

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation multimodale du système attentionnel au cours du
glaucome primitif à angle ouvert**

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 6 Juillet 2022 à 16h00
au Pôle Recherche

par Louis BÉAL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Monsieur le Professeur Patrick HAUTECŒUR

Madame le Docteur Céline TON VAN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Quentin LENOBLE

Avertissement

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

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	3
RÉSUMÉ	4
INTRODUCTION	6
I. Le système attentionnel	8
I.1 Définition.....	8
I.2 Bases neuroanatomiques : concept d' <i>attention network</i>	9
I.3. Effets du vieillissement sain sur le système attentionnel	12
I.3.1 Généralités	12
I.3.2 Vieillissement et attention sélective.....	12
I.3.3 Vieillissement et attention divisée	13
II. Le Glaucome Primitif à Angle Ouvert	14
II.1 Rappels sur les voies visuelles	14
II.1.1 Anatomie descriptive	14
II.1.2 Anatomie fonctionnelle	15
II.2 Nosologie.....	25
II.3 Démarche diagnostique.....	25
II.3.1 Examen clinique	26
II.3.2 Examens paracliniques	27
II.4 Glaucome primitif à angle ouvert et neurodégénérescence.....	31
II.4.1 Concepts physiopathogéniques	31
II.4.2 Vers une atteinte des voies visuelles et extra-visuelles ?	32
II.5 Impact fonctionnel du glaucome primitif à angle ouvert	35
II.5.1 Retentissement campimétrique.....	35
II.5.2 Retentissement sur la perception des contrastes	36
II.5.3 Retentissement sur le comportement oculomoteur.....	37
II.5.4 Retentissement visuo-cognitif	38
III. Glaucome primitif à angle ouvert et processus attentionnels.....	40
III.1 Rationnel de l'étude.....	40
III.2 Objectifs et paradigmes expérimentaux	41
III.2 Hypothèses.....	44
MATÉRIELS ET MÉTHODES	45
I. Population	45
II. Équipement	47
II.1 Installation des participants	47

II.2 Évaluation de la fonction visuelle	47
II.3 Évaluation attentionnelle visuo-spatiale et Eye-Tracking.....	48
II.4 Évaluation attentionnelle auditive	50
III. Procédure expérimentale	51
III.1 Évaluation des fonctions visuelle et auditive.....	51
III.2 Évaluation attentionnelle visuo-spatiale et Eye-Tracking.....	51
III.3 Évaluation attentionnelle auditive	54
IV. Analyses statistiques.....	55
V. Cadre réglementaire	56
RÉSULTATS	58
I. Description de la population	58
II. Précision des réponses et évaluation de la difficulté pour la tâche attentionnelle visuo-spatiale..	59
III. Données comportementales pour la tâche attentionnelle visuo-spatiale.....	60
IV. Données oculomotrices.....	61
IV.1 Variables oculomotrices en fonction de la cible	61
IV.2 Variables oculomotrices en fonction de la condition de distraction	64
V. Études de corrélation sur les variables attentionnelles visuelles.....	66
VI.1 Effets de la fonction visuelle sur les variables comportementales	66
VI.2 Effets de la fonction visuelle sur les variables oculomotrices	66
VI. Données attentionnelles auditives	68
DISCUSSION	69
I. Principaux résultats	69
II. Discussion des résultats.....	70
III. Discussion de la méthode	73
III.1 Limites de l'étude.....	73
III.2 Forces de l'étude.....	75
IV. Perspectives.....	77
CONCLUSION.....	79
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	80
LISTE DES FIGURES	86
LISTE DES TABLEAUX	88
ANNEXES	89

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AV	Acuité visuelle
CGL	Corps géniculés latéraux
CGR	Cellules ganglionnaires rétiniennes
CS	<i>Contrast sensitivity</i> ; sensibilité aux contrastes
CV	Champ visuel
db	Décibel
DS	Déviation standard
GPAO	Glaucome primitif à angle ouvert
GCC	<i>Ganglion cell complex</i> ; complexe des cellules ganglionnaires
Hz	Hertz
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
LogCS	Logarithme de la sensibilité aux contrastes
LogMAR	Logarithme de l'angle minimal de résolution
MD	<i>Mean deviation</i> ; déviation moyenne
MMSE	<i>Mini mental state examination</i>
ms	Milliseconde
OCT	<i>Optical coherence tomography</i> ; tomographie à cohérence optique
RNFL	<i>Retinal nerve fiber layer</i> ; couches des fibres nerveuses péripapillaires
syn	Synonyme
TRG	Temps de réaction global
TRM	Temps de réaction manuel
TRV	Temps de réaction visuel
NO	Neuropathie optique
PIO	Pression intra-oculaire
px	Pixel
UFoV	<i>Useful field of view</i>

RÉSUMÉ

Introduction : Les effets du glaucome primitif à angle ouvert sur le système attentionnel demeurent peu étudiés, de même que les réponses comportementales et oculomotrices adoptées par les patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer la composante attentionnelle de patients glaucomateux selon deux modalités : d'une part visuelle au cours d'une tâche numérique d'attention visuo-spatiale sélective centrale et d'autre part auditive au cours d'une tâche d'écoute dichotique.

Matériels et Méthodes : 18 patients présentant un glaucome primitif à angle ouvert ont été comparés à 2 groupes contrôles comportant respectivement 18 participants appariés en âge et 20 participants jeunes. La procédure expérimentale consistait dans un premier temps en la détection visuelle puis manuelle d'une cible parmi des distracteurs, avec monitoring par Eye-Tracking. Les participants étaient ensuite soumis à une évaluation de leur attention auditive par une version française du test d'écoute dichotique.

Résultats : Sur le plan visuo-spatial, les participants du groupe glaucome étaient plus lents ($1722.9 \text{ ms} \pm 487.8 \text{ ms}$) que les contrôles âgés ($1263 \text{ ms} \pm 385$) pour l'exécution de la tâche ($p < .01$). La distance parcourue à l'écran et la durée moyenne des fixations par essai étaient significativement plus importantes (respectivement $p < .05$ et $p < .01$) dans le groupe des patients glaucomateux (respectivement 657 px [$533 : 781$] et $537 \text{ ms} \pm 75$) que dans celui des contrôles âgés (respectivement 532 px [$498 ; 666$] et $461 \text{ ms} \pm 89$). L'altération de la sensibilité aux contrastes était corrélée à un allongement du temps de réponse des patients pour la tâche ($\rho = - 0.43$, $p < .05$) et à un plus grand parcours visuel exploratoire ($\rho = - 0.51$, $p < .05$). Sur le plan auditif,

il n'existait pas de différences concernant la précision des réponses entre les patients et les sujets contrôles ($p = .30$). La précision des réponses était significativement corrélée à la profondeur du déficit campimétrique en vision binoculaire ($\rho = - 0.53$, $p < .05$) chez les glaucomateux.

Conclusion : La réalisation d'une tâche attentionnelle visuo-spatiale sélective en vision centrale par notre cohorte de patients objective un allongement des latences de réponses, concomitant à l'adoption de stratégies oculomotrices compensatoires différentes de celles de témoins sains. La tâche auditivo-attentionnelle révèle que les patients porteurs des déficits campimétriques centraux les plus sévères présentaient de meilleurs scores, suggérant une influence de la perte sensorielle visuelle sur les capacités auditives.

INTRODUCTION

Plus de 53 millions d'individus étaient concernés par un glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) en 2020 dans le monde, et les estimations prévoient d'ici 2040 jusqu'à 80 millions d'individus atteints (1). Non traitée à temps, l'extension des déficits campimétriques glaucomateux peut amener à une situation de handicap visuel irréversible. Le handicap généré par les neuropathies optiques (NO) glaucomateuses représente ainsi 8% de l'ensemble des déficiences visuelles irréversibles et 18% des états de cécité (2).

Selon la Société Européenne du Glaucome (3), le GPAO est une NO chronique progressive, marquée par des altérations morphologiques de la tête du nerf optique et de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (*Retinal Nerve Fiber Layer* ; RNFL), et ce en l'absence de tout autre maladie oculaire ou congénitale. Ces changements sont associés à la mort des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) et à la perte du champ visuel (CV). Bien que le rôle de l'élévation de la pression intra oculaire (PIO) ait été établi comme facteur de risque majeur, la pathogenèse du GPAO demeure à ce jour encore méconnue (4).

Cependant, il est admis que les conséquences de la neurodégénérescence caractérisant la pathologie ne se limitent pas aux seuls nerfs optiques et aux déficits campimétriques périphériques mais intéressent l'ensemble de la voie rétino-géniculostriée (5), induisant par exemple des troubles dans la sensibilité aux contrastes (CS) (6, 7) ou encore des troubles dans le comportement oculomoteur des patients (8, 9, 10). Par ailleurs, plusieurs auteurs ont relevé des altérations de processus visuo-cognitifs de plus haut niveau, comme par exemple la perception des expressions

faciales selon la distance de présentation (11), la catégorisation d'objets selon leur niveau de contraste (12), ou encore l'exploration d'un écran d'ordinateur au cours de tâches simples (13).

Parmi les effets du GPAO à l'échelle cognitive, ceux sur le système attentionnel demeurent peu étudiés (14). Nous avons ainsi souhaité au cours de cette étude évaluer l'atteinte provoquée par le GPAO sur le système attentionnel et selon différentes modalités : d'une part visuelle, au cours d'une tâche numérique d'attention visuo-spatiale sélective, et d'autre part auditive au cours d'une tâche d'écoute dichotique.

Après avoir redéfini dans un premier temps les grandes composantes du système attentionnel, puis la pathologie glaucomateuse, nous présenterons les résultats de l'évaluation bimodale attentionnelle d'une cohorte de patients présentant un GPAO, comparée à deux cohortes de patients sains : appariés sur l'âge et plus jeunes.

I. Le système attentionnel

I.1 Définition

L'attention peut être considérée comme étant l'ensemble des mécanismes par lesquels un individu sélectionne une information et en oriente le traitement. Sa définition se base sur les travaux de 1890 de William James, bien qu'elle ne soit toujours pas consensuelle aujourd'hui (15). L'attention est incluse au sein des fonctions exécutives et correspond à un ensemble de processus cérébraux intervenant au cours de la réalisation de tâches motrices, perceptives et/ou cognitives. D'après les travaux de Petersen et Posner (16), le système attentionnel est segmenté en trois composantes de caractéristiques structurales et fonctionnelles distinctes :

- **Le sous-système de vigilance**, qui inclut alerte et attention soutenue (syn : concentration), c'est-à-dire la capacité à focaliser son activité cognitive sur un stimulus donné et sur une durée relativement longue.
- **Le sous-système de sélection**, qui permet d'orienter l'attention de manière sélective vers les informations. Concrètement, l'attention sélective permet de sélectionner une information pertinente provenant de l'environnement d'un individu dans le cadre de l'exécution d'une tâche, et d'inhiber les informations non pertinentes.
- **Le sous-système de commande attentionnelle** (syn : contrôle), qui est la capacité à coordonner les processus mis en jeu pour le traitement de l'information ; cette modalité inclut l'attention divisée (syn : attention partagée). Cette dernière permet de répartir les ressources attentionnelles d'un individu sur plusieurs cibles simultanément.

Par ailleurs, et toujours selon le modèle de Posner, il existe deux mécanismes intervenant dans l'orientation des processus attentionnels :

- Le premier concerne les **mécanismes cognitifs descendants** (*top down*) qui correspondent à la mise en jeu endogène de l'attention, le sujet choisissant volontairement de diriger son attention vers une information donnée.
- Le second concerne les **mécanismes cognitifs ascendants** (*bottom up*), et correspond à la capture de l'attention du sujet par son environnement, qui est redirigée involontairement et automatiquement vers un stimulus.

Les composantes de l'attention peuvent être sollicitées par différentes modalités sensorielles, par exemple visuelle ou auditive. L'évaluation de l'attention visuelle se base sur le traitement des caractéristiques spatiales spécifiques d'un stimulus, au cours de tâches de détection et/ou d'identification. Cette évaluation peut être associée aux composantes attentionnelles précédemment citées (17), par exemple attention sélective visuo-spatiale, attention divisée visuo-spatiale, etc.

I.2 Bases neuroanatomiques : concept d'*attention network*

Le développement récent des techniques de neuroimagerie par résonance magnétique (IRM), aussi bien structurelle que fonctionnelle, a permis d'identifier les structures encéphaliques impliquées dans les sous-systèmes attentionnels théorisés par Posner dans les années 1990 (18).

Grâce à différents paradigmes expérimentaux explorant les sous-ensembles du système attentionnel (*Attention Network Test*), Fan et al. (19) ont pu visualiser l'activation de différentes régions encéphaliques en fonction du sous-ensemble testé (Figure 1).

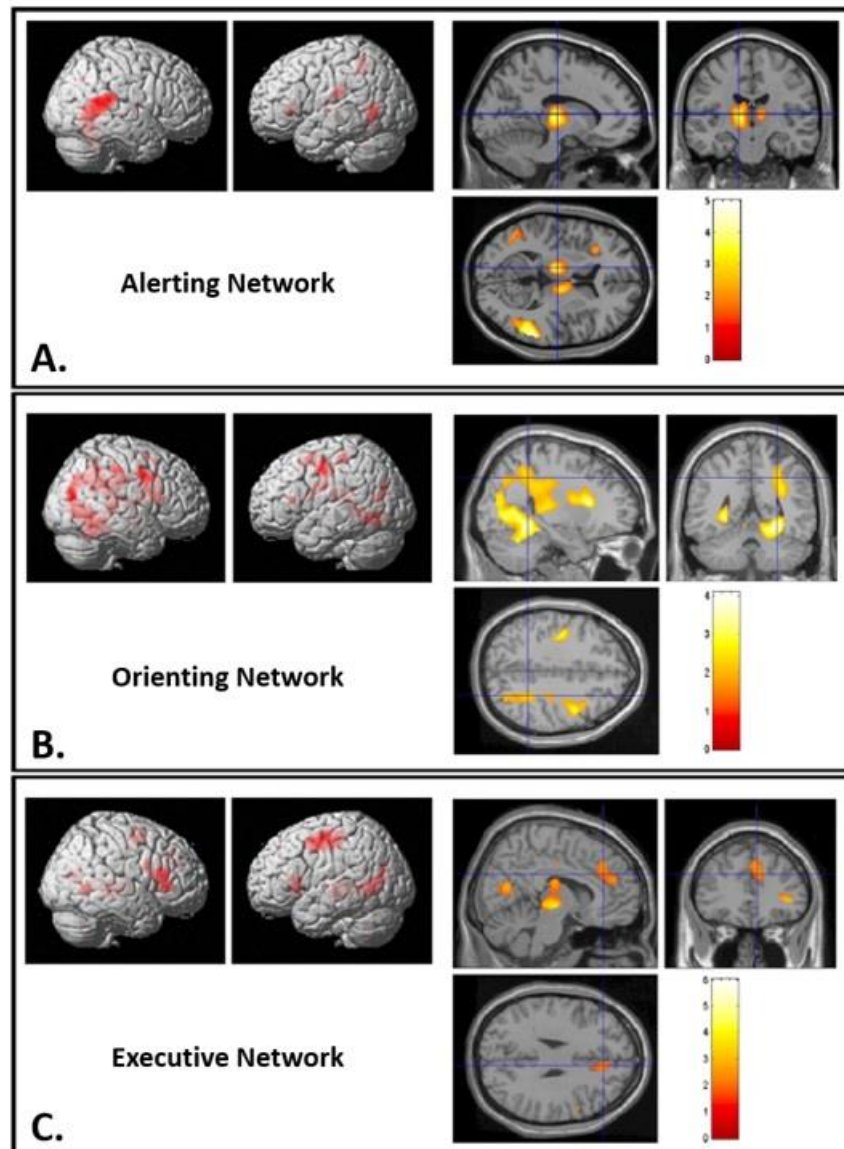


Figure 1. Imagerie des réseaux neuronaux attentionnels. Activation des réseaux de vigilance (A. Alerting Network), de sélection (B. Orienting Network) et de commande attentionnelle (C. Executive Network) visualisée en IRM fonctionnelle. D'après Fan et al. (19)

Des cartographies encéphaliques ont pu être réalisées, s'éloignant du concept initial empirique de fonctionnement par aires cérébrales et amenant au concept de réseaux neuronaux. Les composantes de l'attention sont ainsi sous-tendues sur le plan anatomique par des ensemble de réseaux neuronaux (20). Ces derniers unissent plusieurs régions de l'encéphale, différentes selon la composante attentionnelle sollicitée, et interagissent entre eux (Figure 2).

