

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Attention spatiale et sensibilité à l'encombrement (crowding) dans
le glaucome**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre à 18 heures
au Pôle Recherche

Par Théophile DAVOST

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Monsieur le Docteur Valentin BACHET

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Muriel BOUCART

Avertissement

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ANR	Anneau neuro-rétinien
AIC	Angle irido-cornéen
AVS	Attention visuelle spatiale
CBP	Cellules bipolaires
CGR	Cellules ganglionnaires rétiniennes
CV	Champ visuel
dB	Décibel
FNR	Fibres nerveuses rétiniennes
GCC	Complexe des cellules ganglionnaires
GPAO	Glaucome primitif à angle ouvert
HA	Humeur aqueuse
HP	Hémorragie péripapillaire
HTO	Hypertonie oculaire
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
MA	Maladie d'Alzheimer
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 fibre layer
RO	Radiation optique
SFO	Société française d'ophtalmologie

Table des matières

RESUME	6
INTRODUCTION	7
I. Voie visuelle	7
A. La rétine	7
1. Les photorécepteurs.....	7
2. Les cellules bipolaires rétiniennes.....	8
3. Les cellules ganglionnaires rétiniennes.....	8
B. Le nerf optique.....	10
C. Le chiasma optique	11
D. Les bandelettes optiques.....	12
E. Les noyaux géniculés latéraux et les 3 canaux principaux.....	12
1. Le canal parvocellulaire.....	13
2. Le canal magnocellulaire.....	14
3. Le canal koniocellulaire	14
F. Les radiations optiques.....	17
G. Le cortex visuel.....	18
1. Le cortex visuel primaire	19
2. Les aires visuelles secondaires ou extra-striées	19
II. Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO)	22
A. Définition	22
B. Epidémiologie.....	22
C. Facteurs de risque.....	23
D. Physiologie de l'atteinte glaucomateuse.....	24
E. Diagnostic et suivi du GPAO	25
1. Pression intraoculaire.....	25
2. La gonioscopie	28
3. L'étude de l'atteinte structurelle.....	29
4. Etude de l'atteinte fonctionnelle	32

III.	L'attention	35
A.	Définition	35
B.	Attention visuelle spatiale sélective	36
1.	Explicite ou implicite	36
2.	Endogène ou exogène	37
C.	Structures anatomiques impliquées dans l'attention visuelle sélective	37
D.	Rôle de l'attention visuelle spatiale.....	39
1.	Attention visuelle et résolution spatiale	39
2.	Attention visuelle spatiale et sensibilité au contraste	40
3.	Attention visuelle et encombrement spatial	40
E.	Attention spatiale et pathologies neurodégénératives	41
F.	Objectifs de l'étude	42
	MATERIEL ET METHODE	45
I.	Population	45
II.	METHODE	48
A.	Type d'étude.....	48
B.	Stimuli.....	48
C.	Procédure.....	48
D.	Analyse statistique.....	50
	RESULTATS	52
I.	Présentation centrale.....	52
II.	Présentation périphérique	54
III.	Corrélations	55
	DISCUSSION	56
A.	Synthèse des résultats	56
B.	Discussion des résultats et comparaison avec la littérature	57
1.	Crowding central	57
2.	Crowding périphérique	58
3.	Indiçage spatial	59
4.	Forces et limites de l'étude.....	61
	CONCLUSION.....	62
	BIBLIOGRAPHIE.....	63
	ANNEXES	68

RESUME

CONTEXTE : Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est caractérisé par une dégénérescence progressive des cellules ganglionnaires rétiniennes et une altération du champ visuel entraînant des difficultés dans diverses tâches de la vie quotidienne. Lors d'une étude précédente, il a été constaté que l'encombrement spatial (crowding) central était impliqué dans la difficulté à reconnaître les visages chez les patients glaucomateux. L'objectif de notre étude était d'évaluer si cette sensibilité au crowding central observé avec des visages pouvait s'étendre à d'autres stimuli comme les lettres et d'évaluer si l'indication spatiale améliorerait les performances chez les patients.

METHODE : Quinze patients atteints de glaucome et quinze témoins ayant une vision normale du même âge ont été inclus dans cette étude prospective cas témoins. Les patients et les témoins devaient déterminer l'orientation de la lettre cible T (debout ou inversée). La cible était projetée au centre ou en périphérie à 5 degrés d'excentricité. Elle était présentée seule ou entourée de distracteurs (lettres H). Le crowding a été étudié en manipulant l'espacement entre la cible et les distracteurs. Dans la moitié des essais, un indicateur spatial précédait l'apparition de la cible et indiquait sa localisation.

RESULTATS : Les performances étaient meilleures pour les témoins dans toutes les conditions. Les patients ont présenté une sensibilité au crowding central avec des performances significativement meilleures pour la condition isolée. Aucun effet du crowding n'a été retrouvé à 5 degrés d'excentricité chez les patients et les témoins. L'indication spatiale a considérablement amélioré les performances dans les conditions centrales et périphériques pour les patients et uniquement dans la condition périphérique pour les témoins.

CONCLUSION : Tout comme pour la reconnaissance des visages, nous avons trouvé une sensibilité au crowding central avec des lettres comme stimuli. Cela pourrait expliquer les difficultés lors des tâches comme la lecture chez les patients glaucomateux. L'indication spatiale a permis une amélioration significative des performances indiquant que le glaucome n'affecte pas l'attention visuelle spatiale.

INTRODUCTION

I. Voie visuelle

A. La rétine

1. Les photorécepteurs

Après avoir traversé l'œil, l'image se projette sur la rétine où elle est transformée en signal photochimique puis en impulsion électrique : c'est la phototransduction (1) .

Elle s'effectue au sein des articles externes des photorécepteurs (PR). Il en existe 2 types : les cônes et les bâtonnets. Les cônes pour la vision diurne, colorée et les détails ; les bâtonnets pour la vision crépusculaire et périphérique.

On compte dans la rétine humaine environ 120 millions de bâtonnets pour 6 millions de cônes (2). Leur répartition et leur distribution sont très différentes (figure 1).

En effet, les 110 millions de bâtonnets sont répartis dans toute la rétine sauf dans la région centrale de la macula appelée fovéa. A l'inverse, les cônes sont majoritairement présents au niveau de la fovéa. Il n'existe pas de PR au niveau de la papille (tête du nerf optique), expliquant le scotome physiologique appelé tâche aveugle.

Il existe 3 types de cônes selon leurs affinités spectrales : les cônes L, M ou S (rouge, vert ou bleu). Les cônes bleus qui sont les moins nombreux ne sont pas représentés au niveau de la fovéa à l'instar des bâtonnets.

La neuro-rétine est en contact direct avec l'épithélium pigmentaire, constitué d'une couche monocellulaire ; il intervient dans la phagocytose des articles externes des PR et assure les besoins métaboliques nécessaires à leur bon fonctionnement.

Il repose sur la choroïde, prolongement postérieur de l'uvée moulée sur la sclère, riche en vaisseaux et lui servant de support.

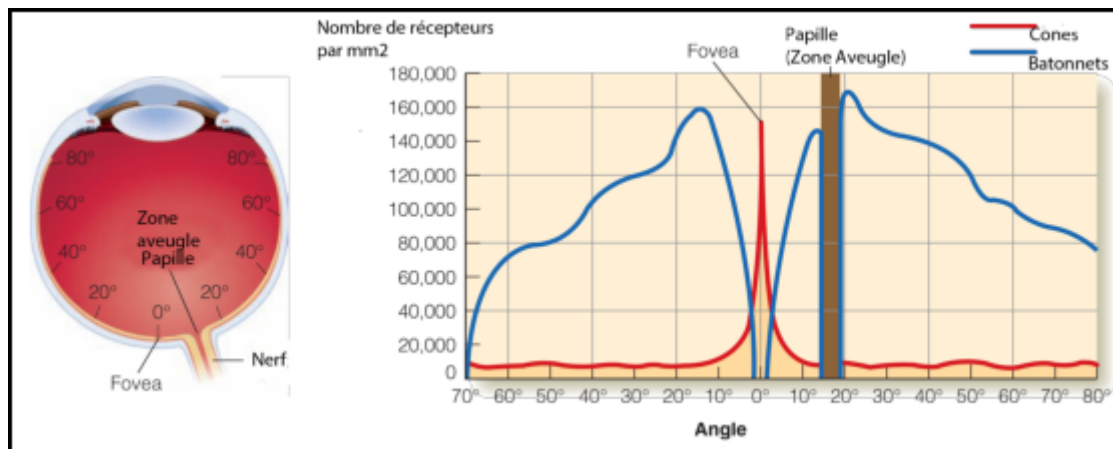


Figure1 : Densité relative des cônes et des bâtonnets en fonction de l'excentricité rétinienne

2. Les cellules bipolaires rétiniennes

Ce sont des cellules strictement intra-rétiniennes dont le corps cellulaire se trouve dans la nucléaire interne. Elles servent d'intermédiaires entre les PR et les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR).

3. Les cellules ganglionnaires rétiniennes

L'impulsion électrique à l'origine de l'information visuelle naît au niveau des cellules ganglionnaires de la rétine interne.

On dénombre environ 1,5 millions de CGR recevant l'information de plus de 100 millions de PR à destinée de plus de 120 millions de neurones dans l'aire visuelle primaire. Leurs corps cellulaires se situent dans la couche rétinienne du même nom : la couche des cellules ganglionnaires.

On décrit 4 grands types de CGR dans la voie visuelle principale : la cellule naine, la cellule parasol, la cellule stratifiée et la cellule bistratifiée (figure 2).

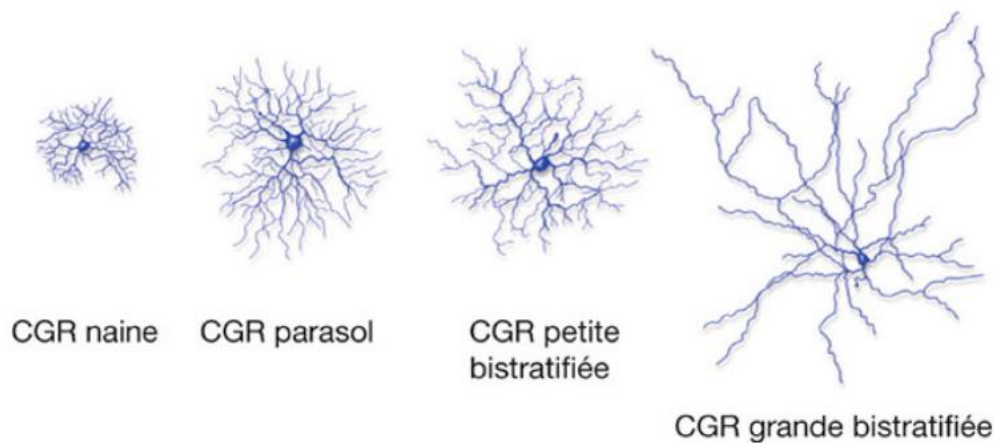


Figure 2 : Les 4 grands types de CGR de la voie visuelle principale. Rapport SFO 2014 (Glaucome primitif à angle ouvert p 32 et Masland R, L'architecture fonctionnelle de la rétine 1990)

Chaque type de CGR recouvre toute la rétine et analyse l'ensemble du champ visuel formant un canal d'information visuelle. Il existe 3 grands canaux d'information visuelle que nous détaillerons ultérieurement : le canal P ou parvocellulaire, le canal M ou Magnocellulaire et le canal K ou koniocellulaire.

L'organisation des CGR se fait sous forme de champ récepteur correspondant à une zone rétinienne dont la stimulation lumineuse activera le ou les CGR correspondantes. La taille de ce champ récepteur est fonction de la taille de l'arbre dendritique de chaque CGR ; plus il est grand plus le nombre de photorécepteurs connectés à une CGR sera important. La taille des champs récepteurs est d'autant plus importante que l'on s'éloigne de la fovéa vers la périphérie. Ainsi au niveau de la fovéa, zone de meilleure acuité visuelle, 1 CGR correspond à un cône alors qu'en périphérie on pourra retrouver jusqu'à 200 photorécepteurs pour 1 CGR.

Pour chaque zone de rétine stimulée, plusieurs champs récepteurs sont activés : c'est le phénomène de chevauchement. Ce phénomène explique la survenue « retardée » de l'atteinte du CV des patients glaucomateux, après une perte d'environ 30 % des fibres nerveuses rétiniennes (FNR).

Il existe d'autres cellules rétiniennes en lien avec les CGR : les cellules horizontales et amacrines dont le noyau se trouve dans la couche nucléaire interne jouent un rôle de modulation des signaux transmis aux CGR par les cellules bipolaires. Les cellules de Muller, cellules gliales de soutien sont nécessaires à la survie cellulaire.

B. Le nerf optique

Il débute anatomiquement au niveau de la papille mais physiologiquement au sein de la couche des CGR qui recouvre l'ensemble de la rétine.

Sa partie proximale est constituée par la convergence d'environ 1,2 million d'axones de CGR qui traverse la sclère à travers les 300 pores de la lame criblée. La petite taille de la lame criblée et la fragilité de ses pores jouerait probablement un rôle dans la physiopathologie des neuropathies optiques et en particulier du glaucome.

Au niveau de la papille les FNR ont une répartition systématisée (figure 4) : Ainsi les FNR périphériques de la rétine convergent en périphérie de la papille alors que les fibres centrales convergent au centre. Les fibres temporales contournent la fovéa en respectant le raphé médian, celles nées de l'hémi-rétine supérieure par le haut, celles nées de l'hémi-rétine inférieure par le bas formant ainsi un trajet arciforme vers la papille. Cette distribution explique la division du CV en quadrant ainsi que le scotome dit arciforme retrouvé dans l'atteinte glaucomateuse.

La papille est accessible à l'examen clinique et se présente sous forme d'un disque ovalaire dont la taille normale varie entre 1.5 et 2 millimètres. Son analyse est riche d'informations pour le diagnostic et le suivi du glaucome mais également d'autres pathologies responsables de neuropathies optiques.

Après leur passage au travers des pores de la lame criblée, les FNR formant le nerf optique se myélinisent et rejoignent le chiasma optique.

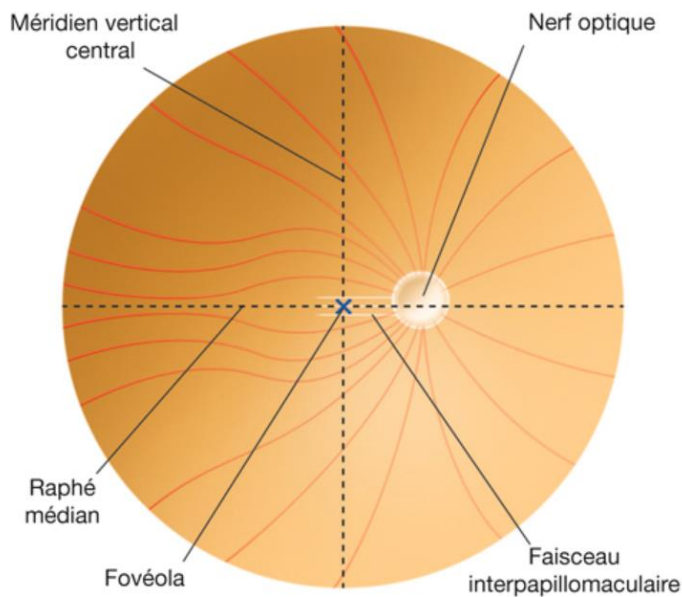


Figure 4 : schématisation de la distribution des fibres nerveuse rétiniennes d'un œil droit

C. Le chiasma optique

Il se forme par la réunion des 2 nerfs optiques et se poursuit par les bandelettes optiques. Il se situe en avant de l'hypophyse et du 3ème ventricule et au-dessus de la selle turcique.

C'est le lieu de décussation des FNR. A son niveau les axones des CGR temporales (CV nasal) ont un trajet direct jusqu'à la bandelette optique homolatérale. Les FNR nasales (CV temporal) « croisent » ou décussent au niveau du chiasma pour rejoindre la bandelette optique controlatérale au côté des FNR temporales homolatérales. Concernant les fibres maculaires, la moitié croisent au niveau du chiasma et l'autre moitié a un trajet direct indépendamment de leur localisation.

Cette organisation spécifique explique les différentes atteintes du CV en fonction de leur localisation par rapport au chiasma (figure 7)

D. Les bandelettes optiques

Les bandelettes ou tractus optiques correspondent à 2 cordons cylindriques formés par la terminaison des CGR.

Chaque bandelette optique se forme par le faisceau temporal provenant de l'hémi rétine homolatérale et par le faisceau nasal provenant de l'hémi rétine controlatérale ainsi que des fibres maculaires provenant des 2 rétines (3). Ainsi chaque tractus transporte donc l'ensemble de la représentation de l'hémichamp visuel controlatéral issu des deux rétines. Une lésion à cet endroit entraîne donc une hémianopsie latérale homonyme controlatérale (figure 7).

E. Les noyaux géniculés latéraux et les 3 canaux de la voie visuelle principale

Les noyaux géniculés latéraux (NGL) sont le lieu de projection des CGR au niveau du thalamus. La projection des FNR au niveau des NGL respectent le principe de rétinotopie des voies visuelles : la partie maculaire du champ visuel (CV) se projette au centre du NGL, et la partie supérieure et inférieure du CV se projette respectivement sur la partie latérale et médiale du NGL (4)

Chaque NGL est structuré en 6 couches distinctes et forme 3 grandes voies fonctionnelles conduisant l'information visuelle jusqu'au cortex (5) (figure 6).

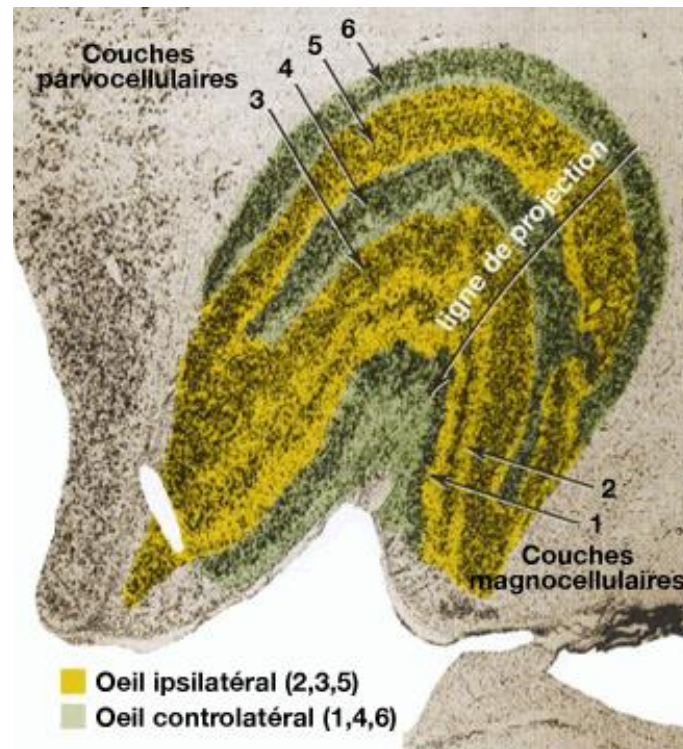


Figure 5 : Projection et organisation des couches parvocellulaires et magnocellulaires du noyau géniculé latéral (coupe histologique)

1. Le canal parvocellulaire

Il correspond aux 4 couches supérieures : les couches P4 et P6 reçoivent l'information de l'œil controlatéral et les couches P5 et P6 celle de l'œil ipsilatéral.

Au niveau rétinien il est composé par les CGR de petites tailles appelées CGR naines. Leur répartition est semblable à celle des cônes ; elles représentent 50 % de l'ensemble des CGR rétiniennes mais jusqu'à 95 % au niveau de la rétine centrale. Dans les 10 degrés centraux du CV, une cellule naine reçoit l'information d'une seule CBR, elle-même connectée à un seul type de cône (rouge ou vert).

Cette organisation explique la sensibilité du canal P aux hautes fréquences spatiales responsable de la vision des détails mais également sa participation à la vision des couleurs avec l'opposition rouge/vert (6)

2. Le canal magnocellulaire

Il correspond aux 2 couches inférieures : la couche M1 de l'œil controlatéral et M2 de l'œil ipsilatéral (figure 5)

Il se compose de CGR plus grandes nommées cellules parasols. Elles suivent également la répartition des cônes avec une densité plus importante au niveau de la rétine centrale. En périphérie rétinienne leur répartition n'est pas uniforme avec une densité plus élevée au niveau de la rétine nasale représentant le CV temporal (7). A l'inverse des CGR naines, les CGR parasols se connectent à plusieurs CBR, elles-mêmes connectées à plusieurs cônes rouges ou verts.

Plus on se dirige vers la périphérie, plus le champ récepteur augmente et donc le nombre de connexions d'une CGR parasol est important. Les axones des CGR parasols sont de plus grand diamètre et permettent donc une conduction plus rapide.

Cette organisation en large champ récepteur recevant l'information de nombreux cônes associée à une conduction de l'information visuelle plus rapide est responsable de l'analyse du mouvement et du contraste au détriment de la vision fine. On parle alors de sensibilité aux basses fréquences spatiales et hautes fréquences temporelles.

Les CGR parasols se connectant de manière non spécifique aux cônes rouges/verts, cette voie n'intervient donc pas dans la vision chromatique.

3. Le canal koniocellulaire

Sa description est apparue plus tardivement. Il correspond à la partie inférieure des 6 couches principales nommées de K1 à K6.

