariés en âge, et les sujets jeunes. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

III. Corrélations

Pour le groupe patient, nous avons mis en évidence une corrélation significative entre l'âge et l'orientation de la tête avec une **moins bonne performance pour les têtes déviées** que pour les têtes vues de faces, **chez les patients âgés** ($r=0,472$, $p<0,05$).

Il n'y avait pas de corrélation dans le groupe contrôle ($r=0,035$).

Nous n'avons observé aucune corrélation significative entre le MD du meilleur œil et la précision (visage de face : $r = 0.005$, vs visage dévié: $r = 0.031$, ns) ni entre le MD du meilleur œil et le temps de réponse (visage de face: $r = 0.105$, vs visage dévié: $r = 0.038$, ns)

DISCUSSION

Nous avons analysé la détection de l'orientation du regard et ses interactions avec l'orientation de la tête quand l'attention était explicitement dirigée vers la direction du regard. Les principaux résultats sont les suivants :

- la performance était élevée : les réponses étaient correctes dans environ 90% des cas, dans les trois groupes
- les participants **glaucomateux** ont besoin de **plus de temps pour détecter un regard dévié** qu'un regard direct, et les **performances sont moins bonnes pour détecter un regard direct si la tête est tournée**.
- Il n'y avait pas de différence dans les performances entre les jeunes et les contrôles appariés en âge, excepté un temps de réponse plus court pour les visages de face que pour les têtes déviées pour les jeunes.

Concernant les jeunes sujets sains, nos résultats concordent avec ceux de la littérature qui retrouvent une performance meilleure dans les conditions « visage de face » et « regard direct » (82).

Bien que non pertinente pour la tâche, la **déviat**ion de la tête interfère avec la performance : elle **diminue la précision**, et tend à augmenter le temps de réponse. Cela est particulièrement marqué pour les sujets glaucomateux suggérant que même en vision centrale, l'orientation de la tête est un processus intégré plus rapidement et interfère avec la détection de la direction du regard chez les patients. Ce phénomène, amenant à de plus mauvaises performances chez les sujets glaucomateux que chez les sujets sains, pourrait s'expliquer par la **diminution de**

sensibilité aux contrastes en vision centrale, et particulièrement pour les hautes fréquences spatiales. En effet, Maureer et al 2015 (67) ont comparé les fréquences spatiales utiles à la perception de la direction du regard et celles permettant la perception de l'identité d'un visage chez les sujets jeunes sains. Ils ont trouvé que le système visuel utilisait des **plus hautes fréquences spatiales pour la perception de l'orientation du regard** que pour la reconnaissance d'une identité. De plus florey et al ont montré que chez les jeunes participants sains, l'intégration de l'orientation de la tête est prioritaire par rapport à la direction du regard (68) dans la vision périphérique. Ainsi, en vision périphérique chez les sujets sains, on peut comprendre que l'orientation de la tête ait une influence déterminante sur la perception de la direction du regard (dévié ou direct), alors qu'elle n'a pas d'influence dans la catégorisation de l'orientation du regard dans la vision centrale. Comme pour les **fréquences spatiales (67), qui sont moins bien perçues d'autant plus qu'elles sont hautes en périphérie,** la moins bonne résolution en vision périphérique donne un avantage à l'information grossière plutôt que fine (tête avant regard) (théorie du « coarse to fine »).

Ainsi, l'effet de l'orientation de la tête sur la performance des patients, soutient l'hypothèse d'une diminution de la sensibilité aux contrastes dans les hautes fréquences spatiales en vision centrale, bien que celle-ci ne soit pas mesurée en pratique clinique.

Les hautes fréquences spatiales étant associées à la voie P (28), on suggère alors que les glaucomateux ont des déficits dans les voies visuelles correspondant au système parvocellulaire, bien que non toujours visibles sur le champ visuel.

Les études sur les modèles de glaucomes animaux et la neuro imagerie suggèrent que la destruction progressive des cellules ganglionnaires rétiniennes dans le glaucome résulte d'une perte axonale dans le nerf optique, le chiasma et le tractus optique, déclenchant ensuite une dégénérescence trans synaptique des radiations optiques et du cortex visuel (83). La preuve d'altérations anatomiques et fonctionnelles dans le système visuel a été apportée chez les patients glaucomateux ces dix dernières années (84). Des anomalies structurelles (réduction de l'épaisseur corticale) et métaboliques ont été retrouvées dans le cortex visuel (V1, V2, V5) et dans des aires de haut niveau comme le gyrus fusiforme, le gyrus cuneus et le gyrus temporal moyen (85)(86)(87), avec une corrélation positive entre l'amincissement du cortex visuel, et la sévérité du glaucome. Le cortex occipito temporal contient des régions qui sont impliquées dans la perception des visages et de la direction du regard (STS, gyrus fusiforme) (88)(89). Il est possible qu'un **faisceau STS déficitaire soit impliqué dans la l'altération de la perception du regard chez les participants glaucomateux**, mais cela est **peu probable** en raison de la performance élevée pour réaliser la tâche dans cette étude.

En dehors du fait que les sujets jeunes ait besoin de moins de temps pour distinguer les visages de face plutôt que les têtes déviées, aucune différence concernant la performance n'a été mise en évidence entre les jeunes et les contrôles appariés en âge. Cela est conforme aux données de la littérature. Des études de neuro imagerie ont mis en évidence un réseau de structures cérébrales (notamment impliquées dans la reconnaissance des émotions et le traitement du regard) qui s'activent lors des

interactions sociales (« theory of mind », reconnaissance des émotions), et ont montré qu'il pourrait y avoir des déclinés liés à l'âge dans la capacité à intégrer ces signaux faciaux (90), bien que ce résultat soit modulé par l'âge des visages présentés (91). Cela a été attribué au déclin neural dans les compétences sociales lié à l'âge, plutôt que dans le déficit perceptif ou attentionnel lié à l'âge (92).

