



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation de la sensibilité à l'encombrement (crowding) central chez le
patient glaucomateux**

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2020 à 18h

au Pôle Recherche

par Aymeric STIEVENARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur ROULAND Jean-François

Asseseurs :

Monsieur le Professeur LABALETTE Pierre

Monsieur le Docteur LENOBLE Quentin

Monsieur le Docteur BACHET Valentin

Directrice de thèse :

Madame le Docteur BOUCART Muriel

Avertissement

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

Liste des abréviations

AAO	American Academy of Ophthalmology
ANR	Anneau neuro-rétinien
AIC	Angle irido-cornéen
CBP	Cellules bipolaires
CNTF	Ciliary neurotrophic factor
CGR	Cellules ganglionnaires rétiniennes
CV	Champ visuel
DEC	Distance d'espace critique
EGS	European glaucoma society
FNR	Fibres nerveuses rétiniennes
GCC	Complexe des cellules ganglionnaires
GPAO	Glaucome primitif à angle ouvert
HA	Humeur aqueuse
HTO	Hypertonie oculaire
HTA	Hypertension artérielle
MIGS	Minimally invasive glaucoma surgery
MMSE	Mini Mental State Examination
NGL	Noyaux géniculés latéraux
NO	Nerf optique
OCT	Tomographie par cohérence optique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAS	Périmétrie automatisée statique
PIO	Pression intra-oculaire
PR	Photorécepteurs
RNFL	Retinal nerves fibers layer
RO	Radiations optiques
SFO	Société Française d'Ophthalmologie
SMT	Stimulation magnétique transcranienne
TNO	Tête du nerf optique

Table des matières

RESUME	- 1 -
INTRODUCTION.....	- 3 -
I. RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE LA PERCEPTION D'UNE IMAGE : DE L'ŒIL AU CERVEAU....	- 4 -
A. <i>L'œil : la porte d'entrée de l'image</i>	- 4 -
1. Les milieux transparents	- 4 -
2. Les photorécepteurs	- 6 -
3. Le premier neurone de transmission de l'information visuelle : la cellule bipolaire rétinienne.....	- 8 -
4. Le deuxième neurone de transmission : la cellule ganglionnaire rétinienne.....	- 9 -
B. <i>La voie visuelle principale : un trajet complexe de l'œil au cerveau</i>	- 13 -
1. La papille et le nerf optique	- 13 -
2. Le chiasma optique	- 14 -
3. Les tractus optiques.....	- 15 -
4. Les noyaux géniculés latéraux.....	- 16 -
5. Les radiations optiques	- 21 -
6. Le cortex visuel	- 23 -
II. PHYSIOLOGIE DE L'HUMEUR AQUEUSE	- 28 -
A. <i>Composition</i>	- 28 -
B. <i>Sécrétion</i>	- 29 -
C. <i>Élimination</i>	- 29 -
III. LE GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVERT (GPAO).....	- 30 -
A. <i>Définition</i>	- 30 -
B. <i>Épidémiologie</i>	- 30 -
C. <i>Physiopathogénie</i>	- 31 -
D. <i>Facteurs de risque de GPAO</i>	- 35 -
E. <i>Aspects cliniques</i>	- 36 -
1. La PIO	- 36 -
2. L'acuité visuelle.....	- 37 -
3. L'Angle-irido-cornéen (AIC).....	- 37 -
4. La papille glaucomateuse	- 38 -
F. <i>Examens complémentaires</i>	- 39 -
1. La tomographie par cohérence optique (OCT)	- 39 -
2. Le champ visuel (CV).....	- 40 -
G. <i>Thérapeutique</i>	- 43 -
1. Prise en charge médicale.....	- 43 -
2. Prise en charge chirurgicale.....	- 46 -
H. <i>Structures anatomiques touchées dans GPAO</i>	- 47 -
I. <i>Retentissement du GPAO sur les fonctions cognitives</i>	- 48 -
IV. LE BROUILLAGE PAR GROUPEMENT OU CROWDING	- 49 -
A. <i>Définition</i>	- 49 -
B. <i>Exemples pratiques</i>	- 50 -
C. <i>Structures anatomiques impliquées</i>	- 51 -
D. <i>Facteurs influençant le crowding</i>	- 52 -
1. L'excentricité	- 52 -
2. Le contraste	- 53 -
3. La durée du stimulus.....	- 53 -
4. L'entraînement	- 53 -
5. La luminance.....	- 53 -
V. OBJECTIFS DE L'ETUDE	- 53 -
POPULATION ET METHODE.....	- 54 -
I. POPULATION	- 54 -
A. <i>Participants</i>	- 54 -
B. <i>Éthique et droit des patients</i>	- 56 -
II. METHODE.....	- 56 -
A. <i>Type d'étude</i>	- 56 -
B. <i>Méthode</i>	- 56 -
C. <i>Stimulis</i>	- 57 -

D. Procédure.....	- 58 -
1. Les conditions du test	- 58 -
2. Déroulement du test.....	- 58 -
III. ANALYSES STATISTIQUES	- 59 -
RESULTATS	- 60 -
I. COMPARAISON DES REPONSES DES DEUX GROUPES EN FONCTION DE LA TAILLE ANGULAIRE ET DES CONDITIONS DE CROWDING	- 60 -
II. COMPARAISON DES DONNEES INDIVIDUELLES DES PATIENTS GLAUCOMATEUX.....	- 62 -
DISCUSSION	- 64 -
CONCLUSION	- 69 -
REFERENCES	- 70 -
ANNEXE.....	- 76 -

RESUME

Contexte : Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est caractérisé par une neurodégénérescence des cellules ganglionnaires rétiniennes altérant diverses tâches visuelles comme la reconnaissance des visages. Notre hypothèse était que le glaucome sensibilisait au crowding central, phénomène entraînant le brouillage d'une cible par des éléments qui lui sont proches. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la sensibilité au crowding central chez des patients glaucomateux.

Méthodes : Dix-sept patients atteints de GPAO ont été inclus dans cette étude prospective, cas-témoins. La procédure comprenait 200 stimuli et consistait en la discrimination du caractère ouvert ou fermé d'une bouche isolée ou au sein d'un visage. Un groupe de témoins appariés selon l'âge des patients glaucomateux et exempts de pathologie ophtalmologique, neurologique ou psychiatrique ont participé au test.

Résultats : La performance était significativement moins bonne pour les patients en conditions de crowding (bouches dans un visage) que pour les témoins (témoins : 83.5%, patients : 77.5%, $F(1, 32) = 4.51, p < .042$). Dix patients sur dix-sept étaient sensibles au crowding en répondant mieux pour les bouches isolées ($t(9) = 9, p < .001$) que pour les visages.

Conclusion : La sensibilité au crowding central apparaît donc comme l'une des causes expliquant la difficulté de reconnaissance des visages du patient glaucomateux. D'autres mécanismes restent à explorer comme la modulation contextuelle, l'attention visuelle spatiale ou encore la stabilité de fixation.

INTRODUCTION

Le glaucome est une neuropathie optique progressive regroupant plusieurs entités dont la plus fréquente est représentée par le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) ayant pour principal facteur de risque l'hypertonie intra-oculaire (HTO).

Il s'agit d'une pathologie fréquente dont la prévalence est en constante augmentation. Selon *Quigley et al.*, près de 80 millions de personnes souffrent d'un glaucome en 2020 (1) et cette estimation avoisinerait les 112 millions en 2040 (2).

De plus, le glaucome est une pathologie dangereuse car l'hypertonie intra-oculaire est indolore et peut donc passer longtemps inaperçue. Ceci aboutit à la découverte de la maladie à un stade déjà avancé.

Ainsi, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il représente la seconde cause de cécité dans le monde après la cataracte mais la première cause de cécité évitable (3).

Les premières atteintes fonctionnelles du GPAO sont marquées par des scotomes périphériques sans atteinte apparente du champ visuel central. Cependant, plusieurs études ont montré des difficultés rencontrées par les glaucomateux pour la réalisation de tâches dépendantes de la vision centrale comme la lecture (4) ou la reconnaissance des visages (5)(6).

Schafer et al. (7) ont notamment montré qu'un patient glaucomateux nécessitait une distance plus courte qu'un sujet sain pour reconnaître l'expression et le genre d'un visage. Les auteurs ont proposé que ce résultat pourrait provenir d'une plus grande sensibilité au « brouillage par groupement » ou « crowding » central des patients glaucomateux pour expliquer cette difficulté de reconnaissance des visages.

Le crowding se définit comme la difficulté à identifier une cible en présence d'autres éléments situés à proximité agissant comme des « brouilleurs » pour la cible principale. Chez le sujet avec vision normale le crowding se produit en vision périphérique où la sensibilité spatiale est réduite (8). Nous faisons l'hypothèse que les patients avec un glaucome seraient sensibles à un crowding central.

Nous avons donc décidé de nous intéresser au crowding central chez le patient glaucomateux afin d'élargir nos connaissances sur la physiopathologie complexe du glaucome.

I. Rappels anatomo-physiologiques de la perception d'une image : de l'œil au cerveau

A. L'œil : la porte d'entrée de l'image

1. Les milieux transparents

L'œil est un organe neurosensoriel sensible à la lumière. Le spectre du visible correspond à des rayons électromagnétiques dont la fréquence s'étend de 380nm à 780nm (**Figure 1**).

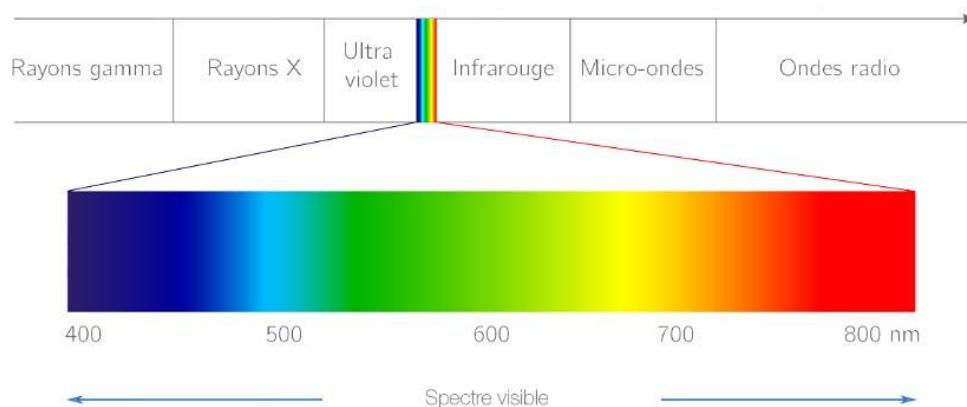


Figure 1 : le spectre du visible

Au sein du globe oculaire, il existe donc différentes structures transparentes permettant le passage et la convergence des rayons lumineux.

Chaque rayon traversera dans l'ordre : (Figure 2)

- La cornée : dioptré sphérique, avasculaire, de puissance d'environ 43D soit 2/3 du pouvoir réfractif de l'œil.
- L'humeur aqueuse : de volume d'environ 0,3mL, sécrétée par les procès ciliaires et résorbée majoritairement par voie trabéculaire (90%).
- Le cristallin : lentille biconvexe de puissance d'environ 21D qui se déforme lors du processus d'accommodation.
- Le corps vitré : composé à 98% d'eau, il entretient des rapports étroits avec le cristallin en avant et la rétine en arrière.

Chez un individu emmétrope, les rayons lumineux vont alors converger au niveau d'une fine membrane sensorielle : la rétine.

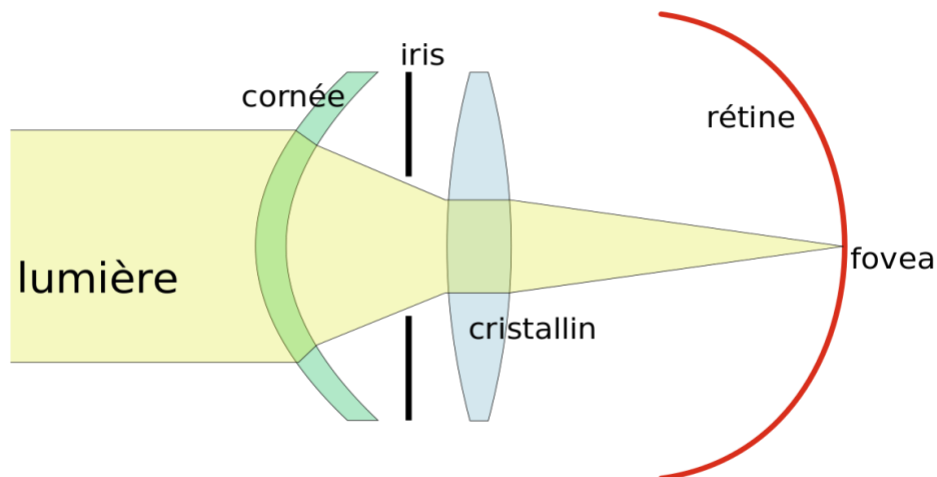


Figure 2 : convergence des rayons lumineux lors de la traversée des différents dioptrés du globe oculaire

Il est important de savoir que le cristallin, par sa forme de lentille biconvexe, forme une image inversée sur la rétine. Ainsi, une image située dans le champ visuel

supérieur se projette sur la rétine inférieure, de même pour une image située dans le champ visuel nasal qui se projette sur la rétine temporale.

2. Les photorécepteurs

a) Topographie

Les photorécepteurs (PR), situés au sein de la rétine externe, vont capter la lumière. Il en existe 2 types : les cônes et les bâtonnets. On dénombre environ 5 à 6 millions de cônes pour 80 à 110 millions de bâtonnets (9).

Les cônes sont présents en très grande majorité au niveau de l'aire maculaire et notamment en son centre, zone appelée fovea. Les bâtonnets sont, quant à eux, présents principalement dans la rétine périphérique et répartis de façon homogène dans l'aire extra-fovéolaire (**Figure 3**).

Les 300 microns centraux de la fovea ne sont d'ailleurs occupés que par des cônes et représentent la fovéola qui correspond à la projection de l'axe visuel. C'est une zone particulièrement importante pour la qualité de l'acuité visuelle car dépourvue de vascularisation et d'une grande partie des autres cellules nerveuses de la rétine neurale. Il existe donc beaucoup moins de phénomènes de diffusion pour la lumière atteignant cette zone. De plus, les cônes y sont de plus petite taille et entassés les uns sur les autres.

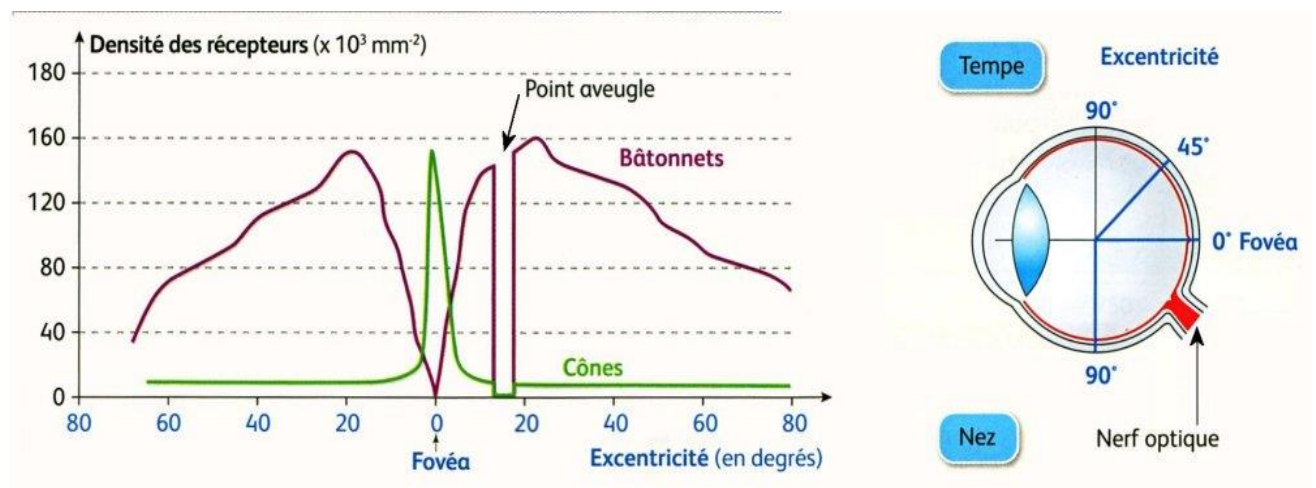


Figure 3 : Répartition des photorécepteurs en fonction de l'excentricité rétinienne

b) Physiologie

Les PR sont complémentaires par leur sensibilité différente à la lumière.

Les bâtonnets sont, en effet, très sensibles à la lumière et s'activeront en cas de rayonnements de faible intensité permettant la vision scotopique.

En revanche, les cônes ne réagiront qu'en cas de rayonnements lumineux plus importants et seront donc responsables de la vision photopique (ou diurne).

La sensibilité des bâtonnets à la lumière est environ 100 fois plus importante que pour les cônes (10).

Chaque espèce possède donc une proportion différente de cônes et de bâtonnets en fonction de leur mode de vie nocturne ou diurne (11).

Chaque PR va transmettre l'information visuelle au cerveau. Or, le cortex cérébral ne peut pas analyser cette lumière de façon « brute » et la conversion du message lumineux en message nerveux est nécessaire.

Cette conversion passe par une multitude de réactions chimiques au sein des PR : la phototransduction (12).

Celle-ci commence par l'excitation de photopigments situés dans le segment externe des PR : l'iodopsine pour les cônes et la rhodopsine pour les bâtonnets. Chaque photopigment possède un chromophore, le 11-cis-retinal (ou rétinène) permettant l'absorption de la lumière. Celui-ci subira une isomérisation pour donner le tout-trans-retinal. A noter que le 11-cis-retinal est régénéré ensuite par l'intermédiaire de l'épithélium pigmentaire rétinien (bâtonnets) et des cellules de Müller (cônes).

On distingue 3 types de iodopsine (donc 3 types de cônes) réagissant à des photons de différentes longueurs d'ondes permettant la vision des couleurs (**Tableau 1**).

Photopigment	Photorécepteur	Longueur d'onde du photon permettant une absorption maximale (nm)	Couleur correspondante
Iodopsine S	Cône S	420	Bleu
Iodopsine M	Cône M	534	Vert
Iodopsine L	Cône L	564	Rouge

Tableau 1 : Correspondance entre les photopigments des différents cônes et leur photon exciteur

En revanche, les bâtonnets ne contiennent qu'un seul type de rhodopsine sensible au maximum à des longueurs d'ondes de 500nm et permettant uniquement la perception de différents niveaux de gris en vision crépusculaire.

A la suite de cette absorption de la lumière par ces photopigments, le segment interne du PR va être le siège d'une cascade enzymatique responsable d'une hyperpolarisation de ce PR et diminution de libération des neuromédiateurs.

Cette diminution de concentration synaptique de neuromédiateurs induira une dépolarisation des prochaines cellules rétiniennes responsables de la transmission de l'information visuelle : les cellules bipolaires (CBP).

3. Le premier neurone de transmission de l'information visuelle : la cellule bipolaire rétinienne

Comme leur nom l'indique, les CBP relient deux types de cellules entre elles : les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR).

Les CBP sont des cellules intra-rétiniennes dont le corps est situé dans la couche nucléaire interne accompagnées des cellules horizontales et amacrines.

Il existe 2 types de CBP en fonction de leur réaction lors de la réception du signal des cônes :

- État de dépolarisation : les CBP ON ;
- État d'hyperpolarisation : les CBP OFF.

Les CBP reliées aux bâtonnets sont exclusivement ON et se dépolarisent à la lumière.

Les connexions entre ces CBP et ces PR constituent la voie directe.

Notons qu'il existe une voie indirecte représentée par des connexions latérales entre les CBP et les cellules horizontales responsable du phénomène d'inhibition latérale. Les cellules horizontales sont, en effet, reliées d'une part à plusieurs CBP mais aussi à plusieurs PR. Leur rôle est d'inhiber l'activité des cellules avoisinantes et s'applique lors de l'éclairement de la rétine par une source lumineuse. Certains PR seront moins éclairés que d'autres et se verront alors inactivés par les cellules horizontales correspondantes afin de privilégier l'activité des PR mieux éclairés. Ce phénomène d'inhibition latérale permet une meilleure qualité du signal visuel et donc une meilleure acuité visuelle.

Les CBP vont ensuite faire synapse avec les CGR au sein de la couche plexiforme interne.

4. Le deuxième neurone de transmission : la cellule ganglionnaire rétinienne

La CGR est constituée d'un corps, d'un arbre dendritique, d'un axone et de terminaisons synaptiques.