Les petites cellules stratifiées forment ce canal, elles représentent 6 % des CGR rétiniennes. Leur champ récepteur est égal à celui des cellules parasols.

Cependant ils ont la particularité d'être non redondants et sans chevauchement, ainsi une perte de cellules de ce canal est détectée plus précocement (principe de la périmétrie bleu/jaune)

Leurs dendrites se trouvent dans la plexiforme interne au niveau de 2 sous couches. La sous ON ou elles se connectent avec des CBR recevant uniquement l'information des cônes bleus (8) et la sous couche OFF ou elles se connectent à des CBR recevant l'information des cônes rouges/verts. Le mélange de l'information colorée des cônes rouges/verts donnant la couleur jaune, ce canal véhicule donc l'opposition colorée bleu /jaune.

Il est important de comprendre que chaque point du champ visuel est analysé par plusieurs CGR. Ce phénomène de redondance explique que la détection d'un scotome glaucomateux ne le soit qu'après une perte significative de FNR de l'ordre de 30 à 50 % en périmétrie standard. Cela explique aussi qu'un examen ciblant un canal visuel spécifique sera plus sensible au stade précoce, c'est le cas du CV FDT matrix testant le canal magnocellulaire et du CV bleu jaune testant le canal koniocellulaire.

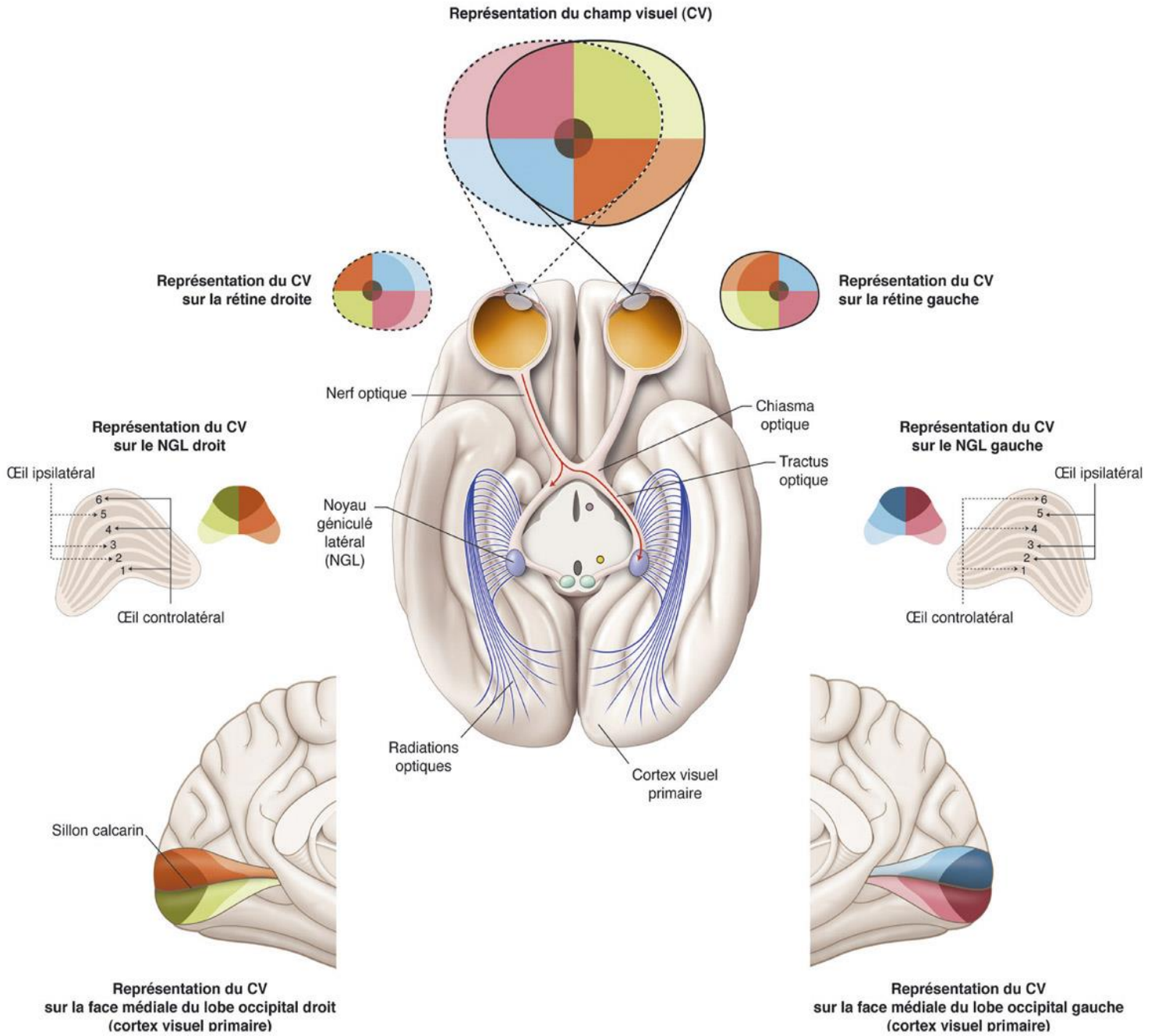


Figure 6 : Anatomie macroscopique de la voie visuelle principale en coupe axiale passant par les noyaux géniculés latéraux (NGL) et représentation rétinotopique, en code couleur, du champ visuel (CV) sur les noyaux géniculés (NGL) droit et gauche et sur le cortex visuel primaire droit et gauche. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Masson, 2006, p.238.

F. Les radiations optiques

Les RO désignent le faisceau d'axones assurant la connexion entre le NGL et jusqu'au cortex visuel primaire au niveau du lobe occipital. Elles se divisent en 2 faisceaux :

- Le faisceau ventral contenant les informations visuelles de la rétine supérieure (**champ visuel inférieur**) contourne la corne temporale du ventricule latéral pour gagner la lèvre inférieure de la fissure calcarine. Ce faisceau réalise une boucle au niveau **du lobe temporal** appelée boucle de MEYER.
- Le faisceau dorsal contenant l'information visuelle de la rétine inférieure (**champ visuel supérieur**) qui contourne la corne occipitale du ventricule latéral en passant par **le lobe pariétal** pour gagner la lèvre supérieure de la fissure calcarine

Ainsi une lésion au niveau du lobe temporal entraînera une quadranopsie latérale homonyme inférieure à l'examen du CV alors qu'une lésion du lobe pariétal entraînera une quadranopsie latérale supérieure (figure 7)

On en distingue 2 parties, le cortex visuel primaire et les aires visuelles secondaires.

1. Le cortex visuel primaire

Le cortex visuel primaire ou strié ou aire V1, correspond à l'aire 17 de la classification de Brodmann. Il est situé à la face médiane du lobe occipital de chaque côté de la scissure calcarine.

Comme dans les structures précédentes, il respecte le principe de rétinotopie des voies visuelles. La cartographie rétinotopique s'organise en 2 directions (figure 6) :

- Antéro-postérieure : la partie postérieure reçoit les informations de la rétine centrale correspondant à l'aire maculaire et la partie antérieure celle de la rétine périphérique.
- Verticale : la lèvre inférieure du sillon calcarin reçoit les informations du CV supérieur et la lèvre supérieure celle du CV inférieur.

Le cortex strié est divisé en 6 couches suivant la taille et le type de neurones qui les composent et poursuit ainsi la ségrégation de l'information visuelle.

Les influx magnocellulaires se projettent sur la couche 4C alpha, les influx parvocellulaires sur la couche 4C beta et les influx koniocellulaires sur les couches 2 et 3. La couche 4C est divisée en colonne de dominance oculaire permettant la ségrégation des informations provenant d'un même œil et nécessaire à l'orientation et à la vision des reliefs. Elle participe également à la vision des couleurs.

Les couches 2 et 3 sont divisées en colonnes de blobs (neurones sensibles à la couleur) et interblobs (neurones sensibles au contraste et à l'orientation) (9).

2. Les aires visuelles secondaires ou extra-striées

Les aires visuelles secondaires réalisent des traitements progressivement plus élaborés et donc cognitifs de l'information visuelle.

Elles se répartissent de façon concentrique autour du cortex strié (figure 8)

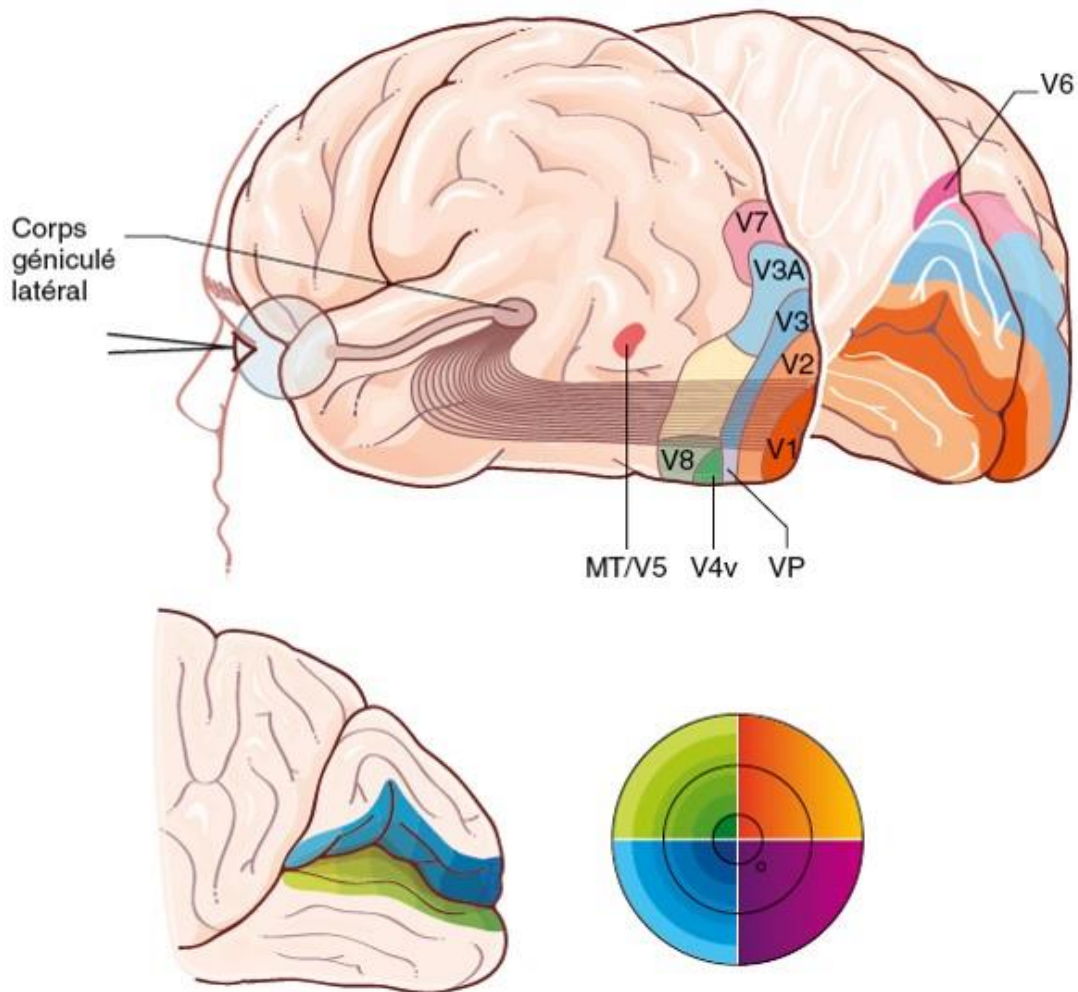


Figure 8 : Organisation des aires associatives en haut et représentation des projections sur le cortex visuel primaire. Bases neuroanatomiques et fonctionnelles des voies visuelles centrales (Neuro-ophtalmologie, chapitre 5), Elsevier Masson S.A.S, p. 64-72-II)

L'aire V2 ou para-striée est composée de bandes minces et épaisses, séparées par des bandes claires. Les bandes minces se composent de neurones sensibles à la couleur, les bandes épaisses de neurones sensibles aux mouvements et les bandes claires de neurones sensibles aux formes et mouvements.

L'aire V3 se divise en voie ventrale (V3v) et voie dorsale (V3d). Les aires V3v et V4 définissent les formes, en fonction de leur mouvement pour la première et de leur couleur pour la seconde.

Les aires V3d et V5 (ou médio-temporal) codent pour le mouvement.

L'analyse des stimuli visuels se répartit alors en 2 voies pour aboutir à une prise de conscience de l'image et une réponse motrice adaptée (10).

⇒ La voie ventrale (occipito-temporale) ou voie du « **quoi** », formée par l'aire V3 ventrale et V4 s'étend vers le lobe temporal et est impliquée dans l'analyse des formes et des couleurs. Elle permet la reconnaissance des objets ou des visages.

⇒ La voie dorsale (occipito-pariétale) ou voie du « **où** », formée par les aires V3 dorsale et V5 s'étend jusqu'au lobe pariétal et est impliquée dans l'analyse des mouvements, du relief et de la disposition spatiale. Elle permet la localisation.

Ainsi toute atteinte des aires associatives supérieures entraîne des déficits cognitifs visuels complexes.

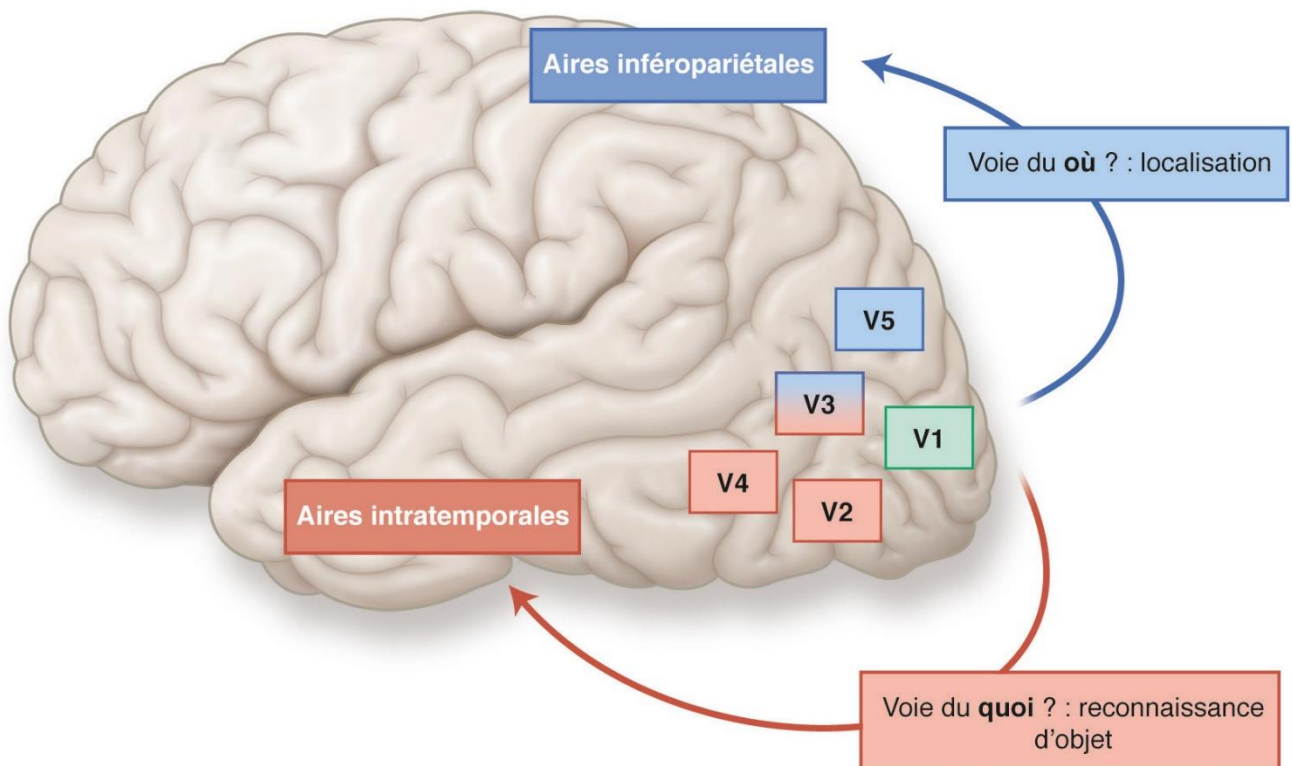


Figure 1 : Analyse corticale et sous corticale de l'information visuelle. Rapport SFO 2017, Déficiences visuelles, chapitre 2.

II. Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO)

A. Définition

Plusieurs définitions du GPAO existent, nous retiendrons celle de l'European Society of Glaucoma : « Le glaucome est 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 et du champ visuel »

Contrairement à la définition de l'American Society, la PIO n'apparaît pas dans cette définition, en effet hypertonie et glaucome ne sont pas synonymes, bien qu'elle en soit le principal facteur de risque et la cible actuelle des différentes thérapeutiques.

B. Epidémiologie

Le glaucome est la 2ème cause de cécité dans le monde après la cataracte et la première irréversible (11) .Dans les pays développés, il représente la 2ème cause de cécité après la DMLA. On estime aujourd'hui dans le monde entre 80 et 110 millions le nombre de personnes atteintes de glaucome dont environ 5 à 10 millions de cécité bilatérale.(12).

Le GPAO en représente la grande majorité (80-90%) notamment en occident, alors que le glaucome primitif à angle fermé (GPAF) est plus représenté en Asie. Sa prévalence augmente après 40 ans pour avoisiner les 10 % après 70 ans.

En France 800 000 patients sont traités pour un glaucome alors qu'on estime leur nombre entre 1.2 et 1.5 million (13). Ainsi près de 50 % des patients atteints de GPAO ne sont pas diagnostiqués.

Il représente donc un enjeu majeur de santé publique dont le diagnostic précoce et la prise en charge conditionne le pronostic.

C. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme facteur d'apparition ou de progression du GPAO :

- Hypertonie oculaire : principal facteur de risque d'apparition (étude OHTS et EGPS) et d'aggravation du GPAO (étude EMGT)(14) (15) (16).
- L'âge avec une augmentation exponentielle de prévalence(17) (18).
- Les antécédents familiaux et facteurs génétiques avec un risque multiplié par 3 pour les parents du 1er degré(19).
- L'origine ethnique : mélanoderme avec un risque multiplié par 3 comparé au caucasien du fait de facteurs de prédispositions (PIO plus élevée, pachymétrie plus fine, excavation plus importante) et de facteurs économiques et géographiques rendant le diagnostic plus tardif (20).
- La myopie : avec un risque de développer un GPAO augmenté de 50 % chez les patients hypertones et myopes comparés aux patients emmétropes (21) .
- Une épaisseur cornéenne centrale (pachymétrie) fine à l'origine d'une sous-estimation de la PIO mais également décrite aujourd'hui comme un facteur de risque indépendant d'apparition et de progression (15).
- Des facteurs vasculaires semblent jouer un rôle plus important dans le glaucome à pression normal (GPN) (22).
- L'exposition au facteurs neurotoxiques tels que les pesticides retrouvés dans d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (23)
- Enfin d'autres facteurs semblent plus discutés tels que le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypothyroïdie, le tabac (24) (19) (25).

D. Physiologie de l'atteinte glaucomateuse

La neuropathie glaucomateuse est une pathologie complexe, génétique et multifactorielle dont tous les facteurs sont encore mal compris. Cependant malgré la complexité des différents mécanismes impliqués, une cascade d'évènements semble aujourd'hui se dessiner (figure 10).

Le point de départ de cette cascade apoptotique résulterait d'un stress mécanique axonal au niveau de la lame criblée, zone de fragilité la plus sensible aux variations de PIO. A ce niveau l'atteinte concernerait non seulement les axones mais également le réseau vasculaire créant ainsi des conditions d'ischémie locale, aggravant l'atteinte neuronale.

En réponse à ce stress, il se produirait une **dégénérescence axonale** progressive aboutissant au blocage du transport des neurotrophines(26). C'est cette carence en neurotrophines qui serait responsable de **l'apoptose primaire** des CGR.

A cela s'ajouterait une activation gliale elle-même responsable d'une baisse des facteurs neurotrophiques et donc de mort cellulaire. Cette dégénérescence des CGR entraînerait un relargage de glutamate et d'ATP, à l'origine d'une excitotoxicité pour les cellules environnantes, entraînant ainsi leur mort, c'est **l'apoptose secondaire**(27) (28).

Enfin, la raréfaction des CCR entraînerait un défaut d'interaction entre elles et la microglie responsable d'un remodelage cellulaire de type cicatriciel hostile à la survie des neurones encore présents.