Dans notre étude, les 24 patients étaient atteints de glaucomes débutants, modérés, ou sévères, ce qui renforce la puissance de l'étude et qui appuie l'hypothèse qu'il existe une diminution de la sensibilité au contraste en vision centrale dès les stades débutants malgré des champs visuels considérés comme normaux dans cette zone.

Une des limites à notre étude est le faible nombre de patients pour extrapoler ces résultats à tous les glaucomateux, bien que ceux-ci soient concordants avec la littérature.

Les patients opérés de cataracte n'ont pas été exclus de l'étude, cela peut induire un éventuel facteur de confusion puisque certaines études ont montré une modification de la sensibilité aux contrastes chez les patients pseudophaques. Cela a surtout été décrit pour les implants multifocaux, dont aucun de nos sujets n'était pourvu.

CONCLUSION

Cette étude met en évidence l'impact du glaucome primitif à angle ouvert sur les aspects perceptifs de la cognition sociale, bien que non mesurés en pratique clinique. Le patient glaucomateux présente des difficultés à percevoir un signal social important qu'est la direction du regard. Pourtant, détecter rapidement un regard dévié peut être important dans certaines situations, comme par exemple participer à des conversations, déceler des intentions trompeuses d'un interlocuteur, ou percevoir un changement de direction du regard indiquant qu'un potentiel danger a attiré l'attention de la personne.

Une prise de conscience de ce retentissement social par l'entourage des patients et surtout par les soignants est un point clé pour la prise en charge. D'autres études sont à poursuivre concernant l'impact social de cette pathologie sur la qualité de vie des patients.

Une étude de plus grande envergure avec un plus grand nombre de patients permettrait de consolider les résultats, et la réalisation d'un champ visuel binoculaire serait intéressante afin de classifier les difficultés de perception du regard en fonction du stade de glaucome.

BIBLIOGRAPHIE

1. Roux-Sibilon A, Rutgé F, Aptel F, Attye A, Guyader N, Boucart M, et al. Scene and human face recognition in the central vision of patients with glaucoma. *PloS One*. 2018;13(2):e0193465.
2. Shabana N, Cornilleau Pérès V, Carkeet A, Chew PTK. Motion perception in glaucoma patients: a review. *Surv Ophthalmol*. févr 2003;48(1):92-106.
3. McKendrick AM, Sampson GP, Walland MJ, Badcock DR. Contrast sensitivity changes due to glaucoma and normal aging: low-spatial-frequency losses in both magnocellular and parvocellular pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mai 2007;48(5):2115-22.
4. Lamirel C, Milea D, Cochereau I, Duong M-H, Lorenceau J. Impaired saccadic eye movement in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. janv 2014;23(1):23-32.
5. Smith ND, Glen FC, Crabb DP. Eye movements during visual search in patients with glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 31 août 2012;12:45.
6. Kotecha A, O'Leary N, Melmoth D, Grant S, Crabb DP. The functional consequences of glaucoma for eye-hand coordination. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. janv 2009;50(1):203-13.
7. Dive S, Rouland JF, Lenoble Q, Szaffarczyk S, McKendrick AM, Boucart M. Impact of Peripheral Field Loss on the Execution of Natural Actions: A Study With Glaucomatous Patients and Normally Sighted People. *J Glaucoma*. oct 2016;25(10):e889-96.
8. Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol*. mars 2009;20(2):92-8.
9. Glen FC, Crabb DP, Smith ND, Burton R, Garway-Heath DF. Do patients with glaucoma have difficulty recognizing faces? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 14 juin 2012;53(7):3629-37.
10. Rigaudière F. La rétine : organisation schématique. *œil et physiologie de la vision*. 2012
11. Tsin A, Betts-Obregon B, Grigsby JG. Visual cycle proteins: structure, function, and roles in human retinal disease. *J Biol Chem*. 12 juillet

2018;jbc.AW118.003228.

12. Vignal-Clermont C. Neuro-ophtalmologie. Elsevier Masson. 2009. 28-416 (Société Française d'Ophtalmologie American Academy of Ophthalmology).
13. Renard J-P, Sellem E. Cellules ganglionnaires et voies visuelles. Glaucome primitif à angle ouvert. SFO 2014. p. 29.
14. Vignal-Clermont C. Neuro-ophtalmologie. 30-416 (Société Française d'Ophtalmologie American Academy of Ophthalmology).
15. Renard J-P, Sellem E. Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique. Glaucome primitif à angle ouvert SFO 2014. p. 43.
16. Potts AM, Hodges D, Shelman CB, Fritz KJ, Levy NS, Mangnall Y. Morphology of the primate optic nerve. I. Method and total fiber count. Invest Ophthalmol. déc 1972;11(12):980-8.
17. Renard J-P, Sellem E. Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique. Glaucome primitif à angle ouvert. SFO 2014. p. 48.
18. Renard J-P, Sellem E. Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique. Glaucome primitif à angle ouvert. SFO 2014. p. 45.
19. Vignal-Clermont C. Neuro-ophtalmologie. Elsevier Masson. 2009. 32-416 (Société Française d'Ophtalmologie American Academy of Ophthalmology).
20. Kamina. Neuroanatomie. Maloine. 88-430 p. (Anatomie Clinique; vol. 5).
21. Vignal-Clermont C. Neuro-ophtalmologie. 33-416 (Société Française d'Ophtalmologie American Academy of Ophthalmology).
22. Velut S, Destrieux C. Systématisation des voies optiques primaires et voies optiques secondaires.
23. Vignal-Clermont C. Neuro-ophtalmologie. 34-416 (Société Française d'Ophtalmologie American Academy of Ophthalmology).
24. Van Essen DC, Maunsell JH. Two-dimensional maps of the cerebral cortex. J Comp Neurol. 15 mai 1980;191(2):255-81.
25. Fattori P, Pitzalis S, Galletti C. The cortical visual area V6 in macaque and human brains. J Physiol Paris. mars 2009;103(1-2):88-97.
26. Mishkin M, Lewis ME, Ungerleider LG. Equivalence of parieto-preoccipital subareas for visuospatial ability in monkeys. Behav Brain Res. sept 1982;6(1):41-55.
27. Dacey D. Origins of perception : retinal ganglion cell diversity and the creation of parallel visual pathways. In: Gazzaniga. 2004. p. 281-301. (The cognitive

neurosciences; vol. 3).