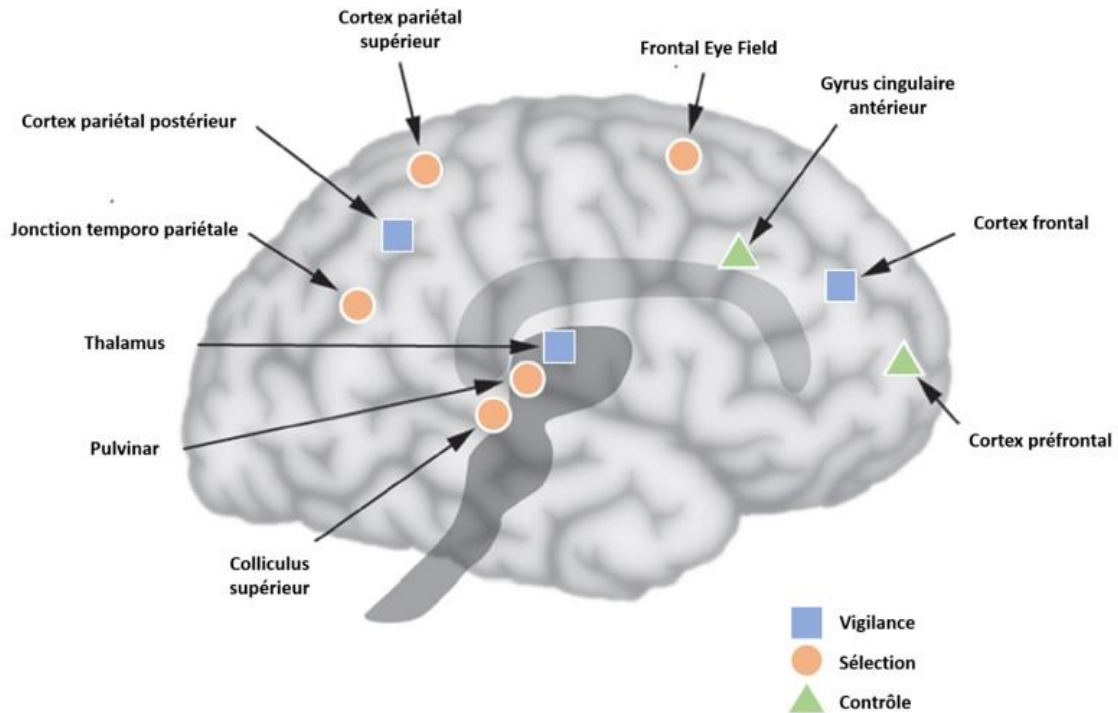


Figure 2. Bases neuroanatomiques des réseaux attentionnels. Réseau attentionnel de vigilance (carré bleu), de sélection (rond rouge) et de contrôle (triangle vert) . D'après Posner et Rothbart (20).

Trois grands réseaux neuronaux, supports des sous-systèmes de vigilance, de sélection et de commande attentionnelle, avec leur anatomie et leur biochimie propre, ont ainsi pu être identifiés (Tableau 1). Ces circuits neuronaux sont interconnectés entre eux, modulables au cours du neurodéveloppement de l'individu, sensibles aux processus d'apprentissage et enfin aux processus neuropathologiques (18).

Tableau 1. Principaux réseaux attentionnels. Substrats anatomiques et biochimiques. D'après Posner et Rothbart (20).

Réseau attentionnel	Neuroanatomie	Neurotransmetteur
Vigilance	Locus coeruleus, cortex frontal droit, cortex pariétal	Noradrénaline
Sélection	Cortex cingulaire antérieur, cortex ventral préfrontal, ganglions de la base	Dopamine
Contrôle	Cortex supéropariétal, cortex temporopariétal, frontal eye fields, colliculus supérieur	Acétylcholine

I.3 Effets du vieillissement sain sur le système attentionnel

I.3.1 Généralités

Les effets du vieillissement sur le système attentionnel ont été étudiés sur les trois modalités précédemment citées, et il a été observé principalement un ralentissement global du traitement de l'information chez des sujets sains âgés versus témoins jeunes (21). Madden (22) note de même que le déclin lié à l'âge concerne les processus ascendants (*bottom up* ; l'individu ne parvient plus à inhiber correctement l'effet de capture attentionnelle exercé par un stimulus distracteur externe), avec cependant une relative préservation des mécanismes descendants (*top down* ; l'individu conserve sa faculté à diriger son attention vers une information donnée).

Nous nous intéresserons ci-dessous plus spécifiquement aux effets du vieillissement sain sur la modalité sélective et sur la modalité divisée du système attentionnel.

I.3.2 Vieillissement et attention sélective

Les effets du vieillissement sur la modalité sélective du système attentionnel ont été étudiés selon plusieurs paradigmes, dont des tâches attentionnelles visuo-spatiales et auditives. Ainsi, selon Lemaire et Bherer, les sujets âgés ont plus de difficultés à sélectionner la caractéristique pertinente d'une cible à détecter au cours d'une tâche, avec une altération du traitement des stimuli non pertinents (23).

Sur le plan attentionnel visuo-spatial sélectif, plusieurs auteurs (24, 25) ont montré qu'au cours de tâches de recherche visuelle de cibles parmi des distracteurs, les sujets âgés présentaient un temps de détection significativement plus long par rapport aux contrôles jeunes.

Concernant la modalité auditive, Gaeta et al. (26) ont par exemple objectivé dans une population de sujets âgés comparée à des témoins jeunes un allongement du temps d'identification d'un stimulus auditif cible (d'une fréquence de 1500 Hz) présenté à la suite d'un stimulus auditif de tonalité proche (700 Hz) ou éloigné (500 Hz). Ce travail suggère que l'avancée en âge entraîne une dégradation des capacités attentionnelles auditives sélectives, avec une plus grande difficulté à inhiber les stimuli non pertinents (23).

I.3.3 Vieillesse et attention divisée

Les effets du vieillissement sur la modalité divisée du système attentionnel ont été principalement étudiés par des paradigmes de double tâche ou d'écoute dichotique (23). En 2003, une méta-analyse portant sur 63 études concluait à une dégradation des capacités d'attention divisée chez les sujets âgés comparativement à des sujets plus jeunes, avec une augmentation du temps d'exécution des tâches associée à une réduction de la précision des réponses (27).

II. Le Glaucome Primitif à Angle Ouvert

II.1 Rappels sur les voies visuelles

II.1.1 Anatomie descriptive

Les voies visuelles comprennent l'ensemble des structures permettant de transmettre l'influx nerveux visuel rétinien à l'encéphale (28).

Succinctement, elles sont divisées en (Figure 3) :

- **Une portion antérieure extra-parenchymateuse**, comprenant d'avant en arrière les nerfs optiques, le chiasma optique puis les bandelettes optiques. La majorité des fibres visuelles gagne les corps géniculés latéraux (CGL), tandis que la portion restante se déporte médialement via le bras conjonctival supérieur pour rejoindre dans le mésencéphale soit l'aire prétectale, soit le tubercule quadrijumeau antérieur.
- **Une portion postérieure intra-parenchymateuse**, comprenant d'avant en arrière les radiations optiques puis le cortex visuel, localisé au niveau du lobe occipital et situé de part et d'autre de la scissure calcarine.

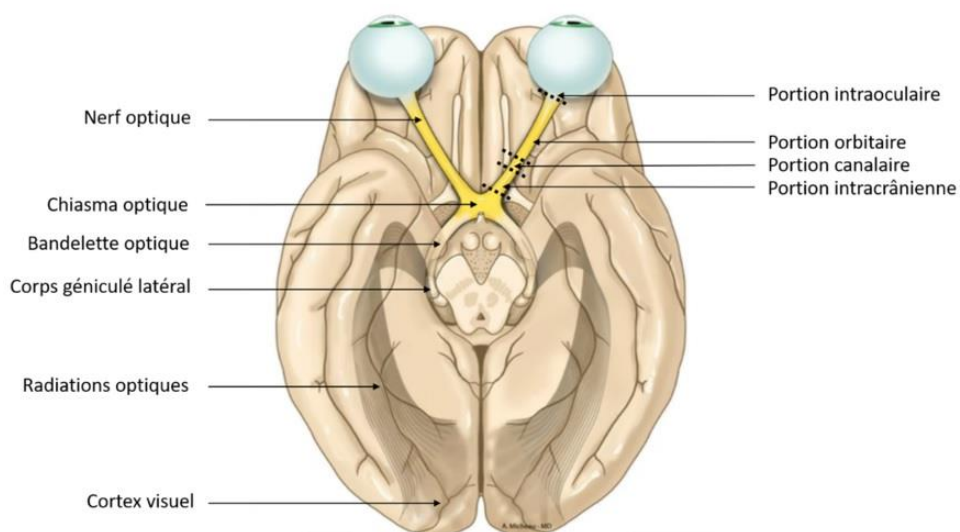


Figure 3 : Anatomie macroscopique des voies visuelles, vue inférieure. D'après A. Micheau, Imaios

II.1.2 Anatomie fonctionnelle

II.1.2.1 Généralités

Les voies visuelles se décomposent en (28) :

- Une **voie principale**, rétino-géniculo-striée, qui transmet l'information nerveuse visuelle du tissu rétinien au cortex occipital primaire. Celle-ci est systématisée sur 3 tractus neuronaux et est divisée en 3 canaux de transmission et de traitement de l'information.
- Des **voies secondaires** extra-géniculées, formées de fibres rétino-tectales, qui interviennent dans la genèse du réflexe photomoteur et dans le phénomène d'accommodation.

Nous nous intéresserons par la suite uniquement au fonctionnement de la voie visuelle principale.

II.1.2.2 Protoneurone de la voie rétino-géniculo-striée

Généralités : Il est purement intra-rétinien et est formé par la cellule bipolaire. Celle-ci fait l'intermédiaire entre les photorécepteurs et la couche des CGR (Figure 4).

Photorécepteurs : Ce sont des cellules sensorielles dont la fonction est de capter la lumière et d'en convertir ses caractéristiques en un potentiel d'action, par une cascade de réactions chimiques appelée phototransduction. Il existe deux familles de photorécepteurs, de fonction et de répartition différentes sur la rétine :

- Les cônes, au nombre de 6 millions et dont la densité augmente vers la fovéa. Ils sont sensibles à de forts niveaux de luminosité et interviennent dans la vision photopique et des couleurs. Les cônes sont classés en 3 sous-groupes selon leur photopigment et la longueur d'onde du spectre lumineux absorbé : cône S

(pic d'absorption à 437 nm soit le bleu), cône M (pic d'absorption à 533 nm soit le vert) et cône L (pic d'absorption à 564 nm soit le rouge).

- Les bâtonnets, au nombre de 120 millions et dont la densité augmente vers la périphérie rétinienne. Ils sont sensibles à de faibles niveaux de luminosité et interviennent dans la vision scotopique.

Cônes et bâtonnets ont des connexions différentes aux cellules bipolaires. Ainsi, un neurone bipolaire est connecté à plusieurs bâtonnets en périphérie rétinienne, et ne sera connecté qu'à un seul cône en région fovéolaire. Le signal sensoriel visuel capté en vision centrale est donc bien plus précis que celui capté en vision périphérique.

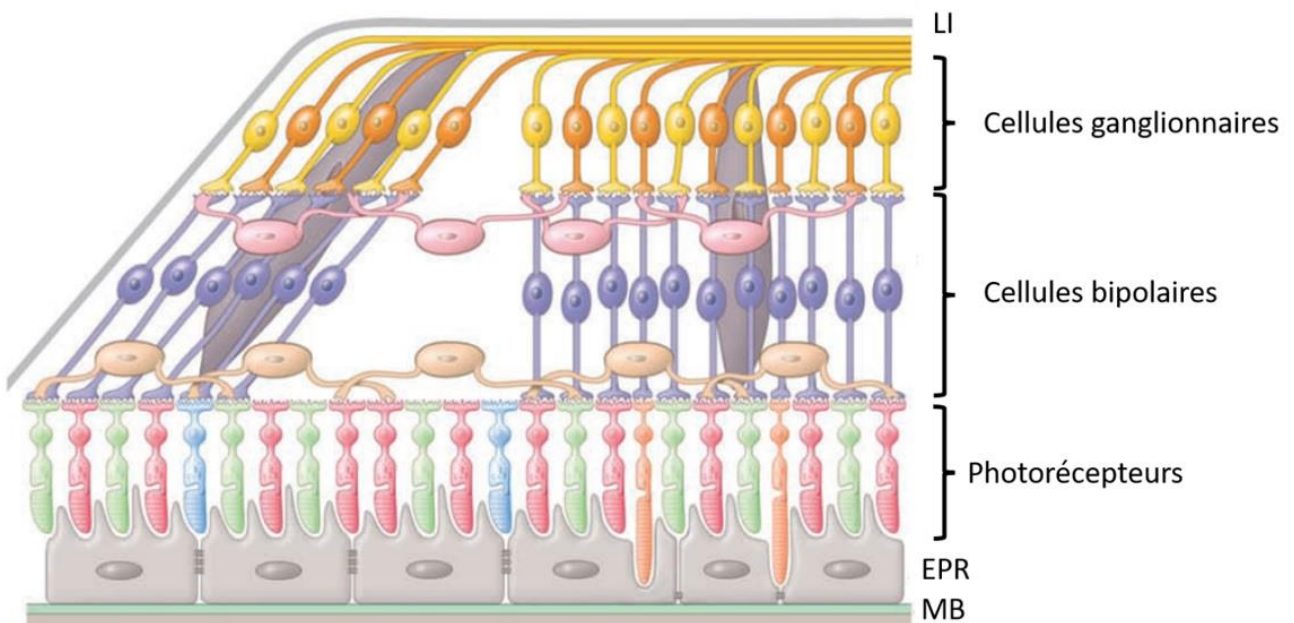


Figure 4 : Principales cellules rétiniennees. LI : limitante interne ; EPR : épithélium pigmentaire rétinien ; MB : Membrane de Bruch. D'après Ducasse et al. (29)

II.1.2.3 Deutoneurone de la voie rétino-géniculo-striée

Origine : Il est constitué par la cellule ganglionnaire (30). Celle-ci possède ses dendrites et son corps cellulaire en surface de la rétine, et se connecte aux cellules bipolaires précédemment décrites. Le nombre de cellules ganglionnaires connectées aux cellules bipolaires varie selon l'excentricité rétinienne. Ainsi, alors qu'en périphérie une cellule ganglionnaire sera connectée à plusieurs cellules bipolaires, ce rapport s'atténue vers le centre où une cellule ganglionnaire ne recevra que les efférences d'une seule cellule bipolaire. Il existe plusieurs sous-types de cellules ganglionnaires (Figure 5) répertoriés selon les classifications par leur taille, leur projection cérébrale et leur fonction. Les principales intéressant la voie rétino-géniculo-striée sont :

- Les cellules P (syn : cellule naines), de petite taille et substrat du canal parvocellulaire.
- Les cellules M (syn : cellules parasols), de grande taille et substrat du canal magnocellulaire.
- Les cellules K (syn : petites et grandes cellules bistratifiées), substrat du canal koniocellulaire.