Quatre grands types de CGR occupent la voie visuelle principale : la CGR naine, la CGR parasol, la CGR petite bistratifiée et la CGR grande bistratifiée (**Figure 4**).

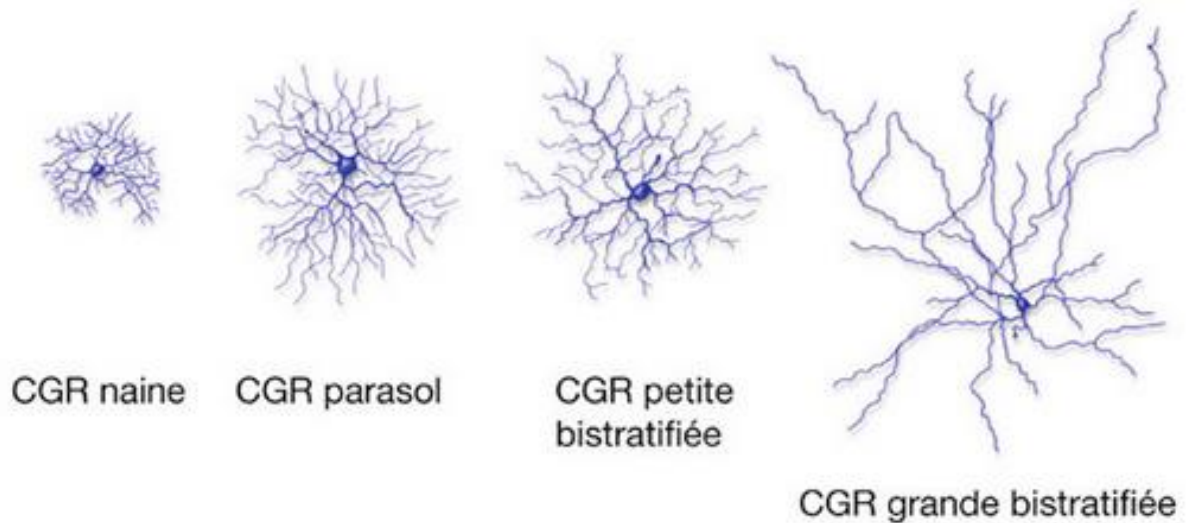


Figure 4 : Représentation des 4 principaux types de CGR. *Rapport SFO 2014, (Glaucome primitif à angle ouvert p.32 et Masland R, L'architecture fonctionnelle de la rétine, 1990)*

On dénombre environ 100 millions de PR convergeant vers 1,5 millions de CGR.

Le corps cellulaire de la CGR se trouve dans la couche rétienne du même nom : la couche des cellules ganglionnaires.

En revanche, la CGR envoie son arbre dendritique dans la couche plexiforme interne où l'on distingue 2 sous-couches :

- La sous-couche ON : les CGR y reçoivent l'information des CBP ON ;
- La sous-couche OFF : les CGR y reçoivent l'information des CBP OFF.

C'est la taille de l'arbre dendritique qui détermine la taille du champ récepteur de la CGR (13). Le champ récepteur d'une CGR correspond à la zone de rétine qui, lors d'une stimulation lumineuse, va activer cette ou ces CGR. Notons que la taille du champ récepteur augmente avec l'excentricité rétinienne quel que soit le type de CGR (**Figure 5**). Autrement dit, un rayon lumineux atteignant la périphérie rétinienne déclenchera l'activation d'un plus grand nombre de CGR qu'un rayon atteignant la macula. Ainsi, au niveau fovéolaire, une CGR correspond à un cône alors qu'en

périphérie, on peut retrouver jusqu'à 200 PR pour une CGR. Cette notion explique, en partie, la meilleure acuité visuelle au niveau fovéal qu'en périphérie.

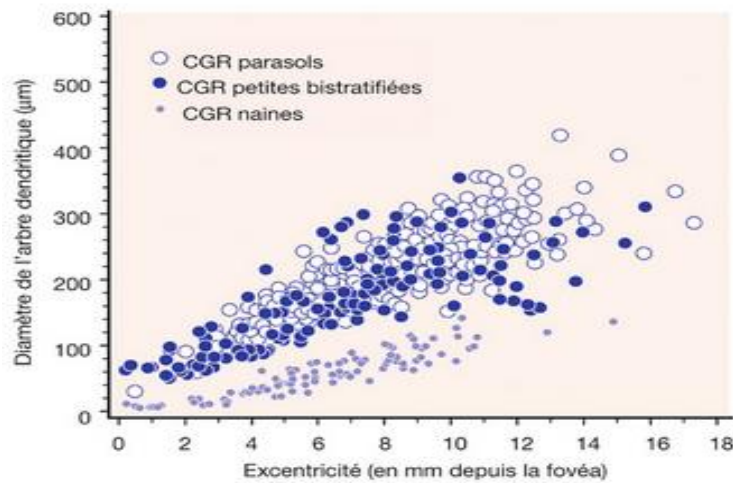


Figure 5 : Diamètre de l'arbre dendritique des CGR en fonction de l'excentricité rétinienne

Pour une zone rétinienne donnée, plusieurs champs récepteurs seront donc mis à contribution : il existe un chevauchement des champs récepteurs. C'est ce qui explique qu'un scotome sur le champ visuel d'un patient glaucomateux n'apparaît qu'après 20 à 40% de perte de fibres nerveuses rétiniennes soit une perte importante (14).

Les CGR peuvent aussi être classées en fonction de leurs connexions et caractéristiques électrophysiologiques. Ainsi, on distingue les CGR de type P pour parvo (90% des CGR), de type M pour magno (5%) et d'autres non M-non P (5% restants).

L'ensemble de la rétine est donc couverte par une vingtaine de types de CGR afin de créer un canal d'information visuelle. Ce canal est cependant divisé en plusieurs canaux en fonction du type de CGR mise à contribution. On retrouvera par exemple un canal responsable de la transmission de la fréquence spatiale, un autre

pour la fréquence temporelle etc... Nous détaillerons ces canaux dans le paragraphe

B. 4.

Après cette étape de réception de l'information, la CGR va devoir la transmettre : c'est alors le rôle de son axone. Ce dernier est lié au corps cellulaire de la CGR, chemine à la surface de la rétine puis conduit l'information jusqu'aux noyaux géniculés latéraux (NGL) intracérébraux. Cet axone est le siège de l'initiation du potentiel d'action permettant la propagation de l'information visuelle au niveau cérébral.

La confluence de l'ensemble des axones des CGR forme la couche des fibres optiques rétiniennes puis le nerf optique, le chiasma ainsi que les tractus optiques avant de rejoindre les NGL.

Les différentes couches de la rétine avec leurs cellules correspondantes sont résumées dans la **Figure 6**.

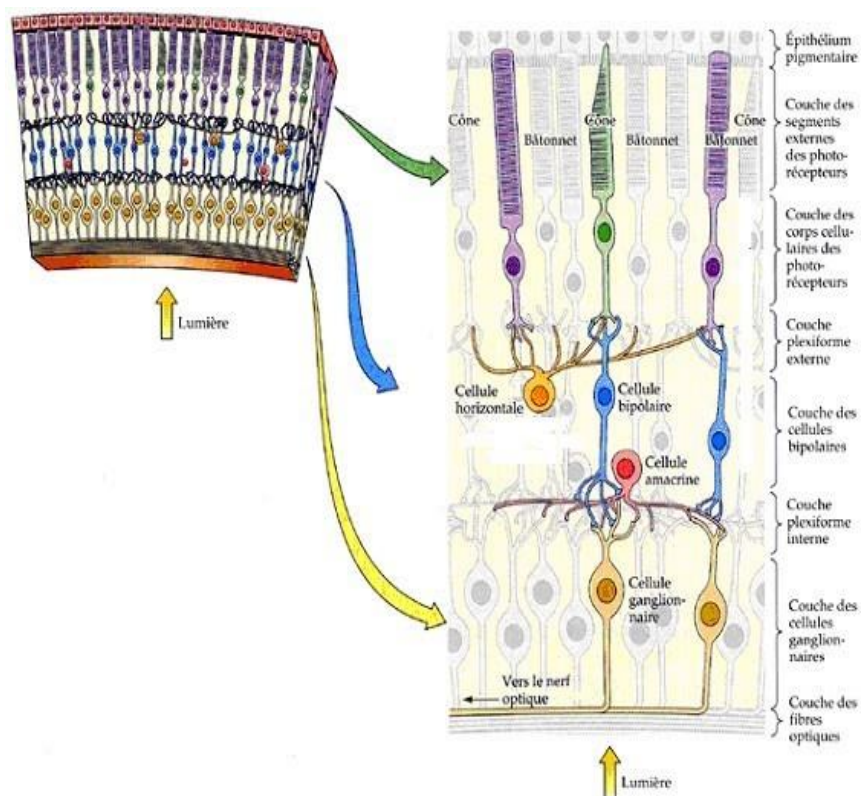


Figure 6 : Coupe d'une rétine laissant apparaître ses différentes couches avec les connexions entre les cellules les constituant

B. La voie visuelle principale : un trajet complexe de l'œil au cerveau

Cette voie représente la liaison entre la rétine, les NGL et le cortex cérébral soit la voie retino-geniculo-corticale.

1. La papille et le nerf optique

L'ensemble des axones des CGR (ou fibres nerveuses rétiniennes (FNR)) chemine en superficie de la rétine et converge au pôle postérieur du globe oculaire et effectue une angulation à 90° pour former la papille optique (ou tête du nerf optique (TNO)), représentant la portion intraoculaire du nerf optique. La TNO est visible lors du fond d'œil et son analyse peut aider au diagnostic de diverses maladies comme le glaucome, l'hypertension intracrânienne ou tout autre neuropathie optique.

Sa taille est comprise entre 1,5 et 2mm chez la majorité des individus et se situe 15° en nasal de la fovéa.

Elle peut être schématisée sous la forme d'un disque percé en son centre où la partie pleine représente les FNR rassemblées et la partie creuse l'excavation papillaire (**Figure 7**).

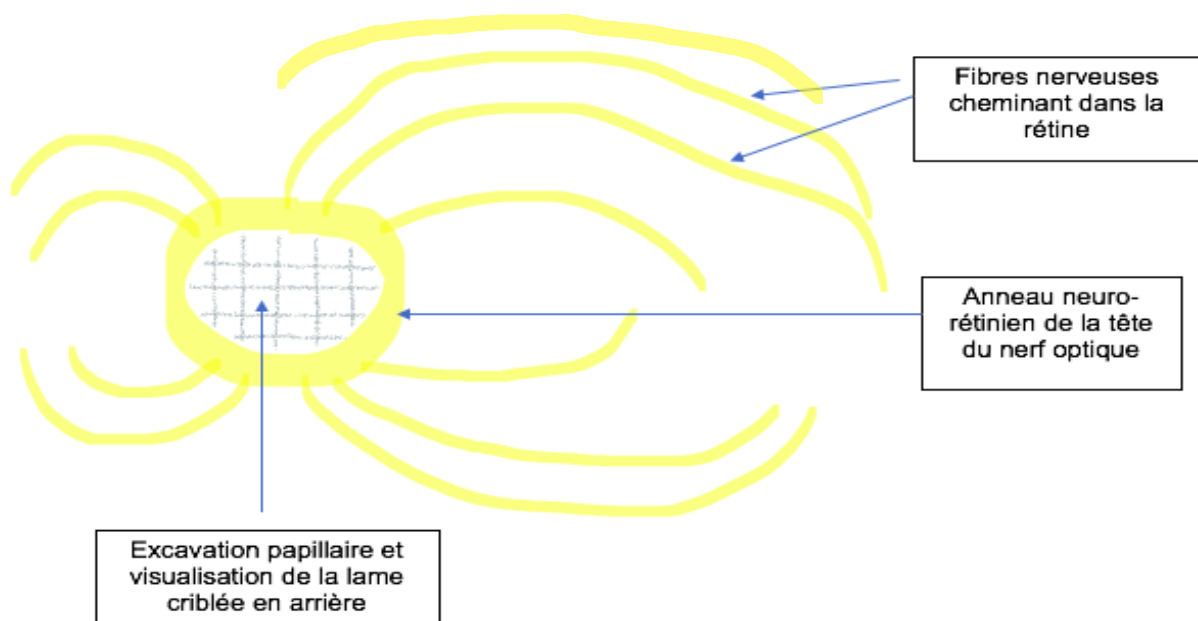


Figure 7 : schématisation de la papille optique

Il existe une organisation particulière des FNR lorsqu'elles rejoignent la papille puisqu'elles respectent le méridien horizontal représenté par le raphé médian (**Figure 8**). C'est pour cette raison que le scotome, engendré par une neuropathie optique, respecte toujours le méridien horizontal au début.

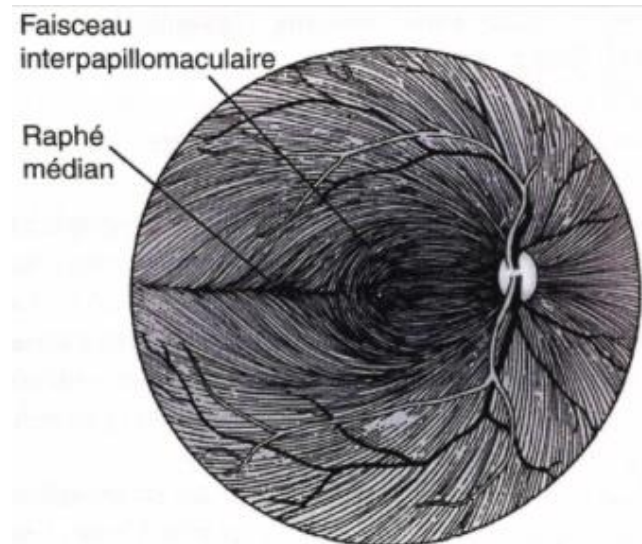


Figure 8 : Schématisation de la répartition des fibres nerveuses rétiniennes dans la rétine d'un œil droit

Les FNR vont ensuite quitter le globe oculaire en traversant la lame criblée, une cloison percée d'environ 300 pores, et seront alors entourées d'une gaine de myéline pour former le nerf optique (NO) proprement dit.

Ce dernier contient environ 1 200 000 FNR (15) et mesure 4 cm à 5 cm en moyenne. Il fait le lien entre le globe oculaire et le chiasma optique.

2. Le chiasma optique

Le chiasma optique constitue la réunion des deux nerfs optiques au sein de la citerne optochiasmatique (16). Il occupe une place centrale dans la voie visuelle afférente par l'existence d'une décussation des fibres nerveuses mais aussi par les rapports étroits qu'il entretient avec la glande hypophysaire.

La décussation des fibres nerveuses au sein du chiasma est très organisée (**Tableau 2**).

Provenance des axones	Partie du champ visuel correspondant	Décussation
Hémirétine temporale	Nasale supérieure et nasale inférieure	Non
Hémirétine nasale	Temporale supérieure et temporale inférieure	Oui
3° centraux de la rétine dont la fovea	Centrale	Oui pour 50% des fibres

Tableau 2 : Origines et décussation des fibres nerveuses provenant de la rétine

Cette organisation explique l'hémianopsie bitemporale induite par une pathologie chiasmatique ainsi que la possible épargne maculaire chez un individu dont les fibres fovéolaires n'auraient pas décussé (**Figure 12**) (17).

Les pathologies du chiasma sont représentées à 90% par des étiologies compressives notamment l'adénome hypophysaire.

3. Les tractus optiques

Les tractus optiques (ou bandelettes optiques) font suite au chiasma optique. Ils ont la forme de 2 cordons cylindriques d'environ 2 à 3 cm de long sur 5 à 6 mm de large. Leur trajet est marqué par leur torsion sur eux-mêmes afin que le bord externe devienne antérieur ou ventral et le bord interne postérieur ou dorsal.

Suite à l'hémi-décussation chiasmatique vue précédemment, chaque tractus comportera donc les fibres issues de l'hémirétine nasale controlatérale ainsi que celles issues de l'hémirétine temporale ipsilatérale. Une lésion d'un tractus optique entrainera donc une hémianopsie latérale homonyme controlatérale (**Figure 12**).

Ainsi, 80 à 90% des fibres nerveuses vont ensuite rejoindre les noyaux géniculés latéraux (NGL). Les 10 à 20% restants constitueront les voies visuelles accessoires et rejoindront d'une part le noyau prétectal dans le mésencéphale

(reflexe photomoteur), d'autre part le noyau supra-chiasmatique dans l'hypothalamus (synchronisation du rythme circadien) et enfin le colliculus supérieur (saccades oculaires).

4. Les noyaux géniculés latéraux

Au nombre de deux, un dans le thalamus de l'hémisphère droit et l'autre dans le thalamus de l'hémisphère gauche, les NGL forment le toit de la fissure transverse du cerveau. On distingue, pour chacun, un noyau ventral et un noyau dorsal. Ce dernier reçoit la majorité des fibres provenant du tractus optique et il est le seul à projeter des fibres vers le cortex cérébral, le noyau ventral ayant un rôle d'inhibition sur son acolyte dorsal. Le noyau dorsal est organisé en 6 couches numérotées de 1 à 6 repliées autour du tractus optique (comme un genou = géniculé).

La répartition des fibres nerveuses au sein des NGL respectent le principe de rétinotopie des voies visuelles (**Figure 9**). C'est-à-dire que les relations spatiales que les CGR entretiennent entre elles au sein de la rétine, sont préservées au niveau de leurs cibles centrales. En raison d'une rotation latérale des NGL au cours de l'évolution, on retrouve les FNR supérieures ou dorsales en position médiale et les FNR inférieures ou ventrales en position latérale sur le noyau dorsal (18).

Les 6 couches de chaque NGL reçoivent des afférences de CGR de différents types selon les couches et constituent 3 canaux principaux : (**Figure 10**) (19)

- *Les couches 1 et 2*, inférieures, dites M1 et M2 contiennent des CGR de grandes tailles de type parasol et constituent le canal magnocellulaire.
- *Les couches 3 à 6*, supérieures, dites P3 à P6 contiennent des CGR de petites tailles de type naines et constituent le canal parvocellulaire.
- *Les 6 couches* situées entre les couches précédentes dites K1 à K6 contiennent des CGR de type bistratifié et constitue le canal koniocellulaire.

Ces 3 canaux possèdent des propriétés spécifiques dans la physiologie de la voie visuelle principale.

a) Le canal parvocellulaire

Constitué de CGR naines représentant 50% des CGR, le canal parvocellulaire est la voie majoritaire. La densité des CGR naines diminue de moitié du centre vers la périphérie rétinienne passant de 95% des CGR au centre à 45% en périphérie. Elles ne reçoivent d'information que des cônes rouges ou verts, jamais des cônes bleus.

Concernant leur champ récepteur, il augmente du centre vers la périphérie de façon à ce qu'une CGR naine dans les 10° centraux du champ visuel ne reçoivent d'information que d'un seul cône rouge ou vert alors qu'en périphérie, plusieurs cônes sont connectés. Ce rapport à un seul cône au centre explique la sensibilité élevée du canal parvocellulaire pour les hautes fréquences spatiales autrement dit la vision fine.

La propagation de l'information visuelle au sein de ce canal est plutôt lente en raison du petit diamètre des axones des CGR naines, ce qui explique l'implication de ce canal dans la perception des basses fréquences temporelles.

Ce canal participe aussi à la vision des couleurs en raison des connexions spécifiques aux cônes verts et rouges (opposition rouge/vert).

b) Le canal magnocellulaire

Comme nous l'avons vu précédemment, les CGR impliqués dans la voie magnocellulaire sont de type parasol et représentent 15% des CGR. Contrairement aux cellules naines de la voie parvocellulaire, chaque CGR parasol est connecté à plusieurs cônes rouges ou verts, ses connexions avec les cônes bleus étant encore

incertaines. Ceci explique l'implication de ce canal pour les basses fréquences spatiales.

En revanche, le diamètre important de ses axones, entraînant une vitesse de propagation de l'information plus élevée, en fait un canal intéressant pour la détection des hautes fréquences temporelles à savoir la perception du mouvement et des changements rapides d'intensité lumineuse (19). Ses connexions non spécifiques avec les cônes rouges et verts ne permettent pas aux CGR parasols, de détecter les couleurs.

c) Le canal koniocellulaire

Les CGR mis en jeu, ici, sont les petites cellules bistratifiées comptant pour 6% du total des CGR. Pour une même cellule, la petite cellule bistratifiée va avoir des connexions à fois dans la sous-couche ON mais aussi dans la sous-couche OFF de la plexiforme interne. Ces connexions concernent uniquement les cônes bleus pour la sous-couche ON (20) et uniquement les cônes verts et rouges pour la sous-couche OFF, l'association du vert et du rouge donnant la couleur jaune. Cette particularité de connexion simultanée avec ces deux sous-couches donne l'opposition colorée bleu/jaune à la voie koniocellulaire.

d) Le signal des bâtonnets

Aucun type de CGR n'est spécifique de cette voie. Ce sont les cellules amacrines All (21) qui connectent le signal des bâtonnets aux autres afférences visuelles, seul signal contributeur en condition scotopique.