28. Yoonessi A, Yoonessi A. Functional assessment of magno, parvo and konio-cellular pathways; current state and future clinical applications. *J Ophthalmic Vis Res.* avr 2011;6(2):119-26.
29. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet Lond Engl.* 16 avr 2011;377(9774):1367-77.
30. Coleman AL, Brigatti L. The glaucomas. *Minerva Med.* oct 2001;92(5):365-79.
31. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* mars 2006;90(3):262-7.
32. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? *Can J Ophthalmology* juin 2012;47(3):223-6.
33. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* oct 2006;47(10):4254-61.
34. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PTVM. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* sept 2005;112(9):1487-93.
35. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol.* janv 1993;77(1):17-21.
36. Friedman DS, Jampel HD, Muñoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* nov 2006;124(11):1625-30.
37. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Anastasopoulos E, Yu F, Mavroudis L, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Greece: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* oct 2007;144(4):511-9.
38. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology.* nov 2001;108(11):1966-72.
39. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* juin 2002;120(6):714-20; discussion 829-830.
40. Chang RT, Singh K. Myopia and glaucoma: diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Opin Ophthalmol.* mars 2013;24(2):96-101.

41. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues J-F, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*. 1 mars 2003;157(5):409-14.
42. Lin I-C, Wang Y-H, Wang T-J, Wang I-J, Shen Y-D, Shen Y-D, et al. Glaucoma, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an 8-year population-based follow-up study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108938.
43. Mancino R, Martucci A, Cesareo M, Giannini C, Corasaniti MT, Bagetta G, et al. Glaucoma and Alzheimer Disease: One Age-Related Neurodegenerative Disease of the Brain. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7):971-7.
44. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 14 mai 2014;311(18):1901-11.
45. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. janv 2006;141(1):24-30.
46. Mi X-S, Yuan T-F, So K-F. The current research status of normal tension glaucoma. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1563-71.
47. Gomez Goyeneche HF, Hernandez-Mendieta DP, Rodriguez DA, Sepulveda AI, Toledo JD. Pigment Dispersion Syndrome Progression to Pigmentary Glaucoma in a Latin American Population. *J Curr Glaucoma Pract*. déc 2015;9(3):69-72.
48. Siddiqui Y, Ten Hulzen RD, Cameron JD, Hodge DO, Johnson DH. What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome? *Am J Ophthalmol*. juin 2003;135(6):794-9.
49. Schweitzer C. Syndrome pseudo-exfoliatif et glaucome exfoliatif. *J Fr Ophtalmol*. janv 2018;41(1):78-90.
50. Bodis-Wollner I. Detection of visual defects using the contrast sensitivity function. *Int Ophthalmol Clin*. 1980;20(1):135-53.
51. ZANLONGHI X. Quelles sont les meilleures techniques en fonction de ses besoins et de son budget? *coup d'œil* 1991 :5 32.
52. Zanlonghi X, Charlier J, N C. Sensibilité au contraste spatiale et âge. *Bull Soc Ophtal Fr*. 4 mars 1992;10:921-9.
53. Sia DIT, Martin S, Wittert G, Casson RJ. Age-related change in contrast sensitivity among Australian male adults: Florey Adult Male Ageing Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. juin 2013;91(4):312-7.

54. Lundh BL, Gottvall E. Peripheral contrast sensitivity for dynamic sinusoidal gratings in early glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* juin 1995;73(3):202-6.
55. Risacher SL, Wudunn D, Pepin SM, MaGee TR, McDonald BC, Flashman LA, et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol Aging.* avr 2013;34(4):1133-44.
56. Kauffmann L, Bourgin J, Guyader N, Peyrin C. The Neural Bases of the Semantic Interference of Spatial Frequency-based Information in Scenes. *J Cogn Neurosci.* déc 2015;27(12):2394-405.
57. Itier RJ, Batty M. Neural bases of eye and gaze processing: the core of social cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* juin 2009;33(6):843-63.
58. Ziaei M, Burianová H, von Hippel W, Ebner NC, Phillips LH, Henry JD. The impact of aging on the neural networks involved in gaze and emotional processing. *Neurobiol Aging.* 2016;48:182-94.
59. Ho S, Foulsham T, Kingstone A. Speaking and Listening with the Eyes: Gaze Signaling during Dyadic Interactions. *PloS One.* 2015;10(8):e0136905.
60. Kaisler RE, Leder H. Trusting the Looks of Others: Gaze Effects of Faces in Social Settings. *Perception.* août 2016;45(8):875-92.
61. Senju A, Vermetti A, Kikuchi Y, Akechi H, Hasegawa T, Johnson MH. Cultural background modulates how we look at other persons' gaze. *Int J Behav Dev.* mars 2013;37(2):131-6.
62. Adams RB, Kleck RE. Perceived gaze direction and the processing of facial displays of emotion. *Psychol Sci.* nov 2003;14(6):644-7.
63. Adams RB, Kleck RE. Effects of direct and averted gaze on the perception of facially communicated emotion. *Emot Wash DC.* mars 2005;5(1):3-11.
64. Mason MF, Hood BM, Macrae CN. Look into my eyes: gaze direction and person memory. *Mem Hove Engl.* sept 2004;12(5):637-43.
65. Senju A, Hasegawa T. Do the upright eyes have it? *Psychon Bull Rev.* avr 2006;13(2):223-8.
66. von Grünau M, Anston C. The detection of gaze direction: a stare-in-the-crowd effect. *Perception.* 1995;24(11):1297-313.
67. Vida MD, Maurer D. A comparison of spatial frequency tuning for judgments of eye gaze and facial identity. *Vision Res.* juill 2015;112:45-54.
68. Florey J, Clifford CWG, Dakin SC, Mareschal I. Peripheral processing of gaze.