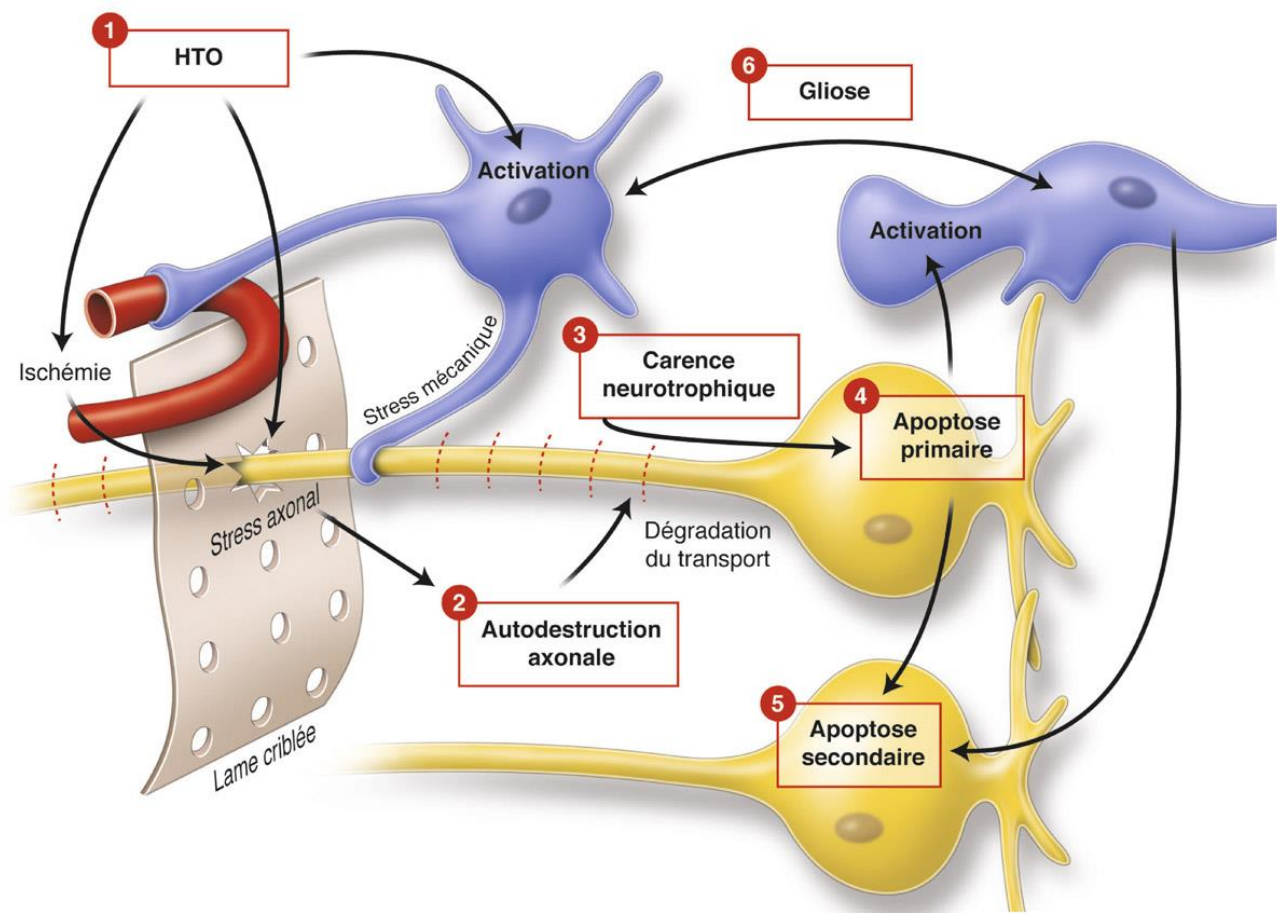


Figure 10 : Modélisation des grands mécanismes pathogéniques impliqués dans la dégénérescence glaucomateuse des CGR. Rapport SFO 2014, Glaucome primitif à angle ouvert, chapitre 8.

E. Diagnostic et suivi du GPAO

1. Pression intraoculaire

a) Définition

La PIO résulte de l'équilibre entre le contenu du globe (cristallin, uvée, vitré, HA) et son contenant dont la distension est limitée : la coque cornéo-sclérale.

Le facteur essentiel dans la PIO est l'équilibre entre la sécrétion et l'élimination de l'humeur aqueuse pouvant se formuler ainsi selon l'équation révisée de Goldman :

$$PIO = F - U / C + V$$

F = production d'humeur aqueuse en microlitre/minute,

U =résorption par voie uvéosclérale en microlitre/minute,

C=Écoulement par voie trabéculaire en microlitre/minute/mmHg et

V = Pression veineuse épisclérale en mmHg

Ainsi 3 éléments sont donc à l'origine de la PIO : la production d'HA par le corps ciliaire, son élimination par voie trabéculaire et uvéosclérale, et la pression veineuse épisclérale. Dans le GPAO l'élévation de la PIO est consécutive une résistance à l'écoulement trabéculaire

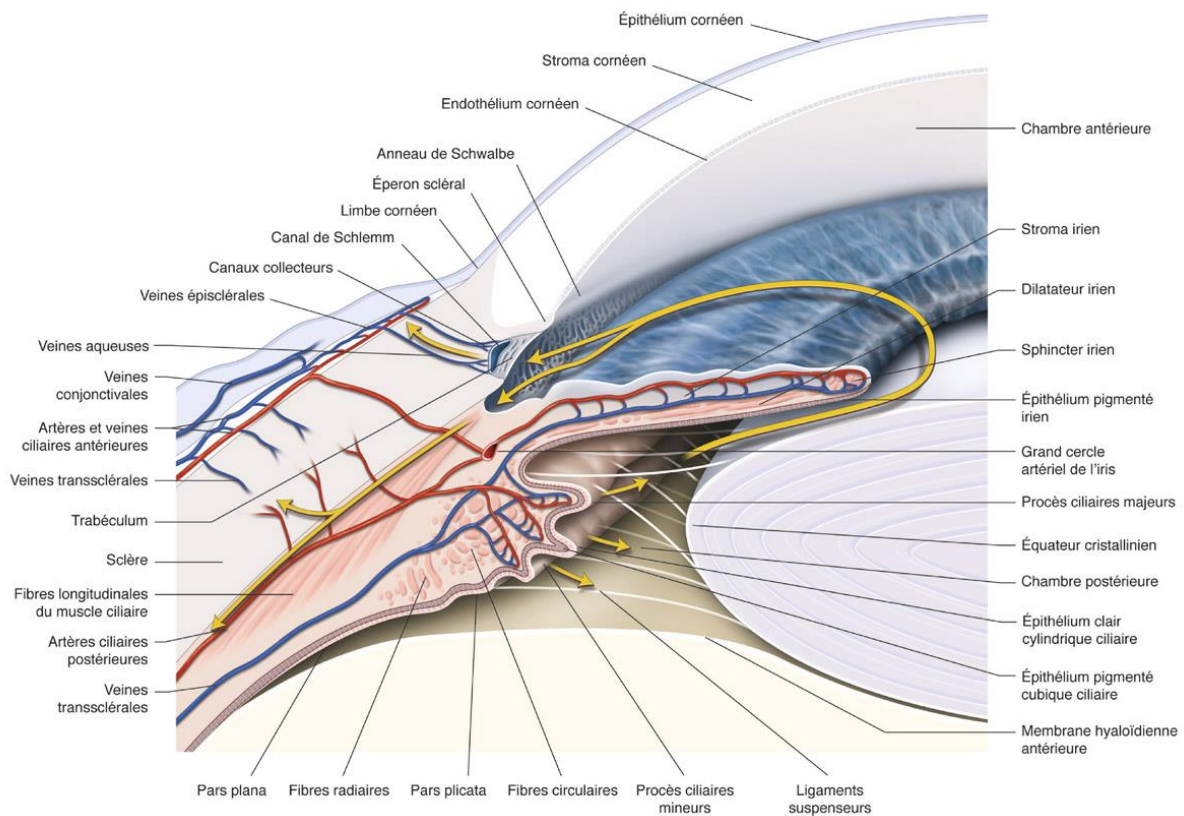


Figure 21 : Représentation schématique de la circulation de l'humeur aqueuse dans le segment antérieur de l'œil. Rapport SFO 2014, Glaucome primitif à angle ouvert, chapitre 8.

b) Seuil et mesure

La mesure de la PIO est la première étape de l'examen de tout patient glaucomateux ou suspect de glaucome. La mesure par le tonomètre à aplanation de Goldman est la technique de référence. Dans le cadre du dépistage elle peut être réalisée par des tonomètres à air mais toute valeur anormale devra être confirmée par une mesure à l'aplanation. Sa mesure doit toujours être interprétée en fonction de la pachymétrie, en considérant qu'une cornée fine sous-estime la mesure et une cornée épaisse la surestime.

La PIO dans une population générale indemne de GPAO suit une répartition gaussienne, la valeur seuil supérieure définie est donc la moyenne + 2 déviations standards soit 21 mmHg permettant d'englober 90 % des valeurs normales. Au-dessus de cette valeur on parlera d'hypertonie oculaire.

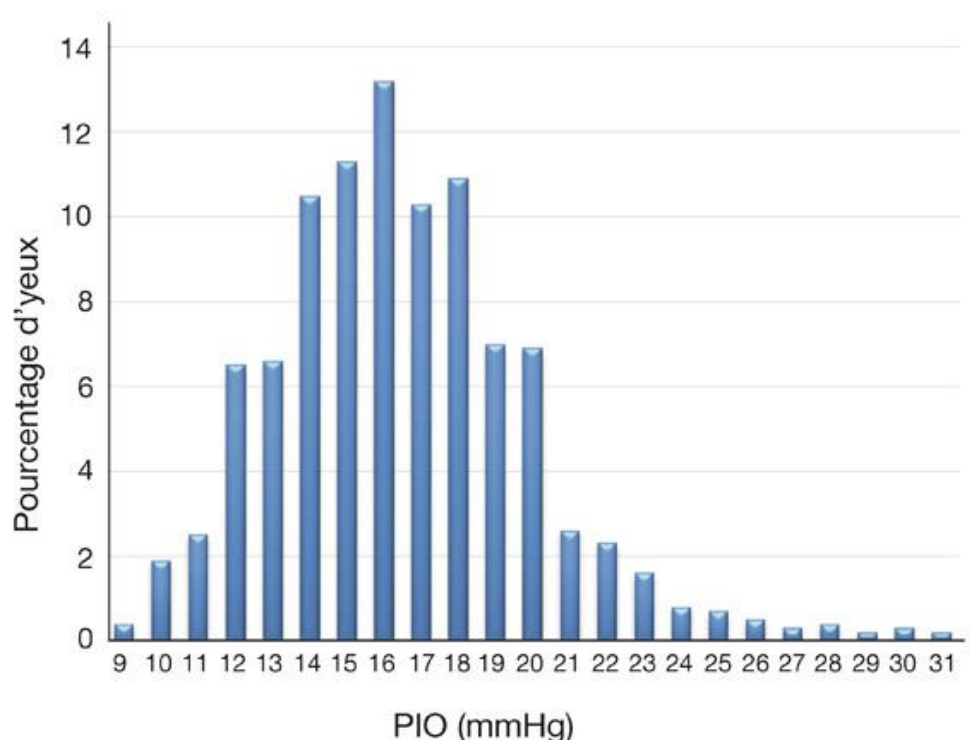


Figure 13 : Distribution de la PIO dans une population de 5220 yeux de sujets sains *Framingham Eye Study*. Rapport SFO 2014, Glaucome primitif à angle ouvert, chapitre 9.

Il s'agit donc d'un seuil statistique, ainsi la majorité des patients hypertones ne développeront pas de glaucome (15) et certains glaucomes se développeront avec une PIO statistiquement normale.

La notion de PIO cible semble aujourd'hui plus appropriée : pression en dessous de laquelle, un individu ne développera pas d'atteinte glaucomateuse.

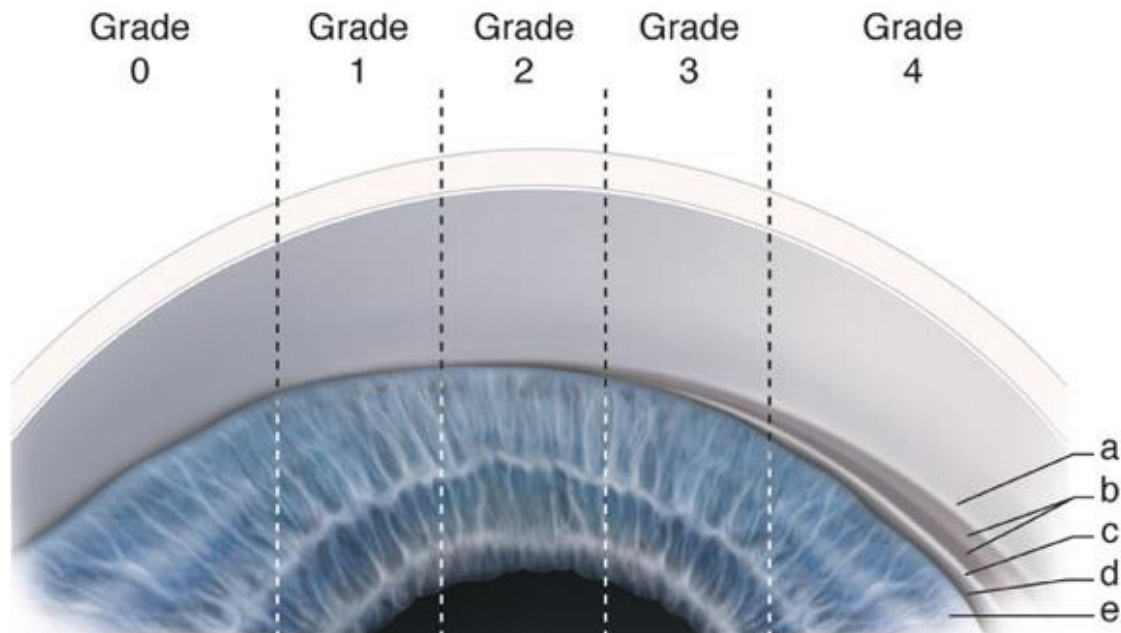
A noter que la PIO varie avec le rythme circadien et de manière plus prononcée chez les patients glaucomateux, la réalisation de courbes de PIO est alors primordiale pour le suivi des patients.

2. La gonioscopie

Elle permet l'étude de l'AIC qui par définition est ouvert dans le GPAO. Elle permet de différencier le GPAO des glaucomes secondaires à angle ouvert (pigmentaire, pseudo-exfoliatif) ainsi que des glaucomes par fermeture de l'angle.

Un angle ouvert se définit par la présence d'au moins 2 éléments dans la classification de Schaffer (figure 14), la plus communément utilisée. D'autres classifications permettent une étude plus précise de différents éléments (pigmentation, insertion iris...).

Elle est réalisée au moment du diagnostic mais également régulièrement au cours du suivi pour s'assurer que l'angle reste ouvert.



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

Figure 14 : La classification du degré d'ouverture de l'angle iridocornéen de Schaffer. Rapport SFO 2014, Glaucome primitif à angle ouvert, chapitre 9.

3. L'étude de l'atteinte structurelle

Indispensable dans le diagnostic et le suivi, elle se fait cliniquement par l'examen du FO mais aussi à l'aide d'outils d'imagerie telle que l'OCT.

a) Examen de la papille

L'examen biomicroscopique de la papille et des FNR recherche des modifications caractéristiques de l'atteinte glaucomateuse :

- Une excavation papillaire, de grand axe vertical et asymétrique
- Un amincissement de l'ANR diffus ou localisé (encoche)
- La présence d'hémorragie péripapillaire
- L'élargissement de la zone d'atrophie péripapillaire (HP)
- Une déformation des vaisseaux en baïonnette et un rejet nasal
- L'exclusion d'un vaisseau circumlinéaire

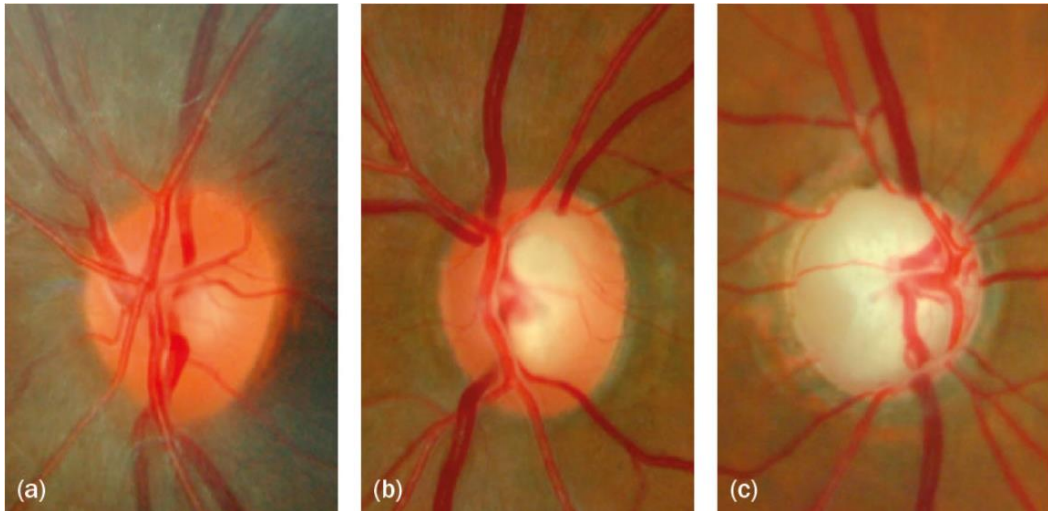


Figure 15 : Papille optique normale (a) et papilles optiques glaucomateuses (b et c) à des stades différents de la maladie

Couplée à l'examen du FO, la réalisation de rétinothographies s'avère très utile, permettant de mieux repérer certaines atteintes comme les HP, les déficits en FNR à l'aide de clichés en lumière bleue mais également de comparer l'évolution de la papille au fil des années.

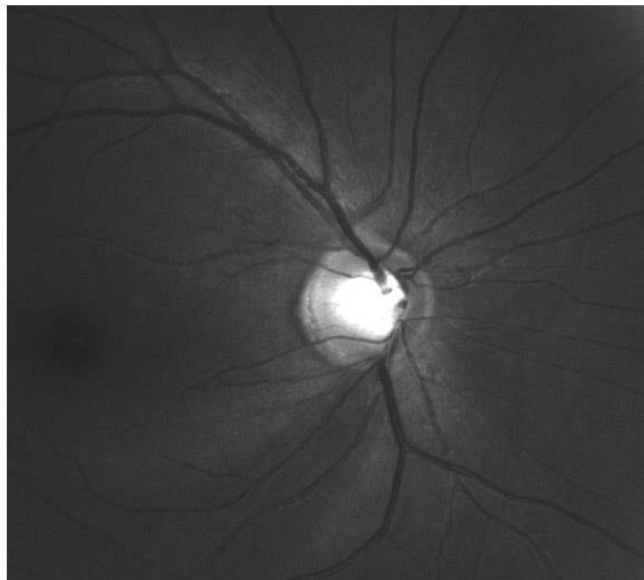


Figure 16 : Cliché en lumière bleue : perte en FNR temporelle inférieure en regard d'une encoche de l'ANR. Rapport SFO 2014, Glaucome primitif à angle ouvert, chapitre 10

b) L'imagerie par tomographie en cohérence optique

Elle ne remplace pas mais vient compléter l'examen clinique qui est au premier plan. C'est un examen non-contact permettant une mesure quantitative de l'épaisseur des FNR péripapillaires (RNFL) ainsi que de l'épaisseur du complexe maculaire ganglionnaire.

Les résultats sont ensuite comparés à une base de données permettant de quantifier et de suivre l'atteinte structurale. Ces appareils disposent également des logiciels d'analyse de progression utiles pour le suivi des patients.

L'atteinte structurale précédant l'atteinte fonctionnelle au CV (29), l'OCT est particulièrement utile dans la détection précoce des glaucomes débutants (pré périmétriques). Son analyse doit cependant toujours se faire en complément de l'examen clinique et des examens fonctionnels, sous peine d'erreur de diagnostic (figure 17).

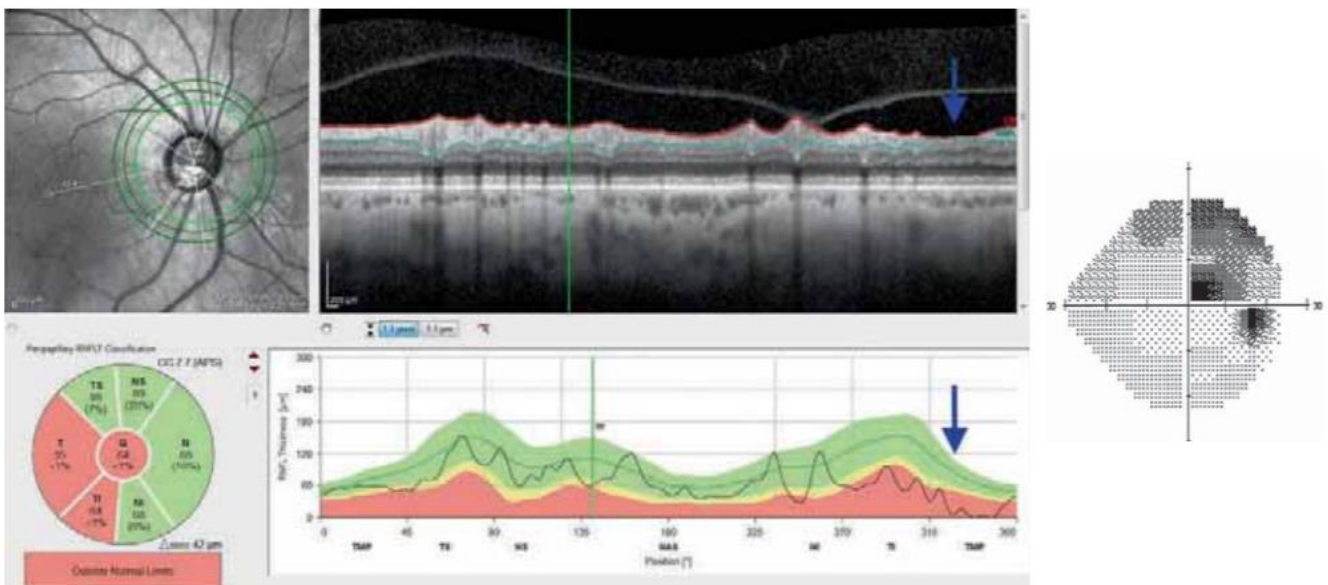


Figure 17 : Atteinte glaucomateuse montrant un déficit temporel inférieur en FNR¹ péripapillaire de l'œil droit avec une bonne corrélation avec l'atteinte fonctionnelle du champ visuel. Rapport SFO, OCT en ophtalmologie 2019

4. Etude de l'atteinte fonctionnelle

La périmétrie automatisée statique (PAS) blanc-blanc du CV est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi de l'atteinte fonctionnelle.