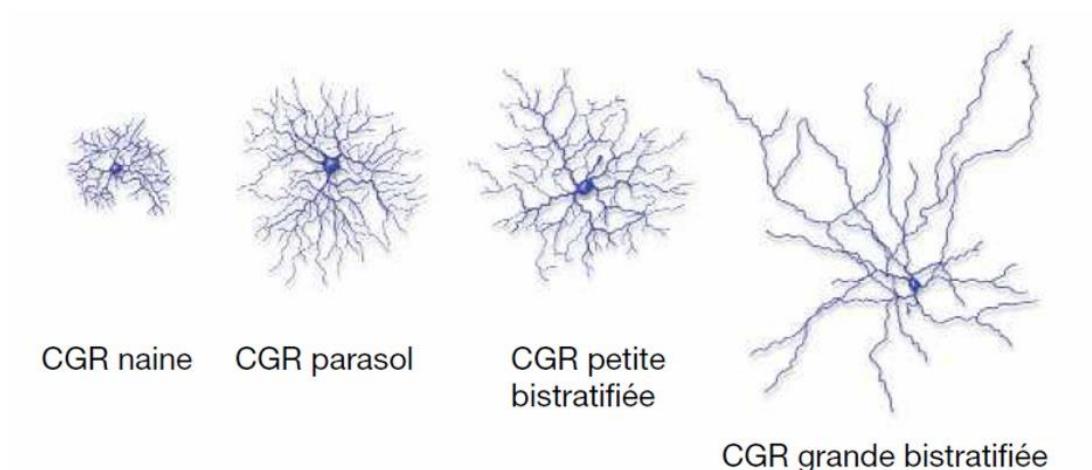


Figure 5 : Principales cellules ganglionnaires rétiniennes de la voie visuelle principale.
D'après Renard et al. (30)

Trajet : Les axones des CGR cheminent en surface de la rétine selon une distribution définie et convergent en une même zone située 15° en nasal de la fovéa, formant la papille. Les fibres temporales suivent un trajet arciforme en contournant la fovéa, délimitant un raphé horizontal temporal médian, alors que les fibres supérieures, nasales et inférieures gagnent directement le disque optique de façon radiaire (Figure 6A). Les axones des CGR se coudent enfin à ce niveau puis s'échappent du globe oculaire par le canal scléral, formant le nerf optique. La papille, ou tête du nerf optique, a une surface variable, avec un diamètre horizontal moyen de 1,72 mm et un diamètre vertical de 1,85 mm. Elle se présente habituellement comme un anneau neuro rétinien centré autour d'une excavation. Le nombre d'axones chez un sujet normal est constant mais le diamètre du canal scléral est variable entre les individus, expliquant les différents aspects physiologiques de la tête du nerf optique. Il s'agit d'une zone primordiale dans l'évaluation et le suivi des GPAO car très facilement accessible à l'examen clinique (Figure 6B).

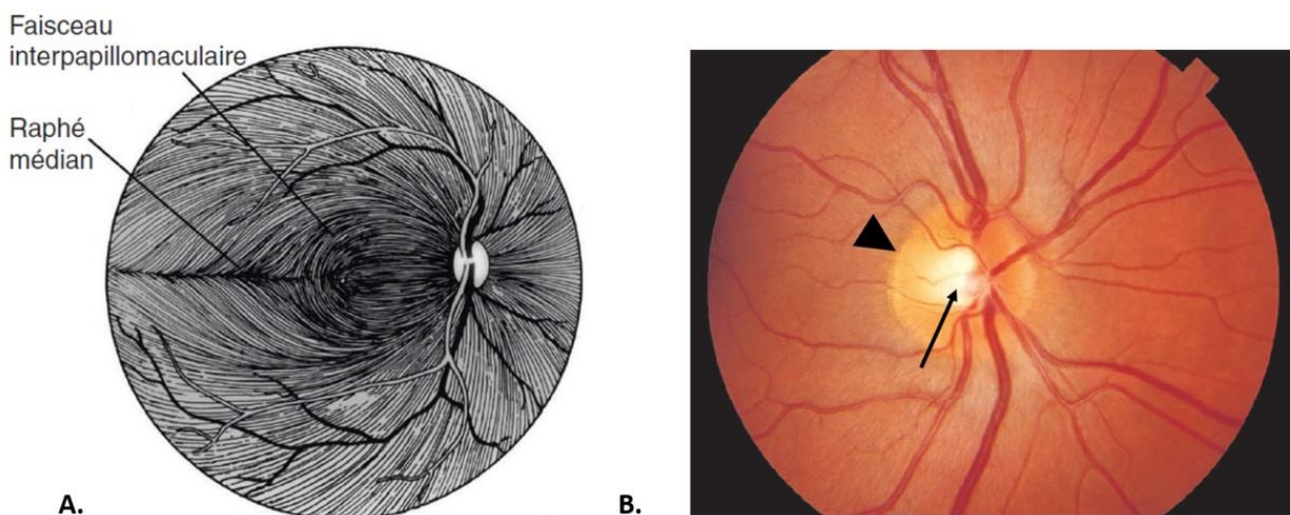


Figure 6 : Distribution des cellules ganglionnaires rétiniennes en surface de la rétine. En (A) trajet des axones des CGR en surface de la rétine. En (B) rétinophotographie de la papille (tête de flèche : anneau neuro rétinien ; flèche : excavation). Inspiré de Renard et al. (30)

Les axones des CGR empruntent ensuite successivement le nerf optique dans sa portion orbitaire puis intracrânienne, cheminent dans le chiasma optique, où environ 60% des fibres nerveuses décussent, puis enfin dans la bandelette optique.

Terminaison : Le deuxième neurone se connecte enfin dans le CGL au troisième neurone de la voie visuelle principale. Le CGL droit reçoit les projections des deux hémirétines droites et le CGL gauche reçoit les projections des deux hémirétines gauches (Figure 7A). Les CGL font office de relais pour la voie visuelle principale. A la coupe, ils sont formés par 6 strates entre lesquelles s'intercalent des bandes de substance blanche. Des connexions différentes s'opèrent selon la couche (Figure 7B) :

- Les axones des cellules ganglionnaires M font relais dans les couches 1 et 2.
- Les axones des cellules ganglionnaires P font relais dans les couches 3 à 6.
- Les axones des cellules ganglionnaires K font relais dans la partie inférieure de chaque strate.

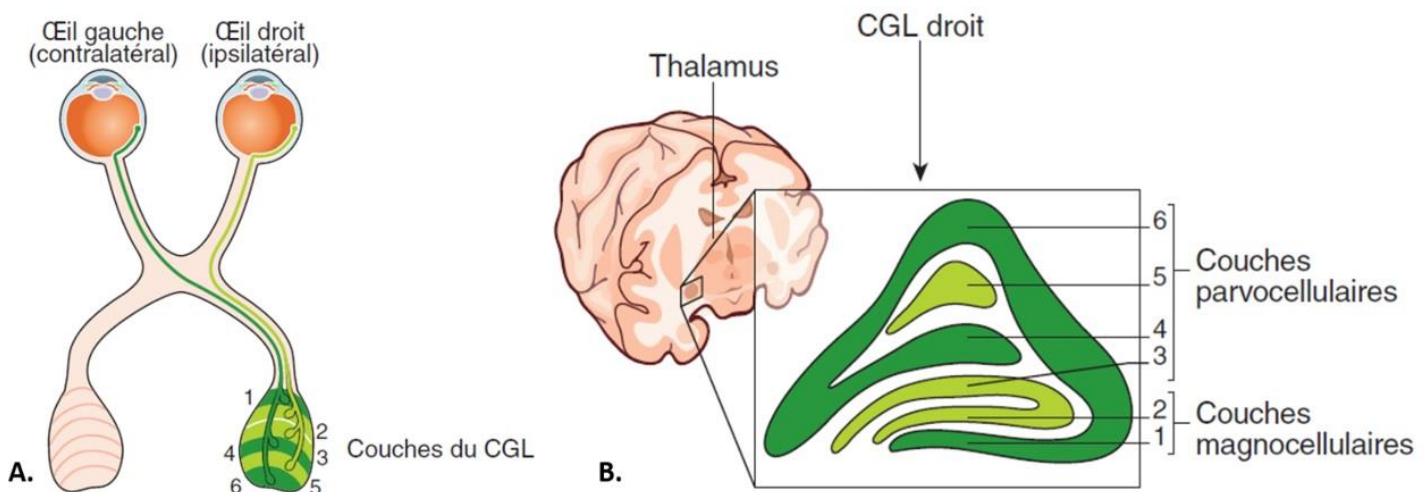


Figure 7 : Organisation du corps géniculé latéral. En (A) organisation anatomique. En (B) organisation fonctionnelle. D'après Tilikete et al. (28)

II.1.2.4 Tritoneurone de la voie rétino-géniculo-striée

Origine : Il prend son origine au niveau du CGL, succédant à la voie rétino-géniculé.

Trajet : La voie géniculo-striée se déporte vers l'arrière en empruntant les radiations optiques, jusqu'aux lobes occipitaux. Les radiations optiques, propres à chaque hémisphère cérébral, se décomposent en :

- **Radiations pariétales**, qui sont de topographie postéro-supérieure et rejoignent la lèvre supérieure de la scissure calcarine.
- **Radiations temporales**, qui sont de topographie antéro-inférieure et rejoignent la lèvre inférieure de la scissure calcarine.

Terminaison : Elle se fait à la partie la plus postérieure des lobes occipitaux, au niveau du cortex visuel primaire (28). Un prétraitement des informations visuelles est effectué à ce niveau en conservant la ségrégation des stimuli visuels ayant pris place dès la rétine (signaux visuels propres pour la perception des couleurs, des formes, du mouvement, de l'orientation...). L'information visuelle est ensuite transmise aux aires visuelles secondaires permettant un traitement plus élaboré et cognitif de la vision (Figure 8).

- **Cortex visuel primaire** (syn : cortex strié, aire V1) : celui-ci est localisé de part et d'autre de la scissure calcarine au niveau de la face médiale du lobe occipital, et s'étend jusqu'au pôle occipital. Le cortex visuel primaire est scindé, de la superficie vers la profondeur, en 6 couches numérotées de I à VI et recevant des afférences axonales propres. En particulier, la couche IV est subdivisée en couche IVA, IVB et IVC, et la couche IVC en IVC α et IVC β . La voie magnocellulaire se projette au niveau de la couche IVC α , la voie parvocellulaire

au niveau de la couche IVC β et la voie koniocellulaire au niveau des couches I et III.

Le cortex visuel primaire est une zone de traitement de bas niveau de l'information visuelle. Les signaux propres à une scène visuelle (couleur, forme, mouvement, orientation ...) sont traités séparément dès les CGR, et véhiculés par différents canaux jusqu'au cortex visuel primaire. Celui-ci extrait l'information par différents types de neurones spécialisés dans un type de stimulus, dont la particularité est d'être regroupés en colonnes de dominance oculaire.

- **Cortex visuels secondaires** (syn : cortex extrastriés) : ceux-ci sont localisés à la partie antérieure des lobes occipitaux, vers les lobes pariétaux et temporaux. Les aires visuelles secondaires sont identifiées en aire V2, V3, V4, V5, V6, etc. au fur et à mesure de leur éloignement du pôle occipital. Chacune est impliquée dans une fonction précise (par exemple le traitement des couleurs, de l'orientation, des contours et des volumes pour V3 ou bien le guidage des mouvements orientés du membre supérieur en vision périphérique pour V6). La spécialisation de ces aires secondaires peut schématiquement être scindée en 2 systèmes :
 - Une voie dorsale occipito-pariétale spécialisée dans la localisation dans l'espace des stimuli (voie du « où ? »). Elle est rattachée au canal magnocellulaire.
 - Une voie ventrale occipito-temporale spécialisée dans la reconnaissance des stimuli et liée à la verbalisation et à la mémoire des informations visuelles (voie du « quoi ? »). Elle est rattachée au canal parvocellulaire.

Au total, plus d'une trentaine d'aires associées à des fonctions de moins en moins consensuelles au fur et à mesure de l'éloignement de V1 ont été décrites. Ces aires de haut niveau fonctionnent en réseau, présentant de nombreuses interconnexions entre elles mais également avec les structures corticales de bas niveau, par des projections descendantes vers V1. La conception théorique du système de traitement de l'information visuelle en voie ventrale et en voie dorsale reste à préciser, et les modèles actuellement proposés sont amenés à évoluer via un enrichissement du nombre de voies distinguées au sein d'un réseau très richement interconnecté.