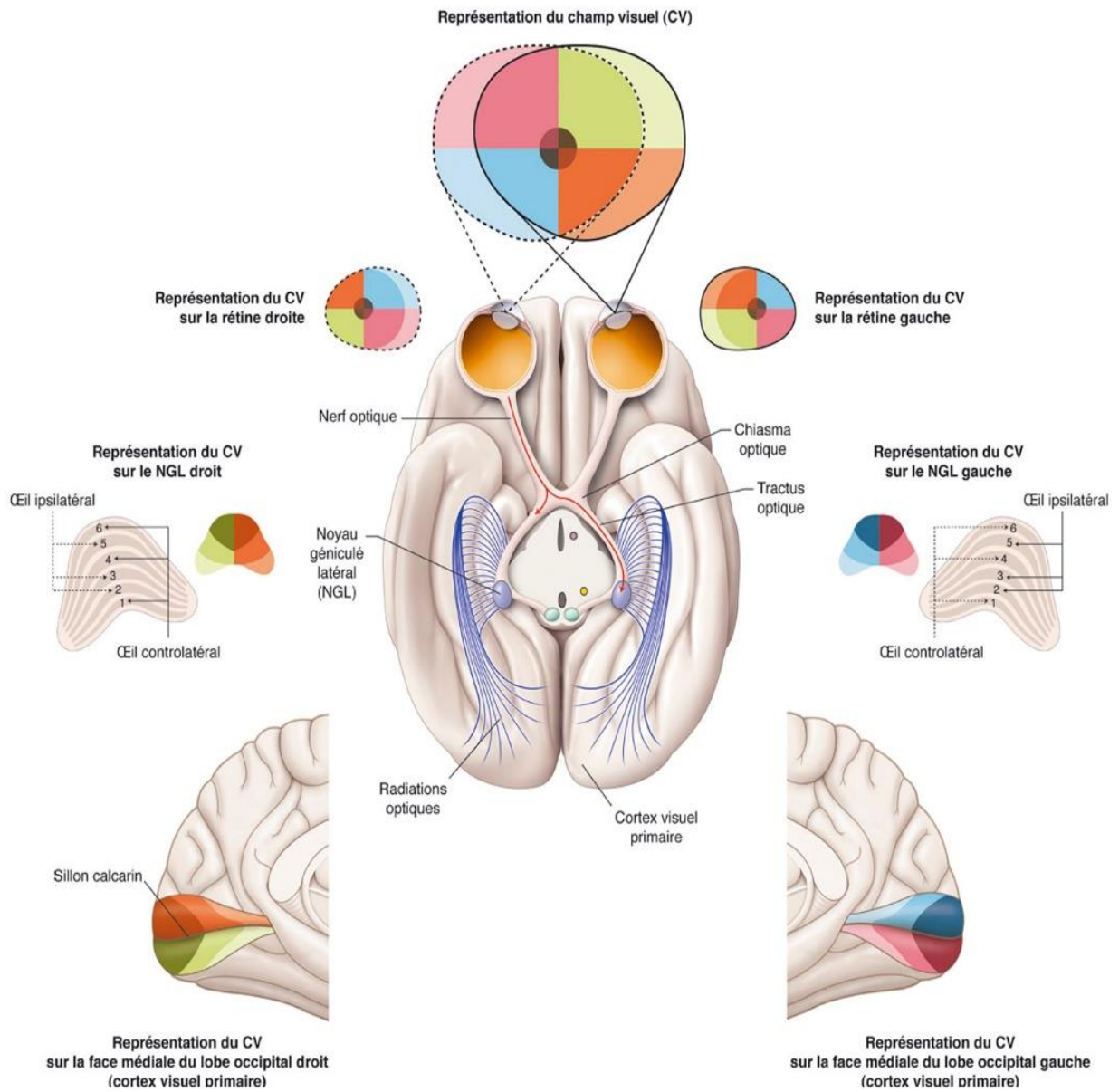


Figure 9 : Anatomie macroscopique de la voie visuelle principale en coupe axiale passant par les NGL et représentation rétinotopique, en code couleur, du champ visuel sur NGL et sur le cortex visuel primaire - (*Atlas de neurosciences humaines de Netter. Masson, 2006, p.238*)

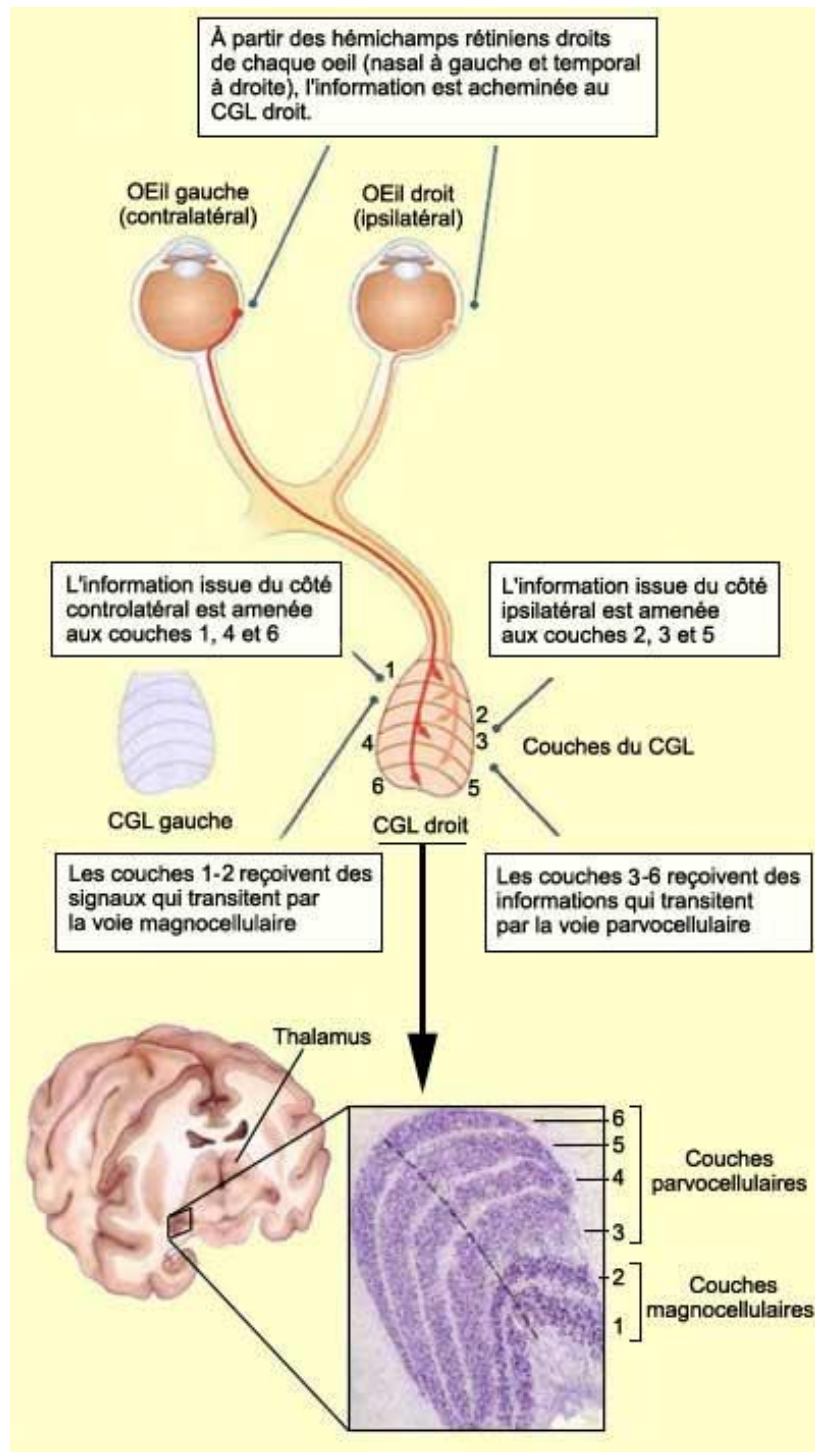


Figure 10 : Correspondance entre les couches du NGL et leurs afférences

5. Les radiations optiques

Les radiations optiques (RO) permettent la transmission de l'information visuelle entre les NGL et le cortex occipital. Leurs fibres nerveuses correspondent donc aux axones des cellules géniculocorticales.

Les RO naissent de la face dorsolatérale des NGL et ont d'abord un trajet en dehors entre la capsule interne et la corne temporale du ventricule latéral. Elles vont ensuite s'étaler sur la paroi latérale du toit du ventricule latéral puis sur la paroi latérale de l'atrium ventriculaire. Les axones supérieurs se trouvent alors dans la substance blanche du lobe pariétal avant de se projeter sur la lèvre supérieure de la scissure calcarine du cortex occipital alors que les axones inférieurs décrivent une boucle vers le lobe temporal (dite boucle de Meyer) avant de rejoindre la lèvre inférieure de la scissure calcarine.

Les RO subissent une torsion au cours de leur trajet de façon à « compenser » la rotation latérale existant au sein des NGL. Ainsi, les fibres provenant de la portion médiale du NGL (correspondant à l'hémichamp visuel supérieur) se regroupent dans la partie supérieure de la RO correspondante, et celles de la portion latérale (correspondant à l'hémichamp visuel inférieur) dans la partie inférieure (**Figure 11**).

La connaissance de la répartition des fibres nerveuses dans les différentes structures de la voie visuelle principale en fonction de leur provenance au niveau de la rétine permet de comprendre les atteintes du champ visuel selon le niveau lésionnel (**Figure 12**).

6. Le cortex visuel

Le cortex visuel est la dernière étape de la voie visuelle. Il permet d'interpréter les informations visuelles captées par la rétine et transmis par les différentes structures vues précédemment afin d'y apporter une cohérence. On différencie l'aire visuelle primaire et les aires visuelles secondaires.

a) L'aire visuelle primaire

Aussi appelée aire 17 de Brodmann ou aire striée (V1), elle est située sur les berges de la scissure calcarine avec laquelle elle s'enfonce dans le lobe occipital. Elle est constituée de 6 couches cellulaires numérotées de 1 à 6 dont une couche granulaire interne particulièrement développée subdivisée en 4 sous-couches :

- 4A.
- 4B : elle possède une strie visible à l'œil nu (d'où le nom d'aire striée) : la strie de Gennari.
- 4C α
- 4C β

La carte rétinotopique évoquée précédemment est respectée dans le cortex visuel (**Figure 9**) (**Figure 13**) et s'organise selon deux directions :

- Verticale : la lèvre supérieure du sillon calcarin correspond au CV inférieur et la lèvre inférieure au CV supérieur. Le méridien horizontal du CV se projette au fond du sillon.
- Postéro-antérieure : la partie postérieure du sillon correspond à l'aire maculaire alors et la partie antérieure à la rétine périphérique.

La représentation des aires rétinienne au sein du cortex n'est pas proportionnelle (**Figure 14**) notamment pour la zone maculaire qui est surreprésentée sur la carte rétinotopique : c'est le phénomène d'amplification

maculaire (22) en raison de la forte densité en cônes et cellules ganglionnaires de la macula.

Un principe important de l'organisation fonctionnelle du cortex visuel, est la répartition en colonne des neurones. Chaque colonne contient des neurones similaires fonctionnellement. Il existe des colonnes de dominance oculaire dans la couche 4C permettant de maintenir la ségrégation des informations provenant d'un même œil. On trouve aussi des colonnes de blobs correspondant à des zones de regroupement de cellules sensibles aux couleurs alors que les interblobs participent à l'orientation (23).

Concernant les différents canaux vus précédemment, ils se connectent sur des couches bien précises du cortex visuel :

- Le canal parvocellulaire se connecte à la couche $4C\beta$ et participe à la vision des formes et des couleurs (19).
- Le canal magnocellulaire se connecte aux couches 4B et $4C\alpha$ et participe à la perception des mouvements (19).
- Le canal koniocellulaire se connecte dans les blobs des couches 2 et 3 et participe à la vision des couleurs (19).

Des connexions vont ensuite se faire avec d'autres aires du cortex visuel : les aires parastriées et associatives.

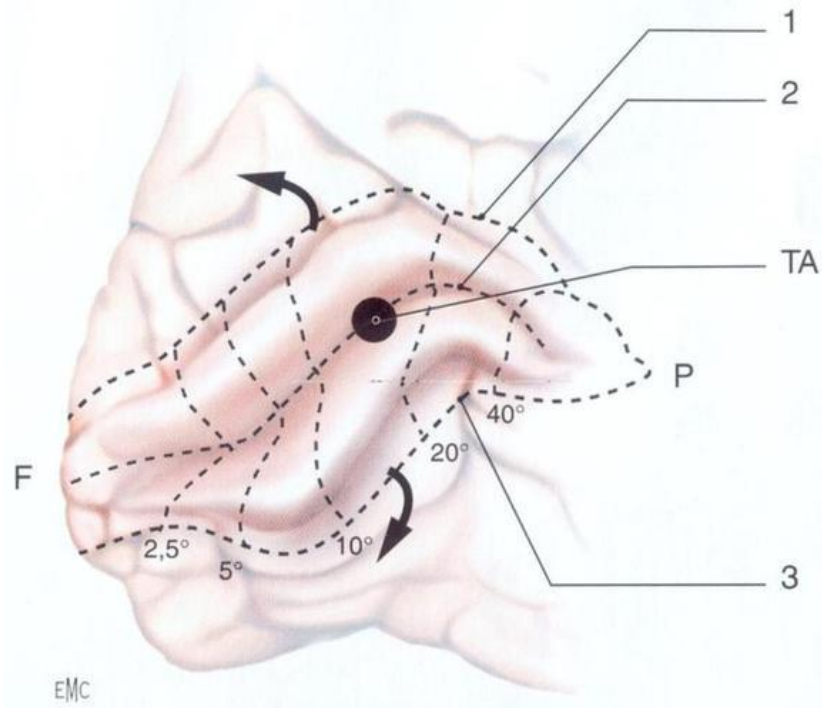


Figure 13 : Projection du champ visuel sur l'aire visuelle primaire après écartement des lèvres du sillon calcarin. 1 : projection du méridien vertical inférieur sur la lèvre supérieure. 2 : projection du méridien horizontal au fond du sillon. 3 : projection du méridien vertical supérieur sur la lèvre inférieure. F : fovéa. TA : Tâche aveugle. P : Périphérie rétinienne.

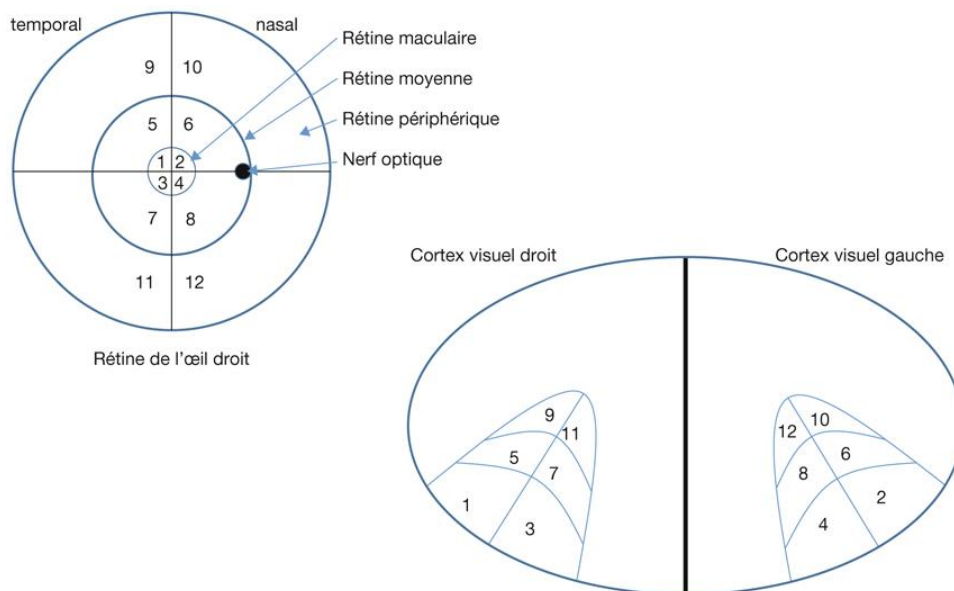


Figure 14 : Phénomène d'amplification maculaire où les zones rétinienne 1,2,3 et 4 sont proportionnellement plus petites que celles sur le cortex visuel

b) Les aires visuelles secondaires

Les aires visuelles secondaires s'organisent autour de V1 de façon à former des rubans concentriques (**Figure 15**).

L'aire parastriée V2 se divise en partie ventrale V2v et dorsale V2d et s'organise en 3 types de bandes :

- Bandes fines sensibles à la couleur ;
- Bandes épaisses sensibles au mouvement ;
- Bandes pâles sensibles à l'orientation et à la forme.

Après leur relais dans V1, les 3 voies principales font relais dans V2 :

- Les voies magnocellulaire et parvocellulaire rentrent en contact avec les bandes épaisses et pâles de V2 ;
- La voie koniocellulaire rentre en contact avec les bandes fines de V2.

D'autres connexions sont nécessaires à l'interprétation de l'information visuelle. Elles concernent les aires associatives V3, V4 et V5 et permettent l'intégration de la vision aux autres fonctions cognitives.

La couche 4B de V1 ainsi que des neurones provenant des bandes larges de V2 vont envoyer des signaux vers les aires V3 et V5 (aussi appelée aire médiale temporale MT) afin de participer à la perception du mouvement.

Ensuite, le canal parvocellulaire, via son relais dans V1, va envoyer des neurones directement ou indirectement (via les bandes fines de V2) vers l'aire V4 permettant la vision des couleurs.

Les aires V3 et V4 sont sensibles à la forme des objets mais en tenant compte de paramètres différents : le mouvement de l'objet pour V3 et la couleur pour V4.

Après cette interprétation de l'information visuelle par le cortex visuel, deux voies vont permettre une prise de conscience de cette information et la réponse cognitivo-motrice adaptée : **(Figure 16)**

- La voie ventrale (occipito-temporale) ou voie du « QUOI » relie l'aire V1 au cortex inféro-temporal en passant notamment par V4 permet l'identification des objets et de leurs attributs comme leur forme, couleur ou texture.
- La voie dorsale (occipito-pariétale) ou voie du « OU » relie l'aire V1 au cortex pariétal en passant notamment par V5 permet l'analyse du mouvement d'un objet, sa disposition dans l'espace et notre capacité à suivre visuellement un mouvement.