Elle repose sur la détermination de la sensibilité lumineuse différentielle dans différentes régions du CV correspondant à la capacité du patient à distinguer un point blanc de luminance variable sur un fond blanc de luminance fixe. L'unité de mesure des luminances est l'Apostilb mais le relevé périmétrique est formulé en décibels.

Il existe 2 grands types de PAS : l'Octopus et le Humphrey.

On utilise des tests standardisés avec des algorithmes adaptés au glaucome (SITA pour le Humphrey, TOP pour l'Octopus) permettant de déterminer la sensibilité rétinienne dans les 30, 24 ou 10° centraux. L'analyse des 30° ou 24 °centraux permet l'étude de la majorité des CGR, mais l'analyse des 10 ° centraux permet une analyse plus fine en cas d'atteinte centrale proche du point de fixation.

L'interprétation d'un CV se déroule ensuite en plusieurs étapes :

Vérification de la fiabilité du test :

- Confirmation de l'identité du patient
- Analyse du temps d'examen
- Analyse des indices de fiabilité (perte de fixation, faux positifs, faux négatifs)

Recherche de déficit évocateur de glaucome :

- Ressaut nasal fréquent en début d'évolution
- Scotome paracentral (plus fréquent dans les GPN)
- Scotome arciforme relié à la tâche aveugle
- Déficit diffus et CV tubulaire dans les atteintes évoluées

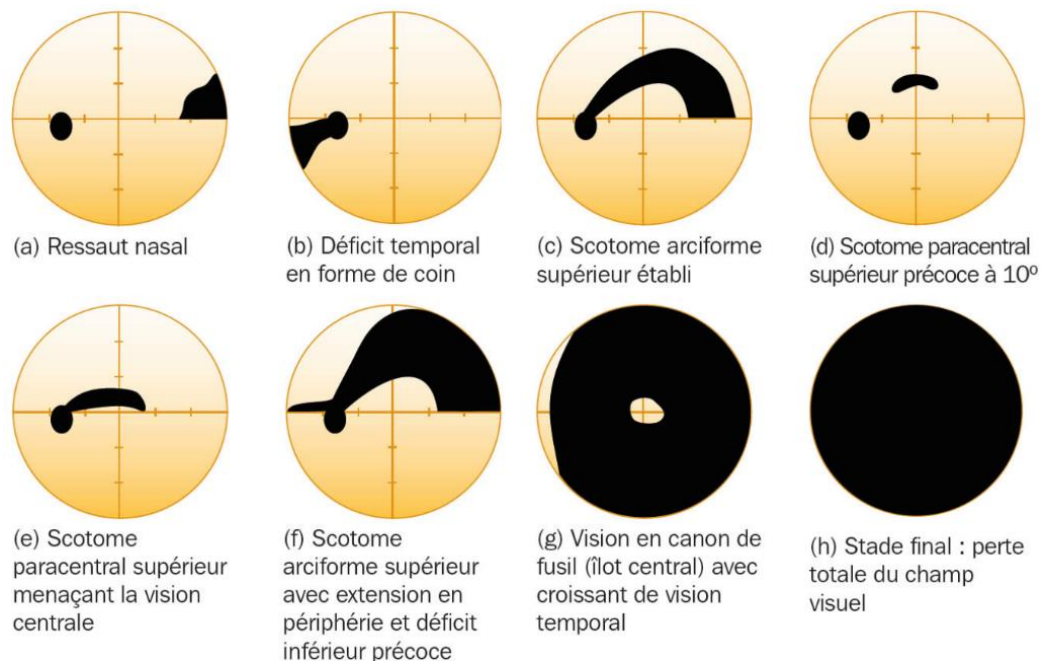


Figure 18 : Schématisation des principaux déficit glaucomateux du CV d'un œil Gauche

Analyse des indices globaux du CV

- La déviation moyenne (Mean Déviation ou MD) : c'est la différence entre la sensibilité rétinienne moyenne normale pour l'âge et celle du patient. Il est important de comprendre que tout déficit localisé ou diffus entraînera une baisse du MD. Ainsi un trouble des milieux (cataracte le plus souvent) peut être responsable d'une baisse du MD en dehors de toute atteinte glaucomateuse.

Il existe une classification de la sévérité du glaucome basée sur le MD :

- GPAO débutant : de 0 à -6 dB
- GPAO modérée : entre -6 et -12 dB
- GPAO sévère : entre -12 et -20 dB
- GPAO sévère : au-dessus de -20 dB

- La déviation individuelle (Pattern Standard Deviation ou PSD) : elle mesure la différence de sensibilité entre les différents points par rapport à la perte moyenne du patient. Elle permet donc de quantifier des déficits localisés ou scotomes. Elle est donc plus spécifique notamment au début de l'évolution mais ne s'aggrave plus dans les formes évoluées.
- L'indice d'asymétrie d'hémichamp (Glaucome Hemifield Test ou GHT) : il compare 5 points du CV supérieur aux 5 points correspondant du CV inférieur. Une asymétrie d'hémichamp est en faveur d'une atteinte glaucomateuse
- L'indice de champ visuel (Visual Field Index ou VFI) : il correspond au déficit pondéré en fonction de la localisation de l'atteinte (corrélé au nombre de CGR). Une atteinte centrale affectera plus le VFI qu'une atteinte périphérique. Il représente donc la fonction visuelle résiduelle et s'exprime en pourcentage.

Enfin 2 programmes statistiques aident au suivi de l'évolution :

- L'analyse d'événement : compare le CV à un CV de base pour détecter un éventuel changement.
- L'analyse de tendance : nécessite la réalisation d'au moins 3 CV et réalise une courbe de progression selon les différents indices du CV. Elle permet d'évaluer la vitesse de progression.

III. L'attention

A. Définition

La première définition de l'attention est celle proposée par le philosophe et psychologue William James : « L'attention est la prise de possession par l'esprit, sous une forme claire et vive, d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui semblent possibles [...] Elle implique le retrait de certains objets afin de traiter plus efficacement les autres » (30)

L'attention est définie comme la capacité à concentrer son activité mentale sur un objet, une tâche à réaliser. On distingue plusieurs composantes attentionnelles :

- L'attention sélective permet à un individu de favoriser le traitement d'une caractéristique pertinente d'un stimulus tout en inhibant les caractéristiques non pertinentes. Par exemple du point de vue auditif, cette composante peut se matérialiser par l'effet « cocktail party » (31): dans un environnement sonore multiple comme lors d'un dîner, nous avons la capacité à focaliser notre attention auditive sur la discussion avec notre interlocuteur tout en faisant abstraction des autres discussions.
- L'attention partagée permet quant à elle de réaliser plusieurs tâches ou de traiter plusieurs informations pertinentes dans le même temps.
- Et enfin l'attention soutenue qui permet de maintenir un niveau d'efficacité stable pendant une activité plus ou moins longue.

Comme dit précédemment, ces différentes modalités attentionnelles se retrouvent dans différentes composantes sensorielles telles que l'audition et la vision.

B. Attention visuelle spatiale sélective

Lorsque que le processus attentionnel cible les caractéristiques spatiales d'un stimulus, le terme d'attention visuelle spatiale est utilisé.

L'attention visuelle spatiale (AVS) permet d'orienter nos ressources attentionnelles vers une partie du CV, permettant ainsi d'optimiser la détection et le traitement d'informations apparaissant dans cette région, alors que les informations d'autres régions du CV sont ignorées (32) .

Elle prend toute son importance lorsque dans un environnement visuel complexe avec de multiples informations (situation de crowding) l'individu doit se concentrer sur une information visuelle particulière. C'est elle qui fait l'objet de notre étude.

Elle peut être explicite ou implicite selon le fait qu'elle s'accompagne de mouvements oculaires ou non. Elle peut être exogène ou endogène.

1. Explicite ou implicite

L'AVS est dite explicite lorsqu'elle s'accompagne de mouvements oculaires permettant de faire coïncider le centre de l'attention avec la zone de vision centrale ou fovéa. On l'étudie par exemple lors des consultations ophtalmo-pédiatriques lors du test de poursuite oculaire.

L'AVS est dite implicite lorsqu'elle ne s'accompagne pas de mouvements oculaires, on la retrouve par exemple lors de la conduite où, tout en fixant la route, elle permet une surveillance de l'environnement périphérique. Elle peut dans certains cas précéder l'AVS explicite en guidant le regard dans des régions où l'information semble pertinente.

Dans notre étude, les patients devant fixer tout au long de l'examen un point de fixation centrale défini par une croix, l'analyse se porte sur l'AVS implicite.

2. Endogène ou exogène

L'AVS peut être dirigée par deux mécanismes, l'orientation exogène et l'orientation endogène (33).

Elle est dite endogène lorsqu'elle est dirigée consciemment vers une zone d'intérêt. Dans ce cas, les processus attentionnels sont contrôlés et guidés par les attentes de l'individu. Par exemple rechercher le visage d'un parent dans une foule.

L'AVS exogène comme son nom l'indique est initiée par un stimulus extérieur, par exemple lorsque nous conduisons, la détection d'un stimulus (par exemple un piéton) dans notre CV périphérique peut nous permettre d'orienter notre attention afin de guider notre réaction.

C. Structures anatomiques impliquées dans l'attention visuelle sélective

Bien qu'il soit difficile encore aujourd'hui de décrire tous les mécanismes et structures impliquées dans l'AVS, certains circuits anatomo-fonctionnels ont été mis en évidence ces dernières décennies.

C'est l'avènement de l'imagerie fonctionnelle qui a permis de mieux identifier les structures impliquées en montrant des augmentations d'activité dans 4 régions cérébrales : le lobe pariétal postérieur, le cortex frontal ou préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et le colliculus supérieur (figure 19).

Le cortex pariétal supérieur joue un rôle primordial dans l'attention visuelle puisqu'il permettrait de désengager l'attention de son point d'attraction pour l'attirer vers une autre région (34). Il entretient également de nombreuses connexions avec les cortex prémoteurs et moteurs et intervient donc dans l'orientation motrice. Une lésion à son niveau est responsable d'un trouble des saccades oculaires.

Corbetta et al (34) dans leur étude ont observé une différence d'activité cérébrale selon le côté où se portait l'attention : ils ont constaté une augmentation d'activité du lobe pariétal droit lorsque que l'attention se portait sur la gauche et une augmentation des lobes pariétaux droit et gauche lorsque que l'attention se portait sur la droite. Autrement dit, il existe une asymétrie hémisphérique ou le lobe pariétal droit est dominant et intervient dans les processus attentionnels des 2 côtés du CV alors que le lobe pariétal gauche uniquement lorsque l'attention se porte du côté opposé.

Le colliculus supérieur a pour rôle de déplacer l'attention vers un nouvel emplacement cible. Il joue également un rôle important dans les mouvements céphalique et oculaire permettant d'orienter l'attention vers la zone d'intérêt (35).

Le pulvinar correspond au noyau postérieur du thalamus, il est situé au-dessus des corps géniculés et est connecté au cortex pariétal, au cortex frontal et au cortex visuel.

Il joue un rôle de focalisation de l'attention visuelle en engageant l'attention vers la nouvelle cible et en inhibant les simulations distractives (36).

Le cortex préfrontal et en particulier le gyrus cingulaire antérieur interviennent dans les processus de concentration, de fixation volontaire de l'attention et également dans les processus de sélection de réponse lors de processus attentionnels contrôlés.

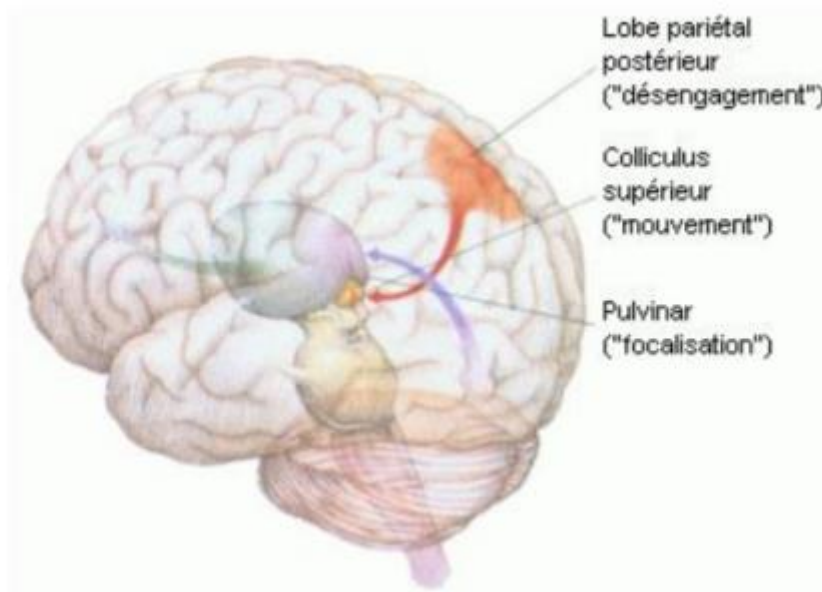


Figure 19 : Localisation des 3 principales structures cérébrales impliquées dans l'orientation de l'attention

D. Rôle de l'attention visuelle spatiale

1. Attention visuelle et résolution spatiale

Le pouvoir de résolution spatiale est la capacité d'un système optique à distinguer les détails. Elle n'est pas uniforme dans le CV. La vision centrale est le siège de la résolution spatiale élevée, de l'acuité visuelle et la vision chromatique fine.

La vision périphérique est le siège des faibles résolutions spatiales répondant aux moyennes et basses fréquences spatiales, et plus sensible aux mouvements.

Plusieurs études ont démontré que l'AVS permettait une augmentation de la résolution spatiale notamment en périphérie en déplaçant la sensibilité vers des fréquences spatiales plus élevées (37) (38). Ainsi lorsque l'attention est dirigée sur

une cible, la capacité de discrimination est augmentée au détriment des autres zones du CV.

2. Attention visuelle spatiale et sensibilité au contraste

La perception visuelle des objets dépend de l'aptitude du système visuel à discerner les contrastes, c'est-à-dire les variations de luminance. Le seuil de contraste correspond à la plus petite différence de luminance pouvant être distinguée. La sensibilité au contraste est l'inverse du seuil de contraste, exprimée en pourcentage.

Il semblerait que les mécanismes responsables de l'encodage du contraste soient en lien avec les mécanismes attentionnels.

Henderson et al (39) ont montré, chez le sujet sain, que l'AVS exogène augmentait les capacités de discrimination concernant le contraste, l'orientation et la forme à une localisation indiquée.

Phu et all (40) dans leur étude portant sur des sujets glaucomateux ont également montré qu'en diminuant l'incertitude spatiale par un indiçage spatial, cela permettait d'augmenter la sensibilité au contraste dans des zones déficitaires du CV.

3. Attention visuelle et encombrement spatial

L'encombrement spatial ou crowding est un phénomène perceptuel correspondant à la difficulté à identifier un objet lorsqu'il est présenté au milieu d'autres objets appelés « flankers » en anglais. Il diminue avec l'augmentation de la distance entre l'objet cible et les flankers appelée « **distance d'espacement critique** ».

Le crowding est influencé par plusieurs facteurs. L'augmentation d'excentricité de la cible (41), la diminution du contraste (42) et la condition photopique sont

responsables d'une augmentation du crowding. A l'inverse, l'augmentation de durée du stimulus (43) et l'entraînement (44) réduisent la sensibilité au crowding.

Le crowding existe chez tous les individus en périphérie du CV. *Yeshurun et al* (45) ont montré une interaction entre crowding périphérique et l'AVS chez des sujets sains. En effet la réduction de l'incertitude spatiale par un indiçage permettait la réduction de l'espacement critique entre la cible et les flankers .

Deux études ont étudié le crowding chez les patients glaucomateux. *Ogata et al* (46) ont montré une plus grande sensibilité au crowding chez les patients glaucomateux et *Stievenard et al* (47) ont mis en évidence la présence d'une sensibilité au crowding central chez les patients glaucomateux alors qu'il n'est présent qu'en périphérie chez les sujets sains

E. Attention spatiale et pathologies neurodégénératives

Les déficits visuo-spatiaux font partie des premières atteintes des maladies neurodégénératives. On les retrouve par exemple dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ainsi que dans certaines démences (démence à corps de Lewi, démence vasculaire).

Dans la maladie d'Alzheimer, plusieurs études ont trouvé des déficits attentionnels. McGuinness et al ont comparé 48 patients atteints de MA, 46 patients atteints de démence vasculaire et 28 volontaires sains ; ils ont trouvé des déficits significativement plus importants dans les 3 composantes attentionnelles à savoir l'attention soutenue, divisée et partagée (48).

Dans la maladie de Parkinson, plusieurs études ont mis en évidence des déficits de l'attention sélective (49) et divisée (50).

Il est aujourd'hui admis que ces pathologies dégénératives corticales présentent également des atteintes au niveau des voies visuelles antérieures.

Ainsi dans la maladie de Parkinson, caractérisée par une perte des cellules dopaminergiques, il a été mis en évidence une altération du fonctionnement des CGR secondaire au déficit en dopamine (51).

Dans la maladie d'Alzheimer caractérisée par une dégénérescence neurofibrillaire et la présence de plaques séniles, plusieurs études ont suggéré une atteinte rétinienne en montrant une diminution de l'épaisseur des FNR (52), ainsi que la présence de plaques amyloïdes et de protéines Tau au niveau de la rétine, de l'humeur aqueuse et du nerf optique des patients (53).

Aussi, ces maladies neurodégénératives partagent avec le glaucome le même mécanisme physiopathologique : dégénérescence neuronale par apoptose cellulaire et inflammation (activation gliale et remodelage tissulaire).

Se pose alors la question : le GPAO, pathologie neuro dégénérative des CGR pourrait-il être également responsable de déficits d'attention visuelle ?

F. Objectifs de l'étude

Le glaucome est une pathologie oculaire caractérisée par une perte progressive des CGR et une atteinte du CV. Dans le glaucome, l'atteinte du CV débute et prédomine en périphérie alors que la vision centrale est longtemps préservée.

Cependant *Hood et al* (54) dans leur étude ont montré qu'une atteinte maculaire (atteinte de la vision centrale) peut être présente précocement dans le GPAO.

Plusieurs études expérimentales ont alors évalué la vision centrale chez les patients glaucomateux et ont montré qu'ils présentaient des déficits dans des activités dépendantes de la vision centrale comme la lecture (55) (56) (57) et la reconnaissance faciale (58) (59) (60).

Plusieurs explications ont été apportées : troubles des saccades oculaires, diminution de la sensibilité au contraste. D'autres explications sont apparues plus récemment : c'est le cas de la théorie de l'encombrement spatial ou crowding.

Schafer et al (60) dans leur étude ont montré la nécessité d'une taille plus grande pour reconnaître le genre et les visages chez les patients atteints de GPAO. Les auteurs ont alors suggéré qu'une sensibilité au crowding central chez les patients atteints de GPAO pourrait expliquer ce résultat.

Sur la base de cette hypothèse, *Stievenard et al* (47) ont étudié la sensibilité au crowding central dans le glaucome avec des visages comme stimuli. Les performances ont été comparées pour la reconnaissance d'un trait du visage (la bouche fermée ou ouverte) présentée isolément (non encombrée) ou au sein d'un visage (encombrée par d'autres traits du visage). Les témoins présentaient un « effet de supériorité du visage » avec une meilleure performance pour la bouche dans un visage que pour la bouche isolée. A l'inverse, les patients présentaient une meilleure performance pour la bouche isolée. Cela a été interprété comme une sensibilité plus élevée au crowding central dans le glaucome. À l'appui de cette hypothèse, les résultats ont également montré que l'augmentation de la taille angulaire du visage, et donc de l'espacement entre les traits du visage, améliorait les performances des patients.

Le premier objectif de cette étude était donc de déterminer si la sensibilité au crowding central est spécifique aux visages ou s'applique à d'autres stimuli comme les lettres comme l'ont suggéré *KWON et al* (57) dans leur étude. Elle pourrait alors expliquer la difficulté rapportée par des patients dans des tâches comme la lecture.

Le deuxième objectif de l'étude était d'évaluer si un indiçage spatial améliorait les performances chez les patients glaucomateux, comme chez les sujets sains, ou à

l'inverse s'il existait un déficit d'attention visuelle spatiale. En effet plusieurs études réalisées chez des observateurs normalement voyants ont montré que l'indiçage spatial améliorait la résolution spatiale et la sensibilité au contraste (61) (32) mais seulement une étude, actuellement , a examiné l'attention spatiale chez les patients glaucomateux montrant une amélioration de la sensibilité au contraste (40).