J Exp Psychol Hum Percept Perform. août 2015;41(4):1084-94.

69. Martinaud O. Prosopagnosia and other visual agnosias. Rev Neuropsychol. 2012 ; 4 (4) : 277-86.

70. Baseler HA, Harris RJ, Young AW, Andrews TJ. Neural Responses to Expression and Gaze in the Posterior Superior Temporal Sulcus Interact with Facial Identity. Cereb Cortex N Y NY. mars 2014;24(3):737-44.

71. Carlin JD, Calder AJ. The neural basis of eye gaze processing. Curr Opin Neurobiol. juin 2013;23(3):450-5.

72. Schobert A-K, Corradi-Dell'Acqua C, Frühholz S, van der Zwaag W, Vuilleumier P. Functional organization of face processing in the human superior temporal sulcus: a 7T high-resolution fMRI study. Soc Cogn Affect Neurosci. 1 janv 2018;13(1):102-13.

73. Lenoble Q, Lek JJ, McKendrick AM. Visual object categorisation in people with glaucoma. Br J Ophthalmol. 2016;100(11):1585-90.

74. McKendrick AM, Badcock DR, Morgan WH. The detection of both global motion and global form is disrupted in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. oct 2005;46(10):3693-701.

75. Nordmann JP, Casanova C, Laroche L, Saraux H. La sensibilité au contraste n'est pas seulement un test complémentaire. J Fr Ophtalmol. 1989;12(6-7):455-60.

76. Tytla ME, Trope GE, Buncic JR. Flicker sensitivity in treated ocular hypertension. Ophthalmology. janv 1990;97(1):36-43.

77. Sun H, Swanson WH, Arvidson B, Dul MW. Assessment of contrast gain signature in inferred magnocellular and parvocellular pathways in patients with glaucoma. Vision Res. nov 2008;48(26):2633-41.

78. Vaegan null, Hollows FC. Visual-evoked response, pattern electroretinogram, and psychophysical magnocellular thresholds in glaucoma, optic atrophy, and dyslexia. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. juill 2006;83(7):486-98.

79. Ansari EA, Morgan JE, Snowden RJ. Psychophysical characterisation of early functional loss in glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. oct 2002;86(10):1131-5.

80. Burton R, Crabb DP, Smith ND, Glen FC, Garway-Heath DF. Glaucoma and reading: exploring the effects of contrast lowering of text. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. sept 2012;89(9):1282-7.

81. George N, Driver J, Dolan RJ. Seen Gaze-Direction Modulates Fusiform Activity and Its Coupling with Other Brain Areas during Face Processing. *NeuroImage*. juin 2001;13(6):1102-12.
82. Itier RJ, Alain C, Kovacevic N, McIntosh AR. Explicit versus implicit gaze processing assessed by ERPs. *Brain Res*. 26 oct 2007;1177:79-89.
83. Lawlor M, Danesh-Meyer H, Levin LA, Davagnanam I, De Vita E, Plant GT. Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. juin 2018;63(3):296-306.
84. Nuzzi R, Dallorto L, Rolle T. Changes of Visual Pathway and Brain Connectivity in Glaucoma: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2018;12:363.
85. Yu L, Xie B, Yin X, Liang M, Evans AC, Wang J, et al. Reduced cortical thickness in primary open-angle glaucoma and its relationship to the retinal nerve fiber layer thickness. *PloS One*. 2013;8(9):e73208.
86. Yu L, Yin X, Dai C, Liang M, Wei L, Li C, et al. Morphologic changes in the anterior and posterior subregions of V1 and V2 and the V5/MT+ in patients with primary open-angle glaucoma. *Brain Res*. 7 nov 2014;1588:135-43.
87. Yu L, Xie L, Dai C, Xie B, Liang M, Zhao L, et al. Progressive thinning of visual cortex in primary open-angle glaucoma of varying severity. *PloS One*. 2015;10(3):e0121960.
88. Bernstein M, Yovel G. Two neural pathways of face processing: A critical evaluation of current models. *Neurosci Biobehav Rev*. août 2015;55:536-46.
89. Grill-Spector K, Weiner KS, Kay K, Gomez J. The Functional Neuroanatomy of Human Face Perception. *Annu Rev Vis Sci*. 15 sept 2017;3:167-96.
90. Slessor G, Phillips LH, Bull R. Age-related changes in the integration of gaze direction and facial expressions of emotion. *Emot Wash DC*. août 2010;10(4):555-62.
91. Campbell A, Murray JE, Atkinson L, Ruffman T. Face Age and Eye Gaze Influence Older Adults' Emotion Recognition. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1 juill 2017;72(4):633-6.
92. Slessor G, Phillips LH, Bull R. Age-related declines in basic social perception: evidence from tasks assessing eye-gaze processing. *Psychol Aging*. déc 2008;23(4):812-22.

Annexe 1. Article en anglais

Aude Denoyelle¹ (MD), Jean François Rouland (MD-PhD)^{1,2}, Naima Goual (MSc)², Sebastien Szaffarczyk (MSc)², & Muriel Boucart (PhD)²

Social cognition in glaucoma: perception of gaze direction

Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, service d'ophtalmologie, Lille, France

SCALab, University of Lille, CNRS, France.

Running head: perception of gaze direction in glaucoma

Key words: glaucoma, face perception, gaze direction, central vision

ABSTRACT

Purpose: Discriminating quickly and reliably where another person's gaze is directed is a key component of social interaction as gaze direction conveys information about others' intentions (approach or avoidance), indicates changes in attention and can affect interpretation of emotion. We investigate whether glaucoma affects the perception of gaze direction.

Method: Patients with open angle glaucoma, age-matched and young normally sighted controls were presented with faces, centrally displayed, for 200 ms. The gaze could be direct or averted and the head could be a frontal view or a rotated view. Half of the participants in each group were asked to press a key only for faces with a direct gaze. The other half responded for a face with an averted gaze. The orientation of the head had to be ignored.