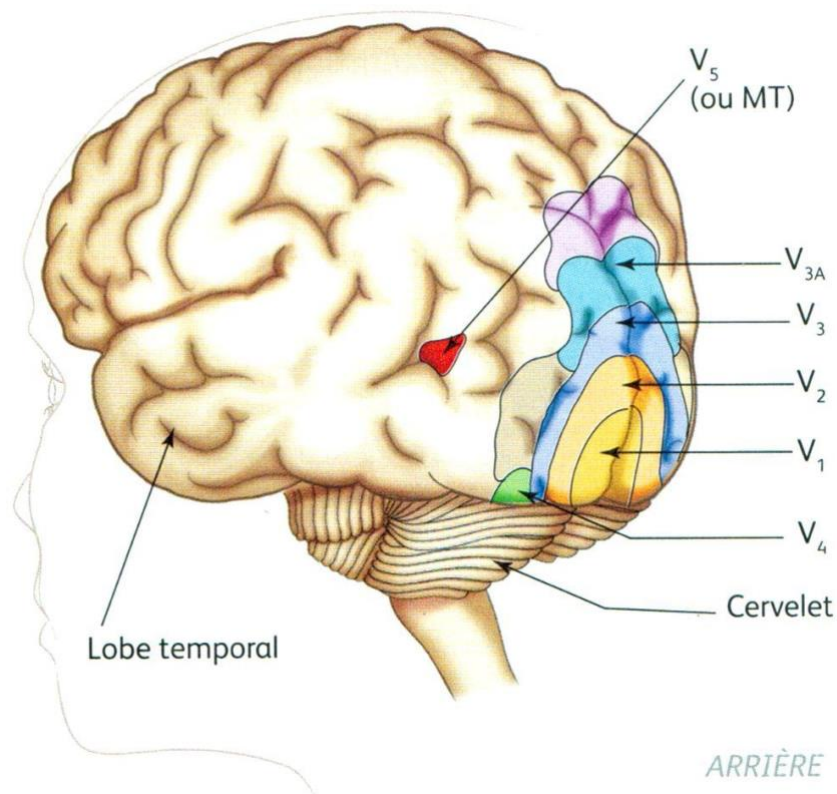


Figure 15 : Vue postérieure du cerveau avec l'organisation concentrique des voies visuelles occipitales striée (V1), parastriée (V2) et associatives (V3, V4 et V5)

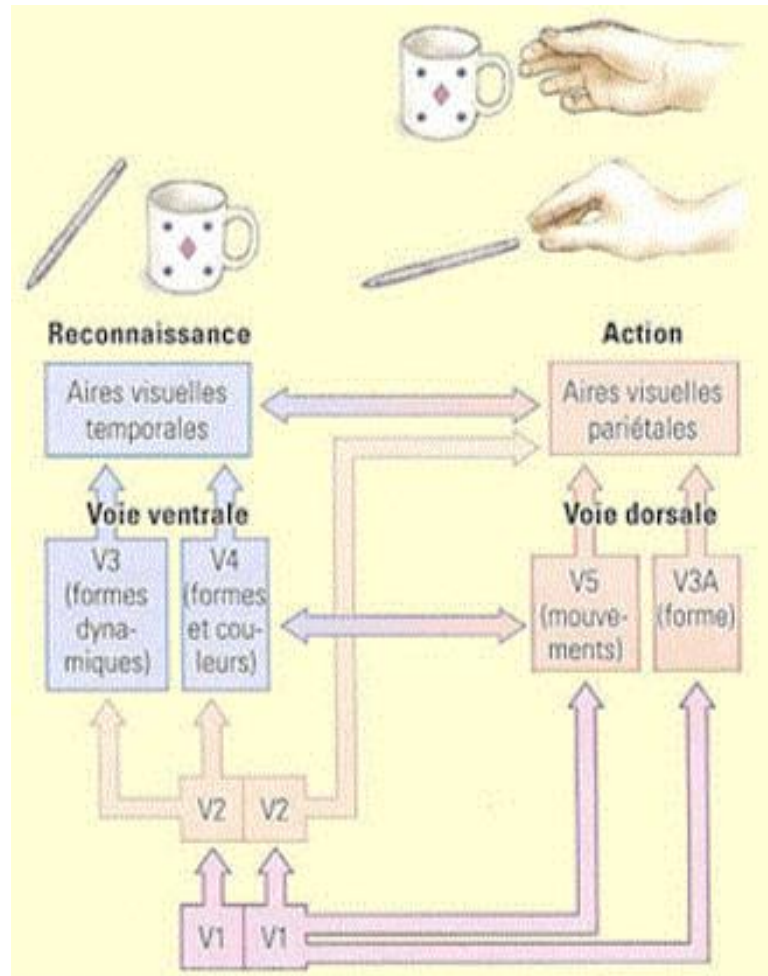


Figure 16 : Schématisation et fonction des voies ventrale et dorsale en direction du cortex temporal et pariétal.

II. Physiologie de l'humeur aqueuse

La pression qui règne au sein du globe oculaire est dépendante de l'équilibre entre sécrétion et résorption de l'humeur aqueuse. Cette dernière occupe, en effet, tout l'espace de la chambre antérieure et participe au pouvoir réfractif de l'œil.

A. Composition

L'humeur aqueuse (HA) diffère du plasma par l'existence d'une barrière hémato-aqueuse qui va notamment bloquer les molécules de grande taille. C'est un liquide acide, légèrement hypertonique et très riche en eau. Une différence notable par rapport au plasma réside en un excès d'acide ascorbique qui protège le segment

antérieur des rayons ultra-violets (24). L'humeur aqueuse participe également à la nutrition des différentes structures oculaires qu'elle entoure, notamment l'endothélium cornéen et le cristallin (25).

B. Sécrétion

Elle est sécrétée en arrière de l'iris par les procès ciliaires situés sur les corps ciliaires. Elle va ensuite longer le cristallin, contourner l'iris et traverser la pupille avant d'atteindre la chambre antérieure. Il existe des mécanismes de sécrétions passifs par diffusion et des mécanismes actifs consommant de l'énergie. Le débit est d'environ 2,5 à 3uL /min.

C. Élimination

Sa résorption s'effectue de deux façons : par voie trabéculaire et par voie uvéosclérale. La voie trabéculaire correspond au passage de l'HA à travers le trabéculum puis le canal de Schlemm avant de rejoindre la circulation générale. La voie uvéosclérale traduit le passage d'HA à travers le stroma irien et les espaces interstitiels du muscle ciliaire avant de rejoindre les espaces supra-choroïdiens. Toute atteinte de l'une des voies d'élimination va donc entraîner un déséquilibre en faveur de la production d'humeur aqueuse responsable d'une élévation de la PIO voire d'un glaucome (**Figure 20**).

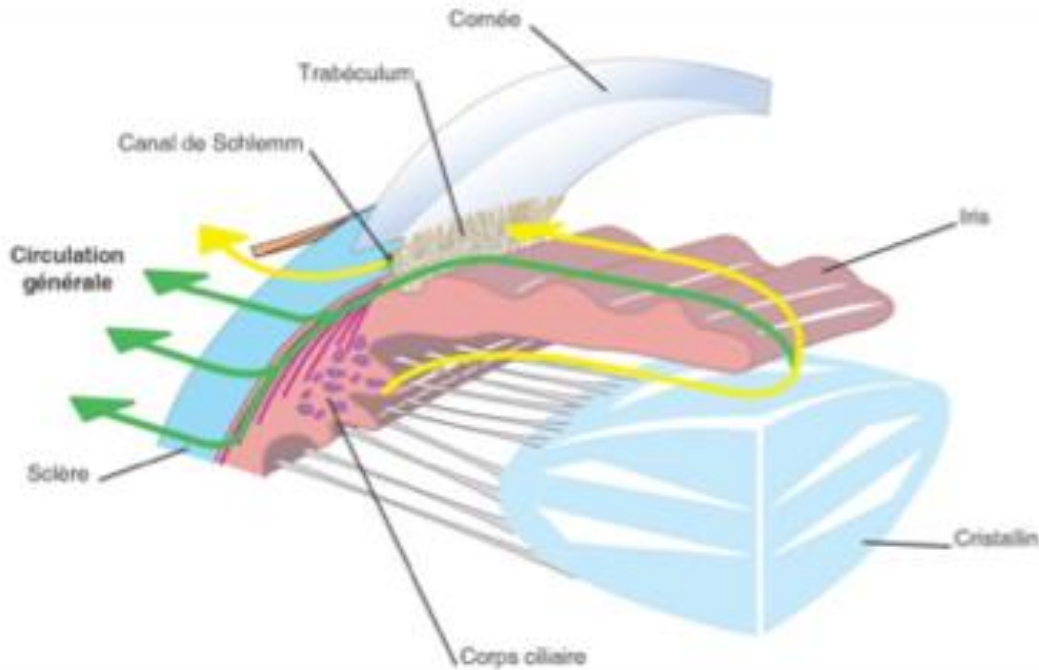


Figure 20 : Trajet de l'humeur aqueuse

III. Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO)

A. Définition

La définition du GPAO n'est pas universelle mais celle de l'European society of glaucoma (ESG)(26) correspond bien à la réalité, à savoir, une neuropathie optique chronique entraînant des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes en l'absence d'autres causes identifiables. Ces modifications sont associées à une perte progressive des cellules ganglionnaires CGR et du champ visuel.

On remarque que cette définition n'aborde pas la notion d'hypertonie oculaire. En effet, on sait aujourd'hui qu'une HTO n'est pas synonyme de glaucome (27) mais qu'elle représente un facteur de risque majeur.

B. Épidémiologie

Il s'agit d'une pathologie fréquente dont la prévalence est en constante augmentation.

En France, 800 000 patients sont traités pour un glaucome mais on estime à 400 000 le nombre de patients non diagnostiqués (28). Il s'agit, en effet, d'une pathologie qui peut rester longtemps asymptomatique et entraîner d'importants dommages avant d'être diagnostiquée. C'est pourquoi un dépistage régulier chez l'ophtalmologue, comprenant une mesure de la pression intraoculaire (PIO) ainsi que l'analyse du nerf optique au fond d'œil, est recommandée à partir de 40 ans.

C. Physiopathogénie

Les recherches sur le glaucome ont débouché sur une pathogénie très complexe et encore mal comprise. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle avec une atteinte extrinsèque dominée par l'hypertonie oculaire mais aussi des facteurs intrinsèques liés aux structures anatomiques elles-mêmes.

La compréhension de ces phénomènes est primordiale puisqu'elle représente la porte d'entrée vers les différentes options thérapeutiques.

La perte progressive des CGR évoquée dans la définition du GPAO se traduit par une apoptose cellulaire. Elle représente le stade final de la physiopathogénie du glaucome et une cascade d'évènements (**Figure 21**), y aboutissant, est aujourd'hui connue.

Les principaux facteurs déclencheurs de cette apoptose sont au nombre de quatre :

- Le stress oxydatif et l'ischémie du nerf optique ;
- L'excitotoxicité du glutamate ;
- La carence en facteurs neurotrophiques ;
- L'activation gliale ;

Le stress oxydatif est généré par l'hypertonie oculaire associée aux troubles de perfusion du nerf optique. Les agents oxydants provoquent une réaction

mitochondriale aboutissant à la synthèse de facteurs pro-apoptotiques notamment le cytochrome C.

L'excitotoxicité du glutamate s'explique par des variations importantes et récurrentes de celui-ci qui entraînent une activation des récepteurs NMDA. Ces derniers provoquent un afflux massif de calcium intra-cellulaire toxique.

L'hypertonie oculaire est aussi responsable d'une carence en facteurs neurotrophiques (NGF, BDNF, NT3-4-5) en entraînant une défaillance du transport axonal antérograde et rétrograde. Le déficit en neurotrophines va alors engendrer une rétraction des terminaisons synaptiques. Il existe également un déficit de neurotrophine d'origine gliale notamment le ciliary neurotrophic factor (CNTF) normalement impliqué dans la survie neuronale.

Enfin l'activation gliale participe à l'apoptose de CGR par l'astrocytose, la gliose Müllerienne et l'activation microgliale. Ces phénomènes aboutissent respectivement à un remodelage de la tête du nerf optique avec compression, à une dérégulation des fonctions protectrices physiologiques et à l'accumulation de débris cellulaires au sein de la rétine.

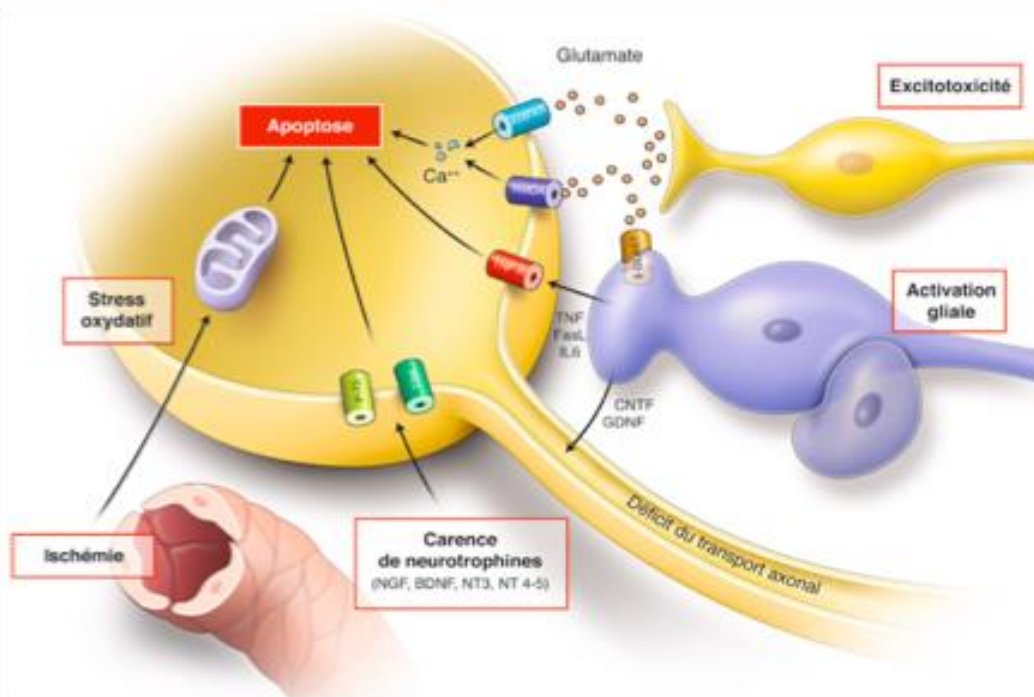


Figure 21 : Facteurs d'agression de la CGR au cours de la neuropathie glaucomateuse. Rapport SFO 2014, Glaucome primitif à angle ouvert, chapitre 8.

Ces facteurs aboutissent alors à une dysfonction neuronale avec des troubles de la connectivité synaptique débutant par la désorganisation des ramifications dendritiques des CGR. Cette désorganisation ne se limite pas à la rétine puisqu'une atrophie cellulaire est retrouvée au sein des corps genouillés latéraux de patients glaucomateux. Ceci conforte l'idée que le glaucome n'est pas une maladie limitée à l'œil (29).

Ensuite, un phénomène important de la physiopathogénie glaucomateuse est la dégénérescence axonale compartimentalisée non apoptotique sous l'effet d'un stress axonal. Les neurones sont, en effet, des cellules capables de restreindre une agression à l'une de ses parties comme sa synapse, ses dendrites ou encore son corps (30).

Le stress axonal serait la conséquence de deux mécanismes :

- *biomécanique* : une compression axonale au niveau de la lame criblée, elle-même déformée par l'hyperpression oculaire.

- *vasculaire* : une ischémie locale causée par la diminution de la pression de perfusion oculaire moyenne.

Ainsi, les contraintes mécaniques et biologiques subies déclencheraient une autodestruction axonale.

Cette compartimentalisation neuronale serait primordiale dans le glaucome car l'on comprend qu'une atteinte axonale peut survenir de manière indépendante et antérieure à celle de la fibre nerveuse rétinienne (30).

Les perspectives thérapeutiques engendrées par ce constat sont, à ce jour, non abouties (31) (32).

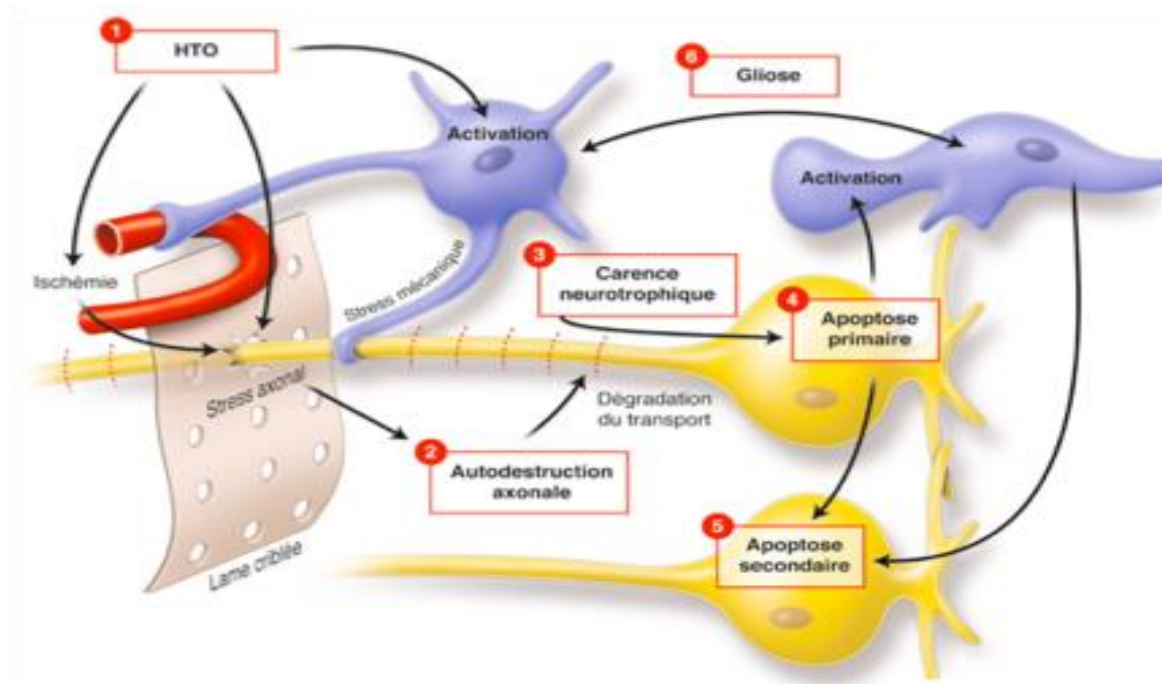


Figure 22 : Modélisation des grands mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dégénérescence glaucomateuse des CGR. Rapport société française d'ophtalmologie (SFO) 2014, Glaucome primitif à angle ouvert, chapitre 8 (33)

D. Facteurs de risque de GPAO

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs de risques d'apparition et d'évolution de la pathologie glaucomateuse.

Le premier d'entre eux concerne l'hypertonie oculaire. Une grande étude randomisée a montré qu'il y avait 2 fois plus d'apparition de glaucome, à 5 ans, chez des sujets hypertones sous traitement hypotonisant comparés à d'autres sujets hypertones non traités (34). Cette constatation s'est confirmée dans l'EMGTS (35) et le CNTGS (36).

Les autres facteurs de risque intrinsèques sont :

- L'âge (37)(38)(39)(40)(41) ;
- Un antécédent de GPAO chez un parent au premier degré avec 3 fois plus de risque de développer un glaucome. Ainsi, *Roger and al.* retrouvaient 10 fois plus de glaucome dans la fratrie d'un patient glaucomateux que dans la population générale (42) ;
- L'origine ethnique avec, là aussi, 3 fois plus de risque de GPAO chez les sujets mélanodermes (43)(44)(45) ;
- une myopie avec une probabilité de glaucome qui augmente avec le degré de myopie notamment pour les myopies supérieures à 3 dioptries (40)(46)(47)(48).

Ensuite, on retrouve des facteurs de risques environnementaux :

- Exposition aux pesticides (49)(50) ;

Notons que le glaucome partage ce facteur de risque avec des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, ce qui suggère un lien entre ces deux pathologies (51).

-
- La consommation de tabac multiplie le risque par quatre de développer un glaucome mais uniquement chez les gros fumeurs (> 40 Paquets-année) (50).

Enfin, notons qu'un facteur protecteur semble exister : la consommation d'acide gras polyinsaturés de type oméga 3. Une étude cas-témoins a, en effet, retrouvé une consommation plus faible de poissons gras ainsi que de noix dans le groupe glaucomateux (50).

Certains facteurs de risques sont controversés :

- L'hypertension artérielle (HTA) : des études ont retrouvé une corrélation linéaire entre pression artérielle et pression intra-oculaire (52)(47) mais certains affirment que ces résultats sont le fait d'une association entre âge et HTA (40).
- Le diabète : il ne représente pas un facteur de risque à part entière mais plutôt un effet médié par une susceptibilité génétique. La vulnérabilité ou la susceptibilité génétique signifie qu'un facteur génétique va interagir avec d'autres facteurs pour favoriser l'expression d'un trouble, modifier l'expression d'une maladie, mais non l'expliquer totalement ou la provoquer (54)(55)(56).

E. Aspects cliniques

1. La PIO

Comme nous l'avons vu précédemment, l'HTO est un des principaux facteurs de risque de GPAO mais ce n'est pas un facteur obligatoire puisqu'il existe des glaucomes à pression normale. L'hypertonie oculaire est définie comme une PIO mesurée au tonomètre de Goldmann (**Photographie 1**) dans une population générale plus ou moins deux déviations standard (15,8 +/-5,14mmHg) soit une PIO supérieure à 21 mmHg. A noter qu'elle doit toujours être interprétée avec l'épaisseur

cornéenne. C'est un facteur important car accessible au traitement et donc sur lequel nous pouvons le plus facilement agir sur l'évolution de la maladie.



Photographie 1 : Mesure de la PIO par un tonomètre à aplanation. (Cliché STIEVENARD A, service d'ophtalmologie du Pr. Rouland, CHU Lille)

2. L'acuité visuelle

Sa diminution est généralement tardive dans le glaucome car l'atteinte fonctionnelle débute par le champ visuel périphérique (57). Ce n'est donc pas un bon marqueur pour suivre l'évolution de la maladie.