MATERIEL ET METHODE

I. Population

Deux groupes de participants ont été constitués :

- des patients porteurs de GPAO
- des témoins volontaires sains appariés sur l'âge

Les patients ont été recrutés au sein du service d'ophtalmologie de l'hôpital Claude Huriez à Lille.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Une acuité visuelle sur l'œil testé inférieure à 8/10 (échelle de SNELLEN)
- L'existence d'une pathologie ophtalmologique en dehors du glaucome
- L'existence de pathologie psychiatrique ou neurologique susceptible d'altérer la compréhension du test.
- La présence d'antécédents personnels ou familiaux de glaucome chez les témoins.

Chaque patient a subi un examen ophtalmologique complet incluant une évaluation du champ visuel juste avant l'expérience. 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). Les champs visuels 10-2 des patients sont présentés en Annexe.

Nous avons également mesuré l'acuité visuelle et la sensibilité au contraste à l'aide du test de vision de Fribourg (FrACT)

Tous les tests ainsi que l'expérience ont été réalisés en vision monoculaire. L'œil testé était le meilleur œil pour les témoins. Pour les patients atteints de glaucome bilatéral, l'œil testé était celui qui répondait aux critères d'inclusion, c'est-à-dire un déficit au champ visuel 10-2 et une acuité supérieure ou égale à 8/10 (équivalent Snellen). Si les deux yeux étaient altérés au 10-2, le meilleur œil était choisi.

Les témoins étaient constitués de volontaires sains appariés sur l'âge. Chaque témoin a reçu un examen complet afin d'éliminer toute pathologie ophtalmologique. Tous les participants ont été invités à venir avec leur correction optique habituelle.

Au total 15 patients atteints de GPAO ont été inclus âgés de 40 à 81 ans (moyenne 64,6) et 15 patients âgés de 53 à 78 ans (moyenne de 64,5).

Les caractéristiques des 2 populations sont résumées dans les figures 23 et 24.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique des sciences du comportement de l'Université de Lille. Conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki, un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants.

Patients	Sexe	Age	Oeil testé	Acuité	Contraste	MD
P1	H	75	OG	10	1,49	-3,23
P2	F	60	OD	10	1,99	-12,19
P3	F	63	OD	8	1,33	-18,43
P4	H	79	OG	10	1,71	-4,53
P5	F	68	OG	8	1,74	-21
P6	F	70	OD	10	1,24	-8,88
P7	F	47	OD	8	1,9	-11,34
P8	F	67	OD	8	1,63	-8
P9	F	71	OG	10	1,67	-4,85
P10	H	66	OD	10	1,96	-2,15
P11	F	47	OG	8	1,41	-23,8
P12	H	71	OG	8	1,56	-5,46
P13	F	64	OG	10	1,59	-6,13
P15	F	40	OD	10	1,81	-6,16
P15	H	81	OD	9	1,46	-18,51

Figure 23 : Caractéristiques des 15 patients (P1-P15), OD= œil droit, OG= œil gauche, MD= Mean Deviation

Témoins	Sexe	Age	Oeil testé	Acuité	Contraste
T1	H	78	D	10	1,75
T2	F	64	D	10	1,83
T3	H	60	D	10	1,89
T4	F	60	G	10	1,84
T5	F	58	D	10	1,83
T6	F	61	D	10	1,58
T7	F	61	G	10	1,47
T8	H	53	D	10	1,94
T9	F	69	G	10	1,85
T10	H	75	D	10	1,64
T11	H	75	G	10	1,69
T12	H	67	D	10	1,88
T13	H	67	G	10	1,77
T14	F	60	D	10	1,86
T15	F	60	G	10	1,99

Figure 24 : Caractéristiques des 15 témoins (T1-T15)

II.METHODE

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique de type cas témoins.

B. Stimuli

Les stimuli étaient des lettres majuscules présentées sur un écran d'ordinateur DELL de 30 pouces. Les stimuli étaient présentés en noir sur fond gris clair (113 cd/m²).

La cible était la lettre T orientée verticalement ou inversée. Les flankers (distracteurs) étaient la lettre H positionnée à gauche et à droite de la cible.

La taille angulaire des lettres était de 0,4° verticalement et de 0,3° horizontalement à une distance d'observation de 57 cm avec une mentonnière.

L'indice spatial était un segment de ligne jaune vif horizontal couvrant 0,5° d'angle visuel et apparaissant à 0,5° au-dessus de la cible.

C. Procédure

Chaque essai a commencé avec une croix de fixation centrale noire affichée pendant 500 ms. Elle était suivie de l'indice spatial affiché pendant 50 ms. L'indice était présent dans 50 % des essais. Lorsqu'il était présent, l'indice indiquait toujours l'emplacement de la cible (figure 24).

Les stimuli apparaissaient à 2 emplacements spatiaux possibles (au centre ou à 5 degrés d'excentricité à droite ou à gauche) immédiatement après le signal.

Tous les patients ont bénéficié d'une séance d'entraînement pour se familiariser avec la procédure.

Dans la session expérimentale, la durée des stimuli a été fixée à 200 ms.

La lettre cible T était présentée à l'endroit dans 50 % des essais et inversée dans les autres 50 % des essais. Le crowding a été évalué en manipulant l'espacement entre la cible et les distracteurs (lettres H) sur la base de la loi de Bouma (Bouma 1970). L'état sans crowding était un T isolé. Dans l'état avec crowding, le T cible était entouré de 2 H.

Pour les stimuli périphériques, à 5° d'excentricité, il y avait trois distances possibles entre la cible et les flankers (2, 2.5 et 3 degrés) calculés selon la loi de Bouma et variant de manière aléatoire. Pour les stimuli centraux, l'espacement entre la cible et les flankers était soit nul soit de 0.3 degrés.

Pour chaque condition d'espacement et chaque localisation spatiale des stimuli (gauche/droite/centre), l'indice était présent sur 50% des essais et il y avait 2 orientations de T (à l'endroit/inversé). Chaque condition a été répétée 10 fois.

Les participants devaient déterminer si la lettre T était droite ou inversée.

La réponse a été donnée à l'aide des touches fléchées du clavier de l'ordinateur (flèche du haut pour T à l'endroit et du bas pointage pour T inversé).

L'intervalle entre les essais a été fixé à 1500 ms. La session expérimentale a duré 20-25 minutes selon le temps de réponse des participants.

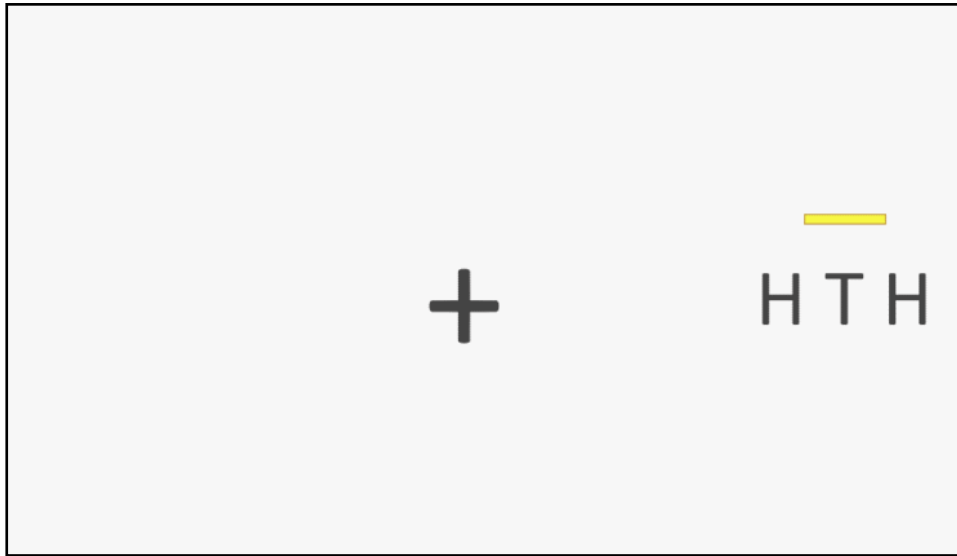


Figure 25 : Schématisation du test avec croix de fixation centrale, stimuli (T), distracteurs (H), et indiçage spatial (segment jaune) précédant le stimulus de 50 ms

D. Analyse statistique

Le critère de jugement principal était le pourcentage de bonnes réponses. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Systat 8.0 (Systat Software, Inc. San Jose, California). Une analyse de variance (ANOVA) a été réalisée entre les groupes patients et témoins.

Comme les conditions d'espacement étaient différentes entre les présentations centrales et périphériques des ANOVA distinctes ont été réalisées. Nous n'avons pas analysé les temps de réponse en raison d'une trop grande variabilité inter-individuelle (certains patients étaient très rapides à environ 500 ms contre plus de 3 sec pour d'autres).

Le groupe patients/ témoins appariés sur l'âge était la variable inter-sujet. L'emplacement spatial des stimuli, la présence ou non d'un indiçage spatial et le crowding étaient les variables intra-sujets.

Des tests T de Student ont été utilisés pour comparer les deux groupes en termes d'âge, de sensibilité au contraste et d'acuité visuelle. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients et les témoins concernant l'âge (64,6 vs 64,5 ans $t(28) = 0,019$, $p = 0,98$) mais la sensibilité au contraste et l'acuité visuelle de l'œil testé étaient significativement plus faibles pour les patients : contraste (patients 1,63 vs témoins 1,78 $t(28) = 2,25$, $p < 0,032$), acuité visuelle : (patients : 0,047 vs témoins : 0,007 $t(28) = 2,68$, $p < 0,014$).

Le test de Spearman a été utilisé pour évaluer la corrélation entre les données cliniques et les performances.

RESULTATS

Les résultats sont divisés en 2 groupes : présentation centrale et présentation périphérique à 5 degrés d'excentricité.

I. Présentation centrale

Les résultats sont présentés dans la figure 24.

Les performances (taux de bonnes réponses) étaient meilleures pour les témoins que pour les patients (96,6 % vs 82,9 % $F(1, 28) = 12,12, p < 0,002$).

Le pré-repérage de la cible par un indice spatial a amélioré les performances dans le groupe patients : 87,8% avec indice vs sans indice : 78,2% $F(1, 14) = 9,7, p < .008$.

L'indication spatiale améliore donc les performances. Il n'est pas mis en évidence de déficit d'attention spatiale dans le groupe patients. En revanche il n'y avait pas d'effet de l'indication dans le groupe témoin ($F(1, 14) = 1,85, p = 0,19$).

Chez les patients, les performances étaient meilleures dans l'état isolé (sans encombrement) que pour les deux conditions de crowding (espacement $0,3^\circ$: 84 % vs isolé 91,7% $t(14) = 2,42, p < 0,02$ et aucun espacement 73,3% versus isolé 91,7% $t(14) = 4,01, p < 0,001$). Les performances étaient également meilleures pour l'espacement de 0.3 degré par rapport à l'absence d'espacement (84 % contre 73,3 % ($t(14) = 2,95, p < 0,01$)). Ce résultat a été observé pour la condition avec indication et la condition sans indice (voir Figure 23). Il n'y avait pas d'interaction significative entre l'indication et le crowding.

L'ampleur du crowding pour chaque patient est présentée à la figure 23.

Nos résultats **montrent une sensibilité au crowding central chez les patients avec de meilleures performances pour les lettres isolées par rapport**

aux conditions encombrées. Il existe également une amélioration des performances en augmentant l'espacement critique.

Pour les témoins appariés selon l'âge, la précision était meilleure dans les conditions sans encombrement (98,6 %) que dans les deux conditions avec crowding (espacement de 0,3° : 96 % et sans espacement (95 %), mais la différence n'a pas atteint la signification statistique ($F(1, 14) = 3,06, p < 0,063$).

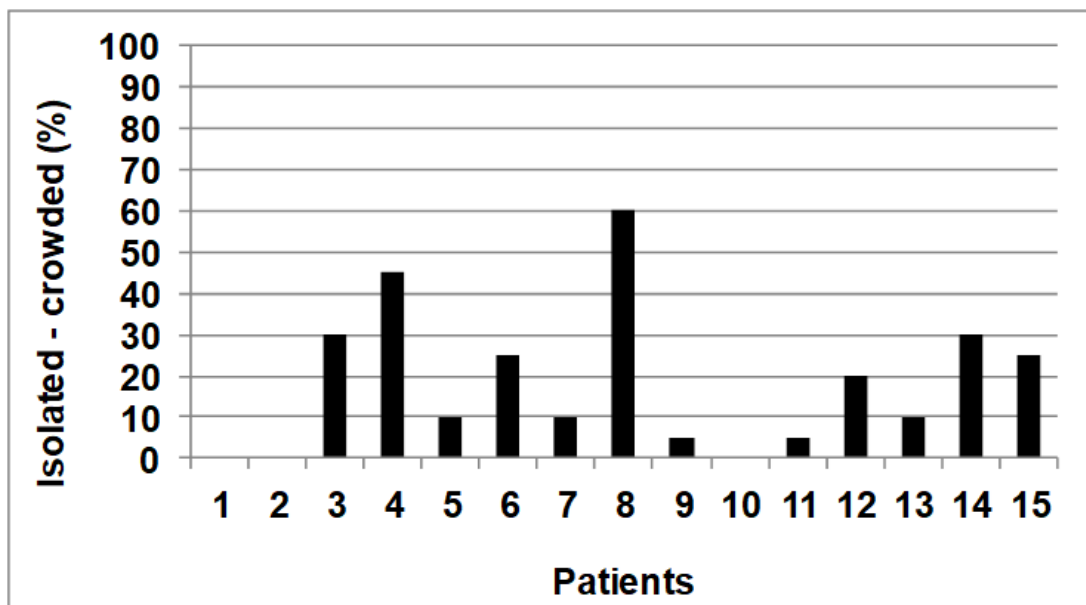


Figure 23 : Amplitude moyenne de l'encombrement spatial (T isolé – T avec flankers) pour la condition centrale sans espacement.

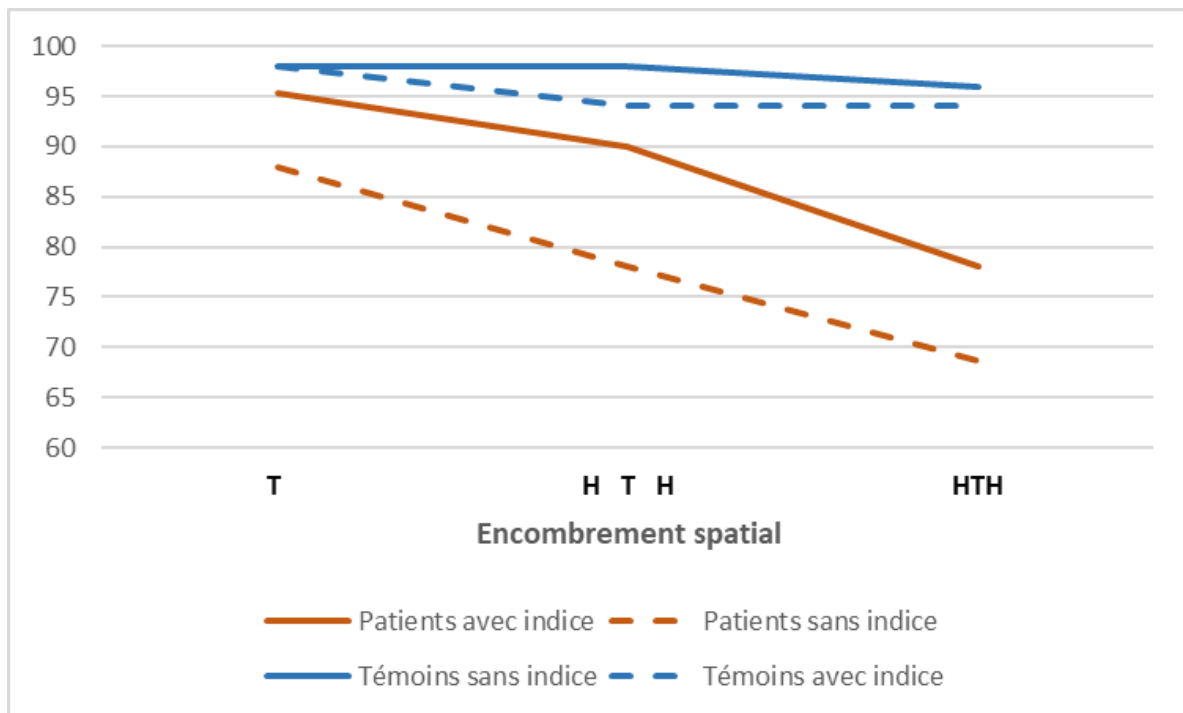


Figure 24 : Performance moyenne (pourcentage de bonnes réponses) en présentation centrale en fonction de l'encombrement spatial et de la présence ou non d'un indice spatial pour les patients et pour les témoins.

II. Présentation périphérique

Les résultats sont présentés sur la **figure 25**.

Les performances étaient meilleures dans le groupe témoin que dans le groupe de patients (93,6% vs 80,1% $F(1, 28) = 11,09, p < 0,002$).

L'indilage spatial a amélioré les performances dans les deux groupes : de 3,6% pour les contrôles ($F(1, 14) = 7,6, p < 0,015$) et de 6,8 % pour les patients ($F(1, 14) = 8,89, p < 0,010$).

Dans le groupe patients, bien que les performances soient meilleures pour le T isolé que pour les conditions de crowding, aucun effet significatif de l'espacement n'a été observé ($F(3, 84) = 1,07, p = 0,31$).

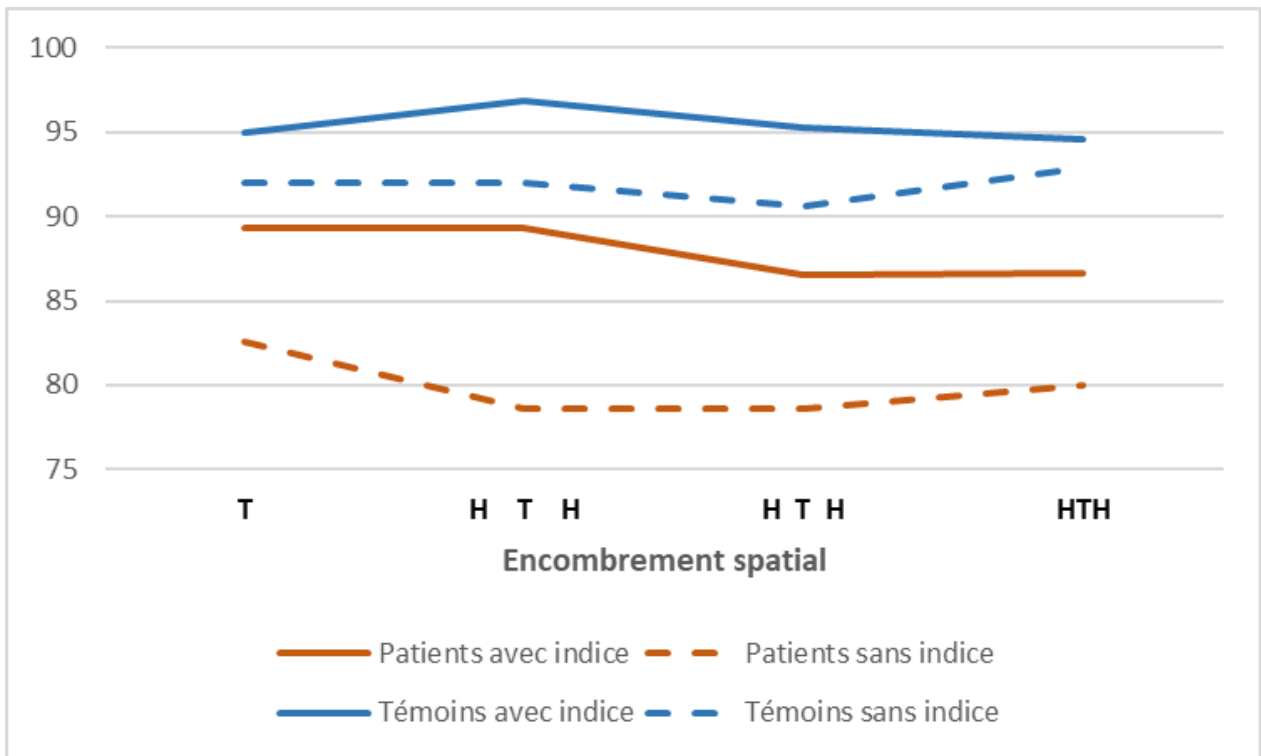


Figure 25 : Performance moyenne (pourcentage de bonnes réponses) en présentation périphérique en fonction de l'encombrement spatial et de la présence ou non d'un indexage spatial pour les patients et les *contrôles*.

III. Corrélations

Nous avons testé les relations entre l'amplitude du crowding central et l'âge, la sensibilité au contraste, l'indice MD et l'acuité (Figure 23).

L'amplitude du crowding central étant définie par : pourcentage de réponses correctes pour le T isolé moins pourcentage de réponses correctes pour le T encombré sans espacement.

Aucune corrélation significative n'a été observée entre le crowding et l'âge ($r = .161$, $p = .564$), l'acuité visuelle ($r = .247$, $p = .374$), la sensibilité au contraste ($r = -.250$, $p = .368$) et MD ($r = 0,0614$, $p = 0,82$).

DISCUSSION

A. Synthèse des résultats

Cette étude a été réalisée pour déterminer si la sensibilité au crowding central précédemment rapportée avec des visages chez les patients atteints de glaucome (47) peut se généraliser à d'autres stimuli comme les lettres.

Nous avons également testé si la réduction de l'incertitude spatiale de la cible grâce à un pré-indiçage améliorerait les performances et réduisait l'effet du crowding.