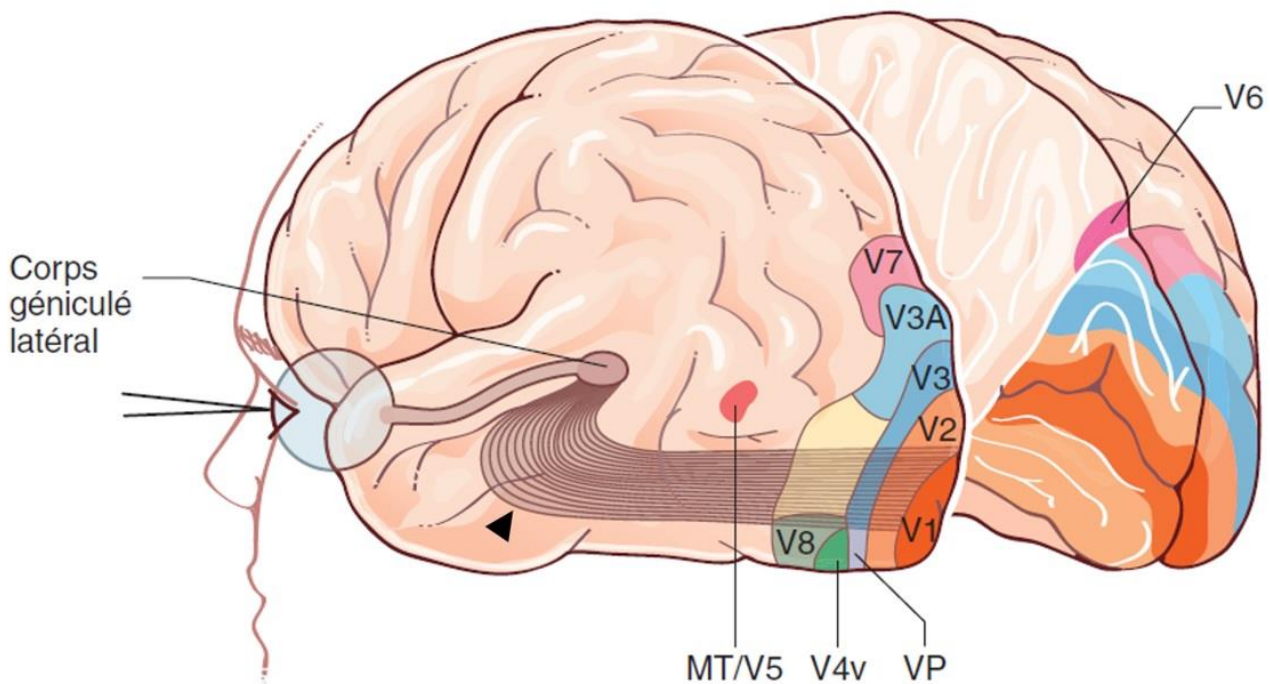


Figure 8 : Cortex visuel primaire et secondaire. Projection du CGL vers le cortex visuel primaire (V1) via les radiations optiques (tête de flèche). Aires visuelles secondaires (V2 à V8 ; MT : aire médio temporale ; VP : ventral posterior area). D'après Tilikete et al. (28)

II.1.2.5 Synthèse concernant les principaux canaux de l'information visuelle (28, 31)

Le canal Parvocellulaire : il débute dans la rétine au niveau des CGR naines, qui reçoivent des stimuli des photorécepteurs M et L uniquement. Les axones des CGR naines font ensuite relais dans les couches 3 à 6 du CGL puis se projettent au niveau de la couche $IVC\beta$ du cortex visuel primaire. Il s'agit du canal le plus riche en axones et donc en neurones, représentant environ 50% des CGR. La distribution des CGR naines est superposable à celle des cônes, avec en rétine centrale un pic de densité. La conduction nerveuse le long de ce canal est plutôt lente. Le canal parvocellulaire participe essentiellement à la voie visuelle corticale ventrale et est impliqué dans la perception des formes, des couleurs, des hautes fréquences spatiales et des basses fréquences temporelles.

Le canal Magnocellulaire : il débute dans la rétine au niveau des CGR parasols, qui reçoivent des stimuli des 3 sous-groupes de photorécepteurs. Les axones des CGR parasols font ensuite relais dans les couches 1 et 2 du CGL puis se projettent au niveau de la couche $IVC\alpha$ du cortex visuel primaire. Ce canal représente environ 10 à 16% des CGR. La distribution des CGR parasols est de même superposable à celle des cônes, avec en rétine centrale un pic de densité. La conduction nerveuse le long de ce canal est rapide. Le canal magnocellulaire participe essentiellement à la voie visuelle corticale dorsale et est impliqué dans la détection des basses fréquences spatiales et des hautes fréquences temporelles, permettant l'analyse du mouvement dans l'espace.

Le canal Koniocellulaire : il débute dans la rétine au niveau des CGR bistratifiées, qui reçoivent des stimuli des 3 sous-groupes de photorécepteurs. Les axones des CGR bistratifiées font ensuite relais dans les parties inférieures des 6 strates du CGL puis se projettent dans les couches 2 et 3 et dans les blobs du cortex visuel primaire. Ce canal représente 6% des CGR. La conduction nerveuse le long de ce canal est intermédiaire par rapport aux deux canaux précédemment décrits. Le canal koniocellulaire participe essentiellement à la vision colorée et code pour l'opposition bleu/jaune dans la voie corticale ventrale.

II.2 Nosologie

Le glaucome forme une entité spécifique parmi le groupe des NO chroniques. Celui-ci se manifeste par des modifications morphologiques de la papille optique, induites par l'amincissement de la couche RNFL qui est consécutif à la perte des CGR. Sur le plan fonctionnel, cette perte induit des déficits campimétriques, initialement périphériques puis d'extension progressivement centrale.

Le tableau de NO glaucomateuse peut être la conséquence terminale de nombreuses entités cliniques, qu'elles soient primitives ou secondaires, oculaires ou générales. Parmi ces entités, le GPAO représente une cause prépondérante de NO glaucomateuse chez l'adulte. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, caractérisé par une NO glaucomateuse d'évolution progressive, et en l'absence d'autre pathologie oculaire et/ou congénitale (32).

Les autres formes de NO glaucomateuses (glaucomes congénitaux et juvéniles, glaucomes secondaires à angle ouvert et glaucomes par fermeture de l'angle, primitifs ou secondaires), d'origines et de mécanismes totalement différents, ne seront pas abordées dans le cadre de ce travail.

II.3 Démarche diagnostique

Le GPAO est un diagnostic d'élimination qui repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Ceux-ci visent à évaluer l'intégrité structurelle et fonctionnelle du nerf optique.

II.3.1 Examen clinique

Les paramètres évalués au cours d'un examen ophtalmologique entrant dans la démarche diagnostique du GPAO sont :

- La détermination du niveau de **PIO**. L'élévation de la PIO constitue le facteur de risque principal du GPAO. Son seuil maximal chez l'Homme est classiquement fixé à 21 mmHg, mais cette limite ne doit pas être retenue comme un critère suffisant pour le diagnostic de GPAO. En effet, une authentique NO glaucomateuse peut se développer chez des patients aux PIO considérées comme inférieures à 21 mmHg (32, 33) et inversement des patients présentant une PIO supérieure à 21 mmHg peuvent ne jamais développer de NO glaucomateuse (33). L'évaluation de la PIO est à systématiquement corrélée à celle de l'épaisseur cornéenne centrale (pachymétrie), celle-ci étant normalement autour de $540 \pm 30 \mu\text{m}$. Une pachymétrie plus importante surestime les valeurs relevées de la PIO, et une pachymétrie moins importante la sous-estime (3).
- L'évaluation du degré d'ouverture de l'angle irido-cornéen par **gonioscopie** (3) (4). Son observation permet d'identifier ses composants anatomiques, d'évaluer la morphologie de la périphérie irienne ainsi que son niveau d'insertion, et d'identifier un mécanisme secondaire de résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse (dépôts anormaux trabéculaires, synéchies angulaires...). Un angle défini comme ouvert, et sans altérations morphologiques imputables à une autre entité pathologique, est un prérequis indispensable pour pouvoir retenir le diagnostic de GPAO.
- L'évaluation morphologique de la **papille** et des **fibres neurorétiniennes**. Au cours de la genèse d'une NO glaucomateuse, des modifications structurales

(Figure 9A) caractéristiques surviennent : encoche focale le long de l'anneau neuro-rétinien, élargissement asymétrique de l'excavation papillaire, hémorragie péripapillaire en flammèche, exclusion de vaisseaux circumlinéaires...

- Les altérations des fibres neurorétiniennes sont mieux appréciées sur des clichés anérythres (Figure 9B). L'aggravation d'une NO glaucomateuse est marquée par une accentuation de ces caractéristiques sémiologiques (Figure 10A).

II.3.2 Examens paracliniques

L'appréciation des **déficits structuraux** (30) au cours du GPAO est réalisée par :

- La tomographie par cohérence optique (OCT) des fibres papillaires (RNFL). Il s'agit d'une méthode d'imagerie non invasive permettant de quantifier l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires, et de la comparer à une base de données normative. Les écarts à la norme sont appréciés par une carte colorimétrique. Au cours des NO glaucomateuses, la perte en fibres survient initialement dans le secteur temporal supérieur et le secteur temporal inférieur (Figure 9C).
- L'OCT maculaire du complexe des cellules ganglionnaires (*Ganglion Cell Complex*, GCC). Cet examen permet d'évaluer l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires et plexiformes internes au niveau de la macula. De la même façon que l'OCT RNFL, l'interprétation se fait par comparaison avec une base de données normative, et les déviations sont figurées par un indice

colorimétrique (Figure 9D). Les analyses RNFL et GCC permettent de suivre l'évolution dans le temps d'une NO glaucomateuse (Figure 10C et 10D).

L'appréciation des **déficits fonctionnels** (30) au cours du GPAO se fait par l'examen du CV, qui est réalisé le plus souvent par périmétrie automatisée standard (Figure 9E).

Ce test consiste à déterminer la sensibilité lumineuse différentielle, c'est-à-dire la capacité à détecter un point d'une luminosité donnée au sein d'un fond lui-même illuminé (en pratique une coupole). Différents points répartis dans plusieurs régions du CV sont testés. Les seuils de sensibilité rétinienne pour chaque point testé sont chiffrés en décibels (dB), permettant la production d'indices globaux d'appréciation du CV du patient (à titre indicatif pour l'appareil de Humphrey : la déviation moyenne (*Mean Deviation*, MD), la fluctuation à court terme (*Short term Fluctuation*, SF), la déviation individuelle corrigée (*Corrected Pattern Standard Deviation*, CPSD), l'indice de champ visuel (*Visual Field Index*, VFI) et l'indice d'asymétrie de l'hémichamp visuel (*Glaucoma Hemifield Test*, GHT)).

La disposition des fibres nerveuses en surface de la rétine et au niveau de la papille détermine les différents déficits observés sur les relevés campimétriques. Ces derniers sont variés et proportionnels à la sévérité de la NO glaucomateuse (Figure 10B), avec initialement un scotome nasal en moyenne périphérie, puis un scotome arciforme se rattachant progressivement à la tâche aveugle et enfin un rétrécissement concentrique du champ avec îlot de vision central résiduel dans les stades terminaux. Les atteintes du CV sont classiquement considérées comme uniquement périphériques avec une épargne campimétrique centrale jusque dans les stades très avancés de la pathologie. Nous verrons cependant que les patients porteurs d'un GPAO présentent également des déficits fonctionnels dans les zones considérées comme « saines » de leur CV résiduel.

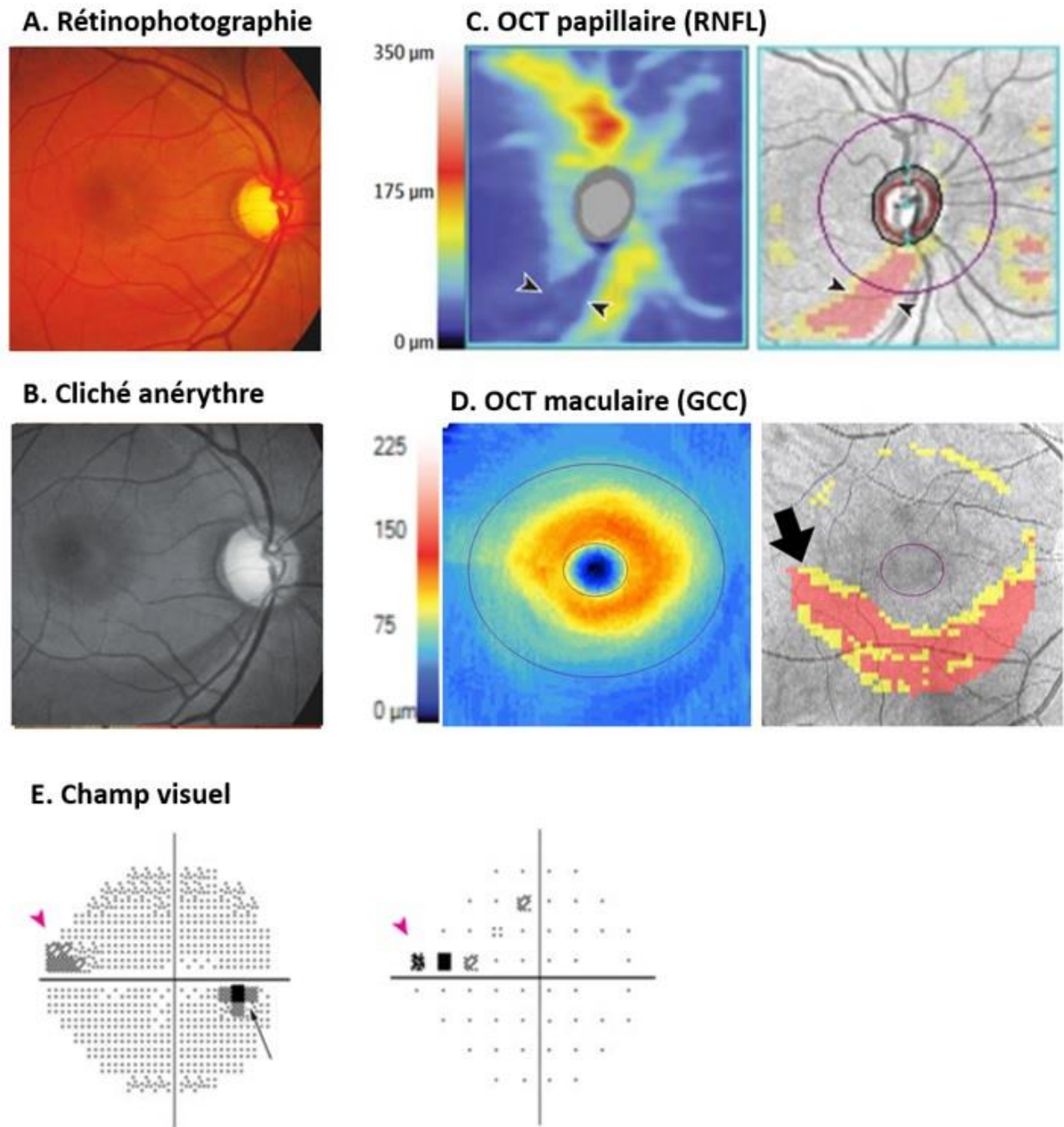


Figure 9. Évaluation multimodale structurelle et fonctionnelle d'un nerf optique droit présentant une neuropathie glaucomateuse. Rétinophotographie, excavation papillaire et encoche inférieure (A). Cliché anérythro, perte en fibres neurorétiniennes inférieures (B). OCT papillaire, analyse du complexe RNFL. Déficit en fibres dans le secteur temporel inférieur (tête de flèche) (C). Déficit fasciculaire des fibres ganglionnaires, avec respect du raphé horizontal médian (flèche pleine) (D). Périmétrie de Humphrey, test de seuil des 24° centraux. A droite cartographie en niveau de gris, à gauche carte de déviation totale. Ressaut nasal débutant (tête de flèche rose), tâche aveugle (flèche noire). Inspiré de Stein et al. (4)