Results: Accuracy was above 90% correct for all three groups. We found no difference in performance between young and older controls except for shorter response times for the frontal view than for the rotated face in young participants. Patients with glaucoma needed more time to decide if the gaze was averted than for the direct gaze condition and they were less accurate to perceive the gaze as direct when the head was rotated.

Conclusions: Patients with glaucoma often experience blurred vision due to a reduced sensitivity in central vision. Though lower central sensitivity had little effect on their ability to discriminate gaze orientation (93.5% correct) they required on average 140 ms longer than age-matched controls to perceive an averted gaze.

Glaucoma is an ocular pathology that affects peripheral vision first but patients with glaucoma also exhibit reduced visual acuity and reduced contrast sensitivity in central vision.¹⁻² Their vision becomes more blurred with the progression of the disease impairing daily life activities such as reading and driving. Patients with glaucoma also report difficulties to recognize people in the street.³ In a series of experiments designed to measure the threshold distance for recognition of gender, facial expression and identification of famous people in central vision we have shown that participants with glaucoma required faces to be substantially closer (i.e., larger) than normally sighted age-matched controls to compensate for their reduced central sensitivity.⁴⁻⁵

Faces have an important social function as they convey information about gender, age, emotional state and identity. Within the face, the eyes are usually the first and the most frequently fixated region. The attraction towards the eye region starts early. Newborns look longer at faces whose gaze is directed at them than at faces with averted gaze.⁶ In adults gaze perception plays a critical role in social and non-verbal communication. In everyday life, gaze direction conveys information about others' intentions, signaling one's intention to approach and engage communication (direct gaze) or to avoid a person (averted gaze) .⁷ Gaze direction also signals whether the person is attending to you (direct gaze) or to something or someone else (averted gaze). During conversation changes between direct and averted gaze are used to regulate turn taking.⁸ Gaze interpretation takes place automatically and effortlessly when perceptual processes are reliable.

As the eye region is a key element for inter-individual interactions a reduced ability to perceive gaze direction can have a negative impact on social cognition, for instance in altering interpretation of others' intentions. Misinterpretation of social

signals undermines social interactions and can cause stress, anxiety or social withdrawal. For instance, Torres-Marin et al.⁹ showed that individuals with a high degree of gelotophobia (a personality trait characterized by a disproportionate fear of being laughed at by others) make more errors when identifying gaze direction. These people avoid others as they expect contempt and rejection.

Studies on normally sighted young observers have shown that gaze direction is a critical social cue in human communication. Indeed, faces looking directly at the perceiver are rated as more attractive and as more trustworthy¹⁰ and gaze avoidance is perceived as insincere in Western culture.¹¹ Smiling faces with direct gaze are rated as happier than smiling faces with averted gaze and the perceived intensity of anger is greater for angry faces with direct relative to averted gaze.¹²⁻¹³ A person's direction of gaze (direct or averted) has an impact on his or her subsequent memorability.¹⁴ In visual-search paradigms starring faces pop out when embedded within distractor faces with averted gaze. Moreover, the search efficiency is almost independent of the number of distractors when the target is a face with direct gaze.¹⁵⁻¹⁶

In the present study we explored the ability of persons with glaucoma to perceive the social signal of gaze direction. Participants with glaucoma and normally sighted young and older controls were presented with direct or averted gaze in faces whose heads were either displayed as frontal view or turned 30° to the left. They were asked to categorize gaze direction regardless of head orientation. We hypothesized that reduced central sensitivity, even though not yet visible at the perimetry, would affect perception of gaze direction in participants with glaucoma, particularly for rotated heads. Indeed, it has been shown that head orientation modulates performance of normally sighted participants in regions of reduced acuity and reduced contrast sensitivity. In peripheral vision performance for categorization

of gaze direction is better for facing heads than for rotated heads.¹⁷

METHOD

Participants

Twenty seven patients, who came to consult in the department of ophthalmology in Lille University Hospital, accepted to participate to the experiment but 3 were discarded from the analyses due to glaucoma at a end stage. Twenty four patients (11 males), with Visual Fields (VF) defects in both eyes due to Primary Open Angle Glaucoma were kept for the analysis of data. They ranged in age from 35 to 85 (mean 64.9). Each patient benefited from a complete ophthalmological examination including a visual field evaluation just before the experiment. Visual field sensitivity (expressed as mean deviation: MD) was measured with a Humphrey Field Analyser (HFA, Carl Zeiss Mediat, CA, USA). The 30-2 technique (SITA standard) was employed for all patients. Eight patients were tested with a 10-2 visual field (examining more finely central vision) in addition to the 30-2 visual field test. Twenty four age-matched controls (13 males) ranging in age from 35 to 80 (mean: 62.2) were recruited within the relatives of patients. Young participants were 20 students in medicine (14 males) ranging in age from 21 to 30, mean 27.1). Both young and older participants had benefited from an ophthalmological examination during the 6 months preceding the inclusion without any sign of glaucoma. An evaluation of their binocular visual acuity was performed again just before the testing. All participants were tested with their usual optical correction. For all participants the criteria of inclusion were a binocular visual acuity equal or better than 8/10 equivalent Snellen, a lack of history

of neurological or psychiatric disease, no chronic use of drugs that can alter attention (benzodiazepines), no ocular disease and no family history of glaucoma for controls and no other ocular disease than glaucoma (e.g., AMD or cataract) for patients. In addition, all the patients and the age-matched controls older than 60 were assessed with the French version of the Mini Mental State Examination (MMSE) to check for cognitive impairment. Participants whose MMSE score was lower than 25/30 were excluded from the study. Patients and age-matched controls did not differ significantly in age ($t(46) = 0.82, p = 0.41$) and older patients and controls did not significantly differ in the MMSE score ($t(31) = 0.42, p = 0.67$). The study was approved by the ethics committee of the University of Lille (RVPG 2018 – 270-60). In accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki written informed consent was obtained from all participants. Table 1 present the characteristics of participants.