En résumé, nous avons observé que :

- Les patients atteints de glaucome présentaient une sensibilité au crowding central.
- Le pré-indiçage spatial de la cible facilitait sa perception dans les deux groupes pour les présentations périphériques et uniquement pour les patients dans les présentations centrales.
- Les performances n'étaient pas affectées par le crowding à 5° d'excentricité et le taux de bonne réponse était élevé ($\geq 80\%$) pour les deux groupes au centre et en périphérie.

Le crowding central a détérioré les performances chez les patients. Cet effet n'a pas été observé chez les témoins. En effet, la sensibilité à l'encombrement visuel est généralement observée dans les régions à plus faible résolution spatiale (c'est-à-dire en vision périphérique) chez les observateurs normalement voyants.

Enfin, nous n'avons observé aucune corrélation significative chez les patients entre l'ampleur du crowding et les variables cliniques suivantes : acuité, sensibilité au contraste et défaut du champ visuel. Ceci pourrait s'expliquer parce que la sensibilité

au contraste et le champ visuel sont mesurés au seuil de contraste et que nos stimuli étaient bien au-dessus du seuil.

B. Discussion des résultats et comparaison avec la littérature

1. Crowding central

Nos résultats concernant la sensibilité au crowding central pour les patients atteints de glaucome sont cohérents avec ceux de *Stievenard et al* (47).

Ils le sont également avec ceux de *Kwon et al* (57) qui ont montré une diminution de l'empan visuel en vision centrale pour les patients atteints de glaucome. Cependant, ils n'ont pas testé directement l'effet du crowding comme nous l'avons fait, car ils n'avaient pas manipulé l'espacement entre les lettres et il n'existait pas de condition non encombrée.

L'une des explications à ces résultats serait qu'une sensibilité plus faible dans la vision centrale pourrait modifier l'apparence du stimulus encombré chez les patients. Lorsque les flankers sont trop proches de la cible, celle-ci reste visible mais ses caractéristiques sont intégrées à celles des flankers et les observateurs perçoivent des formes brouillées (62). Cela a été démontré par *Sayim et Wagemans* (63) qui ont observé que le crowding ne détériore pas seulement les performances mais modifie également l'apparence de l'objet.

Une autre explication pourrait être une sensibilité plus élevée au masquage. Cependant, le crowding et le masquage reposent sur des mécanismes différents et produisent des résultats différents. En effet, *Pelli et al* (64) ont montré que le masquage affecte la détection de la cible en la faisant disparaître tandis que le crowding l'affecte en modifiant son apparence. Dans notre étude, la haute précision

(>70 % de réponses correctes) en condition de crowding indique que la cible est restée visible. Nous pensons donc que les performances des patients en vision centrale résultent d'une sensibilité plus élevée au crowding, et non au masquage.

L'hypothèse d'un déficit de stabilité de fixation chez les patients peut également être écartée car la précision était élevée. De plus, plusieurs études ont mesuré la stabilité de fixation, avec la méthode Bivariate Contour Ellipse Area, dans le glaucome et dans le vieillissement physiologique, et n'ont trouvé aucune différence significative entre les patients et les témoins (65) et aucun effet du vieillissement sur la stabilité de fixation (66).

2. Crowding périphérique

Nous n'avons trouvé de crowding périphérique dans aucun des 2 groupes à 5° d'excentricité alors que nous nous attendions à ce que le crowding affecte les performances en présentation périphérique pour les deux groupes de participants, et encore plus pour les patients. Dans leur étude *Ogata et al* (46) ont rapporté une sensibilité plus élevée au crowding pour les patients atteints de glaucome que pour les témoins à une excentricité de 10°. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence avec nos résultats.

Premièrement, la résolution spatiale diminue à mesure que l'excentricité augmente, c'est-à-dire que la sensibilité est plus faible à 10° d'excentricité, comme dans leur étude, qu'à 5° d'excentricité, comme dans la nôtre.

Deuxièmement, dans leur étude, l'œil le plus faible de chaque patient a été sélectionné pour le test. Dans notre étude nous avons testé l'œil avec un déficit au champ visuel 10-2. Si les deux yeux présentaient un déficit, nous avons testé le meilleur œil.

Troisièmement, ils ont mesuré l'espacement critique avec une précision de 75% alors qu'elle était supérieure à 80 % pour les patients et supérieure à 90 % pour les témoins dans notre étude.

L'absence d'effet de crowding dans la présentation périphérique dans notre étude est donc probablement due au fait que l'identification de la cible était trop facile (sélection du meilleur œil, excentricité à 5° et espacement critique important).

De plus, nous ne pouvions pas maintenir la croix de fixation tout au long du test car elle aurait masqué les stimuli centraux. Un écart de 500 ms avec un écran vide a donc été introduit entre la croix de fixation et l'apparition des stimuli. Cet écart pourrait produire le désengagement de l'attention du centre et l'apparition du stimulus périphérique pourrait alors déclencher une saccade.

Le stimulus a été affiché pendant 200 ms. Des études sur les mouvements oculaires dans le glaucome ont rapporté des latences plus longues pour déclencher des saccades chez les patients par rapport aux témoins : 220,9 ms vs 192,1 ms pour *Kanjee et al* (67) à 10° d'excentricité et 259 ms vs 236 ms à 7° d'excentricité pour *Lamirel et al* (68).

Toutefois, il est probable que certains stimuli périphériques aient été vus au niveau central en raison d'une saccade, en particulier dans la condition avec indiçage. Ainsi si une saccade plaçait le stimulus périphérique dans le champ central, l'espacement cible-flankers devenait trop grand n'entraînant aucun effet de crowding.

3. Indiçage spatial

Phu et al (40) ont suggéré que les techniques périmétriques classiques introduisent une incertitude spatiale et peuvent ainsi contribuer à sous-estimer la sensibilité dans les régions déficitaires du champ visuel. Ils ont testé cette hypothèse avec un paradigme d'indiçage spatial dans lequel l'emplacement spatial et le nombre

d'éléments étaient indiqués verbalement avant chaque essai. Ils ont découvert que la réduction de l'incertitude spatiale était capable d'améliorer les performances chez les patients, mais les effets de l'indiçage étaient limités aux zones de déficit du champ visuel. Dans notre étude, l'indiçage spatial a amélioré les performances à la fois en présentation périphérique et centrale pour les patients et uniquement en présentation périphérique pour les témoins.

L'attention exogène est un système involontaire qui correspond à une réponse d'orientation automatique vers un endroit où une stimulation soudaine s'est produite. De nombreuses études psychophysiques sur des sujets sains ont montré que diriger l'attention vers un emplacement spatial, via un indiçage périphérique, améliore les performances en termes de précision, de temps de réponse, de sensibilité au contraste et de discriminabilité fine à cet endroit.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour rendre compte du bénéfice de l'attention exogène, comme l'inhibition efficace des informations non pertinentes, la réduction du bruit externe, la sélectivité des filtres spatiaux (32)

Yeshurun et al (45) ont recherché si l'orientation de l'attention visuelle par le biais d'un indice permettait de réduire l'effet du crowding périphérique chez des sujets sains. Ils ont trouvé une amélioration significative des performances et une réduction significative de l'espacement critique.

L'effet de l'indiçage sur l'espacement critique a été moins concluant dans d'autres études. Par exemple, *Scolari et al* (69) ont trouvé une amélioration des performances par l'indiçage, mais aucune réduction de l'espacement critique. A l'instar de *Scolari et al*, nous n'avons pas trouvé d'effet de l'indiçage sur l'espacement critique.

4. Forces et limites de l'étude

Il existe des limites associées à notre étude.

D'une part, la puissance est limitée par le nombre de patients inclus.

D'autre part, les études portant sur le crowding mesurent généralement un espacement critique entre la cible et les flankers à l'aide d'une technique de seuil.

Dans notre étude nous n'avons mesuré qu'un nombre limité de conditions cible-espacement.

Enfin, en raison d'une présentation aléatoire à trois emplacements spatiaux, nous n'avons pas pu mesurer la fixation centrale car la croix de fixation aurait masqué les stimuli centraux. Avec une présentation distincte des stimuli centraux et périphériques et un contrôle de la fixation, notre étude aurait peut-être mis en évidence un crowding périphérique.

Notre étude présente également des points forts.

Son originalité : il s'agit seulement à notre connaissance de la 2ème étude portant sur l'attention spatiale dans le glaucome et la seule à étudier l'effet de l'indiçage sur le crowding dans le glaucome.

Sa réalisation : il s'agit d'une étude prospective portant sur des groupes comparables de patients et de témoins avec séances d'entraînements pour s'affranchir de l'effet d'apprentissage.

CONCLUSION

Comme pour la reconnaissance des visages, nous avons observé une sensibilité au crowding central avec des lettres comme stimuli chez les patients glaucomateux. Cela pourrait expliquer les difficultés lors des tâches comme la lecture. Ce résultat est cohérent avec les études montrant des déficits anatomiques de la vision centrale (70) et une fonction fovéale anormale avec des seuils d'acuité vernier plus élevés dans le glaucome (71).

Nous avons également constaté que l'indiçage spatial améliorait significativement les performances, indiquant que le glaucome n'affecte pas l'attention visuelle spatiale.

Ces résultats peuvent avoir des implications pour une variété de tâches, telles que la recherche visuelle et la lecture.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sablesse C. Physiologie du signal visuel rétinien : de la phototransduction jusqu'au cycle visuel. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 1 mars 2017;40(3):239-50.
2. Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. Anatomie de la rétine. *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2020;36(6-7):594-9.
3. Menjot de Champfleury N, Menjot de Champfleury S, Galanaud D, Leboucq N, Bonafé A. Imaging of the optic chiasm and retrochiasm visual pathways. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 1 oct 2013;94(10):957-71.
4. Prasad S, Galetta SL. Anatomy and physiology of the afferent visual system. *Handb Clin Neurol*. 2011;102:3-19.
5. Nassi JJ, Callaway EM. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci*. mai 2009;10(5):360-72.
6. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*. 6 mai 1988;240(4853):740-9.
7. Silveira LC, Perry VH. The topography of magnocellular projecting ganglion cells (M-ganglion cells) in the primate retina. *Neuroscience*. 1991;40(1):217-37.
8. 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*. 1 juin 2005;25(22):5438-45.
9. Livingstone MS, Hubel DH. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *J Neurosci*. janv 1984;4(1):309-56.
10. Morel A, Bullier J. Anatomical segregation of two cortical visual pathways in the macaque monkey. *Vis Neurosci*. juin 1990;4(6):555-78.
11. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. nov 2004;82(11):844-51.
12. Glaucome par fermeture de l'angle [Internet]. [cité 24 mai 2021]. <https://www.larevuedupraticien.fr/article/glaucome-par-fermeture-de-langle>.
13. Glaucome [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 mai 2021]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/glaucome>.
14. Coleman AL, Gordon MO, Beiser JA, Kass MA, Ocular Hypertension Treatment Study. Baseline risk factors for the development of primary open-angle glaucoma in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. oct 2004;138(4):684-5.

15. 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.* juin 2002;120(6):714-20; discussion 829-830.
16. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group, Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* janv 2007;114(1):3-9.
17. Tuck MW, Crick RP. The age distribution of primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Epidemiol.* déc 1998;5(4):173-83.
18. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PTVM. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* sept 2005;112(9):1487-93.
19. 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.* sept 2003;44(9):3783-9.
20. Friedman DS, Wolfs RCW, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* avr 2004;122(4):532-8.
21. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* oct 1999;106(10):2010-5.
22. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol.* 15 mai 1994;117(5):603-24.
23. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues J-F, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol.* 1 mars 2003;157(5):409-14.
24. Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P. Does smoking affect intraocular pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma.* juin 2003;12(3):209-12.
25. Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, Almodóvar F, Díaz B, Varela C. Hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* oct 2000;214(5):347-9.
26. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* mars 2012;31(2):152-81.
27. Lebrun-Julien F, Duplan L, Pernet V, Osswald I, Sapieha P, Bourgeois P, et al. Excitotoxic death of retinal neurons in vivo occurs via a non-cell-autonomous mechanism. *J Neurosci.* 29 avr 2009;29(17):5536-45.

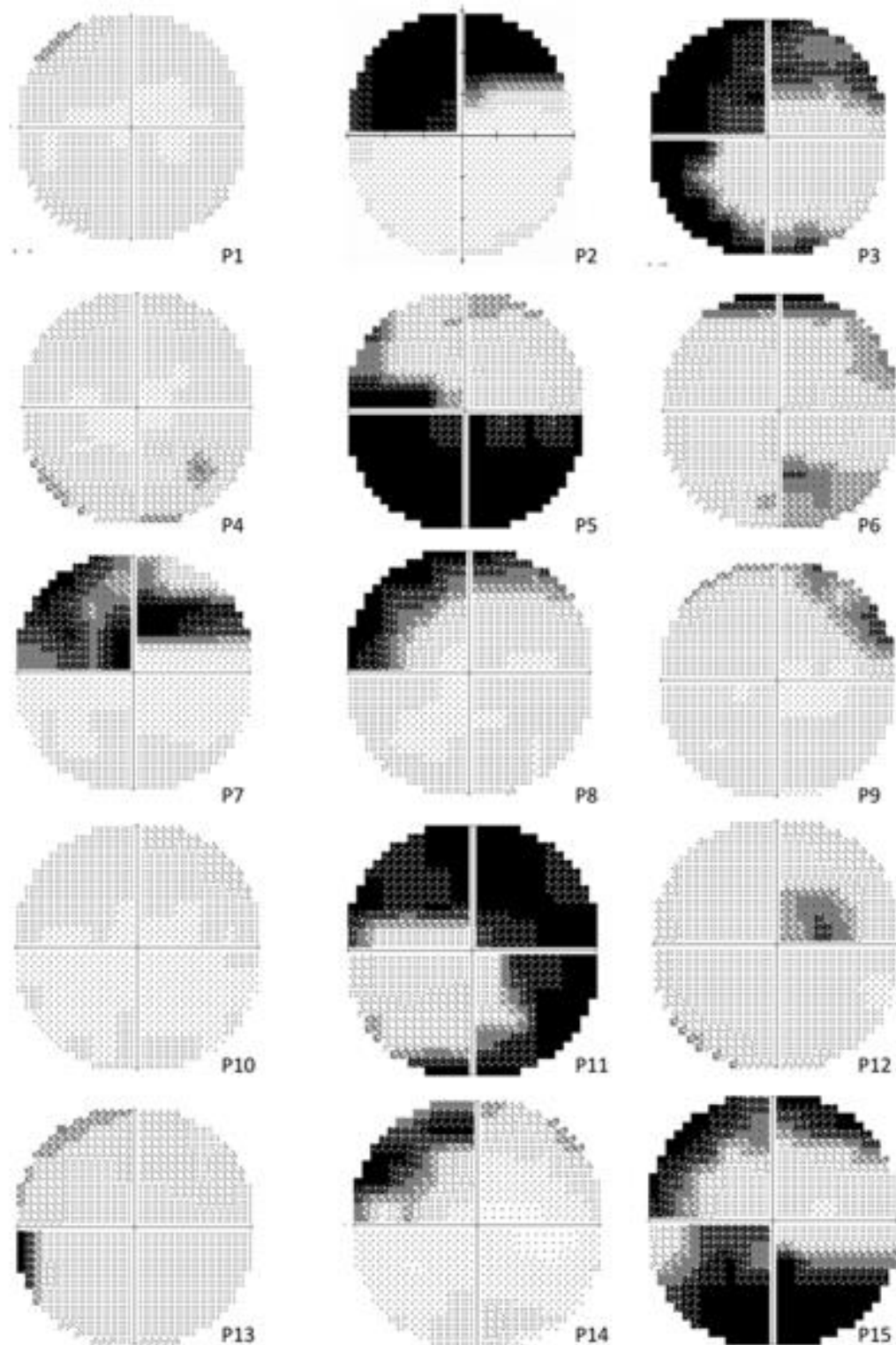
28. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. mars 1996;114(3):299-305.
29. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mars 2000;41(3):741-8.
30. Classics in the History of Psychology -- James (1890) Chapter 11 [Internet]. [cité 12 juin 2021]. <http://psychclassics.yorku.ca/James/Principles/prin11.htm>
31. Bronkhorst AW. The cocktail-party problem revisited: early processing and selection of multi-talker speech. *Atten Percept Psychophys*. juill 2015;77(5):1465-87.
32. Carrasco M, Yeshurun Y. Covert attention effects on spatial resolution. *Prog Brain Res*. 2009;176:65-86.
33. Posner MI. Orienting of attention: Then and now. *Q J Exp Psychol (Hove)*. oct 2016;69(10):1864-75.
34. Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci*. mars 1993;13(3):1202-26.
35. Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A. Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci*. 8 juill 2013;36:165-82.
36. Petersen SE, Robinson DL, Morris JD. Contributions of the pulvinar to visual spatial attention. *Neuropsychologia*. 1987;25(1A):97-105.
37. Carrasco M, Loula F, Ho Y-X. How attention enhances spatial resolution: evidence from selective adaptation to spatial frequency. *Percept Psychophys*. août 2006;68(6):1004-12.
38. Yeshurun Y, Carrasco M. Attention improves or impairs visual performance by enhancing spatial resolution. *Nature*. 5 nov 1998;396(6706):72-5.
39. Henderson JM. Stimulus discrimination following covert attentional orienting to an exogenous cue. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. févr 1991;17(1):91-106.
40. Phu J, Kalloniatis M, Khuu SK. Reducing Spatial Uncertainty Through Attentional Cueing Improves Contrast Sensitivity in Regions of the Visual Field With Glaucomatous Defects. *Transl Vis Sci Technol*. mars 2018;7(2):8.
41. Bouma H. Interaction effects in parafoveal letter recognition. *Nature*. 11 avr 1970;226(5241):177-8.
42. Coates DR, Chin JM, Chung STL. Factors affecting crowded acuity: eccentricity and contrast. *Optom Vis Sci*. juill 2013;90(7):628-38.

43. Chung STL, Mansfield JS. Contrast polarity differences reduce crowding but do not benefit reading performance in peripheral vision. *Vision Res.* nov 2009;49(23):2782-9.
44. He Y, Legge GE. Linking crowding, visual span, and reading. *J Vis.* 1 sept 2017;17(11):11.
45. Yeshurun Y, Rashal E. Precueing attention to the target location diminishes crowding and reduces the critical distance. *J Vis.* 18 août 2010;10(10):16.
46. Ogata NG, Boer ER, Daga FB, Jammal AA, Stringham JM, Medeiros FA. Visual Crowding in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 févr 2019;60(2):538-43.
47. Stievenard A, Rouland JF, Peyrin C, Warniez A, Boucart M. Sensitivity to Central Crowding for Faces in Patients With Glaucoma. *J Glaucoma.* 1 févr 2021;30(2):140-7.
48. McGuinness B, Barrett SL, Craig D, Lawson J, Passmore AP. Attention deficits in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2010;81(2):157-9.
49. Crucian GP, Armaghani S, Armaghani A, Foster PS, Burks DW, Skoblar B, et al. Visual-spatial disembedding in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* févr 2010;32(2):190-200.
50. Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology.* févr 1994;44(2):319-26.
51. Ahn J, Lee J-Y, Kim TW, Yoon EJ, Oh S, Kim YK, et al. Retinal thinning associates with nigral dopaminergic loss in de novo Parkinson disease. *Neurology.* 11 sept 2018;91(11):e1003-12.
52. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol.* oct 2001;112(10):1860-7.
53. Ramirez AI, de Hoz R, Salobarra-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, et al. The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:214.
54. 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.* 3 févr 2014;55(2):632-49.
55. Boltežar L, Cvenkel B. Reading performance in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* juin 2015;93(4):e321-322.
56. Burton R, Crabb DP, Smith ND, Glen FC, Garway-Heath DF. Glaucoma and reading: exploring the effects of contrast lowering of text. *Optom Vis Sci.* sept 2012;89(9):1282-7.

57. 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.* 1 nov 2017;58(13):5810-8.
58. Roux-Sibilon A, Trouilloud A, Kauffmann L, Guyader N, Mermillod M, Peyrin C. Influence of peripheral vision on object categorization in central vision. *Journal of Vision.* déc 2019;19(14):7, 1-16.
59. Denoyelle A, Rouland JF, Goual N, Boucart M. Perception of Gaze Direction in Glaucoma: A Study on Social Cognition. *Optom Vis Sci.* avr 2020;97(4):286-92.
60. 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.* 1 oct 2018;59(12):4921-8.
61. Yeshurun Y, Carrasco M. Spatial attention improves performance in spatial resolution tasks. *Vision Res.* janv 1999;39(2):293-306.
62. Martelli M, Majaj NJ, Pelli DG. Are faces processed like words? A diagnostic test for recognition by parts. *J Vis.* 4 févr 2005;5(1):58-70.
63. Sayim B, Wagemans J. Appearance changes and error characteristics in crowding revealed by drawings. *J Vis.* 1 sept 2017;17(11):8.
64. Pelli DG, Palomares M, Majaj NJ. Crowding is unlike ordinary masking: distinguishing feature integration from detection. *J Vis.* 30 déc 2004;4(12):1136-69.
65. Montesano G, Crabb DP, Jones PR, Fogagnolo P, Digiuni M, Rossetti LM. Evidence for alterations in fixational eye movements in glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 3 août 2018;18(1):191.
66. Kosnik W, Fikre J, Sekuler R. Visual fixation stability in older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* déc 1986;27(12):1720-5.
67. Kanjee R, Yücel YH, Steinbach MJ, González EG, Gupta N. Delayed saccadic eye movements in glaucoma. *Eye Brain.* 2012;4:63-8.
68. Lamirel C, Milea D, Cochereau I, Duong M-H, Lorenceau J. Impaired saccadic eye movement in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* janv 2014;23(1):23-32.
69. Scolari M, Kohnen A, Barton B, Awh E. Spatial attention, preview, and popout: which factors influence critical spacing in crowded displays? *J Vis.* 14 févr 2007;7(2):7.1-23.
70. Hood DC, Raza AS, de Moraes CGV, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* janv 2013;32:1-21.
71. McKendrick AM, Johnson CA, Anderson AJ, Fortune B. Elevated vernier acuity thresholds in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* mai 2002;43(5):1393-9.