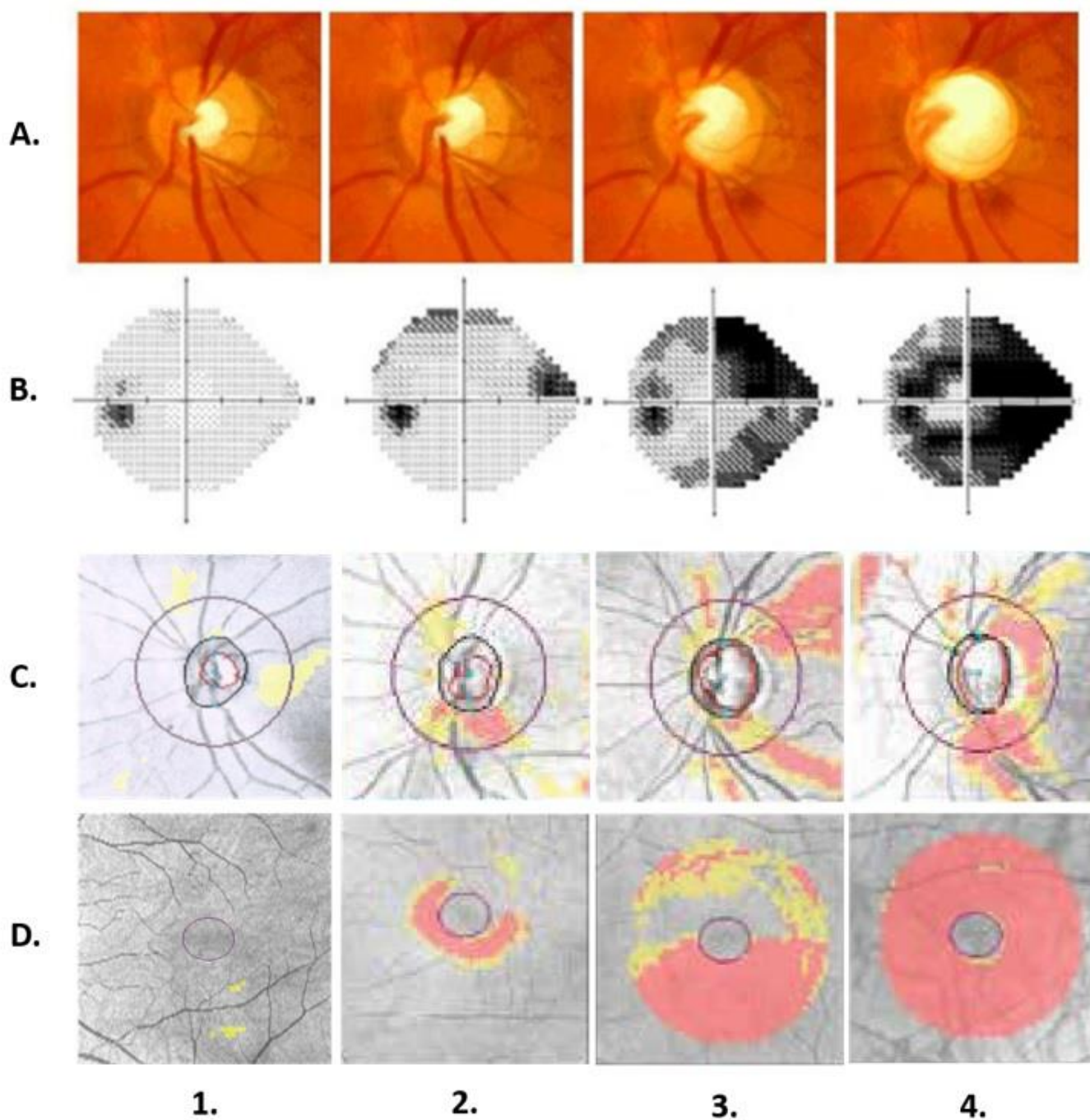


Figure 10. Progression d'une neuropathie glaucomateuse gauche (1 : Examen normal, 2 : NO débutante, 3 : NO modérée, 4 : NO avancée). Rétinophotographie du NO (A), Champ visuel (B), OCT papillaire RNFL (C) et OCT maculaire GCC (D). Adapté de la Société Française du Glaucome, 2011.

II.4 Glaucome primitif à angle ouvert et neurodégénérescence

II.4.1 Concepts physiopathogéniques

Les mécanismes physiopathologiques du GPAO ne sont pas encore parfaitement connus. L'élévation de la PIO, qui est le premier facteur de risque connu dans la pathogénie du GPAO, demeure le seul paramètre pharmacologiquement, physiquement et/ou chirurgicalement modulable afin de freiner la progression de la maladie (34). Cependant, l'élévation de la PIO n'est pas un prérequis indispensable à la pathogénie du GPAO ; les lésions neuronales pouvant survenir chez certains patients en l'absence d'augmentation de la PIO, voire se poursuivre malgré l'apparente régularisation de cette dernière (35).

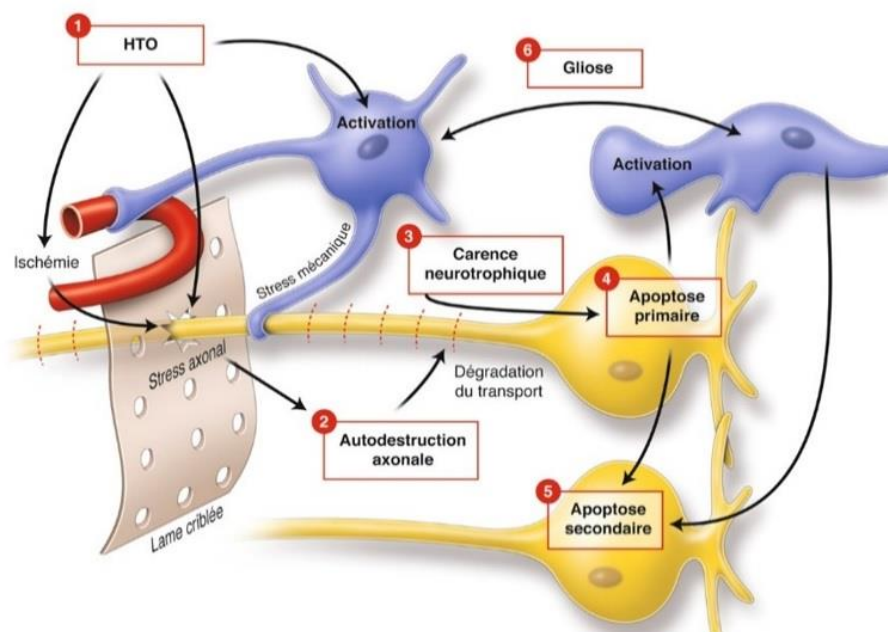


Figure 11. Représentation des grandes hypothèses physiopathologiques impliquées dans la dégénérescence glaucomateuse des cellules ganglionnaires rétiniennes, et séquence chronologique suggérée. En jaune figurent les CGR, en bleu les cellules gliales. D'après Denoyer et al. (30).

Ainsi, la neurodégénérescence glaucomateuse des CGR résulte selon certains auteurs (36, 37, 38, 39) de l'intrication de nombreux mécanismes, faisant intervenir

au-delà du seul stress hyperbare un stress ischémique, une altération des flux axonaux antérogrades et rétrogrades, une dérégulation des mécanismes locaux d'autophagie, une carence en facteurs neurotrophiques, une excitotoxicité locale, un remaniement précoce de l'architecture dendritique, la synthèse de médiateurs neurotoxiques inflammatoires ou encore l'activation du tissu glial environnant (Figure 11).

II.4.2 Vers une atteinte des voies visuelles et extra-visuelles ?

Par ailleurs, les dommages neuronaux induits par le GPAO ne se limitent pas au seul tissu rétinien oculaire, mais intéressent également l'ensemble du tractus visuel. Historiquement, il a été observé par Yucel et al. (40) sur des modèles animaux de glaucomes expérimentaux une réduction en densité des neurones des couches parvocellulaires au niveau des CGL. Des données similaires ont été observées chez l'Homme et au cours d'études histopathologiques post-mortem sur une série de cas de patients porteurs d'un GPAO (Figure 12), retrouvant une perte neuronale le long des voies visuelles (entre autres nerf optique intracrânien, CGL et cortex visuel primaire) (5, 41).

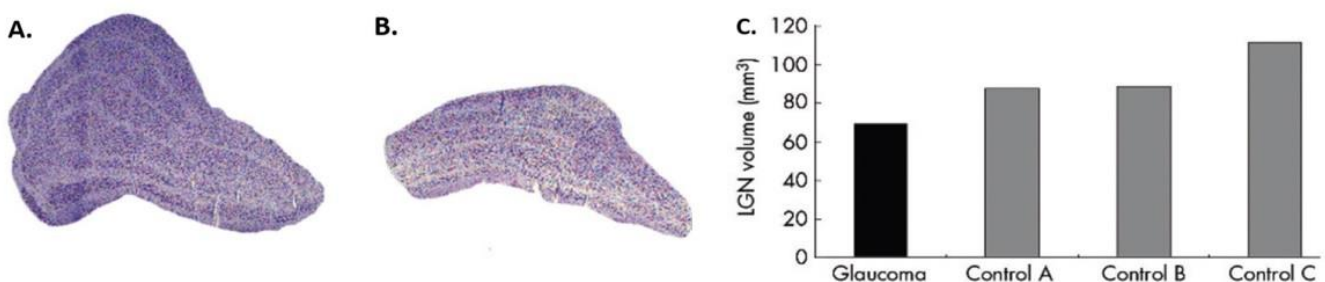


Figure 12. Neurodégénérescence du CGL chez l'Homme au cours du GPAO. Étude anatomopathologique, coloration de Nissl. Aspect atrophie du CGL au cours du GPAO (B) versus témoin sain (A). Réduction du volume du CGL chez un patient glaucomateux versus 3 témoins sains (C). D'après Gupta et al. (5)

De même, et au cours d'études faisant appel à des techniques d'IRM structurale, plusieurs équipes (42, 43) ont relevé au sein de cohortes de patients présentant un GPAO versus témoins appariés en âge une atrophie le long des voies visuelles extra et intra-parenchymateuses. Par ailleurs, une réduction de l'activité métabolique du cortex visuel primaire chez des patients présentant un GPAO a été observée au cours de travaux en IRM fonctionnelle par Qing et al. (44) (Figure 13).

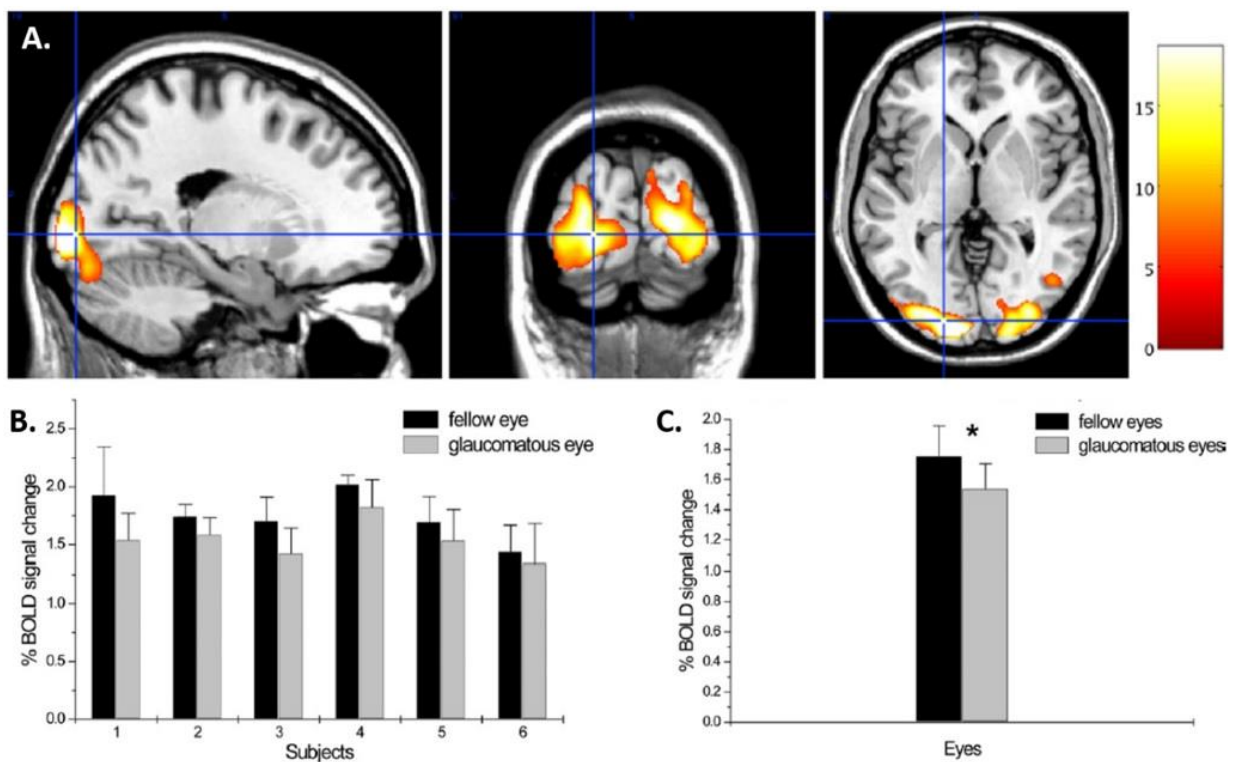


Figure 13. Étude par IRM fonctionnelle chez 6 sujets présentant un GPAO asymétrique. Observation d'une réduction de l'activité du cortex visuel primaire en réponse à des stimuli visuels centraux après stimulation de l'œil glaucomateux. Coupes sagittales, coronales et axiales. L'échelle colorimétrique est proportionnelle à l'activation corticale (A). Enregistrement des réponses sujet par sujet (B) et moyennage (C). En gris figure le signal relevé lors de la stimulation de l'œil présentant les déficits campimétriques les plus profonds, en noir le signal de l'œil le moins atteint. D'après Qing et al. (44).

Enfin, toujours chez des populations de patients présentant un GPAO, Dai et al. (45) ont rapporté une diminution de connectivité fonctionnelle entre le cortex visuel primaire et les cortex visuels secondaires, et les travaux de Li et al. (46) ont relevé des altérations fonctionnelles au niveau de cortex extra-visuels (Figure 14).