3. L'Angle-irido-cornéen (AIC)

Il s'agit d'un élément primordial de l'examen clinique du patient glaucomateux, il entre dans la définition du GPAO. L'étude de l'AIC lors d'une gonioscopie met en évidence un angle ouvert montrant tous les éléments le constituant à savoir d'avant en arrière : l'anneau de Schwalbe, le trabéculum, l'éperon scléral et la bande ciliaire. Le degré de fermeture de l'angle se grade, entre autres, par la classification de Schaffer (**Figure 23**).

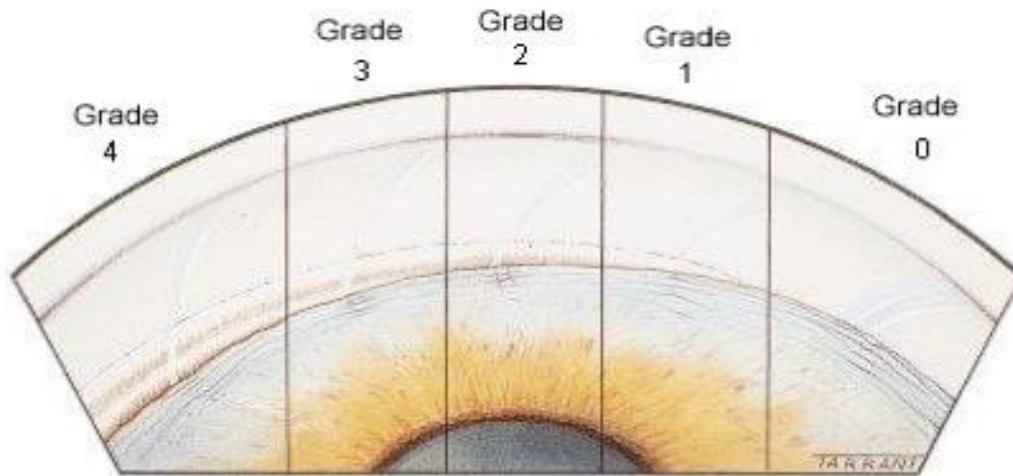


Figure 23 : Classification de Schaffer

4. La papille glaucomateuse

L'examen biomicroscopique de la papille lors du fond d'œil nous apporte beaucoup d'informations sur le diagnostic et sur l'évolution d'un glaucome.

La perte des fibres nerveuses va, en effet, se traduire par une excavation progressive de la TNO qui commence généralement par le méridien vertical (**Figure 24**). Elle s'exprime par le rapport du diamètre du NO par la taille de l'excavation (valeur allant de 0 à 1, 1 étant une excavation totale).

D'autres signes sont à rechercher à savoir : une atrophie péri-papillaire (zone alpha, zone beta), une encoche de de l'anneau neuro-rétinien (ANR), une hémorragie péri-papillaire grandement corrélée à une pathologie évolutive, une déformation en baïonnette des vaisseaux sortant de la TNO ainsi qu'une exclusion d'un vaisseau circumlinéaire.

Il faut, cependant, se méfier des papilles de grandes tailles qui peuvent présenter de grandes excavations physiologiques.

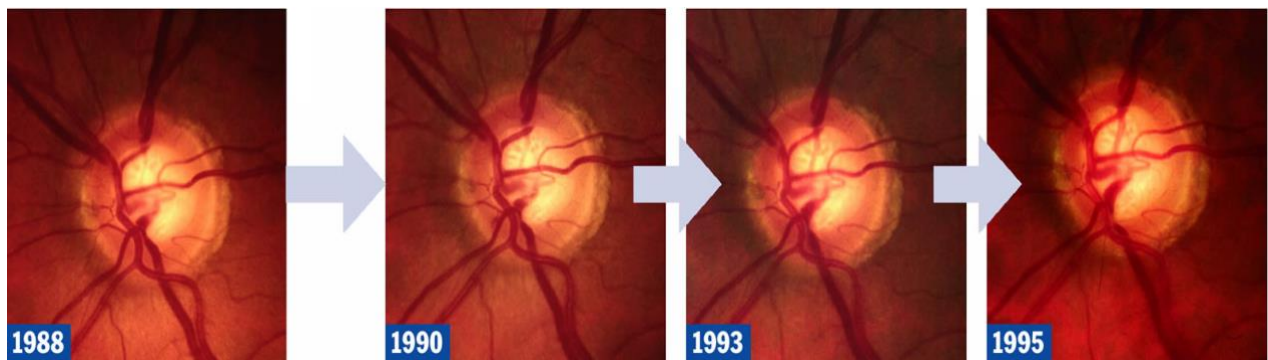


Figure 24 : Photographies chronologiques sur 7 ans d'un nerf optique montrant une aggravation de l'excavation chez un patient glaucomateux notamment en supero-nasal. (Garway-Heath)

F. Examens complémentaires

1. La tomographie par cohérence optique (OCT)

L'examen demande une légère coopération du patient mais se réalise rapidement dans un cabinet équipé.

Les 2 principaux paramètres corrélés à l'évolution de la pathologie glaucomateuse étudiés sont :

- L'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires (Retinal nerve fiber layer = RNFL) ;
- L'épaisseur du complexe maculaire cellulaire ganglionnaire.

Ces 2 paramètres vont progressivement diminuer dans le GPAO et leur taux sera corrélé à la gravité de la maladie (**Figure 25**).

Un avantage non négligeable de l'OCT est la possibilité d'un diagnostic précoce avant même l'apparition d'un déficit fonctionnel au champ visuel (glaucome pré-périmétrique).

En revanche, de nombreux pièges existent et il ne faut pas se fier qu'au résultat de l'OCT pour initier ou adapter un traitement hypotonisant.

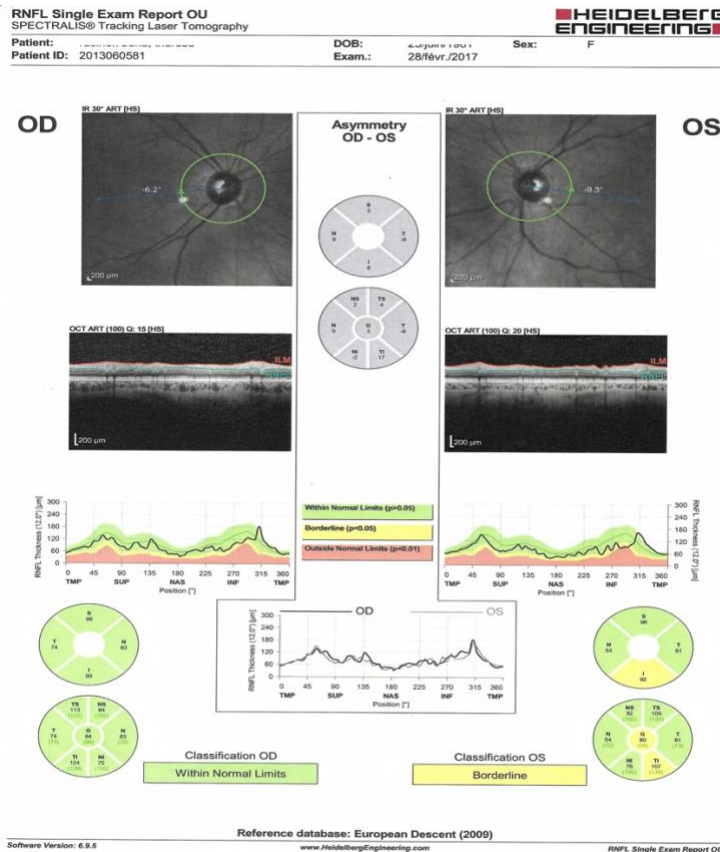


Figure 25 : Exemple d'OCT RNFL montrant une perte de fibres nerveuses sur la partie inférieure de la papille de l'œil gauche chez un patient glaucomateux (service d'Ophthalmologie du CHU de Lille, Pr Rouland).

2. Le champ visuel (CV)

Les deux grands types de champs visuels statiques utilisés dans le glaucome sont l'Humphrey et l'Octopus. A Lille, nous n'utilisons que l'Humphrey.

L'examen de référence, de première intention, dans le diagnostic de glaucome est la périmétrie automatisée statique (PAS) blanc-blanc.

Cet examen consiste à projeter un spot lumineux blanc d'une certaine intensité sur un fond blanc. La sensibilité lumineuse différentielle permettant au patient de distinguer chaque stimulus est ainsi mesurée et présentée en décibels (dB) sur le relevé périmétrique.

La stratégie la plus utilisée dans le glaucome combinant fiabilité, précision et rapidité du test se nomme SITA (Swedish interactif threshold algorithm) pour l'Humphrey.

Plusieurs tests sont disponibles pour l'étude précise des 30, 24 ou 10° centraux du champ visuel de chaque œil. Les examens 30-2 et 24-2 testent respectivement 76 et 54 points espacés de 6° chacun, par pas de 2 dB. L'examen des 10° centraux teste 68 points espacés de 2° chacun, par pas de 2 dB. L'espacement des points est une notion importante à comprendre car elle aborde une des limites à l'interprétation d'un champ visuel. En effet, si l'on prend l'exemple d'un champ visuel 30-2 où l'espacement est de 6°, il est possible de passer à côté d'un scotome de 4 ou 5°.

L'American academy of ophthalmology (AAO) a proposé des critères permettant de définir un champ visuel anormal :

Critères minimaux (au moins un des éléments suivants)
Au moins deux points adjacents ayant un déficit > 5 dB chacun
Au moins un point ayant un déficit > 10 dB
Différence > 5 dB entre les régions nasales supérieures et inférieures pour au moins deux points
Critères modérés
Au moins trois points adjacents ayant un déficit > 5 dB chacun
Au moins deux points ayant un déficit > 10 dB
Différence > 10 dB entre les régions nasales supérieures et inférieures pour au moins deux points
<i>À l'exclusion des points juxtant la tache aveugle et la ligne supérieure et inférieure du champ</i>
Critères stricts
Au moins quatre points adjacents ayant un déficit > 5 dB chacun
Au moins trois points ayant un déficit > 10 dB
Différence > 10 dB entre les régions nasales supérieures et inférieures pour au moins trois points
<i>À l'exclusion des points juxtant la tache aveugle et la ligne supérieure et inférieure du champ</i>

Avant toute interprétation, il faut s'assurer de la bonne réalisation du test en vérifiant l'identité du patient ainsi que les indices de fiabilité comme le pourcentage de faux positifs, de faux négatifs et les pertes de fixation.

Ensuite, plusieurs indices globaux aident à l'interprétation d'un champ visuel :

- La déviation moyenne (= Mean deviation = MD) : correspond à la différence entre la sensibilité rétinienne normale pour l'âge et la sensibilité rétinienne du patient.
- Le Pattern Standart Deviation (= PSD) : correspond à la différence de sensibilité rétinienne entre les points comparée aux valeurs moyennes du patient lui-même. Il est intéressant pour les déficits localisés.
- Le glaucoma hemifield test (= GHT) : compare la sensibilité de 5 groupes de points de l'hémichamp supérieur à celle de leurs homologues en « miroir » de l'hémichamp inférieur ; permet de détecter des anomalies discrètes.
- L'index d'évaluation de la fonction visuelle (= VFI) : il est lié à la déviation totale mais l'on pondère les points testés avec la densité des cellules ganglionnaires. Un scotome central entrainera donc une chute plus importante du VFI qu'un scotome périphérique.

Enfin, l'évolution d'un glaucome est étudiée par deux types d'analyses :

- L'analyse de tendance : détecte une éventuelle progression.
- L'analyse d'évènement : détermine le taux de progression. Intéressant pour identifier les progresseurs lents ou rapides.

Les différents types d'atteintes typiques de glaucome sont :

- Le ressaut nasal ;
- Le scotome arciforme de Bjerrum ;
- Le scotome paracentral ;
- Le déficit diffus ;
- Une vision tubulaire à un stade avancé.

La périmétrie cinétique a peu d'intérêt dans le glaucome en dehors de formes très évoluées où la périmétrie statique est dépassée.

G. Thérapeutique

Concernant le GPAO, le traitement consiste en une diminution et un contrôle de la PIO. Plusieurs grandes études ont, en effet, démontré l'efficacité d'une baisse pressionnelle quant à l'apparition et l'évolution d'un GPAO.

Nous disposons actuellement de plusieurs molécules hypotonisantes topiques, de lasers ainsi que des méthodes chirurgicales en cas d'échec du traitement médical ou de glaucome avancé.

1. Prise en charge médicale

- Les hypotonisants topiques

Étant au centre de notre étude, nous les développerons plus particulièrement. Leur utilisation a pris tout son sens depuis la publication de l'étude OHTS qui a évalué la tolérance et l'efficacité des hypotonisants topiques en prévention du GPAO chez les patients présentant une HTO. Le bilan à 5 ans retrouvait alors une diminution de 50% des glaucomes chez les patients traités (58)(59)(60)(61)(62)(63).

La PIO cible dans cette étude était une baisse d'au moins 20% de la PIO de base.

Une autre étude importante est l'Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) qui a évalué les effets de la diminution de la PIO sur la progression d'un glaucome débutant. Les résultats ont montré qu'une baisse de 25% de la PIO initiale réduisait le risque de progression du glaucome de 50% (35).

Les molécules à notre disposition vont donc agir sur la PIO en diminuant la production ou en augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse. Leur posologie varie d'une à 3 gouttes par jour.

Diminution de la production d'humeur aqueuse assurée par :

- Les **bétabloquants** : il existe de nombreux récepteurs adrénérgiques sur l'épithélium ciliaire. Leur blocage va entraîner une baisse de l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase de la membrane plasmique des cellules de l'épithélium ciliaire empêchant l'appel osmotique d'humeur aqueuse dans la chambre postérieure.

Molécules et noms commerciaux : Timolol (Timoptol®), Geltim®), Cartéolol (Cartéol®), Betaxolol (Betoptic®), Betagan (Betagan®).

Durée de l'efficacité : 12 à 24h (64)(65).

- Les **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** : l'anhydrase carbonique est une enzyme à l'origine d'une réaction permettant la création du bicarbonate à partir du CO_2 . Cet apport de bicarbonate maintient un pH adéquat de l'humeur aqueuse permettant un transport actif de sodium. Le blocage de cette enzyme va donc diminuer l'appel osmotique d'humeur aqueuse vers la chambre postérieure (66)(65).

Molécules et noms commerciaux : Dorzolamide (Trusopt®), Brinzolamide (Azopt®)

Durée de l'efficacité : environ 8h (65)

- Les **alpha-2-agonistes** : la stimulation des récepteurs alpha2 inhibe l'adénylate cyclase et empêche l'activation de la protéine kinase A. S'en suivra une inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase de l'épithélium ciliaire pour ensuite diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse (67).

Molécules et noms commerciaux : Brimonidine (Alphagan®), Apraclonidine (Iopidine®)

Durée de l'efficacité : environ 8h avec une demi-vie de 2h dans l'humeur aqueuse.

Augmentation de l'évacuation de l'humeur aqueuse :

- Les **prostaglandines** : la synthèse locale de métallo-protéinases entraînera une collagénolyse sur la matrice extracellulaire des corps ciliaires et du trabéculum. L'espace créé engendrera alors une augmentation de l'écoulement trabéculaire et une baisse de la PIO.(68)

Molécules et noms commerciaux : Latanoprost (Xalatan®), Travoprost (Travatan®), Bimatoprost (Lumigan®) mais prostamide et non prostaglandine.

Durée de l'efficacité : environ 24h (65).

- Les **parasympathicomimétiques** : ils se fixent sur les récepteurs muscariniques post-ganglionnaires et entraîne la contraction du muscle ciliaire. Ce dernier étant inséré sur l'éperon scléral, sa contraction provoquera un élargissement du trabéculum cornéo-scléral et une augmentation de la filtration d'humeur aqueuse. Ils sont, aujourd'hui, très rarement utilisés au long cours en raison d'effets secondaires difficilement tolérés comme une inflammation oculaire chronique ou une myopie induite.

Molécules et noms commerciaux : Pilocarpine®

Durée de l'efficacité : environ 8h (69).

Ces différentes molécules peuvent être regroupées par deux dans un même collyre pour favoriser l'observance.

- La prise en charge physique par laser

Plusieurs techniques utilisant un laser sont disponibles mais dans le cadre d'un GPAO, c'est la trabéculoplastie qui nous intéresse. Le but est d'utiliser l'énergie du laser pour créer de l'espace au sein du tissu trabéculaire notamment par une rétraction des fibres de collagène.

Son utilisation nécessite d'avoir accès biomicroscopiquement au trabéculum, ce qui est, par définition, le cas dans le GPAO.

Le premier laser utilisé dans ce but était le laser Argon mais aujourd'hui la tendance est au laser Yag qui endommage beaucoup moins les structures trabéculaires pour la même efficacité.

On espère une baisse pressionnelle de 20 à 30% de la PIO de base (70)(71)(72).

2. Prise en charge chirurgicale

Dans certains glaucomes réfractaires ou chez un sujet jeune ayant un fort potentiel évolutif, une chirurgie filtrante peut être proposée.

- Chirurgies classiques

Les deux techniques les plus utilisées sont la trabéculectomie et la sclérectomie non perforante.

La première technique consiste en la réalisation d'une sclérokératectomie comprenant le trabéculum afin de créer un flux d'humeur aqueuse de la chambre antérieure vers la voie sous-conjonctivale (73).

La seconde technique permet aussi d'établir ce flux d'humeur aqueuse mais en conservant une partie du trabéculum intact. Elle permet théoriquement de réduire le risque d'hypotonie majeure post-opératoire (74) (75).

- Chirurgies mini-invasives

Les techniques chirurgicales vues précédemment souffrent malheureusement d'un taux de succès très variable avoisinant les 50 à 70% suivant les études (76).

Ces constatations ont poussé au développement de nouvelles techniques chirurgicales : les MIGS ou Minimally Invasive Glaucoma Surgery (**Figure 26**). Elles consistent à placer un micro-drain ou un stent à différents endroits stratégiques du

globe oculaire pour faciliter l'évacuation de l'humeur aqueuse par voie trabéculaire, supra-choroïdienne ou sous-conjonctivale. Certaines ont cependant déjà été abandonnées en raison d'une toxicité locale.

Beaucoup d'études s'y intéressent actuellement mais les chirurgies dites « classiques » gardent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique du patient glaucomateux.

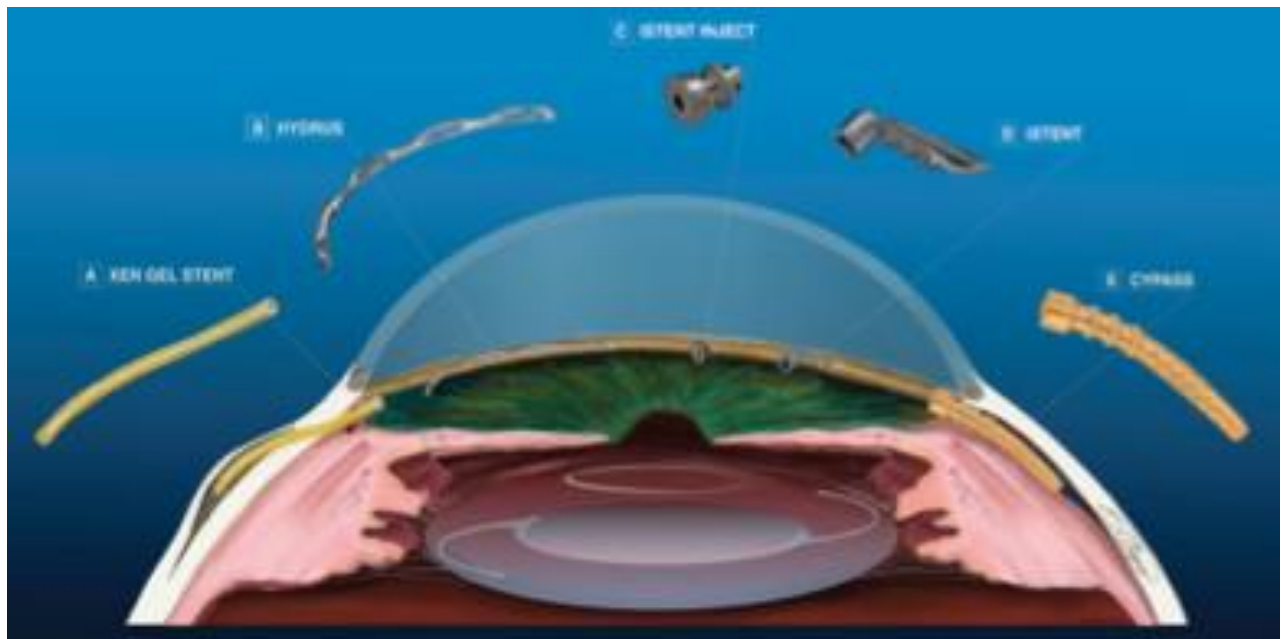


Figure 26 : Aspects et localisation de certains MIGS dans le globe oculaire

H. Structures anatomiques touchées dans le GPAO

Comme nous l'avons vu précédemment, le GPAO est marqué par une atteinte des fibres nerveuses rétiniennes. Mais l'exploration des structures cérébrales, par imagerie, a permis de mettre en évidence une atteinte extra-oculaire du GPAO.