Stimuli

The stimuli were 20 colored photographs of young male and female faces, displaying neutral expression, provided by N George.¹⁸ Each face was photographed in four versions determined by the orientation of the head (frontal view vs head rotated towards the left by 30°) and with the eyes looking straight ahead at the camera (direct) or 30° to the right (averted). Examples of the 4 versions are shown in Figure 1. Each face was centrally displayed on a black background screen.

Procedure

Participants were seated at a viewing distance of 120 cm of a screen (Dell 30 inches). The stimuli were presented in photopic conditions, the light coming from

above without reflection on the screen. Following a central white fixation cross displayed on a black background for 500 ms, a face ($6.25^\circ \times 5^\circ$) was presented centrally on the screen for 200 ms. It was followed by a random inter-stimulus interval between 1000 and 2000 ms during which the black background was displayed. A go/nogo paradigm was used. A target was defined at the beginning of the experiment. It was the direct gaze for half of the participants in each group and the averted gaze for the other half. Participants were asked to press a key when they saw the target, regardless of the head direction, and to refrain from responding when the gaze direction did not correspond to their pre-defined target. Prior to the experiment participants were presented with an example of the 4 versions of a face (frontal direct, frontal averted, rotated direct and rotated averted), on paper, and their target (direct or averted gaze) was shown. This was followed by 20 practice trials on faces that were not part of the experimental set. The practice session was followed by 80 trials (20 faces X 2 gaze directions X 2 head orientations).

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted with the software Systat 8 (Systat Software, Inc). Two ANOVAs were conducted, one on the accuracy (Hits) and one on response times. The group and the gaze direction were the between factors. The head orientation was the within factor. The Pearson R was used to check for any relationship between performance and age and, for patients, between performance and the mean deviation of the best eye. As the visual field was tested monocularly and the categorization task was performed binocularly, we assumed that the best eye would determine binocular sensitivity. The results are presented in Figure 2.

RESULTS

Accuracy

On average, accuracy was high and did not differ significantly between groups (young: 97.25%, age-matched: 94.75%, patients: 93.5%; $F(2, 65) = 0.99$, $p = 0.37$). There was no main effect of the gaze direction ($F(1, 65) = 0.03$, $p = 0.8$). The head direction affected performance with a higher accuracy for the frontal view than for the rotated head (97.6% vs 92.75%; $F(1, 65) = 3.8$, $p < .05$). A three way interaction was observed between group, head orientation and gaze direction ($F(2, 65) = 3.27$, $p < .044$). A separate analysis for the three groups showed that this interaction resulted mainly from the patients' group. Indeed, no main effect of the head orientation and the gaze direction was observed in the young and in the age-matched groups. In the patient's group the analysis showed a main effect of gaze direction with a significantly better performance for averted than for direct gaze (96.5% vs 90.5% $F(1, 22) = 5.4$, $p < .03$), a significantly better accuracy for the frontal face than for the rotated face (96.25% vs 90.75, $F(1, 22) = 4.3$, $p < .05$) and a significant interaction between face orientation and gaze direction ($F(1, 22) = 4.31$, $p < .05$). As can be seen from Figure 2 this interaction resulted from the rotated face. Patients who were assigned to the "direct gaze" as target pressed the key less often for their target when the face was rotated (rotated: 85% vs frontal view: 96%, $t(13) = 2.22$, $p < .04$).

Response times (RTs)

The results are presented in Figure 2. Though patients were, on average, slower

than young and age-matched controls the RTs did not differ significantly between groups (young: 548 ms, age-matched: 547 ms, patients: 591 ms $F(2, 65) = 2.3$, $p = 0.11$). There was a significant main effect of gaze direction with shorter RTs for direct than for averted gaze (527 vs 597 ms $F(1, 65) = 8.08$, $p < .006$). RTs were shorter for the frontal view than for the rotated face but the difference failed to reach statistical significance (553 vs 573 ms, $F(1, 65) = 3.03$, $p < .08$). Though no interaction involving group reached statistical significance we conducted a separate analysis on the three groups to check if the patients behaved differentially from the normally sighted participants. For young participants the only main effect was that of the face orientation with shorter RTs for the frontal view than for the rotated view of the face (529 vs 566 ms $F(1, 18) = 16.6$, $p < .001$). No significant effect of head orientation and of gaze direction was found in the age-matched group. In the patients' group the only main effect was that of gaze direction with longer RTs for averted than for direct gaze (662 vs 521 ms; $F(1, 22) = 7.9$, $p < .01$).

Correlations

There was a significant correlation between age and head orientation in the patients' group with a lower accuracy for rotated than for frontal head view in the older patients ($r = 0.472$, $p < .05$). No correlation was observed in the age-matched group ($r = 0.035$, ns). No significant correlation was observed between the MD of the best eye and accuracy (frontal view: $r = 0.005$, ns vs rotated head: $r = 0.031$, ns) and between the MD of the best eye and response times (frontal view: $r = 0.105$, ns vs rotated head: $r = 0.038$, ns).

DISCUSSION

We investigated gaze processing, and its interaction with head orientation, when attention was explicitly directed to the gaze direction. The main results can be summarized as follows: (1) Accuracy was high, above 90% correct, for all three groups. (2) Participants with glaucoma needed more time to decide if the gaze was averted than for direct gaze and they were more impaired to perceive the gaze as direct when the head was rotated. (3) No difference in performance was observed between young and older controls except for shorter response times for the frontal view than for the rotated face in young participants.