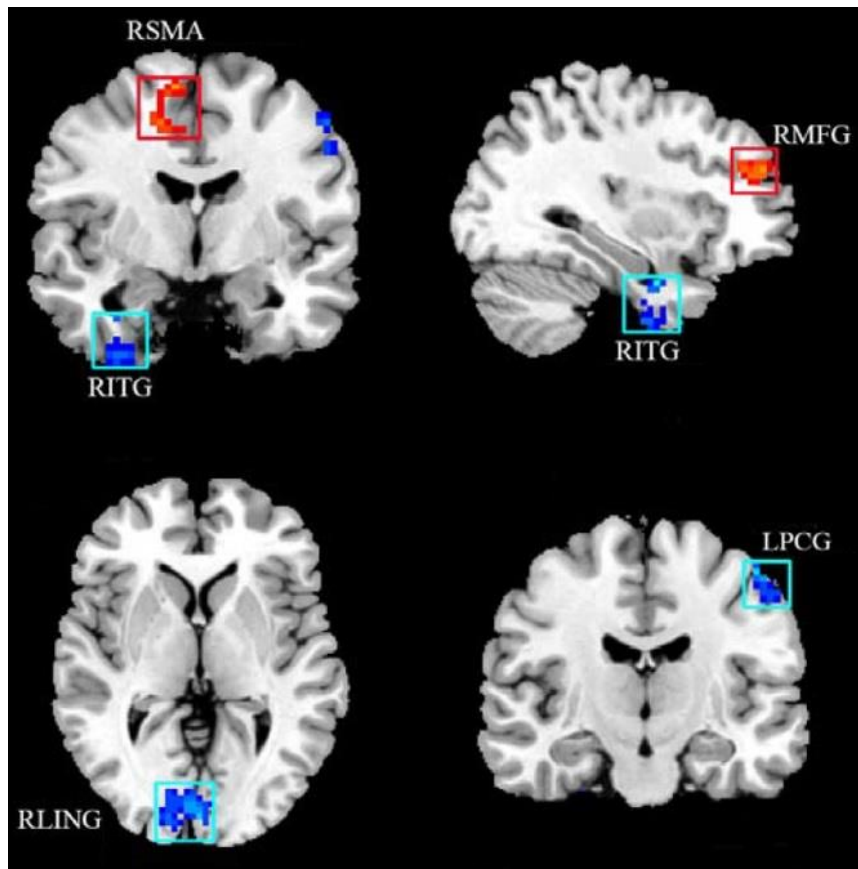


Figure 14. Étude par IRM fonctionnelle comparant 21 patients présentant un GPAO à 22 contrôles sains. L'enregistrement du signal ALFF (*Amplitude of Low Frequency Fluctuations*) est une des méthodes de quantification de l'activité corticale spontanée chez un sujet au repos. Pour les patients glaucomateux, l'échelle colorimétrique indique en rouge une augmentation significative du signal ALFF dans l'aire motrice supplémentaire droite (RSMA : *Right Supplementary Motor Area*) et dans le gyrus frontal médial droit (RMFG : *Right Medial Frontal Gyrus*). Il existe une diminution significative du signal ALFF dans les zones marquées en bleu, à savoir le gyrus temporal inférieur droit (RITG : *Right Inferior Temporal Gyrus*), le gyrus lingual occipital droit (RLING : *Right Occipital Lingual Gyrus*) et le gyrus précentral gauche (LPCG : *Left PreCentral Gyrus*). Adapté de Li et al. (46).

II.5 Impact fonctionnel du glaucome primitif à angle ouvert

II.5.1 Retentissement campimétrique

Crabb et al. (47) ont noté que les déficits campimétriques induits par le GPAO ne sont pas perçus par les patients comme des amputations sectorielles et/ou tubulaires du CV, comme pourraient le laisser penser les cartographies périmétriques (Figure 15).

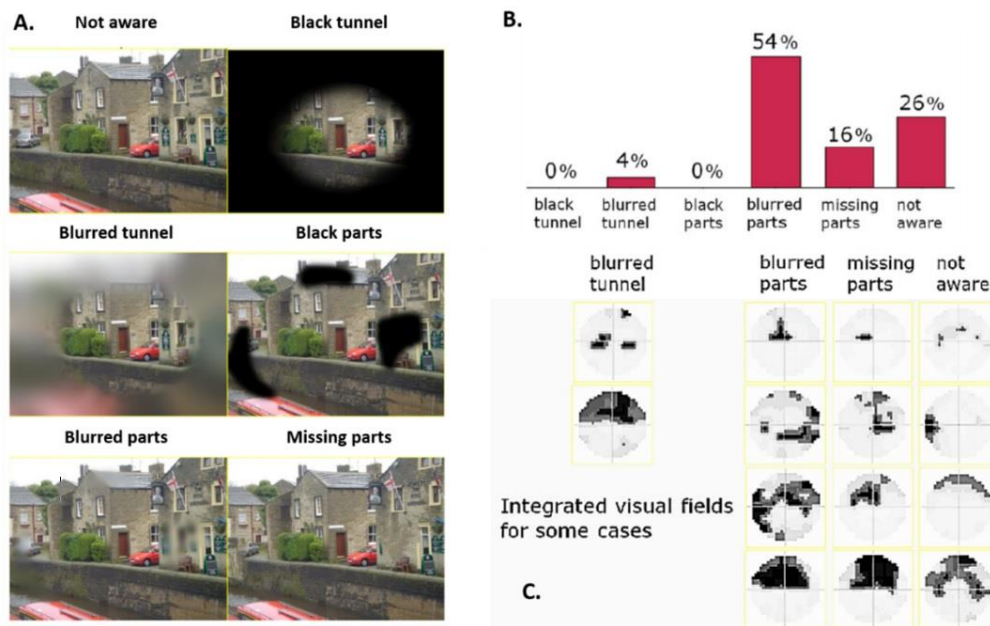


Figure 15. Catégorisation des déficits glaucomateux par choix imposé. Les participants atteints d'un GPAO devaient choisir parmi l'une des 6 images leur étant présentées laquelle correspondait le plus à leurs déficits ressentis (A). Histogramme des résultats objectivant une majorité de parties brouillées (*blurred part*) suivi par la non conscience (*not aware*) des déficits (B). Exemples de cartographies campimétriques de patients selon le choix réalisé (C). D'après Crabb et al. (47).

Selon Jampel et al. (48), ces déficits ne sont parfois pas du tout perçus par les patients eux-mêmes. Les déficits du CV induit par le GPAO altèrent la qualité de vie en ayant un impact sur de nombreux aspects pratiques du quotidien (49, 50, 51, 52), avec entre autres des contraintes ressenties à la lecture, aux déplacements en milieu extérieur, à la conduite automobile ou encore des difficultés à s'adapter aux changements de luminosité ambiante.

II.5.2 Retentissement sur la perception des contrastes

Au même titre que l'évaluation des déficits campimétriques, la mesure de la CS semble être selon Ichhpujani et al. (6) un marqueur pertinent, tant sur le plan du diagnostic et du suivi d'un GPAO que sur celui de l'évaluation de ses retentissements fonctionnels. Ainsi, plusieurs auteurs (7, 53, 54) ont observé que la CS était réduite lors d'un GPAO, proportionnellement à sa sévérité, et ce également au sein des zones du CV épargnées par les déficits (Figure 16).

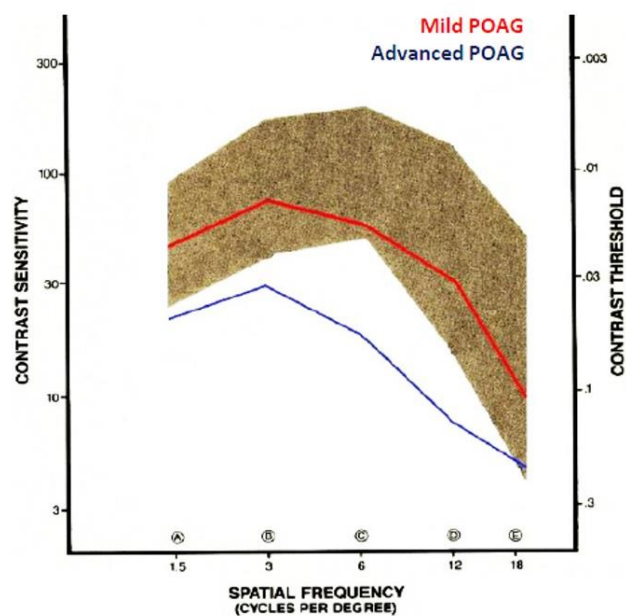


Figure 16. Étude binoculaire de la CS selon la fréquence spatiale au cours du GPAO. En zone pleine est figurée la perception des contrastes par un sujet normal. En rouge est représentée la CS d'un sujet présentant un GPAO modéré (*Mild POAG*) et en bleu un sujet présentant un GPAO sévère (*Advanced POAG*). D'après Elgohary et al. (55).

Amanullah et al. (56) ont observé que l'altération de la CS était corrélée avec l'amincissement du complexe RNFL. Sur le plan fonctionnel, les travaux de Lin et al. (57) ont relevé que la CS était, au sein d'une cohorte de 150 patients présentant un GPAO, le meilleur marqueur prédictif de l'altération de la qualité de vie.

II.5.3 Retentissement sur le comportement oculomoteur

Le comportement oculomoteur au cours du GPAO a été étudié avec enregistrement des mouvements oculaires par plusieurs auteurs (8, 9, 10, 13, 58, 59, 60, 61), qui ont relevé la présence de schémas d'exploration visuelle différents de ceux des témoins sains (Tableau 2). Cependant, ces études, bien que différentes par leurs conditions expérimentales, ne s'accordaient pas toutes quant au type d'altération des mouvements oculaires induit par le GPAO.

Tableau 2. Synthèse de la littérature concernant les principaux résultats oculomoteurs par Eye-Tracking au cours du GPAO versus contrôles sains.

Auteurs	Nombre de sujets (GPAO / Contrôles)	Binoculaire	Conditions expérimentales	Variables	Résultats principaux
Crabb et al, 2010 (58)	9/10	Oui	Court film (<i>Hazard Perception Test</i>)	Saccades	Fréquence ↗ Amplitude =
				Fixation	Durée ↘
Smith et al, 2012 (8)	30/30	Oui	Photographies de scènes urbaines / naturelles	Saccades	Fréquence ↘ Amplitude =
Lamirel et al, 2014 (59)	8/4	Non	Cible statique et en mouvement	Saccades	Retard d'initiation Latence ↗ Précision ↘
Dive et al, 2016 (9)	12/13	Non	Tâche familière puis non familière	Saccades	Fréquence ↗ Durée et amplitude =
				Fixation	Durée ↗
Najjar et al, 2017 (10)	16/16	Oui	<i>Pro et antisaccade paradigm</i>	Saccades	Vitesse et amplitude ↘
Asfaw et al, 2018 (60)	15/0	Non	Photographies de scènes naturelles	Saccades	Amplitude ↗
				Fixation	Durée =
Boucart et al, 2020 (61)	12/14	Oui	Photographies de visages (excentricité horizontale de 10 à 80°)	Saccades	Latence ↘ Précision ↘
				Saccades	Fréquence ↘
Garric et al, 2021 (13)	18/38	Oui	Tâche numérique d'attention visuo-spatiale sélective (<i>Additional Singleton Paradigm</i>)	Fixation	Durée ↗
				Scanpath	=

Par exemple, Crabb et al. (58) observaient une augmentation du nombre de saccades au cours de la visualisation de courts films de conduite automobile. Smith et al. (8) observaient quant à eux une diminution du nombre de saccades au cours de l'observation d'images statiques du quotidien. Les travaux de Lamirel et al. (59) retrouvaient un retard de latence des saccades avec une diminution de la précision de celles-ci au cours de l'observation monoculaire de cibles statiques et dynamiques, et ceux d'Asfaw et al. (60) observaient une diminution de l'amplitude des saccades au cours de l'observation monoculaire d'images statiques.

Récemment, Garric et al. (13) ont observé grâce à un Eye-Tracker que chez des patients présentant un GPAO, versus des contrôles sains, l'altération de la CS était fortement corrélée à une diminution de la vitesse d'exploration visuelle sur écran.

II.5.4 Retentissement visuo-cognitif

Enfin, plusieurs auteurs tendent à observer que les patients atteints de GPAO pourraient présenter des déficits cognitifs plus élaborés, à l'instar des études en imagerie fonctionnelle suggérant une atteinte des cortex extra-visuels. Par exemple, Lenoble et al. (12) ont observé en testant le CV central résiduel de patients porteurs d'un GPAO, et lors de tâches de catégorisation d'objets, que ces derniers avaient de moins bonnes performances et présentaient des difficultés à la réalisation de la tâche par rapport à des contrôles sains et selon le contraste du stimulus. Ce résultat a également été observé au cours de tâches de reconnaissance et de catégorisation de visages selon la distance de présentation (11, 62), toujours en testant le CV central résiduel (Figure 17).

De même, il a été observé par Smith et al. (63) que les patients avec un GPAO versus témoins sains prenaient un temps équivalent à identifier une cible parmi des distracteurs (un « C » de Landolt orienté vers le haut parmi d'autres « C » avec différentes orientations), mais en revanche étaient 50% plus longs que les sujets du groupe contrôle au cours d'une tâche d'exploration visuelle pour identifier une cible donnée dans une photographie d'une scène quotidienne.

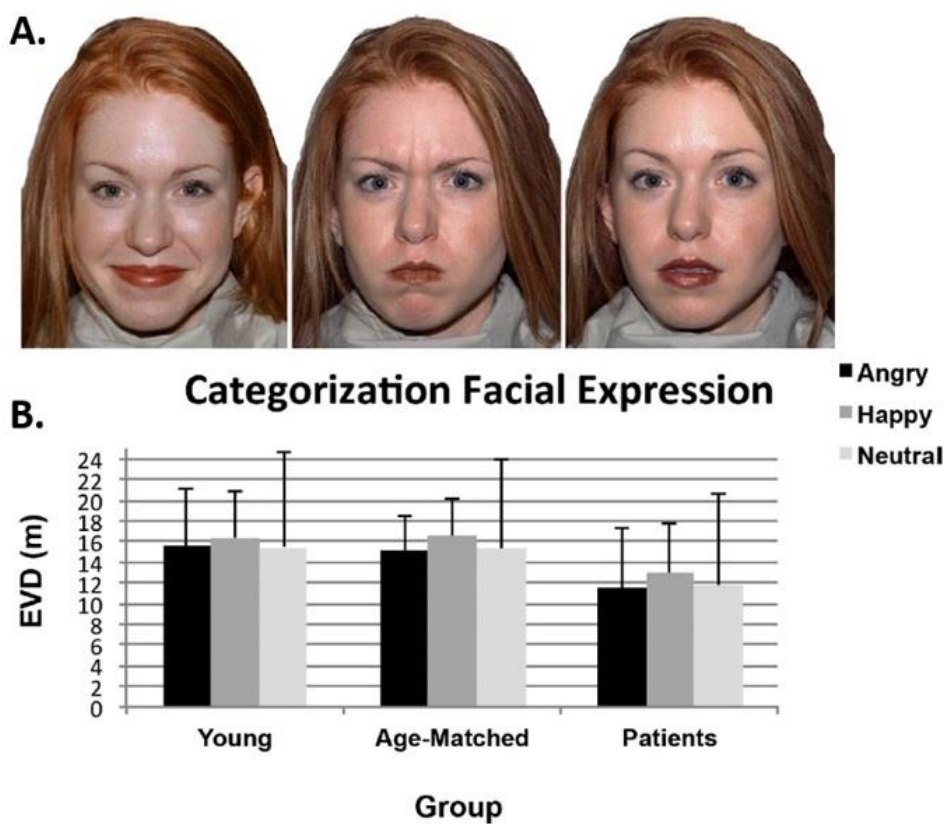


Figure 17. Épreuve de catégorisation de visages selon la distance. Trois expressions faciales différentes (colère, joie, neutre) sont présentées aux participants (A). Les sujets présentant un GPAO nécessitaient une distance plus courte pour identifier correctement l'expression faciale qui leur était présentée (B). D'après Schafer et al. (11).