Gupta et al. (77) ont, par exemple, retrouvé une atrophie des noyaux géniculés latéraux chez des glaucomateux comparée à une population appariée en âge.

On retrouve aussi une atrophie du V1 et du V2 corrélée à la sévérité du glaucome (78). Nous verrons que ces régions ont leur importance dans le crowding.

Aucune structure anatomique des voies visuelles ne semble épargnée de l'œil jusqu'aux aires associatives (79).

Ces constatations laissent à penser que le glaucome est soit une pathologie oculaire à tropisme neurologique ou neurologique à tropisme oculaire.

I. Retentissement du GPAO sur les fonctions cognitives

Ces différentes atteintes anatomiques vont avoir des conséquences fonctionnelles notamment sur les fonctions cognitives complexes et autres tâches de la vie quotidienne. En raison de l'atteinte précoce du champ visuel périphérique dans le GPAO, de nombreuses études se sont logiquement intéressées aux tâches visuelles qui en sont dépendantes. Haymes et al se sont penchés sur la conduite automobile du patient glaucomateux et ont retrouvé un taux d'accident 6 fois supérieur à celui d'un groupe contrôle (80). La marche est aussi affectée par le GPAO avec une vitesse de marche réduite proportionnellement au déficit du champ visuel du plus mauvais œil (81).

Par ailleurs, Hood et al (82) ont montré qu'une atteinte maculaire (atteinte visuelle centrale) peut-être présente précocement dans le GPAO. Plusieurs travaux ont donc évalué la vision centrale du patient glaucomateux en démontrant des difficultés dans la perception des formes, des mouvements et des objets (83)(84), pour la lecture (85) ou encore pour la reconnaissance faciale. Les travaux de Glen et al (5) ont, en effet, montré des difficultés de mémorisation de différents visages (Cambridge face memory test) pour des patients à un stade de GPAO avancé, comprenant des scotomes des 10° centraux, comparé à des sujets sains appariés selon l'âge. Les mécanismes sous-jacents à cette difficulté de reconnaissance des visages ne sont pas encore élucidés mais l'atteinte de la vision centrale semble avoir son importance comme l'ont suggéré Glen et al (86). Ces derniers ont mis en

évidence une majoration des saccades oculaires comme facteur d'amélioration de la reconnaissance faciale des patients glaucomateux présentant des scotomes centraux. En revanche, il n'existait pas d'interaction significative entre les saccades oculaires et la reconnaissance des visages pour les patients ne présentant pas de déficit au centre. De plus, comme nous l'avions évoqué précédemment, Schaffer et al (7) ont mis en évidence la nécessité d'une distance plus courte pour identifier le genre et l'expression d'un visage chez des patients souffrant de GPAO de différentes sévérités. Les auteurs ont alors suggéré une sensibilité supérieure au crowding central pour les patients souffrant de GPAO. En effet, une taille de visage plus grande chez les patients signifie un écartement des caractéristiques faciales plus important, donc moins d'encombrement. C'est dans ce contexte que nous avons décidé d'évaluer la sensibilité au crowding central chez le patient glaucomateux en manipulant la taille angulaire des images et en comparant la performance pour une situation de crowding (la bouche dans le contexte d'un visage) versus une situation sans crowding (la bouche isolée sur un fond uniforme).

IV. Le brouillage par groupement ou crowding

A. Définition

Le crowding est un phénomène visuel correspondant à la difficulté à identifier un objet lorsqu'il est présenté au milieu d'autres objets (appelés *flankers* en anglais), comparé à son identification isolément.

Ce brouillage de l'objet cible va diminuer si l'on augmente la distance entre lui et l'objet qui l'entoure jusqu'à ce qu'à ce qu'il soit facilement perceptible. Cette distance nécessaire, entre la cible et les flankers, pour identifier la cible est appelée « distance d'espacement critique » (DEC).

On l'associe souvent au phénomène de « masquage latéral » pour lequel un stimulus atténue partiellement ou complètement le signal d'un autre stimulus. Ces deux entités sont très proches mais Parkes et al (87) s'accordent à dire qu'elles sont bien différentes. Il y aurait en effet, une perte d'information visuelle dans le masquage latéral alors que le crowding serait marqué par une combinaison brouillée de plusieurs informations visuelles.

B. Exemples pratiques

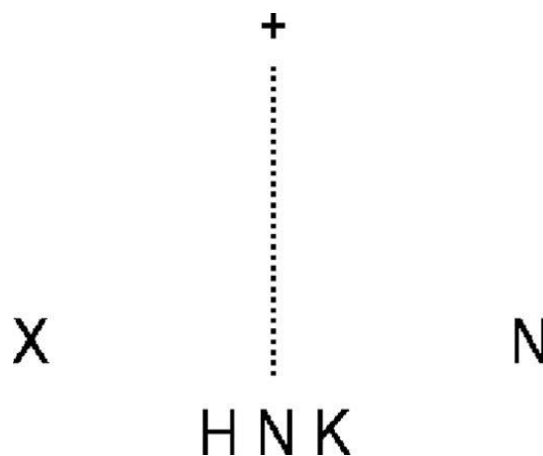


Figure 17 : Tout en fixant le signe « + », essayez d'identifier les 2 lettres latérales. C'est assez facile. En revanche, faites la même chose en essayant d'identifier la lettre située entre le H et le K. C'est beaucoup plus compliqué. Le N correspond donc à notre cible alors que le H et le K agissent comme des « brouilleurs » ou flankers du fait de leur proximité avec la cible.



Figure 18 : Effet du crowding en fonction de l'excentricité. Lorsque l'on fixe le trait rouge, il est facile d'identifier la lettre « r » isolée à gauche. Essayez d'identifier la lettre du milieu à droite. C'est plus difficile. Maintenant fixez la croix verte et réessayez. C'est plus facile.



Figure 19 : Effet du crowding dans une scène de la vie quotidienne : en gardant la fixation sur le point rouge, essayez d'identifier la clef située à gauche, c'est assez facile. En revanche, répéter cette tâche pour la clef de droite située au milieu d'autres objets, c'est impossible.

C. Structures anatomiques impliquées

Plusieurs travaux ont montré que le crowding n'était pas un phénomène d'origine oculaire mais plutôt corticale. Flom et al (88) ont, en effet, testé le crowding en condition binoculaire où la cible était présentée sur un œil et les éléments « brouilleurs » sur l'autre œil. La sensibilité au crowding était alors aussi forte qu'en présentant la cible et les éléments brouilleurs sur le même œil. Ceci démontre une origine extra-oculaire du crowding et notamment au niveau du cortex visuel, lieu d'intégration de l'information visuelle comme nous l'avons vu précédemment.

En revanche, la localisation exacte du crowding a longtemps été débattue avec des auteurs suggérant une atteinte précoce de l'aire V1 (89) et d'autres une localisation au niveau des aires intégratives au-delà de V1 (90)(91).

Toutefois, l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a permis une étude plus précise des zones activées lors du crowding. Cette technique d'imagerie se base sur des variations hémodynamiques des zones cérébrales stimulées. Ainsi, *Millin et al.* (92) ont démontré que le crowding avait pour origine l'aire V1.

De plus, *Liu et al.* (93) ont récemment conclu à une implication de l'aire V1 dans le crowding grâce à l'utilisation de la stimulation magnétique transcranienne (SMT). L'expérience consistait à stimuler spécifiquement l'aire V1 avec des intensités croissantes dans des conditions de crowding important ou faible. En condition de fort crowding, ce dernier augmentait pour des stimulations cérébrales importantes alors que l'on retrouvait l'effet inverse en condition de faible crowding.

D. Facteurs influençant le crowding

1. L'excentricité

L'excentricité est un élément important dans le crowding. Les travaux de Bouma en 1970 ont montré que le crowding était proportionnel à l'excentricité. Pour qu'une lettre soit reconnue isolément, Bouma a montré que, pour une excentricité d'angle A (en °), il existe du crowding dans un angle de $0,5 \times A$ (en °) autour de cette lettre (94).

En revanche, contrairement à ce que plusieurs travaux ont affirmé, le crowding existe dans la région fovéolaire. C'est ce que l'on retrouve, par exemple dans l'amblyopie strabique (95) en raison d'une diminution de la sensibilité rétinienne maculaire. Plus récemment, l'utilisation de l'optique adaptative par *Coates et al.* a permis de le démontrer (96).

2. Le contraste

La DEC en fonction du contraste a été étudié par *Coates et al.* (97). Ils ont montré que cette distance augmentait lorsque l'on diminuait le contraste. Par exemple, pour un contraste diminué de 2,5%, la DEC était de 1,9 largeurs de barre alors qu'elle passait à 4,4 largeurs de barre pour un contraste diminué de 99%. Autrement dit, le crowding s'intensifie lorsque l'on diminue le contraste du stimulus.

3. La durée du stimulus

Plus la durée du stimulus augmente et plus le crowding est faible (98).

4. L'entraînement

He et al. (99) ont entraîné des groupes de sujets sains en leur présentant des lettres isolées ou associées à des flankers 1h/jour pendant plusieurs jours. Le sujet devait alors identifier une lettre cible. Lorsque les groupes de sujets entraînés ont réalisé le véritable test (avec des lettres différentes), ils étaient moins sensibles au crowding que les sujets non entraînés.

5. La luminance

Pluhacek et al. ont montré que le crowding était plus fort en condition photopique (100).

V. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude était d'évaluer la sensibilité au crowding central chez des patients glaucomateux comparés à des sujets sains appariés en âge.

L'objectif secondaire étaient de mettre en évidence des facteurs de risque de crowding en comparant les glaucomateux entre eux.

L'étude ci-dessous a été publiée dans *Journal of Glaucoma*.

POPULATION ET METHODE

I. **Population**

A. **Participants**

Deux groupes de participants ont été constitués :

- Patients porteurs de GPAO
- Témoins appariés sur l'âge

Les patients ont été recruté au sein du service d'ophtalmologie de l'hôpital Claude Huriez du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Les témoins étaient constitués de volontaires.

Les critères de non-inclusion étaient l'existence d'une pathologie ophtalmologique en dehors du glaucome notamment l'existence d'une cataracte ainsi qu'un antécédent de pathologie psychiatrique ou neurologique susceptible d'altérer la compréhension du test. Les témoins ne devaient pas avoir d'antécédent familial ou personnel de glaucome pour être inclus.

Tous les patients et les témoins âgés de plus de 65 ans ont répondu au Mini Mental State Examination (MMSE) afin d'éliminer des troubles cognitifs ou mnésiques. Les participants dont le score MMSE était inférieur à 25/30 étaient exclus de l'étude.

Pour tous les groupes, une acuité visuelle binoculaire inférieure à 8/10 ou l'utilisation de traitement altérant l'attention comme les benzodiazépines étaient des critères d'exclusion.

Nous avons donc inclus 17 patients porteurs d'un GPAO âgés de 24 à 72 ans (moyenne : 58,3 +/- 10) (**Tableau 3**) et 17 témoins appariés selon l'âge âgés de 28 à 73 ans (moyenne : 57,9 +/- 10) (**Tableau 4**).

Nous avons recueilli l'acuité visuelle binoculaire par l'échelle de Monoyer et la sensibilité au contraste binoculaire par le test de Pelli-Robson pour tous les groupes. Chez les patients, nous avons aussi reporté la déviation moyenne (MD) recueillis par l'étude bilatérale d'un champ visuel de type Humphrey 10-2 (**Annexe**), l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétinienne (RNFL) ainsi que celle du complexe ganglionnaire (GCC) par l'OCT.

Les patients et les témoins n'étaient pas différents concernant l'âge ($F(1, 32) = 0.008$, $p = 0.928$), l'acuité visuelle ($F(1, 32) = 0.314$, $p = 0.579$) et la sensibilité au contraste ($F(1, 32) = 1.36$, $p = 0.251$).

Patients	Age	Sexe	Contraste	Acuité visuelle	MD OG	RNFL OG	GCC OG	MD OD	RNFL OD	GCC OG
P1	58	F	1,95	0	-5,3	72	71	-10,88	69	74
P2	49	M	1,8	0	-12,88	57	55	-6,17	53	54
P3	64	F	1,5	0	-17,96	57	52	-6,19	71	58
P4	53	M	1,35	0,1	-17,71	49	49	-26,33	56	52
P5	67	F	1,95	0	-17,95	64	59	-10,30	58	64
P6	58	M	1,8	0	-6,33	59	67	-10,15	62	64
P7	59	F	1,95	0	-7,34	81	61	-12,22	82	58
P8	66	F	1,8	0	-19,23	55	54	-10,46	58	55
P9	70	F	1,65	0,1	-7,1	76	73	-7,04	78	74
P10	68	F	1,8	0	-20,86	49	43	-8,55	51	43
P11	40	M	1,8	0	-0,86	60	64	-0,08	73	74
P12	59	M	1,8	0	-18,36	46	50	-23,24	54	47
P13	59	F	1,65	0	-2,01	78	67	-1,71	81	68
P14	24	M	1,95	0	-1,16	75	73	-1,31	81	72
P15	56	M	1,8	0	-13,25	44	53	-11,95	49	54
P16	69	F	1,8	0	-2,03	87	74	-3,47	69	67
P17	72	F	1,65	0	-22,46	46	51	-2,76	75	64

Tableau 3 : Caractéristiques des patients (P1-P17) OG = œil gauche. OD = œil droit. MD = mean deviation. RNFL = retinal nerve fiber layer. GCC = ganglion cell complex. L'acuité visuelle est exprimée en LogMar.

Témoins	Age	Sexe	Contraste	Acuité visuelle
C1	62	M	1,8	0
C2	58	F	1,95	0,1
C3	58	F	1,95	0
C4	56	F	1,95	0
C5	66	M	1,8	0
C6	58	M	1,8	0
C7	64	F	1,8	0
C8	59	M	1,95	0
C9	56	M	1,8	0
C10	56	M	1,8	0
C11	56	F	1,8	0
C12	63	F	1,65	0
C13	28	M	1,8	0
C14	59	F	1,65	0
C15	71	M	1,8	0
C16	42	F	1,8	0
C17	73	M	1,8	0

Tableau 4 : Caractéristiques des témoins (C1-C17) L'acuité visuelle est exprimée en LogMar.

B. Éthique et droit des patients

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'université de Lille. De plus, en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki, un consentement éclairé écrit a été obtenu de chaque patient.

II. Méthode

A. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, de type cas-témoins.

B. Méthode

Chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique complet incluant la réalisation d'un champ visuel juste avant la procédure. Le déficit du champ visuel (exprimé par le MD) a été mesuré par l'intermédiaire de la périmétrie automatisée statique de Humphrey 10-2 (HFA, Carl Zeiss Medcat, CA, USA). Ce champ visuel teste 68 points dans les 10° centraux. Comme nous l'avons évoqué précédemment, nous avons donc mesuré l'acuité visuelle de chaque patient et témoin par l'échelle

de Monoyer ainsi que leur sensibilité au contraste par le test de Pelli-Robson. Ensuite la réalisation d'un OCT Heidelberg (Heidelberg Engineering Inc, Allemagne) a permis l'étude du RNFL et du GCC chez les patients.

Enfin, les témoins ont été examinés afin d'éliminer toute pathologie ophtalmologique avant la réalisation de l'expérience.

C. Stimulis

Les stimuli étaient des photographies en couleur du visage de 10 hommes et 10 femmes dont l'expression faciale était neutre. Les visages ont été sélectionnés parmi la base de données du *NimStim sorted emotions* (Tottenham et al 2009). Chaque visage était présenté sur fond gris. Pour chaque genre, il y avait 5 visages bouche ouverte et 5 visages bouche fermée. Une bouche isolée était alors extraite de chaque visage en conservant sa taille et sa localisation sur l'écran en utilisant le logiciel Gimp 2.8. Un exemple de stimuli est présenté dans la **Figure 27**.

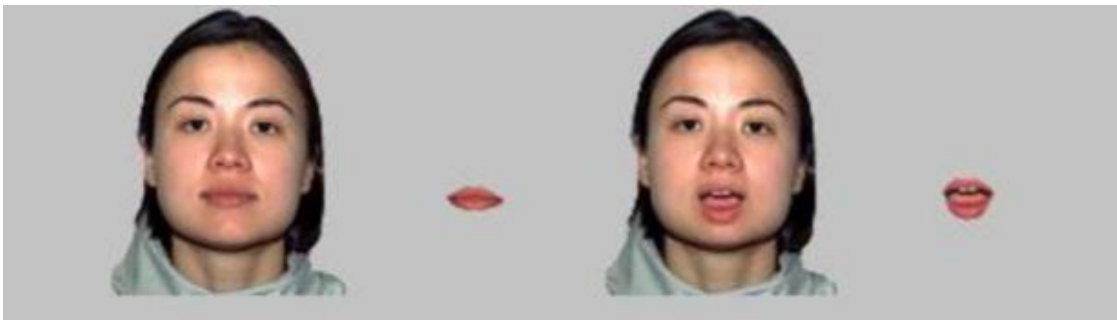


Figure 27 : Exemple de stimuli représenté par un visage féminin d'expression neutre bouche ouverte ou fermée ainsi que la bouche isolée qui en est extraite.

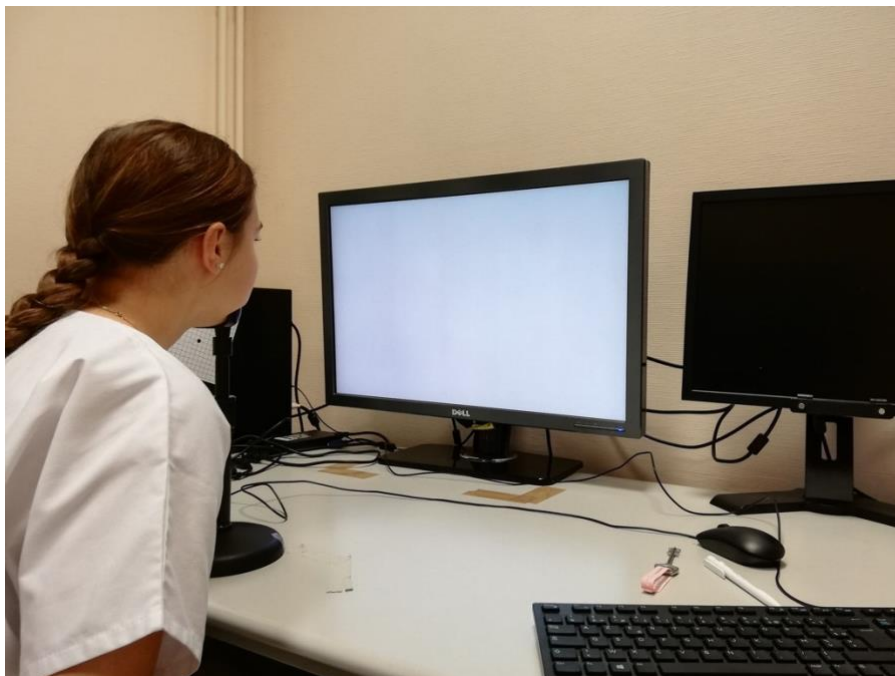
D. Procédure

1. Les conditions du test

L'expérience s'est déroulée dans une pièce dédiée à la recherche au sein du service d'ophtalmologie de l'hôpital Claude Huriez du CHU de Lille.

Les participants étaient assis à une distance de 57cm devant un écran (DELL) de 30 pouces (**Photographie 2**) sur lequel étaient présentés les stimuli en conditions photopiques (plafonnier) grâce au logiciel Matlab.

Tous les participants ont effectué le test avec une correction optique adaptée.



Photographie 2 : Participante dans les conditions de l'expérience.