Consistent with the literature on normally sighted young participants accuracy was higher in the congruent condition of frontal head view and direct gaze.¹⁹ Though irrelevant for the task the rotated head interfered with performance, increasing response times and decreasing accuracy. This was particularly marked for participants with glaucoma suggesting that the head orientation was processed more rapidly and interfered with the processing of gaze direction in patients. A possible explanation for this result is a decrease in sensitivity for higher spatial frequencies in central vision in patients with glaucoma. Indeed, Vida and Maurer compared the spatial frequency tuning for judgments of eye gaze to the spatial frequency tuning for judgments of facial identity in normally sighted participants.²⁰ They found that the visual system relies on higher spatial frequencies for judgments of eye gaze (approximately 20 cycles/face) than for judgments of facial identity (approximately 15 cycles/face). A priority for processing head orientation over gaze direction in normally sighted young participants was also reported by Florey et al.¹⁷ who found that head orientation determined whether the gaze was perceived as direct or deviated in

peripheral vision (6° and 9° eccentricity) whilst head orientation had no influence on categorization of gaze direction in central vision. As for spatial frequencies,²⁰ the lower resolution of peripheral vision provides an advantage to coarser than to finer information (head before eye-gaze). The effect of head orientation in the patients' performance, though irrelevant for the task, supports the hypothesis of a lower spatial sensitivity in central vision. Patients also exhibited longer response times for averted gaze but this was associated to a better accuracy. This result is also in line with difficulties to discriminate gaze direction likely due to reduced sensitivity for the perception of small details (the location of the iris in the sclera) in patients.

Neuroimaging research has made progress in mapping out the networks and areas involved in face and gaze processing. Gaze processing involves a large network of brain areas including anterior and posterior parts of superior temporal sulcus (aSTS and pSTS), the lateral parietal cortex and the prefrontal cortex. The anterior part of STS distinguishes different averted gaze directions in a head view-invariant manner. The posterior part of STS is responsible for processing dynamic aspects of faces such as gaze shift and facial expression. The lateral parietal cortex is involved in gaze-cued attentional orienting and the prefrontal cortex is engaged when gaze following is used to establish joint attention.²¹⁻²⁴ Studies on animal models of glaucoma and neuroimaging studies in humans suggest that the progressive destruction of retinal ganglion cells in glaucoma results in axonal loss in the optic nerve, chiasm and tract that can trigger trans-synaptic degeneration of the optic radiations and visual cortex.²⁵ Evidence for anatomical and functional alterations within and beyond the visual system has been reported in patients with glaucoma during the last ten years.²⁶ Structural (reduced cortical thickness and volume) and

metabolic abnormalities have been found in the visual cortex and also in higher level visual areas such as the fusiform gyrus, the cuneus and the middle temporal gyrus with a positive correlation between thinning of visual cortex and glaucoma severity.²⁷⁻²⁹ The occipito-temporal cortex contains regions that are tuned to face and to gaze perception (the superior temporal sulcus, the occipital face area, the fusiform face area).^{23, 30} It could be that a dysfunction of STS affects gaze perception in participants with glaucoma.

Except for shorter response times for the frontal view than for the rotated face in young participants no difference in performance was observed between young and older controls. Studies on normal aging on the perception of social cues suggest that older adults are less sensitive to gaze direction cues than young adults, at least when following gaze and judging the intensity of emotional expression,³¹ though this result is modulated by the age of the face stimuli.³² This has been attributed to age-related neural declines in social skills rather than to age related perceptual or attentional deficits.³³

The current study highlights the impact of glaucoma on the perceptual aspects of social cognition. Detecting rapidly an averted gaze can be important in some situations because a speaker's averted gaze can signal deceptive intentions or because a shift in gaze direction indicates that something or someone has captured the person's attention and this something can be a potential danger. Perceiving adequately gaze direction is important in social situations like group conversation. Difficulties to recognize gaze direction, or a delayed detection of gaze shift, might reduce the engagement in group discussions.

REFERENCES

1. Lenoble Q, Lek JJ, & McKendrick AM. Visual object categorisation in people with glaucoma. *Br J Ophthalmol.*2016;100(11):1585-1590.
2. Roux-Sibilon, A., Rutgé, F., Aptel, F., Attye, A., Guyader, N., Boucart, M., Chiquet C & Peyrin, C. Scene and human face recognition in the central vision of patients with glaucoma. *PLoS One.* 2018 Feb 26;13(2):e0193465.
3. Glen FC, & Crabb DP. Living with glaucoma: a qualitative study of functional implications and patients' coping behaviours. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:128.
4. Schafer A, Rouland JF, Peyrin C, Szaffarczyk S & Boucart M. Glaucoma affects viewing distance for recognition of gender and facial expression
5. Hebben A, Rouland JF, Peyrin C, Szaffarczyk S & Boucart M. Threshold distance for famous face identification in glaucoma. Submitted
6. Itier RJ & Batty M (2009) Neural bases of eye and gaze processing: The core of social cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 843–863.
7. Ziaei M, Burianová H, von Hippel W, Ebner NC, Phillips LH, Henry JD. (2016) The impact of aging on the neural networks involved in gaze and emotional processing. *Neurobiol Aging.* 48:182-194.
8. Ho S, Foulsham T, & Kingstone A (2015) Speaking and Listening with the Eyes: Gaze Signaling during Dyadic Interactions. *PLoS One.* 2015 Aug 26;10(8):e0136905.
9. Torres-Marín J, Carretero-Dios H, Acosta A and Lupiáñez J (2017) Eye Contact and Fear of Being Laughed at in a Gaze Discrimination Task. *Front. Psychol.* 8:1954. doi: 0.3389/fpsyg.2017.01954.
10. Kaisler RE & Leder H (2017) Combined Effects of Gaze and Orientation of Faces on Person Judgments in Social Situations. *Front. Psychol.* 8:259. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00259
11. Senju A, Verneti A, Kikuchi Y, Akechi H, Hasegawa T, & Johnson MH (2012) Cultural background modulates how we look at other persons' gaze. *International Journal of Behavioral Development* 37(2) 131–136.
12. Adams RB Jr, Kleck RE. (2003) Perceived gaze direction and the processing of facial displays of emotion. *Psychol Sci.*;14(6):644-7.
13. Adams RB Jr, Kleck RE. (2005) Effects of direct and averted gaze on the perception of facially communicated emotion. *Emotion.*;5(1):3-11.
14. Mason MF, Hood BM, Macrae CN. (2004) Look into my eyes: gaze direction and person memory. *Memory* ;12(5):637-43.
15. von Grünau M, & Anston C (1995) The detection of gaze direction: a stare-in-the-crowd effect. *Perception.* 1995;24(11):1297-313.