III. Glaucome primitif à angle ouvert et processus attentionnels

III.1 Rationnel de l'étude

A notre connaissance, il n'existe dans la littérature qu'une seule étude s'étant intéressée aux déficits attentionnels chez le sujet âgé souffrant de pathologie visuelle, et plus particulièrement au cours du GPAO. Dans ce travail (14), Lee et al. ont évalué l'attention visuo-spatiale divisée en faisant appel à une version modifiée et informatisée du Trail Making Test - B, et comprenant un haut niveau de contraste et un bas niveau de contraste. Le critère de jugement principal était le temps requis pour compléter la tâche. Les résultats ont montré que les patients glaucomateux étaient moins performants et plus ralentis que les témoins sains et appariés en âge lors de l'exécution de la tâche dans la condition de bas contraste (Figure 18).

Au cours de cette même étude, les auteurs ont utilisé l'*Useful Field of View (UFoV) Test* dans le cadre de l'évaluation initiale de la fonction visuelle des participants. L'UFoV est un outil prenant en compte l'impact des facteurs attentionnels au cours de l'évaluation du CV, et est divisé en 3 sous-ensembles évaluant respectivement la vitesse de traitement de l'information, l'attention divisée et l'attention sélective (64). Les résultats observés par Lee et al. sur leur cohorte suggèrent, bien qu'il ne s'agisse pas de l'objectif initial de leur étude, que les participants du groupe GPAO présentent un allongement de leur temps de réaction pour les modalités attentionnelles sélectives et divisées.

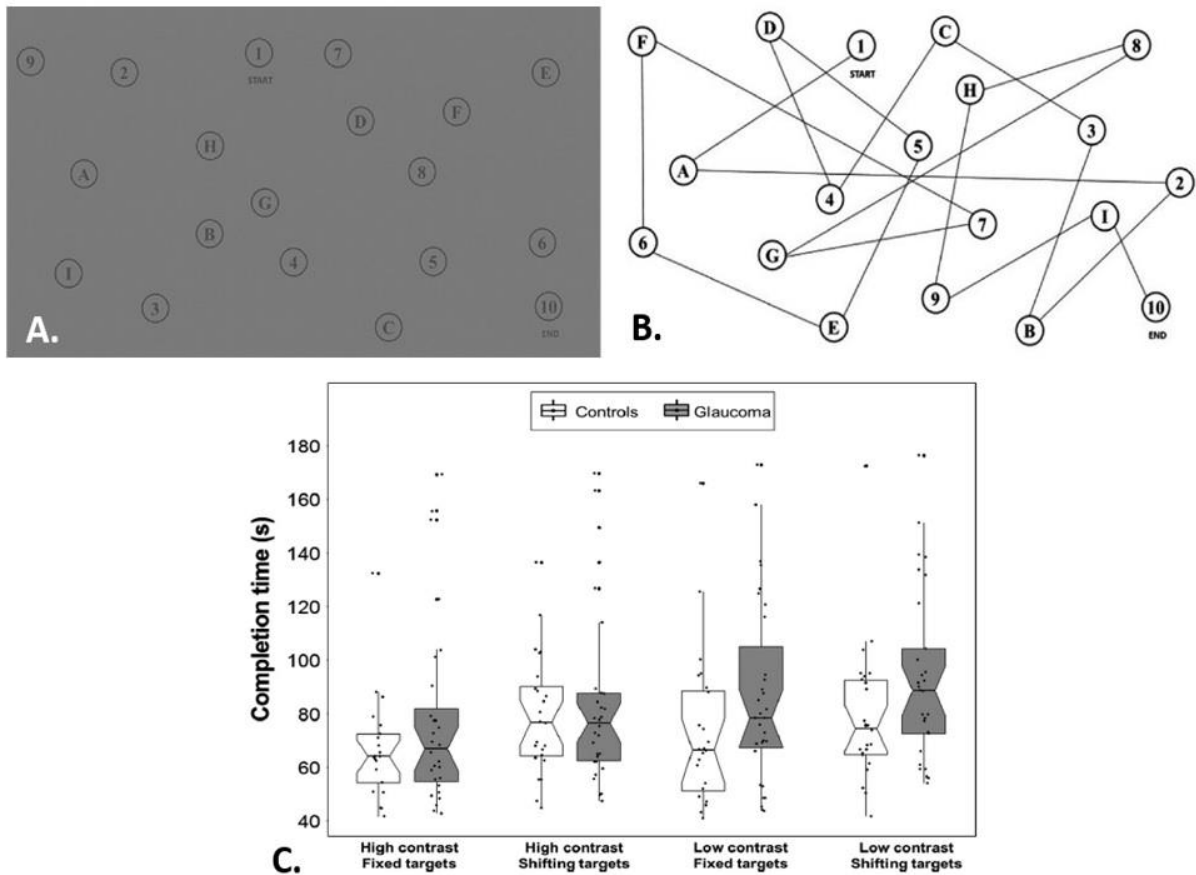


Figure 18. Évaluation de l'attention visuo-spatiale divisée. Version informatisée du Trail Making Test, bas niveau de contraste (A) et haut niveau de contraste (B). Il était demandé aux participants de cliquer successivement sur le chiffre 1, puis la lettre A, puis le chiffre 2, puis la lettre B, etc. jusqu'au chiffre 10. Les patients glaucomateux étaient plus lents que les contrôles pour la tâche en condition de bas contraste (B). D'après Lee et al. (14).

III.2 Objectifs et paradigmes expérimentaux

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude était d'explorer les possibles effets du GPAO sur l'attention visuo-spatiale sélective, par une tâche visuelle inspirée de l'*Additional Singleton Paradigm* de Theeuwes (65). L'intérêt de ce paradigme est de pouvoir étudier les contributions respectives des contrôles ascendants et descendants au cours d'une tâche de recherche visuelle. Cette tâche consiste en la présentation de différentes formes neutres (losange, rond, carré), avec une cible à rechercher. Deux conditions sont exposées au participant : une condition contrôle au cours de laquelle

les formes sont toutes de même couleur et une condition de distraction au cours de laquelle une des formes est de couleur différente (Figure 19).

Theeuwes a montré que le temps de réaction pour réaliser la tâche est plus important lors de la condition de distraction que lors de la condition contrôle pour des sujets sains. Ce test suggère que l'attention visuelle est influencée par les processus ascendants, le distracteur ayant attiré l'attention du participant avant que celui-ci ne la redirige vers la cible.

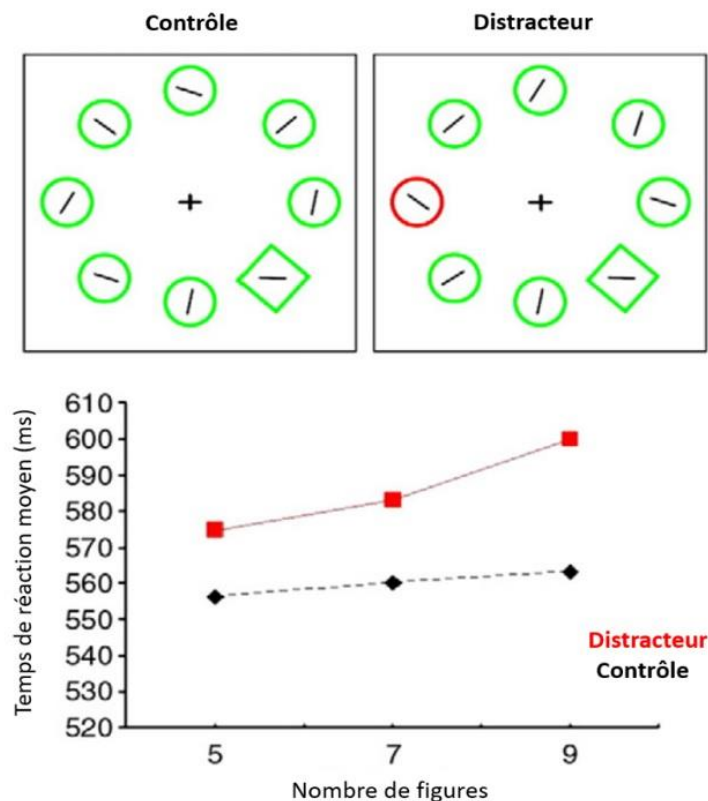


Figure 19. Contribution des contrôles ascendants et descendants au cours d'une tâche de recherche visuelle. La consigne donnée est de rechercher l'orientation de la barre (horizontale ou verticale) dans la figure losangique. Le temps de réaction est augmenté pour les participants lors de la présentation du distracteur rouge, suggérant une capture de l'attention (*bottom up*) du participant avant que celui-ci ne la redirige (*top down*) vers la cible d'intérêt. Adapté de Theeuwes (65).

Le comportement oculomoteur des participants sera enregistré par Eye-Tracking pendant la tâche de recherche visuelle, afin de mieux comprendre les stratégies développées par les patients glaucomateux.

Par ailleurs, nous avons également souhaité évaluer les capacités attentionnelles des participants selon une modalité sensorielle conservée. Dans cette optique, le paradigme d'écoute dichotique a été appliqué (66).

La tâche d'écoute dichotique consiste à faire entendre à un sujet deux stimuli différents (mot, syllabe, chiffre) et simultanément, un pour l'oreille gauche (Figure 20A) et un pour l'oreille droite (Figure 20B).

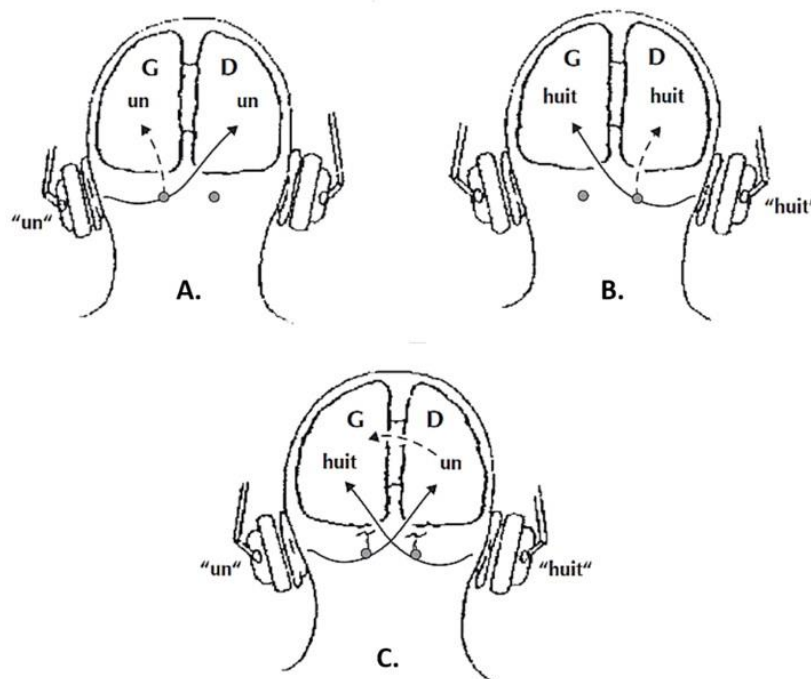


Figure 20. Paradigme d'écoute dichotique. Modèle schématique de la transmission nerveuse lors d'une écoute monodiotique (A et B) et d'une écoute dichotique (C). D'après Phélip (66).

Ensuite, il est demandé au participant de rapporter oralement les deux stimuli perçus. Ce paradigme permet d'évaluer d'une part les capacités attentionnelles auditives divisées des participants, et d'autre part leur fonctionnement hémisphérique latéralisé. Physiologiquement, l'hémisphère gauche abrite les régions cérébrales du langage, ce qui donne un avantage de perception aux stimulations auditives de l'oreille controlatérale (Figure 20C). Ce biais d'attention en faveur de l'oreille droite représente

une composante à inhiber pour le participant afin de percevoir correctement le stimulus distribué au niveau de l'oreille gauche (67).

III.3 Hypothèses

L'analyse précédemment énoncée de la littérature nous permet d'émettre plusieurs hypothèses :

- Tout d'abord, nous supposons que les participants âgés auront de moins bonnes performances que les contrôles jeunes au cours de la réalisation de la tâche attentionnelle visuo-spatiale sélective, reflétant des différences sur le plan comportemental du fait du vieillissement du système attentionnel. Nous supposons également que cette différence comportementale sera majorée par l'effet du GPAO.
- Ensuite, et au cours de la même tâche visuo-spatiale, nous nous attendons à observer un retentissement dû à la pathologie glaucomateuse sur le plan oculomoteur, avec un effet propre à l'augmentation en difficulté du test (par le nombre et la couleur des distracteurs) sur l'efficacité des stratégies de recherche visuelle des patients glaucomateux.
- Enfin, et par l'évaluation non visuelle des performances attentionnelles des participants, nous souhaitons évaluer si le déclin attentionnel attendu pour les patients glaucomateux se révèle être global (attention auditive des patients GPAO différente de celle des contrôles) ou bien uniquement limité à la modalité visuelle (attention auditive des patients GPAO non différente de celle des contrôles).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Population

Dans le cadre de cette étude, 60 sujets ont été recrutés entre Février et Avril 2021 au sein du service d'Ophtalmologie de l'hôpital Claude Huriez du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille : 20 patients présentant un GPAO, 20 participants contrôles appariés sur l'âge et 20 participants contrôles jeunes.

Pour être éligibles, les patients du groupe GPAO et du groupe contrôle appariés sur l'âge devaient avoir entre 45 et 75 ans, et ceux du groupe contrôle jeune entre 18 et 35 ans. L'ensemble des participants devait présenter une acuité visuelle (AV) binoculaire corrigée d'au moins 8/10^{ème} (0.1 LogMAR ; logarithme de l'angle minimal de résolution). Les participants du groupe GPAO devaient présenter un GPAO suivi dans le service, sans autre pathologie ophtalmologique (hormis une chirurgie de cataracte non compliquée), neurologique et/ou psychiatrique associée. La stadification du déficit campimétrique, c'est-à-dire la MD, exprimée en dB au CV Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) permettait de définir 3 grades de sévérité en suivant la classification de Mills et al. (68) : GPAO débutant ($0 \text{ dB} < \text{MD} < - 6 \text{ dB}$), GPAO modéré ($- 6 \text{ dB} < \text{MD} < - 12 \text{ dB}$) et GPAO avancé ($- 12 \text{ dB} < \text{MD} < - 20 \text{ dB}$). Les participants des deux groupes contrôles ne devaient avoir aucun antécédent ophtalmologique, neurologique et/ou psychiatrique. Les participants devaient présenter un seuil auditif d'au moins - 12 dB pour pouvoir réaliser la tâche d'écoute dichotique.

Tous les participants âgés de 60 ans ou plus ont été évalués sur le plan cognitif par le *Mini Mental State Examination* (MMSE) (69). Un score inférieur à 26/30 entraînait l'exclusion de l'étude.