ANNEXES

Annexe 1 : champs visuels 10/2 des patients



Annexe 2: article en anglais

Spatial attention and crowding in glaucoma

Théophile DAVOST (MD)¹ , Jean François ROULAND (MD PhD)¹⁻², Edouard BLANCKAERT¹ ; Aude WARNIEZ² (MSc) and Muriel BOUCART (PhD)²

1. Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Hôpital Huriez, Service d'Ophtalmologie, Lille, France
2. University of Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S 1172 - Lille Neurosciences & Cognition, 59000 Lille, France

Keywords: glaucoma, crowding, spatial attention, central vision

Short title: sensitivity to central crowding in glaucoma

ABSTRACT

Purpose: To examine sensitivity to central and peripheral crowding for letters in glaucoma and to assess whether spatial pre-cueing improves performance in patients.

Method: 15 patients with glaucoma and 15 age-matched normally sighted controls were presented with letters displayed for 200ms. Crowding was investigated through a comparison between an isolated letter (uncrowded condition) and a letter with two flankers (crowded condition). The spacing between target and flankers was manipulated. The stimuli were randomly displayed centrally and peripherally at 5° left or right of fixation. A spatial cue (yellow line segment) preceded the stimuli in half of the trials. When present, the cue always signaled the correct location of the target. Participants were asked to identify the orientation of the target letter T (upright/inverted).

Results: Unlike controls, patients exhibited sensitivity to central crowding with a significantly higher accuracy for the isolated target than for the target flanked by two letters with no spacing between the elements (91.7% vs. 73.3% $t(14) = 4.01, p < .001$). No crowding effect was observed at 5° eccentricity. Pre-cueing the spatial location of the target significantly improved performance for both central and peripheral presentations in patients and for peripheral stimuli only in controls.

Conclusion: We found higher sensitivity to central crowding in patients with glaucoma. This result confirms previous findings with faces as stimuli and supports data showing impaired macular function. Increasing the spacing between letters or objects in visual search may facilitate reading and visual search in glaucoma.

Glaucoma is an ocular pathology characterized by progressive retinal ganglion cell loss associated with visual field defects. The classical view of vision deficit in glaucoma is a visual field defect that is initially restricted to the periphery with minimal impact on central vision. However, studies using optical coherence tomography have reported abnormalities in the macula, the central part of the visual field, at all stages of the disease. ^[1] Furthermore, evidence from experimental studies show that some patients with glaucoma exhibit deficits in central vision-dependent activities such as reading ^[2-4] and face recognition. ^[5-9] Slower reading and deficits in face recognition in patients with glaucoma have been explained by impaired eye movements ^[4, 6, 10] and/or reduced contrast sensitivity. ^[7] Other explanations have emerged more recently. For instance, it has been suggested that reading difficulties in glaucoma might result from a shrinkage of the visual span (i.e., the number of letters that can be recognized at one glance). To assess whether visual span is affected by glaucoma Kwon et al. ^[3] randomly presented trigrams of letters for 200 ms each, at 13 letter positions from -5 to +5° including 0°. Patients and age-matched controls were asked to report the three letters of each trigram. They measured the percent correct letter recognition as a function of letter position. The results showed that patients with glaucoma recognized 2.3 letters fewer than controls on average. The authors suggested that the loss of retinal ganglion cells in glaucoma may be related to an increase in receptive field size, which may in turn exacerbate the crowding effect in parafoveal vision.

Visual crowding refers to the deterioration of performance when the feature to be recognized (letter, object...) is near other stimuli. ^[11] It operates normally in peripheral vision where spatial sensitivity is reduced. Visual crowding is thought to be the major factor limiting visual span in reading. ^[12-13] Consistent with a stronger sensitivity to crowding in glaucoma Ogata et al. ^[14] reported that the critical spacing between target and flanker letters to escape crowding was larger in patients with glaucoma than in normally sighted age-matched controls at 10° eccentricity. However, higher sensitivity to crowding in glaucoma does not seem to be limited to parafoveal or peripheral vision. Indeed, Figure 2 in the study by Kwon et al. ^[3] showed that the percentage of letter recognition accuracy was lower in patients than in controls at all locations of trigram presentation including the center (0°). Stievenard et al. ^[15] investigated sensitivity to crowding in central vision in glaucoma with faces as stimuli. Performance was compared for the categorization of a facial feature (the mouth as closed/open) presented in isolation (uncrowded) vs the mouth presented within a face (crowded by other facial features). Normally sighted age-matched controls exhibited a “face superiority effect” with a better performance in the “mouth within a face” condition than in

the isolated condition. In contrast, patients with glaucoma exhibited a better performance in the isolated mouth condition than in the “mouth within a face” condition. This was interpreted as a higher sensitivity to crowding in central vision in glaucoma. The results also showed that increasing the angular size of the face, and the spacing between facial features, reversed performance in patients who exhibited, as controls, a better performance in “the mouth within a face” condition than in the isolated condition for larger faces.

The first purpose of the present study was to determine whether sensitivity to central crowding is specific to faces (i.e., facial features crowd themselves within the face) or whether it extends to other stimuli such as letters. ^[15] Kwon et al. ^[3] suggested that parafoveal crowding might contribute to the shrinkage of the visual span in patients. However, they did not investigate crowding directly as they did not compare performance between trigrams and isolated letters and did not manipulate the spacing between letters. Ogata et al. ^[14] investigated sensitivity to crowding in patients with glaucoma by manipulating the spacing between a target letter and flanker letters. They found that patients required a larger critical spacing than controls to report the orientation of a T surrounded by flankers. In their study the letters were always displayed at 10° eccentricity randomly in a quadrant of the visual field, but they did not investigate central crowding. In the present study we compared performance for an isolated letter (uncrowded) vs a letter with flankers (crowded) randomly displayed in central vision or in peripheral vision at 5° left or right of fixation. We expected a better performance for the isolated target than for target with flankers in peripheral vision in both patients and controls as crowding normally occurs in peripheral vision. Consistent with the results of Stievenard et al. ^[15], we expected patients with glaucoma to exhibit sensitivity to crowding in central vision, unlike normally sighted age-matched controls.

In addition to reduced contrast sensitivity and higher sensitivity to crowding Phu et al. ^[16] demonstrated that another factor can modulate performance in glaucoma. They investigated the extent to which minimized spatial uncertainty through attentional cueing affects contrast sensitivity. Contrast sensitivity was measured at two eccentricities (9.5° and 17.5°) with two sizes of spotlights (Goldmann sizes III and V). For each trial the number and location of the stimuli was verbally cued to the participants. Verbal cueing improved sensitivity at locations with visual field defects. Studies in normally sighted young individuals have demonstrated that spatial precueing, via a transient cue, enhances spatial resolution and improves contrast sensitivity at the attended location. ^[17-18] The second purpose of our study was to assess whether spatial pre-cueing improves performance in patients with glaucoma,

and whether it reduces the effect of crowding as shown in normally sighted young individuals.

[19]

METHOD

Participants

Fifteen patients (5 males) with a visual field (VF) defect due to primary open-angle glaucoma participated, ranging from 40 to 81 years of age (mean age 64.6). Each patient underwent a complete ophthalmological examination including a visual field evaluation just before the experiment. As we tested in central vision visual field sensitivity (expressed as the mean deviation: MD) was measured with a 10-2 Humphrey Field Analyzer (HFA, Carl Zeiss Medical, CA, USA). We also measured visual acuity and contrast sensitivity using the Freiburg Vision Test (FrACT). The 10-2 visual fields of patients are displayed in Figure 1.

Fifteen age-matched controls (7 males), ranging from 53 to 78 years of age (mean age: 64.5) were recruited among the patients' relatives and the staff of the department of ophthalmology. Inclusion criteria for both patients and controls were the following: no history of neurological and/or psychiatric disease, no ocular disease other than glaucoma for patients, and no family history of glaucoma for controls. Age-matched controls received an ophthalmological examination prior to inclusion to rule out any sign of glaucoma. All participants were asked to come with their usual optical correction. Older patients and age-matched controls wore progressive spectacles for close and distant vision. The characteristics of the two populations are summarized in Table 1. Patients and controls were tested monocularly. Controls were tested on their preferred eye. For patients with bilateral glaucoma, the tested eye was the one that met the inclusion criteria: a deficit on the 10-2 visual field test and an acuity equal to or above 8/10 (0.1 LogMAR). If both eyes were impaired at the 10-2 the better eye was chosen.

The study was approved by the ethics committee for behavioral sciences of the University of Lille. In accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki, written informed consent was obtained from all participants.

Patients	Age	Gender	LogCS	Acuity	MD	Tested eye
1	75	M	1.49	0.0	-3.23	L
2	60	F	1.99	0.0	-12.19	R
3	63	F	1.33	0.1	-18.43	R
4	79	M	1.71	0.0	4.53	L
5	68	F	1.74	0.1	-21	L
6	70	F	1.24	0.0	-8.88	R
7	47	F	1.9	0.1	11.34	R
8	67	F	1.63	0.1	-8	R
9	71	F	1.67	0.0	-4.85	L
10	66	M	1.96	0.0	-2.15	R
1	47	F	1.41	0.1	-23.8	L
12	71	M	1.56	0.1	-5.46	L
13	64	F	1.59	0.0	-6.13	L
14	40	F	1.81	0.0	-6.16	R
15	81	M	1.46	0.1	-18.51	R
Controls	Age	Gender	LogCS	Acuity	Tested eye	
1	67	M	1.77	0.0	L	
2	64	F	1.83	0.0	R	
3	75	M	1.69	0.0	L	
4	60	F	1.86	0.0	R	
5	58	F	1.83	0.0	R	
6	61	F	1.58	0.0	R	
7	69	F	1.85	0.0	L	
8	53	M	1.94	0.0	R	
9	60	F	1.99	0.0	L	
10	75	M	1.64	0.0	R	
11	60	M	1.89	0.0	R	
12	67	M	1.88	0.0	R	
13	78	M	1.75	0.1	R	
14	60	F	1.84	0.0	L	
15	61	F	1.47	0.0	L	

Table1 : Clinical and demographic data for patients and controls. Acuity is expressed in LogMar. R = Right eye L = Left eye

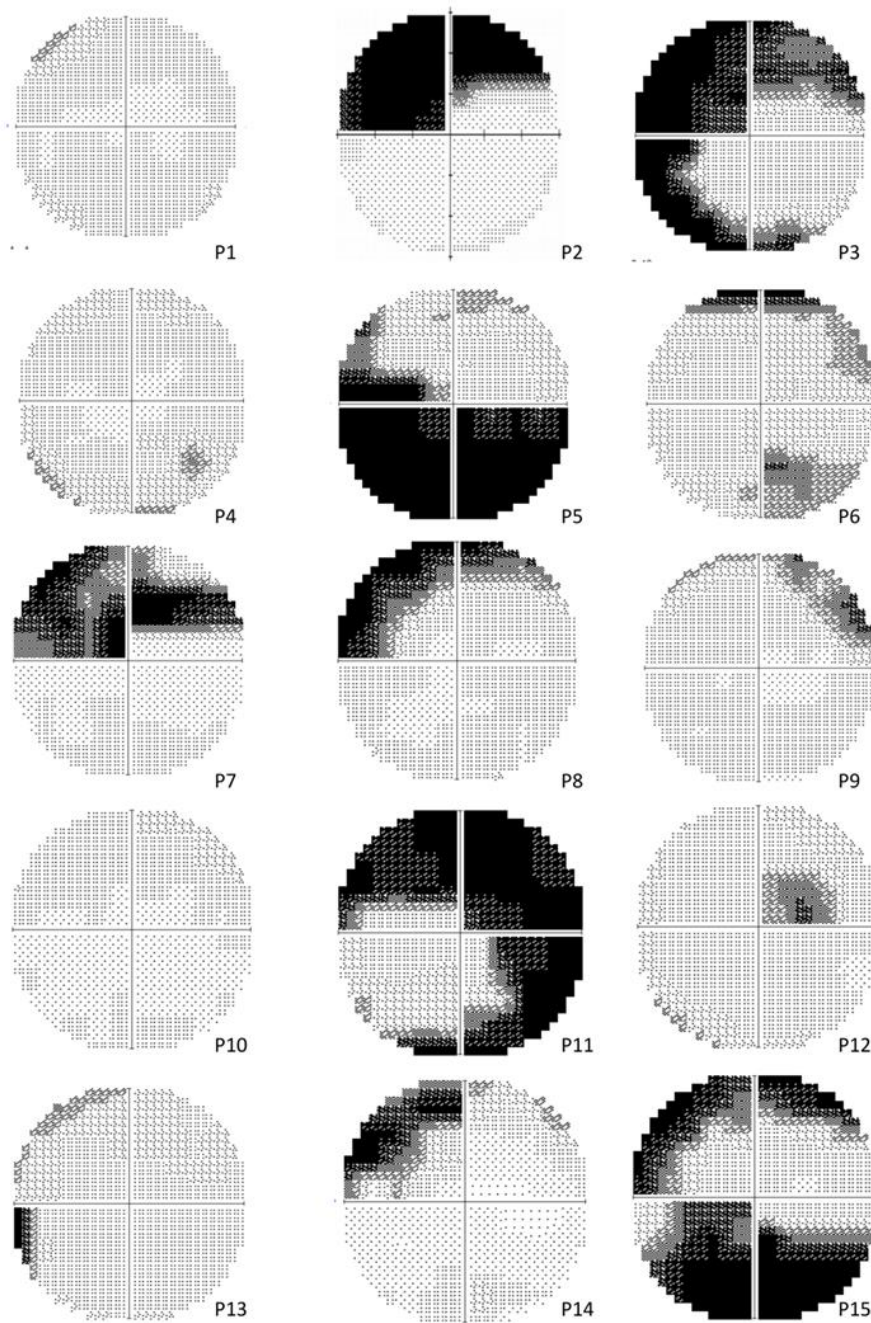


Fig1. The 10-2 visual field of the tested eye for each patient.

Stimuli and apparatus

The stimuli were uppercase letters presented on a 15 inch DELL computer screen. The target was the letter T, either oriented upright or inverted. The flankers were the letter H positioned left and right of the target. The angular size of the letters was 0.4° in height and 0.3° in width at a viewing distance of 57 cm with a chin rest. The stimuli were displayed in black on a light gray (113 cd/m^2) background. The cue was a horizontal bright yellow line segment covering 0.5° of visual angle and appearing 0.5° above the stimuli.

Procedure

Each trial started with a black central fixation cross displayed for 500 ms. After a 500 ms gap, a yellow line segment cue was displayed for 50 ms in 50% of the trials. When present, the cue always indicated the correct target location. The stimuli appeared at three possible spatial locations (central 0° or peripheral at 5° left or right of fixation) immediately after the cue. A training session with stimuli displayed for 150 ms showed that most patients were at chance. In the experimental session, the duration of the stimuli was set at 200 ms. Target letter T was presented upright in 50% of the trials and inverted in the other 50%. Crowding was assessed by manipulating the spacing between target and flankers based on Bouma's law. ^[11] The uncrowded condition was an isolated T. In the crowded condition target letter T was flanked by 2 Hs. For peripheral stimuli, at 5° eccentricity, there were three possible distances between target and flankers, varying randomly. According to Bouma's law the critical spacing for identification of small letters is roughly half the eccentricity. The chosen spacings were 2.5° (half of 5°), 2° (below critical spacing) and 3° (above critical spacing). For central stimuli the spacing between target and flankers was either 0 (no spacing) or 0.3° (corresponding to the width of a capital letter). For each spacing condition (three for peripheral stimuli and two for central stimuli + the isolated T) and each spatial location of the stimuli (left/right/center), the cue was present in 50% of the trials and there were two possible orientations of the T (upright/inverted) X 10 measures. Participants were asked to decide whether the letter T was upright or inverted regardless of the presence of flankers. The response was given using the arrow keys of the computer's keyboard (pointing top for upright and pointing bottom for inverted). The inter-trial interval was set at 1500 msec. There was no control of fixation as the fixation cross disappeared for 500 ms before the presentation of the stimulus to avoid forward masking of a central stimulus by the fixation cross. The experimental session lasted 20-25 minutes depending on the response time of participants.

RESULTS

Student T tests were used to compare the two groups in terms of age, contrast sensitivity and visual acuity. As the number of spacing conditions was different for peripheral and central presentations separate ANOVAs were carried out. Analyses were conducted on the percentage of correct responses averaged over target orientation (upright/inverted T) using Systat 8 software (Systat Software, Inc. San Jose, California). Owing to significant inter-individual variability, we did not analyze response times as some patients were very fast (around 500 ms) while others were very slow (above 3 sec). The group (patients/age-matched controls) was the between-subject factor. The spatial location of the stimuli (left/right), cueing (cue/no cue) and spacing between target and flankers were the within-subject factors. The relations between clinical data and accuracy were assessed using a Spearman correlation analysis.

Although patients and age-matched controls did not differ significantly in age (64.6 vs 64.5 years $t(28) = 0.019$, $p = 0.98$), contrast sensitivity and visual acuity of the tested eye were significantly lower in patients: contrast (patients 1.63 vs controls 1.78 $t(28) = 2.25$, $p < .032$), visual acuity: (patients: 0.047 vs controls: 0.007 $t(28) = 2.68$, $p < .014$).

Central presentation

Results are presented in Figure 2. Accuracy was higher in normally-sighted participants than in patients (96.6% vs 82.9% $F(1, 28) = 12.12$, $p < .002$). Pre-cueing the target improved performance by 6% ($F(1, 28) = 11.4$; $p < .002$). However, the facilitation induced by pre-cueing occurred only in the patient group (cued: 87.8% vs uncued: 78.2% $F(1, 14) = 9.7$, $p < .008$). There was no effect of cueing in the control group ($F(1, 14) = 1.85$, $p = 0.19$). The interaction between group and cueing was significant ($F(1, 28) = 4.4$ $p < .05$). There was also a main effect of crowding ($F(2, 56) = 14.3$, $p < .001$) with higher accuracy in the uncrowded condition (isolated T: 95.1%) than in the crowded condition (spacing 0.3° : 90% and no spacing: 84.1%). Crowding interacted significantly with group ($F(2, 56) = 6.5$, $p < .003$). Figure 2 shows that the effect of crowding resulted mainly from the patient's group ($F(2, 28) = 11.58$, $p < .001$). For patients accuracy was higher when the spacing between target and flankers was 0.3° than when there was no spacing between letters (84% vs 73.3% ($t(14) = 2.95$, $p < .01$)) and performance was better in the uncrowded condition (isolated T) than in both crowded conditions (spacing 0.3° : 84% vs isolated 91.7% $t(14) = 2.42$, $p < .02$ and no spacing

73.3% vs isolated 91.7% $t(14) = 4.01, p < .001$). This result was found in both the cued and the uncued conditions (see Figure 2). There was no significant interaction between cueing and crowding. The magnitude of crowding in each patient is presented in Figure 3. For age-matched controls accuracy was better in the uncrowded condition (98.6%) than in both crowded conditions (spacing 0.3°: 96% and no spacing 95%) but the difference failed to reach statistical significance ($F(1, 14) = 3.06, p < .063$).

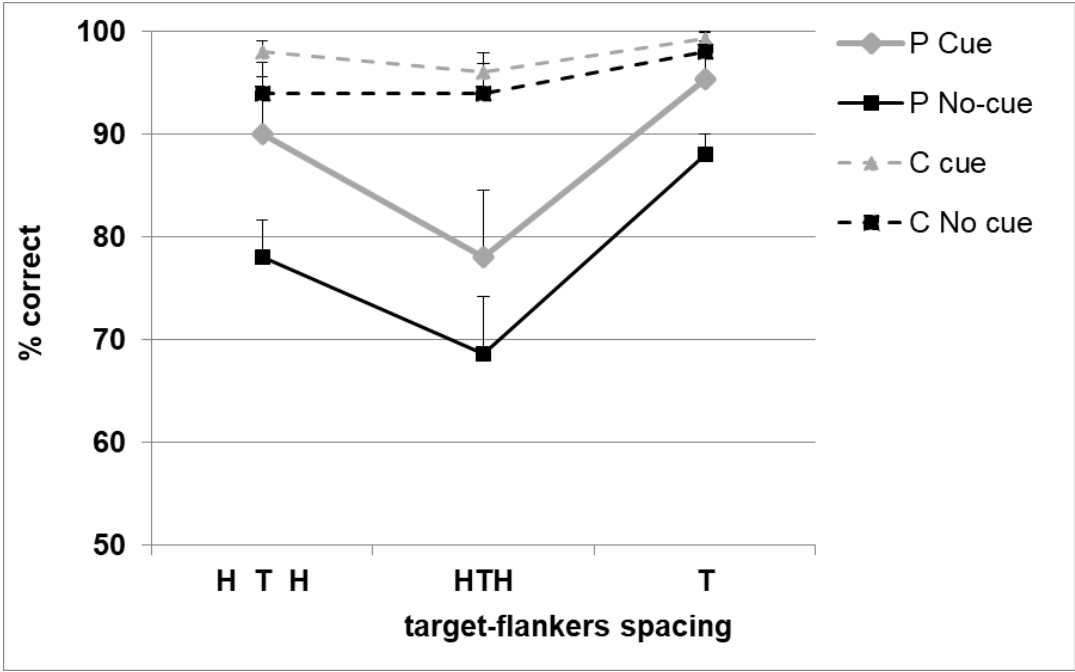


Fig.2: Mean accuracy, and standard error, as a function of spacing conditions and cueing conditions in patients P (solid lines) and controls C (dashed lines) in central visual field.