16. Senju A, & Hasegawa T (2006) Do the upright eyes have it? *Psychon Bull Rev.*;13(2):223-8.
17. Florey J, Clifford CW, Dakin SC, & Mareschal I (2015) Peripheral processing of gaze. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.*;41(4):1084-94.
18. George N Driver J, & Dolan RJ (2001) Seen Gaze-Direction Modulates Fusiform Activity and Its Coupling with Other Brain Areas during Face Processing. *NeuroImage* 13, 1102–1112.
19. Itier RJ, Alain C, Kovacevic N, & McIntosh AR (2007) Explicit versus implicit gaze processing assessed by ERPs. *Brain Res.*, 1177, 79-89.
20. Vida MD, & Maurer D (2015) A comparison of spatial frequency tuning for judgments of eye gaze and facial identity. *Vision Research* 112 (2015) 45–54.
21. Baseler HA, Harris RJ, Young AW & Andrews TJ (2014) Neural Responses to Expression and Gaze in the Posterior Superior Temporal Sulcus Interact with Facial Identity. *Cerebral Cortex* March 2014;24:737–744.
22. Carlin JD & Calder AJ. (2013)The neural basis of eye gaze processing. *Current Opinion in Neurobiology* 2013, 23:450–455.
23. Bernstein M, & Galit Yovel G (2015) Two neural pathways of face processing: A critical evaluation of current models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55 (2015) 536–546.
24. . Ziaei M, Ebner NC & Burianov H (2017) Functional brain networks involved in gaze and emotional processing. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 45, pp. 312–320.
25. Lawlor M, Danesh-Meyer H, Levin LA, Davagnanam I, De Vita E, Plant GT. (2017) Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. *Surv Ophthalmol.* S0039-6257 (17) 30044-9.
26. Nuzzi R, Dallorto L, Rolle T. (2018) Changes of Visual Pathway and Brain Connectivity in Glaucoma: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 29;12:363.
27. Yu L, Xie B, Yin X, et al. Reduced cortical thickness in primary open-angle glaucoma and its relationship to the retinal nerve fiber layer thickness. *PLoS One.* 2013;8(9):e73208.
28. Yu L, Yin, X., Dai, C, Liang M, Wei L., Li C, et al. (2014).Morphologic changes in the anterior and posterior subregions of V1 and V2 and the V5/MT+ in patients with primary open-angle glaucoma. *Brain Res.* 1588, 135–143.
29. Yu L, Xie L, Dai C, et al. Progressive thinning of visual cortex in primary open-angle glaucoma of varying severity. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121960.
30. Grill-Spector K, Weiner KS, Kay K, & Gomez J. (2017) The Functional Neuroanatomy of Human Face Perception. *Annu. Rev. Vis. Sci.*. 3:167–96.

31. Slessor, G., Phillips, L. H., & Bull, R. (2010). Age-related changes in the integration of gaze direction and facial expressions of emotion. *Emotion*, 10, 555–562.

32. Campbell A, Murray JE, Atkinson L, & Ruffman T. (2017) Face Age and Eye Gaze Influence Older Adults' Emotion Recognition. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1;72(4):633-636.

33. Slessor G, Phillips LH, & Bull R (2008) Age-related declines in basic social perception: evidence from tasks assessing eye-gaze processing. *Psychol Aging*. 23(4):812-22.

AUTEUR : Nom : DENOYELLE

Prénom : Aude

Date de Soutenance : 28 septembre 2018

Titre de la Thèse :

Cognition sociale dans le glaucome : Etude de la perception de la direction du regard

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Ophtalmologie / neurosciences visuelles

DES + spécialité : Ophtalmologie

Mots-clés : glaucome primitif à angle ouvert, retentissement cognitif, impact social, direction du regard

Résumé :

Contexte : Dans le GPAO, neuropathie optique progressive ayant pour conséquence des atteintes du champ visuel, des études ont montré des atteintes centrales et des retentissements cognitifs associés à une dégénérescence corticale, non mesurés en pratique clinique. L'objectif de cette étude est d'explorer la capacité des glaucomateux à percevoir le signal social de la direction du regard, pouvant avoir un réel impact social.

Méthodes : 24 patients ont été inclus dans cette étude monocentrique prospective, cas-témoins. Des visages à 4 versions possibles en fonction de l'orientation du visage (de face ou dévié) et de la direction du regard (direct ou évité) ont été présentés aux sujets en vision centrale binoculaire, qui devaient définir la direction du regard indépendamment de l'orientation de la tête.

Résultats : La performance est élevée pour détecter la direction du regard chez tous les sujets. Les glaucomateux sont influencés par l'orientation de la tête qui entraîne de moins bonnes performances quand celle-ci est déviée (96,25% vs 90,75% $F(1,22)=4,3$ $p<0,05$). Les patients ont des difficultés pour détecter un regard direct si la tête est tournée (85% vs 96% $t(13)=2,22$ $p<0,04$), qui tend également à augmenter le temps de réponse (553ms vs 573ms $F(1,65)=3,03$ $p<0,08$). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les jeunes et les appariés en âge.

Conclusion : Le patient glaucomateux présente des difficultés à percevoir un signal social important qu'est la direction du regard. L'effet de l'orientation de la tête dans la détection du regard chez le glaucomateux suggère une diminution de la sensibilité aux contrastes particulièrement dans les hautes fréquences spatiales utiles à la détection de l'orientation du regard, au profit des basses fréquences spatiales permettant la détection grossière du visage.

Composition du Jury :

Président : Pr ROULAND Jean-François

Assesseurs : Pr LABALETTE Pierre, Dr BOUCART Muriel, Dr LOSSOUARN Adrien