2. Déroulement du test

Au début de chaque test, nous montrions un exemple de 2 visages et 2 bouches isolées (ouverte / fermée) sur papier. Ensuite, nous leur expliquions qu'un visage ou une bouche isolée allait apparait de façon aléatoire sur l'écran et qu'ils devraient dire si la bouche était ouverte ou fermée. Les bouches utilisées étaient extraites des visages donc strictement identiques.

Pour commencer, une croix de fixation centrale noire apparaissait sur fond gris. Elle était suivie, 500ms plus tard, par une bouche ou un visage pendant 200ms. Chaque visage était présenté de façon aléatoire en 3 tailles angulaires : $0,6^\circ \times 0,4^\circ$, $1^\circ \times 0,72^\circ$ et $1,5^\circ \times 1,08^\circ$. La plus petite taille correspond au seuil de reconnaissance du genre d'un visage pour un patient glaucomateux dans l'étude de Schafer et al (7). Les participants étaient testés en vision binoculaire.

Une session d'entraînement de 20 stimuli était effectuée avant l'expérience afin de familiariser les participants à la durée d'exposition des stimuli. Il s'en suivait la projection de 120 stimuli (20 visages + 20 bouches isolées dans les 3 tailles angulaires).

Les patients répondaient alors oralement et leurs réponses (ouvertes / fermées) étaient enregistrées par l'expérimentateur en utilisant un clavier d'ordinateur.

III. Analyses statistiques

Le critère de jugement principal était le pourcentage de bonnes réponses.

L'analyse statistique a été réalisé avec le logiciel Systat 8.0 (Systat Software, Inc. San Jose, California).

Une analyse de variance (ANOVA) a été réalisée entre le groupe patient et le groupe témoin pour évaluer le retentissement de la maladie sur le crowding (facteur inter-individuel).

Nous avons aussi comparé les réponses des glaucomateux en fonction du caractère isolé ou non de la bouche et les 3 tailles angulaires afin d'étudier l'effet de taille angulaire sur le crowding (facteur intra-individuel).

RESULTATS

I. Comparaison des réponses des deux groupes en fonction de la taille angulaire et des conditions de crowding

En moyenne, la performance au test ne différait pas entre les patients et les témoins (77% vs 79.4% de bonnes réponses ; $F(1, 32) = 0.86$, $p = 0.36$). Il n'était donc pas plus difficile de réaliser le test pour les patients que pour les témoins (**Figure 28**).

L'effet de la taille angulaire sur la performance était significatif pour les 2 groupes ($F(2, 64) = 149$, $p < .001$). Le taux de bonnes réponses augmentait en effet avec celle de la taille angulaire pour les patients ($0.6^\circ : 66.5\%$, $1^\circ : 78.7\%$, $1.5^\circ : 86\%$) ainsi que pour les témoins ($0.6^\circ : 66\%$, $1^\circ : 82\%$, $1.5^\circ : 90\%$). En revanche, il n'y avait pas d'interaction significative entre la taille et les groupes ($F(2, 64) = 1.84$, $p = 0.167$). (**Figure 28**)

Pour rappel, la sensibilité au crowding se reflète par un taux de bonnes réponses supérieur pour une bouche isolée que pour la bouche dans un visage. Il existait une interaction significative entre les groupes et les stimuli ($F(1, 32) = 4.97$, $p < .033$), indiquant que le crowding affectait différemment la performance au test selon les groupes. En effet, le taux de bonnes réponses n'était pas différent entre les 2 groupes pour les bouches isolées (témoins : 75.5%, patients : 75.1%, $F(1, 32) = 0.13$, $p = 0.71$) mais la performance était significativement moins bonne pour les patients en condition de crowding (pour les visages) (témoins : 83.5%, patients: 77.5%, $F(1, 32) = 4.51$, $p < .042$) (**Figure 28**).

Ensuite, il existait une différence significative entre les stimuli et la taille angulaire chez les patients ($F(2, 32) = 5.5, p < .009$) mais pas chez les témoins ($F(2, 32) = 0.962, p = 0.393$). En effet, la performance chez les témoins était meilleure pour les visages que pour la bouche isolée quel que soit la taille angulaire (83.5% vs 75.5%, $F(1, 16) = 14.7, p < .001$), (5% de bonnes réponses supplémentaires à 0.6°, 10% à 1° et 8% à 1.5°) : il s'agit de l'effet de supériorité des visages (« face superiority effect »). L'effet de supériorité du visage a été décrit par *Homa et al.* en 1976 (101) et Martelli et al en 2005 (102) comme une facilitation de l'analyse perceptive d'un trait facial interne (yeux, nez ou bouche) lorsqu'il est présenté dans le contexte d'un visage comparé à sa présentation isolément (**Figure 28**). En revanche, chez les patients, le taux de bonnes réponses était meilleur pour les bouches isolées à 0,6° de taille angulaire (5% supplémentaire). La performance était équivalente pour la bouche isolée et la bouche dans un visage à 1° et un effet de supériorité du visage (de 7%) apparaissait pour la plus grande taille angulaire à 1,5° (**Figure 28**).

Chez les patients, la performance au test ne différait pas significativement entre les visages (77,5%) et les bouches isolées (75,1%) ($F(1, 16) = 0.10, p = 0.75$).

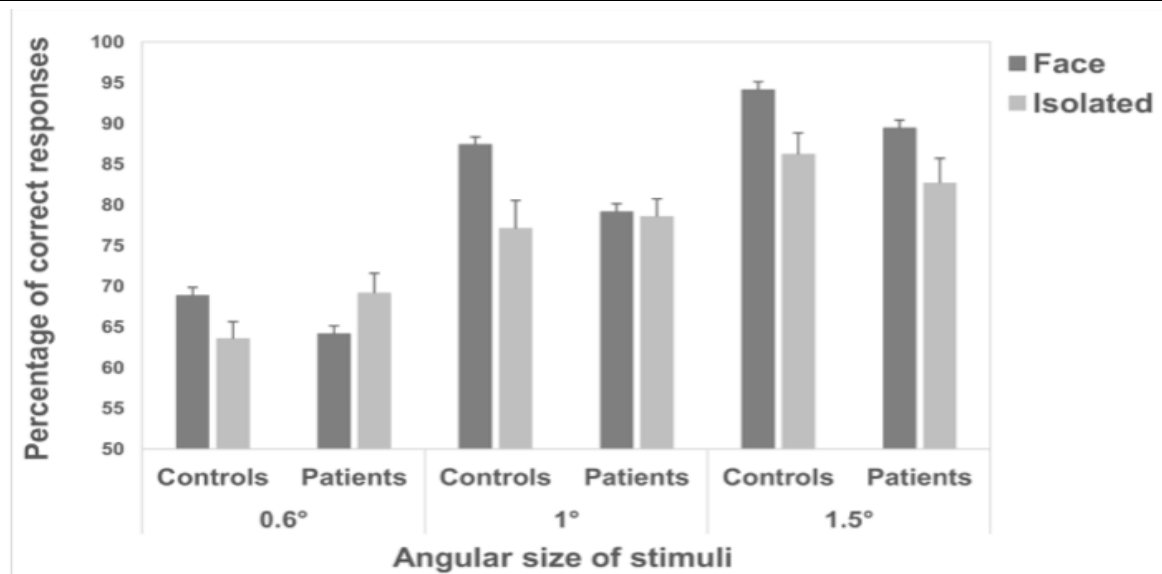


Figure 28 : Pourcentage de bonnes réponses au test pour les deux groupes en fonction des stimuli et de la taille angulaire.

II. Comparaison des données individuelles des patients glaucomateux

Les performances individuelles des patients (**Figure 29**) montraient que 10 sur 17 étaient sensibles au crowding avec 15% de bonnes réponses supplémentaires pour les bouches isolées ($t(9) = 9, p < .001$) à 0,6° de taille angulaire. Deux patients avaient la même performance pour tous les stimuli et cinq n'étaient pas sensibles au crowding.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 2 sous-groupes de patients (sensibles vs non sensibles au crowding) concernant le MD ($F(1, 15) = 0.327, p = 0.576$), le RNFL ($F(1, 15) = 1.54, p = 0.23$), le GCC ($F(1, 15) = 2.67, p = 0.123$) ou la sensibilité au contraste ($F(1, 15) = 0.08, p = 0.78$).

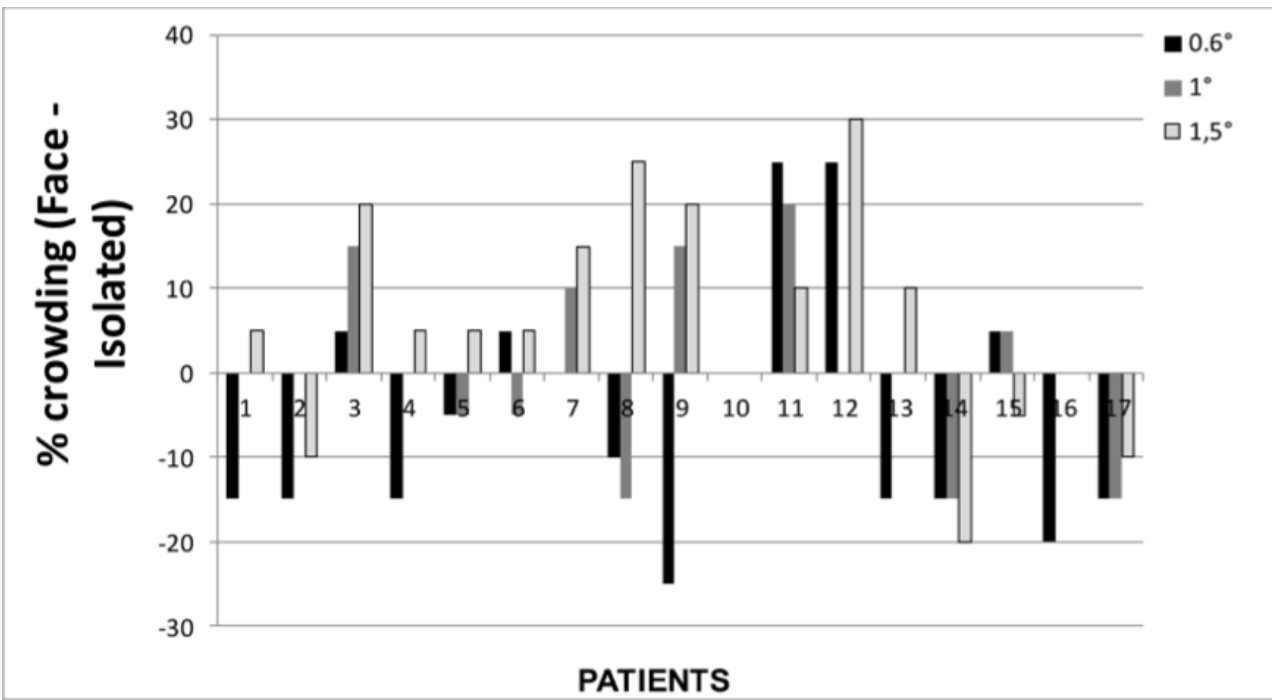


Figure 29 : Performances individuelles montrant la sensibilité au crowding des patients en fonction de la taille angulaire.

DISCUSSION

De nombreux travaux ont exploré la vision centrale du patient glaucomateux et ont conclu à un retentissement de la maladie sur plusieurs actions de la vie quotidienne comme la lecture (4), la reconnaissance des visages (7) ou encore la recherche visuelle d'objets dans une scène donnée (103). Les mécanismes suggérés dans la littérature sont la diminution de la sensibilité aux contrastes (84) ou encore l'importance des saccades oculaires (86) mais nous pensons que le crowding pourrait faire partie des mécanismes causaux.

Nous avons observé un « effet de supériorité des visages » en vision centrale chez les témoins avec une plus grande facilité à identifier la bouche lorsqu'elle est intégrée à un visage. Ces résultats sont en accord avec ceux de *Martelli et al.* (102), chez le sujet sain jeune, qui ont comparé la perception d'une lettre isolée ou au sein d'un mot ainsi que celle d'une bouche isolée ou au sein d'un visage à différents degrés d'excentricité. Ils ont alors montré un effet de supériorité lorsque l'objet cible était intégré au mot ou au visage en vision centrale. En périphérie, cet effet s'inversait laissant place à un phénomène de crowding. Ce dernier a été confirmé dans leur seconde expérience où l'espace critique augmentait avec l'excentricité.

En revanche, 10 de nos patients sur les 17 exprimaient une meilleure performance pour les bouches isolées à la plus petite taille angulaire (0,6°). Cet avantage pour les bouches isolées diminuait avec l'augmentation de la taille angulaire. Ce constat était attendu en raison de l'augmentation de la distance d'espace critique (DEC) avec l'augmentation de la taille angulaire et, de ce fait, une diminution du crowding.

Cependant, comme le montre la **Figure 29**, la sensibilité au crowding était encore présente pour les plus grandes tailles angulaires chez certains patients, suggérant, pour eux, la nécessité d'une plus grande DEC afin d'échapper au crowding.

Nos résultats sont en accord avec ceux de *Ogata et al.* (104) qui ont retrouvé une plus grande sensibilité au crowding chez des patients glaucomateux comparés à un groupe de sujets sains. En revanche, leur procédure testait le crowding en vision périphérique (à 10° d'excentricité) et non en vision centrale. Il existait une différence significative entre la DEC et l'épaisseur du RFNL mais pas avec le MD du champ visuel 24-2 d'Humphrey. Pour notre part, nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant l'épaisseur du RNFL, le MD du champ visuel d'Humphrey 10-2, l'épaisseur du GCC, l'acuité visuelle ou la sensibilité au contraste entre le sous-groupe de glaucomateux sensibles au crowding (10 patients) et le sous-groupe de glaucomateux non sensibles (5 patients). Le patient 11 et le patient 12, insensibles au crowding, avaient respectivement un glaucome débutant et un glaucome sévère. Les patients 13, 14 et 16, pour lesquels une forte sensibilité au crowding était retrouvée, n'avaient pas de scotome central au CV.

Notre étude comporte plusieurs limites ayant pu influencer nos résultats. Tout d'abord, la puissance de notre étude était limitée par le nombre de patients inclus. Ensuite, des restrictions organisationnelles ne nous ont pas permis d'évaluer la reproductibilité de notre procédure en testant nos patients à deux reprises.

Cependant, notre étude présente des points forts méritant d'être soulignés. En premier lieu, son originalité. Originale d'une part pour son étude du crowding chez le patient glaucomateux et d'autre part pour l'évaluation du crowding en vision centrale. De plus, la réalisation de deux séries d'entraînement a permis de limiter le

crowding pour les réponses au test final (99). Ceci renforce l'origine glaucomateuse du crowding pour les patients qui y sont sensibles.

La cause du crowding chez le sujet sain reste débattue. De nombreux mécanismes ont été proposés allant de processus sensoriels (inhibition latérale, regroupement d'informations) à des processus cognitifs (attention, modulation contextuelle) (105)(106). *Ogata et al.* (104) expliquent la plus grande sensibilité au crowding chez les glaucomateux par un élargissement des champs récepteurs intégrant l'information visuelle en raison de la perte neuronale. Cela induira une plus grande quantité d'information visuelle reçu par un plus petit nombre de neurones. Mais le crowding périphérique pour les lettres d'Ogata et le crowding interne central pour les visages dans notre étude, mettent vraisemblablement en jeu des mécanismes différents.

Tout d'abord, les mauvaises performances de nos patients pour les visages de petite taille peuvent refléter une plus grande sensibilité au masquage latéral. Bien que la distinction de ce dernier avec le crowding reste débattue, certains auteurs (107) considèrent que ces deux entités dépendent de mécanismes différents. Pour *Martelli et al.* (102), le masquage dépendrait de la détection de l'information visuelle alors que le crowding serait lié à l'intégration cérébrale de cette information. De plus, le masquage ne serait pas sensible à l'espacement entre les éléments comme peut l'être le crowding avec la DEC. Pour *Levi et al.* (108), ils correspondent "aux deux faces d'une même pièce" et partagent un mécanisme commun : une réduction de la sensibilité aux contrastes. En effet, leur expérience a consisté à mesurer des seuils de luminance pour la perception d'un stimuli de Gabor isolé ou associé à des éléments similaires proches. Pour chaque essai, la cible était présentée à un niveau de luminance parmi 4 disponibles et notée de 0 à 3 par les observateurs. Les auteurs

ont alors trouvé que, pour des flankers de forte luminance, l'élévation du seuil de contraste (entraînant la perception de la cible) pour le crowding était comparable à celui retrouvé pour le masquage. Dans notre étude, les différents éléments du visage ont pu entraîner une diminution de sensibilité aux contrastes pour la perception de la bouche et induire du masquage latéral. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré une réduction de sensibilité aux contrastes chez les glaucomateux comme celle de *Lahav et al.* (109) où il a été retrouvé une diminution de sensibilité fovéolaire aux contrastes malgré l'absence de déficit central au champ visuel comparé à des sujets sains.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant la sensibilité aux contrastes entre les patients sensibles et ceux non sensibles au crowding. Cependant, le test de Pelli-Robson ne teste pas différentes fréquences spatiales et ne permet pas d'établir la fonction de sensibilité aux contrastes de nos patients.

D'autres facteurs, comme la stabilité de fixation ou encore les processus attentionnels, ont pu jouer un rôle dans le crowding central chez certains de nos patients. En effet, *Montesano et al.* (110) ont utilisé l'enregistrement de la zone rétinienne préférentielle avant réalisation d'une périmétrie pour étudier la stabilité de fixation visuelle chez 120 glaucomateux et 200 sujets sains. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour le Bivariate Contour Ellipse Area (BCEA) qui correspond à une mesure de dispersion spatiale de la fixation pendant que le patient fixe un point central pendant plusieurs secondes. En revanche, le Sequential Euclidean Distance (SED), mesurant l'instabilité de fixation, était significativement plus important chez les patients que chez les sujets sains. Concrètement, le SED mesure la fréquence de variation de fixation indépendamment de la localisation de la cible. La fixation de certains de nos patients était donc peut-être plus instable que d'autres. Ensuite, on sait que l'attention visuelle spatiale

implicite (attention déployée sans accompagnement de mouvement oculaire) est un marqueur important de la perception visuelle en conditions difficiles comme en cas de faible contraste (111) ou de crowding (112). *Yeshurun et al.* (112) ont par exemple mis en évidence que l'orientation de l'attention vers une cible, par l'intermédiaire d'un indicage spatial (cueing), réduisait l'espace critique entre la cible et ses flankers dans les conditions de crowding. Cependant, un déficit attentionnel est peu probable dans notre étude car il n'existait pas d'incertitude sur la localisation d'apparition des stimuli.

Il pourrait être aussi intéressant de tester la modulation contextuelle pour déterminer si les patients sensibles au crowding analysent les visages différemment de ceux insensibles au crowding. La modulation contextuelle signifie qu'une cible peut être perçue différemment en fonctions des caractéristiques (formes, couleurs, contrastes...) des éléments qui l'entoure (**Figure 30**). Ainsi *Sayim et al.* (113) ont étudié cette modulation contextuelle dans le cadre du crowding. Ils ont montré que, lorsque la cible et ses flankers ne faisaient pas parties du même groupe « contextuel », le crowding était réduit ou éliminé. Dans notre cas, la bouche au sein du visage pourrait correspondre à une cible dans son groupe contextuel (le visage et ses éléments faciaux) et sa perception pourrait être soumise à un phénomène de crowding plus important. Ce dernier pourrait alors être réduit si ces mêmes bouches étaient présentées au sein d'un visage dont les éléments seraient mélangés.



Figure 30 : Images illustrant la modulation contextuelle. Il est facile de distinguer l'orientation verticale des stries sur l'image du dessus. En revanche, lorsque cette même image est intégrée à un fond similaire, les stries peuvent paraître orientées vers la droite.

CONCLUSION

Cette étude confirme notre hypothèse de départ à savoir l'implication du crowding dans la difficulté de reconnaissance des visages chez les patients glaucomateux. Cependant, différents points restent à élucider. La sensibilité au crowding ne concernait, en effet, pas tous les glaucomateux et le crowding était observé pour des visages de petite taille sur une courte durée d'exposition. La stabilité de fixation, l'attention visuelle implicite et la modulation contextuelle ont pu jouer un rôle dans ce processus et demandent à être étudiés dans une population de sujets glaucomateux. Enfin, il serait intéressant de tester la généralisation de la sensibilité au crowding des glaucomateux pour d'autres types de stimuli comme les mots ou les objets.