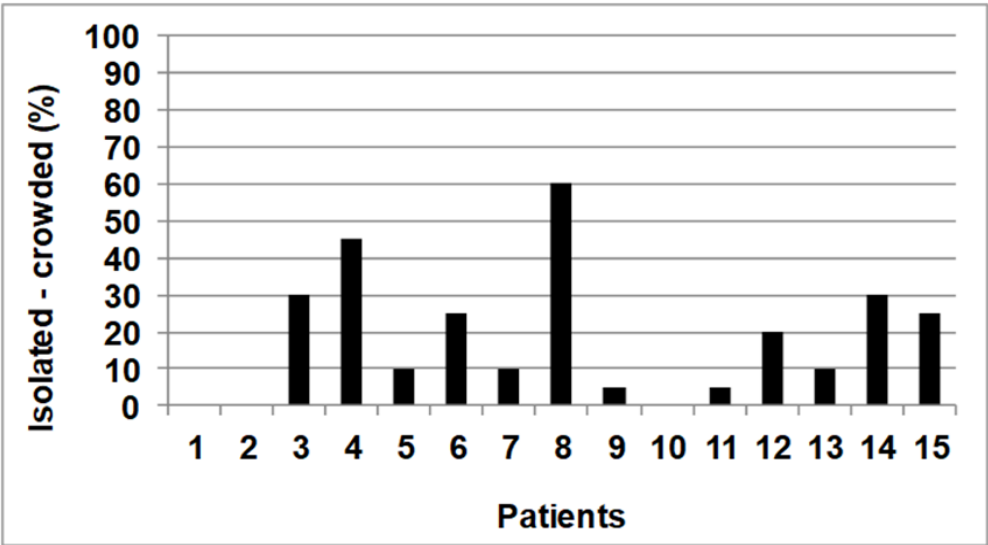


Fig.3: Magnitude of crowding, averaged over cue/no cue, computed as Isolated T minus T with flankers in the no spacing condition in each of the 15 patients for central presentations.

Peripheral presentation

No significant main effect of spatial location of the target was observed (nasal field: 88.8% vs temporal field: 84.8% $F(1, 28) = 1.33, p = 0.25$), nor was there any significant interaction involving this variable. Results are presented in Figure 4 averaged over nasal and temporal field of presentation. Accuracy was higher in the control group than in the patient group (93.6% vs 80.1% $F(1, 28) = 11.09, p < .002$). Precueing the target improved performance ($F(1, 28) = 15.65, p < .001$) in both groups: by 3.6% in controls ($F(1, 14) = 7.6, p < .015$) and by 6.8% in patients ($F(1, 14) = 8.89, p < .010$). Although performance was better in the isolated T than in the crowded conditions in the patient group (see Figure 4), no significant effect of spacing was observed ($F(3, 84) = 1.07, p = 0.31$), nor was there any significant interaction involving this variable.

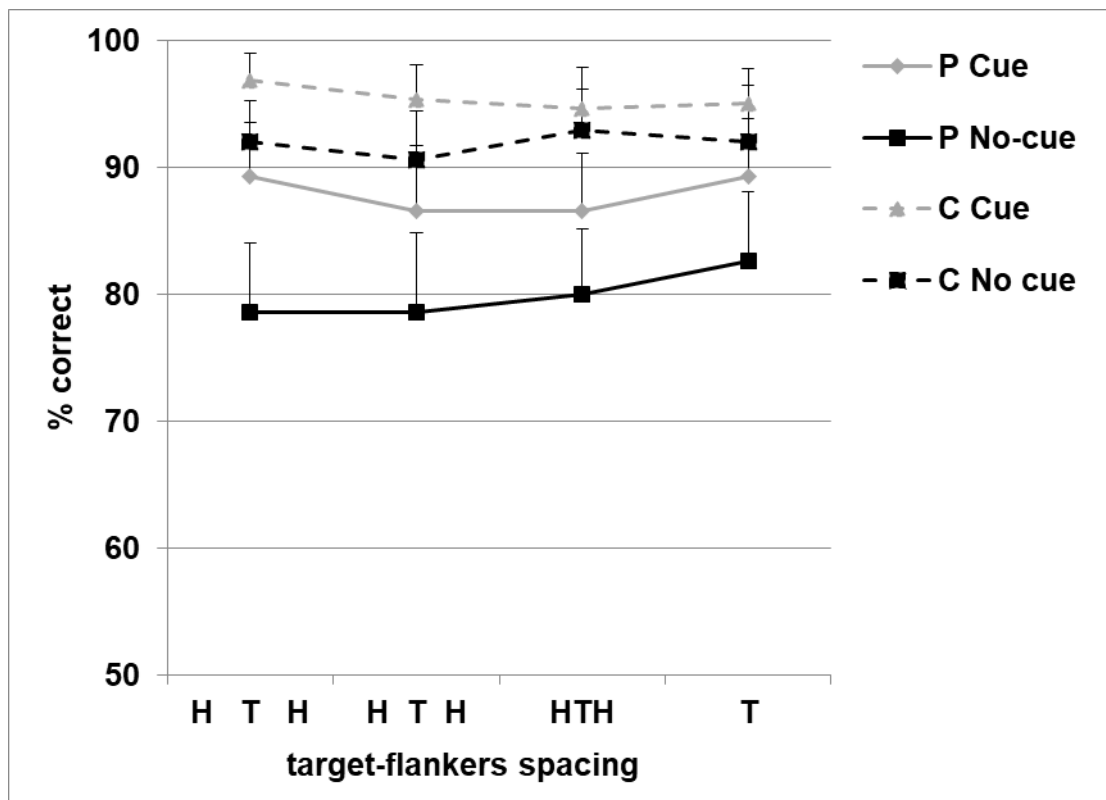


Fig.4. Mean accuracy and standard error as a function of spacing conditions and cueing conditions in patients P (solid lines) and controls C (dashed lines) in the parafoveal visual field.

Correlations

We tested the relations between the magnitude of crowding, defined by the percentage of correct responses for the isolated T minus the percentage of correct responses for the crowded T in the no spacing condition for central presentation (Figure 3), and age, contrast sensitivity, MD and acuity. No significant correlations were observed between the magnitude of crowding and age ($r = .161$, $p = .564$), visual acuity ($r = .247$, $p = .374$), contrast sensitivity ($r = -.250$, $p = .368$) and MD ($r = .0614$, $p = .828$).

DISCUSSION

This study was conducted to determine whether the higher sensitivity to central crowding previously found with faces in glaucoma ^[15] is specific to faces, owing to internal crowding, or whether it can be generalized to other stimuli. We also tested whether reduction of uncertainty in the spatial location of the target through pre-cueing improves performance and reduce the effect of crowding in patients.

In summary, we observed (1) that unlike controls, patients with glaucoma exhibited sensitivity to central crowding, (2) that pre-cueing the spatial location of the target facilitated target perception in both groups for peripheral presentations and in patients only for central presentations, (3) that performance was not affected by crowding in the near periphery at 5° eccentricity and (4) that accuracy was high ($\geq 80\%$) both in the center and at 5° eccentricity in both groups.

The proximity of flankers deteriorated performance in foveal presentation compared to the isolated target and to target and flankers with a larger spacing. This crowding effect was observed in patients but not in controls. The lack of sensitivity to crowding in central vision was expected in controls as sensitivity to visual crowding is usually observed in regions with lower spatial resolution (i.e., in peripheral vision) in normally sighted individuals. The crowding effect in central vision in patients with glaucoma is consistent with previous results with faces as stimuli . ^[15] Moreover, it extends these results by showing that sensitivity to central crowding occurs when there is uncertainty on the spatial location of the stimuli (center/left/right) rather than a single central location as in the study by Stievenard et al. ^[15] Our results are also consistent with Kwon et al. ^[3] Although they did not test the effect of crowding directly as they did not manipulate the spacing between letters and there was no

uncrowded condition, they found that accuracy in central vision was lower in patients with glaucoma than in controls. We observed no significant correlation between the magnitude of the crowding effect and clinical variables (acuity, contrast sensitivity and visual field defect) likely because contrast sensitivity and visual field are measured at contrast threshold and our stimuli were highly above threshold. However, contrast sensitivity and visual acuity of the tested eye were significantly lower in patients than in controls. Lower sensitivity in central vision might have modified the appearance of the crowded stimulus in patients. When the flankers are too close to the target, the target remains visible but its features are integrated with those of the flankers and observers perceive scrambled shapes. ^[20] This was demonstrated by Sayim and Wagemans ^[21] who showed that crowding does not only deteriorate performance but also alters the appearance of the object. They used meaningless symbols and rotated characters as target and flankers. The stimuli were presented in black on a light grey background at 6° and 12° eccentricities. Normally sighted young individuals were asked to draw the perceived stimulus. To quantify the transformations, they rated for each drawing the number, size, position, and shape of its elements compared to the presented stimulus. They reported truncation, feature migration, omission and addition errors suggesting changes in the appearance of the perceived stimulus.

In the present study another account for the deficit in central vision when target and flankers are close could be a higher sensitivity to masking. However, crowding and masking rely on different mechanisms and produce different results. Ordinary masking involves the narrow selectivity of a feature detector, the first stage of signal processing, whilst crowding involves the broad selectivity of a feature integrator, the second stage of signal processing. ^[22] Masking affects the detection of the target by making the signal disappear whilst crowding affects target identification by modifying its appearance. We believe that patients' performance in central vision results from a higher sensitivity to crowding, not masking, as the high accuracy (70% correct) in the crowded condition indicates that the signal remained visible. The hypothesis of a deficit in fixation stability in patients can also be discarded. Accuracy was high and several studies in which fixation stability was measured with the bivariate contour ellipse area in glaucoma, and in normal aging, found no significant difference between patients and controls ^[23] and no effect of normal aging on fixation stability ^[24].

We expected crowding to affect performance in peripheral vision in both groups of participants and even more in patients. Ogata et al. ^[14] reported higher sensitivity to crowding in patients with glaucoma than in controls at 10° eccentricity. We found no effect of crowding

in peripheral presentations. Several reasons can account for this difference. First, spatial resolution decreases as eccentricity increases. Sensitivity was lower at 10° in Ogata et al. [14] than at 5° eccentricity in the present study. Second, the worse eye of each patient was selected for testing in their study. We tested the eye with a deficit on the 10-2 visual field test. If both eyes exhibited a deficit on the 10-2 we tested the better eye. Third, they measured the critical target-to-flanker spacing for 75% accuracy. In our study performance was above 80% in patients and above 90% in controls. The lack of crowding effect in peripheral vision is likely due to discrimination being too easy. Since we could not maintain the fixation cross present to avoid masking of the central stimuli, a 500 ms gap with a blank screen was introduced between fixation and the appearance of the stimuli. This gap triggered disengagement of attention from the center. The onset of the peripheral stimulus triggered a saccade towards it. It was displayed for 200 ms. Studies on eye movements in glaucoma have reported longer latencies of pro-saccades in patients than in controls: 220.9 ms vs 192.1 ms at 10° eccentricity [25] and 259 ms vs 236 ms at 7° eccentricity. [26] Some peripheral stimuli may have been perceived centrally owing to a saccade, especially in the cueing condition. Indeed, exogenous cueing facilitated performance in both groups. If a saccade displaced the peripheral stimulus in the central field then the target-to-flanker spacing may have become too large so crowding might not have occurred at 5° eccentricity.

Phu et al. [16] suggested that classical perimetric techniques introduce spatial uncertainty and may therefore contribute to underestimating sensitivity in regions of visual field loss. They tested this hypothesis with a cueing paradigm in which the spatial location and the number of elements were verbally cued before each trial. They found that reducing uncertainty through attentional cueing improved performance in patients. However, cueing effects were limited to areas of visual field deficit. In the present study spatial cueing improved performance in both peripheral and central presentations in patients and in peripheral vision only in controls. Exogenous, or covert attention, is an involuntary system that corresponds to an automatic orienting response to a location where sudden stimulation occurs. Numerous psychophysical studies on young and older healthy individuals have shown that directing attention to a spatial location, via a peripheral precue, enhances perceptual performance in terms of accuracy, response times, contrast sensitivity and discriminability at that location. Several mechanisms have been suggested to account for the benefit of covert attention, such as efficient inhibition of non-relevant information, reduction of external noise and sharpening of the tuning of spatial filters. [18] Yeshurun et al. [19] examined whether directing attention towards a given location through a pre-cue may reduce the detrimental

effect of crowding in peripheral vision in normally sighted young individuals. They observed significantly increased accuracy and a significant attentional reduction of the critical target-to-flankers distance in the cued condition. The effect of precueing on the critical target flanker distance was less conclusive in other studies. For instance, Scolari et al. [27] found a significant improvement in target discrimination owing to spatial cueing but no reduction in critical spacing for attended stimuli. In our study performance was facilitated by precueing in both groups for peripheral presentations and in patients only in central presentations. However, it had no effect on the spacing between target and flankers either.

Consistent with Ogata et al. [14], who also tested monocularly, we found no significant difference between the spatial location of the stimuli (nasal/temporal) in both patients and controls.

CONCLUSION

In summary, we found that patients with glaucoma demonstrate greater sensitivity to crowding in foveal vision. This result is consistent with studies showing anatomical deficits in central vision [1] and difficulties in reading in glaucomatous patients. [4, 10] We also found that reducing spatial uncertainty through exogenous cueing improved performance in both central and peripheral vision in glaucoma without reducing sensitivity to central crowding. These results may have implications for a variety of tasks including visual search and reading.

There are limitations to our study. Studies investigating crowding usually measure a critical target-to-flanker spacing using a threshold technique. We measured accuracy with a limited number of target-to-flanker spacing conditions. Owing to random presentations in three spatial locations we could not measure central fixation as the fixation cross would have masked the central stimuli. A blocked presentation of central and peripheral stimuli with a control of fixation for peripheral presentation might have resulted in parafoveal crowding in both groups.

REFERENCES

1. Hood DC, Raza AS, de Moraes CGV, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 32C: 1–21.
2. Boltezar L & Cvenkel B. Reading performance in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2015 ; e321-e322. doi: 10.1111/aos.12613
3. 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.* 2017; 58: 5810–5818.
4. Smith ND, Glen FC, Mönter VM, & Crabb DP. Using Eye Tracking to Assess Reading Performance in Patients with Glaucoma: A Within-Person Study. *J of Ophthalmol*; 2014: 1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/120528>
5. Glen FC, Smith ND, & Crabb DP. Saccadic eye movements and face recognition performance in patients with central glaucomatous visual field defects. *Vision Res.* 2013 ; 82 : 42-51. doi: 10.1016/j.visres.2013.02.010.
6. Glen FC, Crabb DP, Smith ND, Burton R, & Garway-Heath DF. Do patients with glaucoma have difficulty recognizing faces? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 3629-3637.
7. Roux-Sibilon, A., Rutgé, F., Aptel, F., Attye, A., Guyader, N., Boucart, M., Chiquet C Peyrin, C. Scene and human face recognition in the central vision of patients with glaucoma. *PLoS One.* 2018; 13: e0193465.
8. 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; 59: : 4921-4928. doi: 10.1167/iovs.18-24875.
9. Denoyelle A, Rouland JF, Goual N, Boucart M. Perception of Gaze Direction in glaucoma: A Study on Social Cognition. *Optom Vis Sci.* 2020; 97: 286-292.
10. Burton R, Smith ND & Crabb DP. Eye movements and reading in glaucoma: observations on patients with advanced visual field loss. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 1621–1630.
11. Bouma H. Interaction effects in parafoveal letter recognition. *Nature.* 1970; 226: 177-178
12. Pelli D G, Tillman K A, Freeman J, Su M, Berger T D, & Majaj N J. Crowding and eccentricity determine reading rate. *J of Vis,* 2007.20: 1–36, doi:10.1167/7.2.20.

13. He Y, Legge G E. & Yu D. Sensory and cognitive influences on the training-related improvement of reading speed in peripheral vision. *J of Vis.* 2013, 13: 1–14, doi:10.1167/13.7. 14.
14. Ogata NG, Boer ER, Daga FB, Jammal AA, Stringham JM, Medeiros FA. Visual crowding in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60: 538–543. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25150>
15. Stievenard A, Rouland JF, Peyrin C, Warniez A & Boucart M. Sensitivity to central crowding for faces in patients with glaucoma. *J of Glaucoma.* 2021;30 : 140-147.
16. Phu J, Kalloniatis M, Khuu SK. Reducing spatial uncertainty through attentional cueing improves contrast sensitivity in regions of the visual field with glaucomatous defects. *Trans Vis Sci Tech.* 2018; 7: 8, <https://doi.org/10.1167/tvst.7.2.8>
17. Carrasco M, Penpeci-Talgar C, Eckstein M. Spatial covert attention increases contrast sensitivity across the CSF: support for signal enhancement. *Vision Res.* 2000; 40: 1203–1215.
18. Carrasco M, & Yeshurun Y. Covert attention effects on spatial resolution. *Prog Brain Res,* 2009; 176: 65-86. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17605-7.
- 19 Yeshurun Y, Rashal E. Precueing attention to the target location diminishes crowding and reduces the critical distance. *J of Vis.* 2010; 10: 16, 1–12
20. Martelli M, Majaj NJ, Pelli DG. Are faces processed like words? A diagnostic test for recognition by parts. *J of Vis.* 2005; 5: 58-70 <http://journalofvision.org/5/1/6/> 58
21. Sayim B, Wagemang J. Appearance changes and error characteristics in crowding revealed by drawings. *J of Vis.* 2017; 178: 1–16.
22. Pelli DG, Palomares M, Majaj NJ. Crowding is unlike ordinary masking: Distinguishing feature integration from detection. *J of Vis.* 2004; 4: 1136-1169 <http://journalofvision.org/4/12/12/> 1136
23. Montesano G, Crabb DP, Jones PR, Fogagnolo P, Digiuni M, Rossetti LM. Evidence for alterations in fixational eye movements in glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18:191 <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0870-7>
24. Kosnik W, Fikre J, & Sekuler R. Visual fixation stability in older adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986; 27: 1720-1725.

25. Kanjee R, Yücel YH, Steinbach MJ, González EG, Gupta N. Delayed saccadic eye movements in glaucoma. *Eye Brain*. 2012 ; 4: 63-68. doi: 10.2147/EB.S38467.
26. Lamirel C, Milea D, Cochereau I, Duong MH, Lorenceau J. Impaired saccadic eye movement in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2014; 23: 23-32. doi: 10.1097/IJG.0b013e31825c10dc.
27. Scolari, M., Kohnen, A., Barton, B., & Awh, E. (2007). Spatial attention, preview, and popout: Which factors influence critical spacing in crowded displays? *J of Vis*, 7: 7, 1–23, <http://journalofvision.org/7/2/7/>, doi:10.1167/7.2.7.

AUTEUR : Nom : DAVOST

Prénom : Théophile

Date de soutenance : 25 octobre 2021

Titre de la thèse : Attention spatiale et sensibilité à l'encombrement (crowding) dans le glaucome.

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Doctorat en médecine

DES + spécialité : Ophtalmologie

Mots-clés : Glaucome, encombrement spatial, crowding, attention spatiale

Résumé :

Contexte : Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) entraîne des difficultés dans diverses tâches de la vie quotidienne. L'objectif de notre étude était d'évaluer si la sensibilité au crowding central observé avec des visages pouvait s'étendre à d'autres stimuli comme les lettres et d'évaluer si l'indiçage spatial améliorerait les performances chez les patients.

Méthode : Quinze patients atteints de glaucome et quinze témoins ayant une vision normale du même âge ont été inclus dans cette étude prospective cas témoins. Les patients et les témoins devaient déterminer l'orientation de la lettre cible T (debout ou inversée). La cible était projetée au centre ou en périphérie à 5 degrés d'excentricité. Elle était présentée seule ou entourée de distracteurs (lettres H). Le crowding a été étudié en manipulant l'espacement entre la cible et les distracteurs. Dans la moitié des essais, un indiçage spatial précède l'apparition de la cible et indiquait sa localisation.

Résultats : Les performances étaient meilleures pour les témoins dans toutes les conditions. Les patients ont présenté une sensibilité au crowding central avec des performances significativement meilleures pour la condition isolée. Aucun effet du crowding n'a été retrouvé à 5 degrés d'excentricité chez les patients et les témoins.

L'indiçage spatial a considérablement amélioré les performances dans les conditions centrales et périphériques pour les patients et uniquement dans la condition périphérique pour les témoins.

Conclusion : Nous avons trouvé une sensibilité au crowding central avec des lettres comme stimuli. Cela pourrait expliquer les difficultés lors de la lecture chez les patients glaucomateux. L'indiçage spatial a permis une amélioration significative des performances indiquant que le glaucome n'affecte pas l'attention visuelle spatiale.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Monsieur le Docteur Valentin BACHET

Directeur de thèse : Madame le Docteur Muriel BOUCART