REFERENCES

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 mar;90(3):262-7.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 nov;121(11):2081-90.
3. World Health Organization. (page consultée le 3 avr 2020). *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. <https://www.who.int/bulletin/volumes/82/11/feature1104/en/>
4. Kwon M, Liu R, Patel BN, Girkin C. Slow Reading in Glaucoma: Is it due to the Shrinking Visual Span in Central Vision? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 01 2017;58(13):5810-8.
5. Glen FC, Crabb DP, Smith ND, Burton R, Garway-Heath DF. Do patients with glaucoma have difficulty recognizing faces? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 juin 14;53(7):3629-37.
6. Mazzoli LS, Urata CN, Kasahara N. Face memory deficits in subjects with eye diseases: a comparative analysis between glaucoma and age-related macular degeneration patients from a developing country. *Graef Arch Clin Exp*. 2019 sept;257(9):1941-6.
7. Schafer A, Rouland JF, Peyrin C, Szaffarczyk S, Boucart M. Glaucoma Affects Viewing Distance for Recognition of Sex and Facial Expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 jan;59(12):4921-8.
8. Pelli DG, Tillman KA. The uncrowded window of object recognition. *Nat Neurosci*. 2008 oct;11(10):1129-35.
9. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 1990 fév 22;292(4):497-523.
10. Kawamura S, Tachibanaki S. Rod and cone photoreceptors: molecular basis of the difference in their physiology. *Comp Biochem Phys A*. 2008 août;150(4):369-77.
11. Peichl L. Diversity of mammalian photoreceptor properties: Adaptations to habitat and lifestyle? *Anat Rec Part A*. 2005;287(1):1001-12.
12. Salesse C. Physiology of the visual retinal signal: From phototransduction to the visual cycle]. *J Ophthalmol*. 2017 mar;40(3):239-50.
13. Masland RH. The neuronal organization of the retina. *Neuron*. 2012 oct 18;76(2):266-80.
14. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 15 mai 1989;107(5):453-64.
15. Jonas JB, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 avr;31(4):736-44.
16. Kidd D. The optic chiasm. *Clin Anat*. 2014 nov;27(8):1149-58.
17. Bunt AH, Minckler DS. Foveal sparing. New anatomical evidence for bilateral representation of the central retina. *Arch Ophthalmol Chic*. 1977 août;95(8):1445-7.
18. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handb Clin Neurol*. 2011;102:3-19.
19. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*. 1988 mai 6;240(4853):740-9.
20. Haverkamp S, Wässle H, Duebel J, Künér T, Augustine GJ, Feng G, et al. The primordial, blue-cone color system of the mouse retina. *J Neurosci*. 2005 juin 1;25(22):5438-45.
21. Demb JB, Singer JH. Intrinsic properties and functional circuitry of the AII amacrine

- cell. *Vis Neurosci.* 2012 jan;29(1):51-60.
22. Horton JC, Hoyt WF. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol.* 1991 juin;109(6):816-24.
23. Livingstone MS, Hubel DH. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *J Neurosci.* 1984 jan;4(1):309-56.
24. Reddy VN, Giblin FJ, Lin LR, Chakrapani B. The effect of aqueous humor ascorbate on ultraviolet-B-induced DNA damage in lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 fév;39(2):344-50.
25. De Berardinis E, Tieri O, Iuglio N, Polzella A. The composition of the aqueous humour of man in aphakia. *Acta Ophthalmol.* 1966;44(1):64-8.
26. European Glaucoma Society. Chapter 2: Classification and terminology. *Terminology and Guidelines for Glaucoma 4th Edition.* 2017;101(5):73-127.
27. Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol.* 1991 nov 15;134(10):1102-10.
28. Inserm - La science pour la santé. [page consultée le 3 avr 2020]. Glaucome, [Internet]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/glaucome>
29. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 mai;41(6):1370-9.
30. Whitmore AV, Libby RT, John SWM. Glaucoma: thinking in new ways-a role for autonomous axonal self-destruction and other compartmentalized processes? *Prog Retin Eye Res.* 2005 nov;24(6):639-62.
31. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* août 2009;57(4):257-66.
32. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, Polyzos SA, Gavalas E, Tsiaousi E, et al. Neuroprotection in glaucoma: is there a future role of *Helicobacter pylori* eradication? *Exp Eye Res.* mai 2011;92(5):436-8.
33. Nickells RW. From ocular hypertension to ganglion cell death: a theoretical sequence of events leading to glaucoma. *J Can Ophtalmol.* 2007 avr;42(2):278-87.
34. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* juin 2002;120(6):701-13; discussion 829-830.
35. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002 oct;120(10):1268-79.
36. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003 nov;136(5):820-9.
37. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol.* 2008 nov;53 (Suppl1):S3-10.
38. Heijl A, Bengtsson B, Oskarsdottir SE. Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma: results from the early manifest glaucoma trial screening. *Ophthalmology.* 2013 août;120(8):1541-5.
39. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 sept;44(9):3783-9.
40. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology.* 2006

sept;113(9):1613-7.

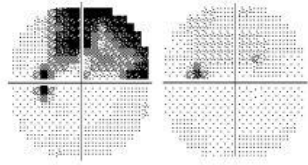
41. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998 déc;116(12):1640-5.
42. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2013 mai 15;309(19):2035-42.
43. Bron A, Chaîne G, Villain M, Colin J, Nordmann J-P, Renard J-P, et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2008 avr;31(4):435-44.
44. Chopra V, Varma R, Francis BA, Wu J, Torres M, Azen SP, et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2008 fév;115(2):227-232.e1.
45. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003 juin;48(3):295-313.
46. Chang RT, Singh K. Myopia and glaucoma: diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 mars;24(2):96-101.
47. Detry-Morel M. Is myopia a risk factor for glaucoma?. *J Fr Ophthalmol*. 2011 juin;34(6):392-5.
48. Cho H-K, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014 août;59(4):434-47.
49. Pache M, Dubler B, Flammer J. Peripheral vasospasm and nocturnal blood pressure dipping two distinct risk factors for glaucomatous damage? *Eur J Ophthalmol*. 2003 avr;13(3):260-5.
50. Renard JP, Rouland JF, Bron A, Sellem E, Nordmann J-P, Baudouin C, et al. Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. *Acta Ophthalmol*. 2013 sept;91(6):505-13.
51. Zaganas I, Kapetanaki S, Mastorodemos V, Kanavouras K, Colosio C, Wilks MF, et al. Linking pesticide exposure and dementia: what is the evidence? *Toxicology*. 2013 mai 10;307:3-11.
52. Mitchell P, Lee AJ, Wang JJ, Rochtchina E. Intraocular pressure over the clinical range of blood pressure: blue mountains eye study findings. *Am J Ophthalmol*. 2005 juil;140(1):131-2.
53. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000 juil;107(7):1287-93.
54. Kaimbo DK, Buntinx F, Missotten L. Risk factors for open-angle glaucoma: a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2001 fév;54(2):166-71.
55. Katz J, Sommer A. Risk factors for primary open angle glaucoma. *Am J Prev Med*. avr 1988;4(2):110-4.
56. Charliat G, Jolly D, Blanchard F. Genetic risk factor in primary open-angle glaucoma: a case-control study. *Ophthalmic Epidemiol*. 1994 déc;1(3):131-8.
57. Hart WM, Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. 1982 mar;89(3):268-79.
58. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol*. 1999 mai;117(5):573-83.
59. Keltner JL, Johnson CA, Quigg JM, Cello KE, Kass MA, Gordon MO. Confirmation of visual field abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. Ocular Hypertension Treatment Study Group. *Arch Ophthalmol*. 2000 sept;118(9):1187-94.
60. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO, Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Central Corneal Thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study

- (OHTS). *Ophthalmology*. avr 2020;127(4S):S72-81.
61. Feuer WJ, Parrish RK, Schiffman JC, Anderson DR, Budenz DL, Wells M-C, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: reproducibility of cup/disk ratio measurements over time at an optic disc reading center. *Am J Ophthalmol*. 2002 jan;133(1):19-28.
 62. Johnson CA, Keltner JL, Cello KE, Edwards M, Kass MA, Gordon MO, et al. Baseline visual field characteristics in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2002 mar;109(3):432-7.
 63. 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*. 2002 juin;120(6):714-20; discussion 829-830.
 64. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol, dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol*. 1977 avr;95(4):605-7.
 65. Van der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005 juil;112(7):1177-85.
 66. Maren TH. The development of topical carbonic anhydrase inhibitors. *J Glaucoma*. 1995 fév;4(1):49-62.
 67. Cantor LB. The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an alpha 2-adrenergic agonist, after four years of continuous use. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 mai;1(4):815-34.
 68. Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res*. 1998 août;67(2):179-91.
 69. Drance SM, Bensted M, Schulzer M. Pilocarpine and intraocular pressure. Duration of effectiveness of 4 percent and 8 percent pilocarpine instillation. *Arch Ophthalmol*. 1974 fév;91(2):104-6.
 70. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology*. 1998 nov;105(11):2082-8; discussion 2089-2090.
 71. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Matilla M, Macias JM, Benitez-del-Castillo JM, et al. Selective vs argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. *Eye Lond Engl*. 2004 mai;18(5):498-502.
 72. McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik CML. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2006 avr;15(2):124-30.
 73. Bevin TH, Molteno ACB, Herbison P. Otago Glaucoma Surgery Outcome Study: long-term results of 841 trabeculectomies. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008 nov;36(8):731-7.
 74. Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. *Eye Lond Engl*. 2001 avr;15(Pt 2):197-201.
 75. Hamard P, Plaza L, Kopel J, Quesnot S, Hamard H. Sclérectomie profonde non perforante (SPNP) et glaucome à angle ouvert. *J Fr Ophtalmol*. 1999 fév;22(1):25-31
 76. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012 mai;153(5):789-803.
 77. Gupta N, Greenberg G, de Tilly LN, Gray B, Polemidiotis M, Yücel YH. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol*. 2009 jan;93(1):56-60.
 78. 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).
 79. Nuzzi R, Dallorto L, Rolle T. Changes of Visual Pathway and Brain Connectivity in

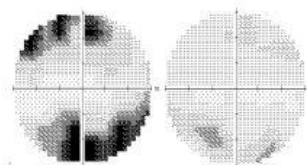
- Glaucoma: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2018;12:363.
80. Haymes SA, Leblanc RP, Nicolela MT, Chiasson LA, Chauhan BC. Risk of falls and motor vehicle collisions in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* mars 2007;48(3):1149-55.
 81. Turano KA, Rubin GS, Quigley HA. Mobility performance in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 nov;40(12):2803-9.
 82. Hood DC, Slobodnick A, Raza AS, De Moraes CG, Teng CC, Ritch R. Early glaucoma involves both deep local, and shallow widespread, retinal nerve fiber damage of the macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 fév 3;55(2):632-49.
 83. McKendrick AM, Badcock DR, Morgan WH. The detection of both global motion and global form is disrupted in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 oct;46(10):3693-701.
 84. Lenoble Q, Lek JJ, McKendrick AM. Visual object categorisation in people with glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(11):1585-90.
 85. Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol.* mars 2009;20(2):92-8.
 86. Glen FC, Smith ND, Crabb DP. Saccadic eye movements and face recognition performance in patients with central glaucomatous visual field defects. *Vision Res.* 2013 avr 19;82:42-51.
 87. Parkes L, Lund J, Angelucci A, Solomon JA, Morgan M. Compulsory averaging of crowded orientation signals in human vision. *Nat Neurosci.* 2001 juil;4(7):739-44.
 88. Flom MC, Heath GG, Takahashi E. Contour interaction and visual resolution: contralateral effects. *Science.* 1963 nov 15;142(3594):979-80.
 89. Neri P, Levi DM. Spatial resolution for feature binding is impaired in peripheral and amblyopic vision. *J Neurophysiol.* 2006 juil;96(1):142-53.
 90. Freeman J, Simoncelli EP. Metamers of the ventral stream. *Nat Neurosci.* 2011 août 14;14(9):1195-201.
 91. Motter BC. Modulation of transient and sustained response components of V4 neurons by temporal crowding in flashed stimulus sequences. *J Neurosci.* 2006 sept 20;26(38):9683-94.
 92. Millin R, Arman AC, Chung STL, Tjan BS. Visual crowding in V1. *Cereb Cortex.* 2014 déc;24(12):3107-15.
 93. Liu X, Zhang J, Li L. Separation effect of early visual cortex V1 under different crowding conditions: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport.* 2019 sept;30(14):974-9.
 94. Bouma H. Interaction effects in parafoveal letter recognition. *Nature.* 1970 avr 11;226(5241):177-8.
 95. Bonnef YS, Sagi D, Polat U. Spatial and temporal crowding in amblyopia. *Vision Res.* 2007 juin;47(14):1950-62.
 96. Coates DR, Levi DM, Touch P, Sabesan R. Foveal Crowding Resolved. *Sci Rep.* 2018;8(1):9177.
 97. Coates DR, Chin JM, Chung STL. Factors affecting crowded acuity: eccentricity and contrast. *Optom Vis Sci.* 2013 juil;90(7):628-38.
 98. Chung STL, Mansfield JS. Contrast polarity differences reduce crowding but do not benefit reading performance in peripheral vision. *Vision Res.* 2009 nov;49(23):2782-9.
 99. He Y, Legge GE. Linking crowding, visual span, and reading. *J Vis.* 2017 jan;17(11):11.
 100. Pluháček F, Siderov J. Mesopic visual acuity is less crowded. *Graefes Arch Clin Exp.* 2018 sept;256(9):1739-46.
 101. Homa D, Haver B, Schwartz T. Perceptibility of schematic face stimuli: Evidence for a perceptual Gestalt. *Mem Cognit.* 1976 mar;4(2):176-85.
 102. Martelli M, Majaj NJ, Pelli DG. Are faces processed like words? A diagnostic test for

-
- recognition by parts. *J Vis.* 2005 fév 4;5(1):58-70.
103. Smith ND, Glen FC, Mönter VM, Crabb DP. Using eye tracking to assess reading performance in patients with glaucoma: a within-person study. *J Ophthalmol.* 2014.
104. Ogata NG, Boer E, Daga FB, Jammal AA, Stringham JM, Medeiros FA. Visual Crowding in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci;* 2019 fév;60(2):538-543.
105. Herzog MH, Sayim B, Chicherov V, Manassi M. Crowding, grouping, and object recognition: A matter of appearance. *J Vis.* 2015;15(6):5.
106. Manassi M, Whitney D. Multi-level Crowding and the Paradox of Object Recognition in Clutter. *Curr Biol CB.* 05 2018;28(3):R127-33.
107. Pelli DG, Palomares M, Majaj NJ. Crowding is unlike ordinary masking: distinguishing feature integration from detection. *J Vis.* 2004 déc 30;4(12):1136-69.
108. Levi DM, Klein SA, Hariharan S. Suppressive and facilitatory spatial interactions in foveal vision: foveal crowding is simple contrast masking. *J Vis.* 2002;2(2):140-66.
109. Lahav K, Levkovitch-Verbin H, Belkin M, Glovinsky Y, Polat U. Reduced mesopic and photopic foveal contrast sensitivity in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2011 jan;129(1):16-22.
110. Montesano G, Crabb DP, Jones PR, Fogagnolo P, Digiuni M, Rossetti LM. Evidence for alterations in fixational eye movements in glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2018 août 3;18(1):191.
111. Carrasco M, Penpeci-Talgar C, Eckstein M. Spatial covert attention increases contrast sensitivity across the CSF: support for signal enhancement. *Vision Res.* 2000;40(10-12):1203-15.
112. Yeshurun Y, Rashal E. Precueing attention to the target location diminishes crowding and reduces the critical distance. *J Vis.* 2010 août 18;10(10):16.
113. Sayim B, Westheimer G, Herzog MH. Gestalt factors modulate basic spatial vision. *Psychol Sci.* 2010 mai;21(5):641-4.

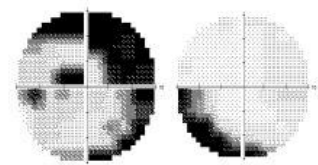
ANNEXE



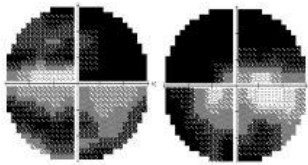
P1



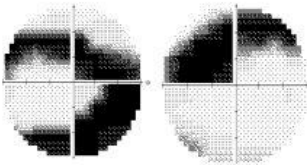
P2



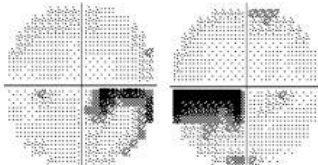
P3



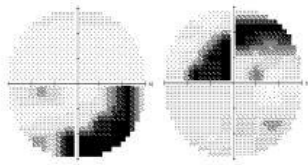
P4



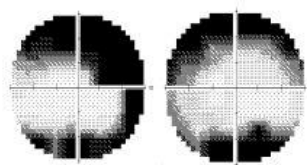
P5



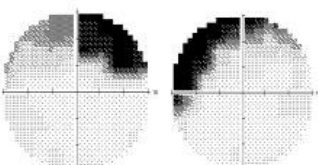
P6



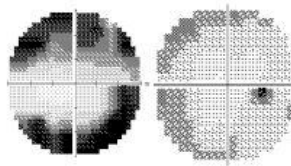
P7



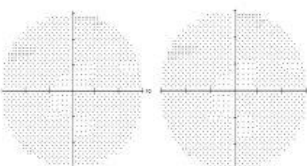
P8



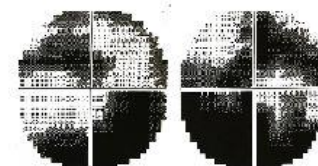
P9



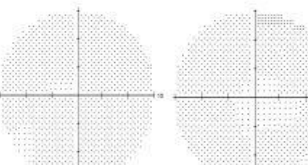
P10



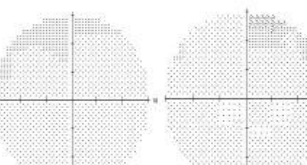
P11



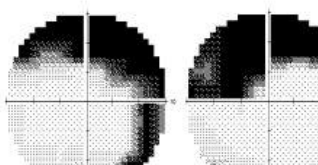
P12



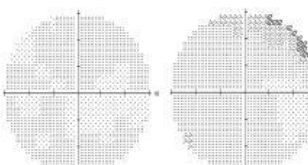
P13



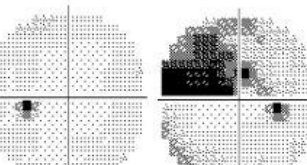
P14



P15



P16



P17

Annexe : Champs visuels Humphrey 10-2 des 17 patients.

AUTEUR : Nom : Stiévenard Prénom : Aymeric
Date de Soutenance : 16 septembre 2020

Titre de la Thèse : Évaluation de la sensibilité à l'encombrement (crowding) central chez le patient glaucomateux

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Ophtalmologie / Neurosciences visuelles

DES + spécialité : Ophtalmologie

Mots-clés : voies visuelles, glaucome primitif à angle ouvert, crowding

Résumé :

Contexte : Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est caractérisé par une neurodégénérescence des cellules ganglionnaires rétiniennes altérant diverses tâches visuelles comme la reconnaissance des visages. Notre hypothèse était que le glaucome sensibilisait au crowding central, phénomène entraînant le brouillage d'une cible par des éléments qui lui sont proches. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la sensibilité au crowding central chez des patients glaucomateux.

Méthodes : Dix-sept patients atteints de GPAO ont été inclus dans cette étude prospective, cas-témoins. La procédure comprenait 200 stimuli et consistait en la discrimination du caractère ouvert ou fermé d'une bouche isolée ou au sein d'un visage. Un groupe de témoins appariés selon l'âge des patients glaucomateux et exempts de pathologie ophtalmologique, neurologique ou psychiatrique ont participé au test.

Résultats : La performance était significativement moins bonne pour les patients en conditions de crowding (bouches dans un visage) que pour les témoins (témoins : 83.5%, patients : 77.5%, $F(1, 32) = 4.51, p < .042$). Dix patients sur dix-sept étaient sensibles au crowding en répondant mieux pour les bouches isolées ($t(9) = 9, p < .001$) que pour les visages.

Conclusion : La sensibilité au crowding central apparaît donc comme l'une des causes expliquant la difficulté de reconnaissance des visages du patient glaucomateux. D'autres mécanismes restent à explorer comme la modulation contextuelle, l'attention visuelle spatiale ou encore la stabilité de fixation.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr Jean-François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Pr Pierre LABALETTE,

Monsieur le Dr Quentin LENOBLE, Monsieur le Dr Valentin BACHET

Directrice de thèse : Madame le Dr Muriel BOUCART