Les participants du groupe GPAO ont été recrutés parmi les patients inscrits à la consultation spécialisée de glaucome du service (Figure 21). Les dossiers des patients ont été analysés en amont de la consultation, et les candidats éligibles à l'étude ont été contactés par téléphone au moins une semaine avant leur venue à l'hôpital pour leur proposer de participer à l'étude. En cas d'accord, un rendez-vous était convenu le jour de leur venue à l'hôpital.

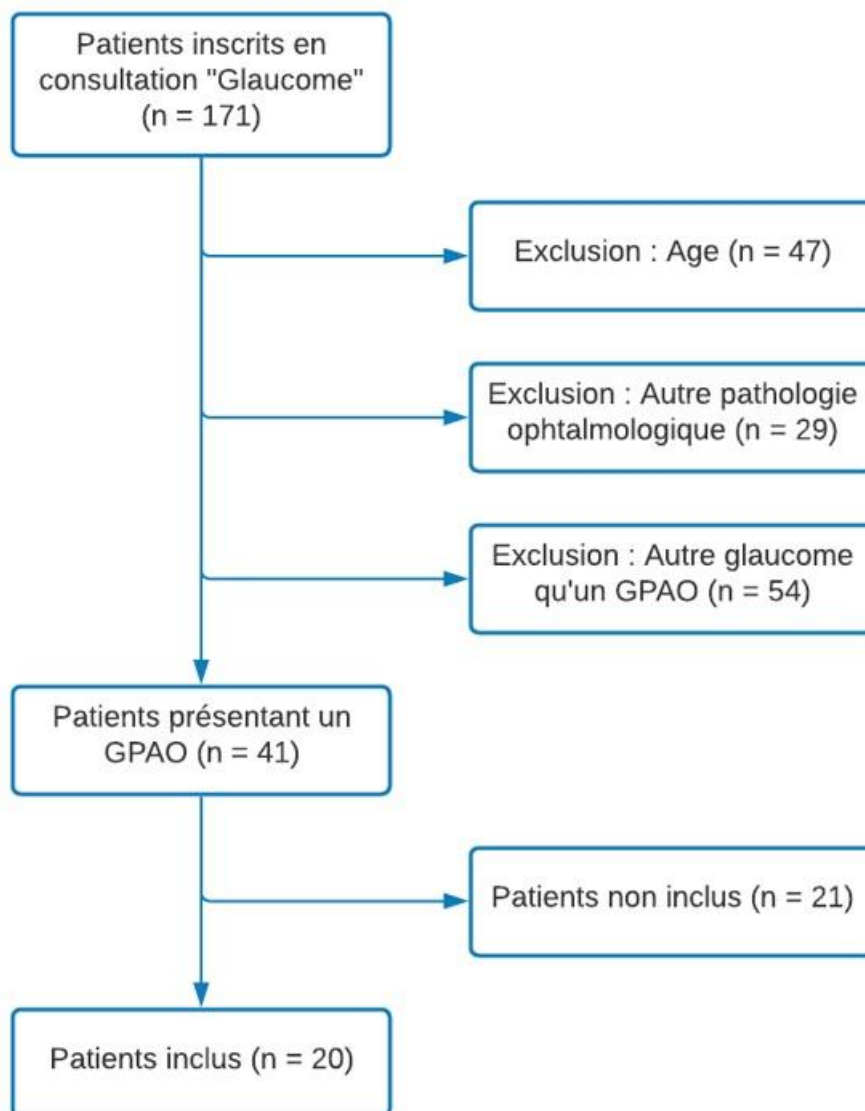


Figure 21. Flow Chart, recrutement du groupe GPAO.

Les participants du groupe contrôle appariés sur l'âge ont été recrutés selon les mêmes principes en ciblant les patients inscrits en consultation spécialisée de pathologies orbito-palpébro-lacrymales. Les participants du groupe contrôle jeune étaient des étudiants (médicaux et paramédicaux) du service.

En raison d'un défaut d'enregistrement de l'Eye-Tracker, 2 participants du groupe GPAO et 2 participants appariés sur l'âge ont été exclus des analyses statistiques, portant le nombre de sujets finalement inclus à 56 (Annexe 1).

II. Équipement

II.1 Installation des participants

Au cours de la procédure expérimentale, les participants étaient assis face à un écran d'ordinateur, dans une pièce éclairée par une lumière artificielle contrôlée à 60 lux (Lightmeter Multimatrix LM76, Chauvin Arnoux, France). La distance des participants à l'écran était calibrée à 57 cm au moyen d'une mentonnière (Figure 22A). Tous les participants ont été testés en binoculaire avec correction optique adaptée.

II.2 Évaluation de la fonction visuelle

L'ordinateur utilisé pour l'évaluation de la fonction visuelle était un HP Pavilion x360 Convertible équipé d'un processeur IntelCore I3 de 4.00 GB de RAM, et muni d'un écran de 15.6 pouces (résolution 1920 x 1080 pixels) (HP Inc., Paolo Alto, California, United States). L'AV et la CS ont été évaluées par l'échelle des « C » de Landolt, présentée à l'écran via le logiciel FrACT (*Freiburg Visual Acuity Test*) (70).

Les déficits campimétriques centraux ont été évalués en périmétrie statique via l'application EyeCatcher (Division of Optometry and Visual Science, City, University of London). Cette méthode d'évaluation du CV sur ordinateur portable a été testée dans une population de patients glaucomateux et dans une population de témoins appariés sur l'âge, et a montré sa capacité à discriminer les patients des contrôles (71). Les résultats affichés par EyeCatcher étaient également fortement corrélés avec ceux présentés par les techniques d'analyse campimétrique employées en pratique clinique (*Humphrey Visual Field Analyser*). Les stimuli consistaient en des spots lumineux blancs (Goldmann III, 0.43°) affichés à différentes intensités et sur 24 emplacements différents, basés sur une grille périmétrique standard 24-2 (excentricité de $\pm 15^\circ$ en horizontal et $\pm 9^\circ$ en vertical). Il était demandé aux participants de fixer une croix au centre de l'écran, et de cliquer avec la souris à chaque fois qu'ils percevaient un spot lumineux. Les caractéristiques techniques pour cette version du test sont disponibles auprès de Jones et al. (72).

II.3 Évaluation attentionnelle visuo-spatiale et Eye-Tracking

L'ordinateur utilisé pour l'acquisition des données oculomotrices était un DELL Precision M4800 (Dell Inc, Round Rock, Texas, United States) équipé d'un processeur IntelCore I7 de 16.00 GB de RAM, et muni d'un écran de 15.6 pouces (résolution 1920 x 1080 pixels). Les stimuli ont été présentés via le logiciel SMI Experiment Center™ 3.7 et les données oculomotrices recueillies au moyen d'un Eye-Tracker SMI RED250 mobile (SensoMotoric Instruments GmbH, Teltow, Germany).

Les stimuli affichés à l'écran (simultanément cible et distracteurs) étaient de dimension identique ($1.6^\circ \times 1.6^\circ$ d'angle visuel) et disposés concentriquement sur un rayon de 5° d'angle visuel par rapport à la croix de fixation (Figure 22B). La distance entre les

stimuli et la croix de fixation était identique pour tous, et l'écart entre chaque stimulus n'était pas homogène afin d'éviter tout effet d'habituation (c'est-à-dire l'accélération observée du traitement de l'information dans une condition où les stimuli sont toujours les mêmes) de la part du participant.

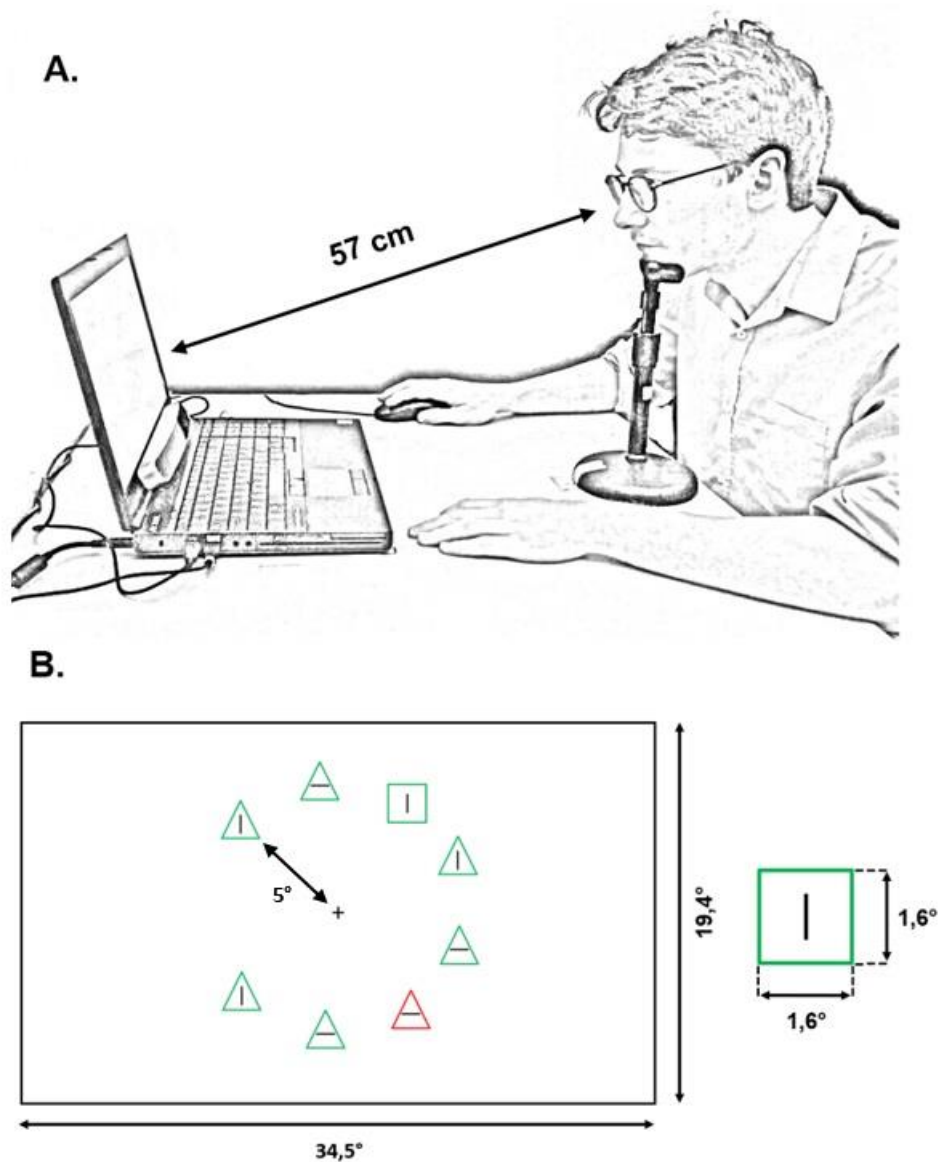


Figure 22. Équipements pour la procédure expérimentale d'évaluation attentionnelle visuo-spatiale. En (A) installation des participants et en (B) dimensions de l'écran et des stimuli affichés.

II.4 Évaluation attentionnelle auditive

L'ordinateur utilisé pour diffuser les fichiers audios était un DELL Precision M4800 (Dell Inc, Round Rock, Texas, United States) et le périphérique de sortie un casque Sony MDR-CD 480.

Dans un premier temps, une audiométrie tonale a été réalisée pour chaque participant afin d'exclure tout déficit auditif significatif. Des stimuli normalisés de 200 Hz et de 7 seuils différents ont été créés et présentés aux participants, isolément pour l'oreille droite et pour l'oreille gauche, et dans un ordre aléatoire. Les seuils testés allaient de 0 dB (équivalent au niveau sonore du test attentionnel auditif) à - 42 dB (inaudible pour l'oreille humaine), par paliers décroissants de 6 dB. Les participants devaient confirmer à l'oral la perception ou non du son ; et un seuil minimal de -12 dB pour chaque oreille était exigé pour poursuivre l'évaluation auditive.

Ensuite, une version adaptée en français du test d'écoute dichotique a été utilisée pour évaluer l'attention auditive des participants (73). La piste enregistrée était une voix féminine et l'intensité sonore était constante pour l'ensemble des participants.

III. Procédure expérimentale

III.1 Évaluation des fonctions visuelle et auditive

Dans un premier temps, la fonction visuelle binoculaire de l'ensemble des participants a été évaluée. L'AV a été déterminée en logMAR, la CS en logCS (logarithme de la sensibilité aux contrastes) et les éventuels déficits du CV central (Mean Deviation) en dB. La fonction auditive a été évaluée par audiométrie tonale en dB.

III.2 Évaluation attentionnelle visuo-spatiale et Eye-Tracking

Cette évaluation clinique était suivie par la procédure expérimentale consistant à évaluer l'attention visuelle du participant, associée à un enregistrement oculomoteur par Eye-Tracking. La tâche d'attention visuelle consistait à identifier une cible d'intérêt, dans notre étude un carré vert avec au centre de celui-ci un bâton vertical noir, parmi des distracteurs (Figures 23A et 23B). La difficulté était ajustée sur le nombre de distracteurs présentés à l'écran (6, 8 ou 10), la forme de ceux-ci (cercles ou triangles), l'orientation des bâtons en leur centre (horizontaux ou verticaux) et enfin leur couleur (verts ou rouges).

Les participants ont été testés sur 3 blocs expérimentaux de 40 essais chacun, définis par le nombre de distracteurs (6, 8 ou 10) et passés dans un ordre aléatoire selon les participants. La variation des paramètres d'affichage des essais au sein d'un bloc expérimental était la suivante :

- Dix essais associaient la cible avec des distracteurs de forme ronde, tous de couleur verte,

- Dix essais associaient la cible avec des distracteurs de forme triangulaire, tous de couleur verte,
- Dix essais associaient la cible avec des distracteurs de forme ronde, comprenant un distracteur de couleur rouge,
- Dix essais associaient la cible avec des distracteurs de forme triangulaire, comprenant un distracteur de couleur rouge.

Une calibration de l'Eye-Tracker était réalisée avant chaque bloc d'essai et consistait en la poursuite d'une cible balayant l'écran. Une fois la calibration terminée, la consigne était affichée puis expliquée par l'expérimentateur. L'ensemble des participants a bénéficié d'une session d'entraînement comportant 4 essais afin de se familiariser avec la manipulation demandée. Une pause était proposée aux participants entre chaque bloc expérimental.

La séquence d'évènement d'un essai était la suivante : une croix de fixation noire apparaissait au centre de l'écran pendant 700 à 900 ms, puis le stimulus était affiché, associé à un curseur au centre de l'écran (sur la croix de fixation). Il était demandé aux participants de rechercher visuellement et le plus rapidement possible la cible d'intérêt, puis de la pointer manuellement avec le curseur de la souris. Les images restaient affichées tant que le participant n'avait pas donné sa réponse. L'essai se terminait et passait au suivant lorsque le volontaire avait cliqué sur l'image de son choix (Figure 23C).

Enfin, il était demandé aux participants à l'issue de chacun des 3 blocs d'estimer manuellement sur une échelle de Likert le degré de difficulté rencontré pour réaliser la tâche (Annexe 2).

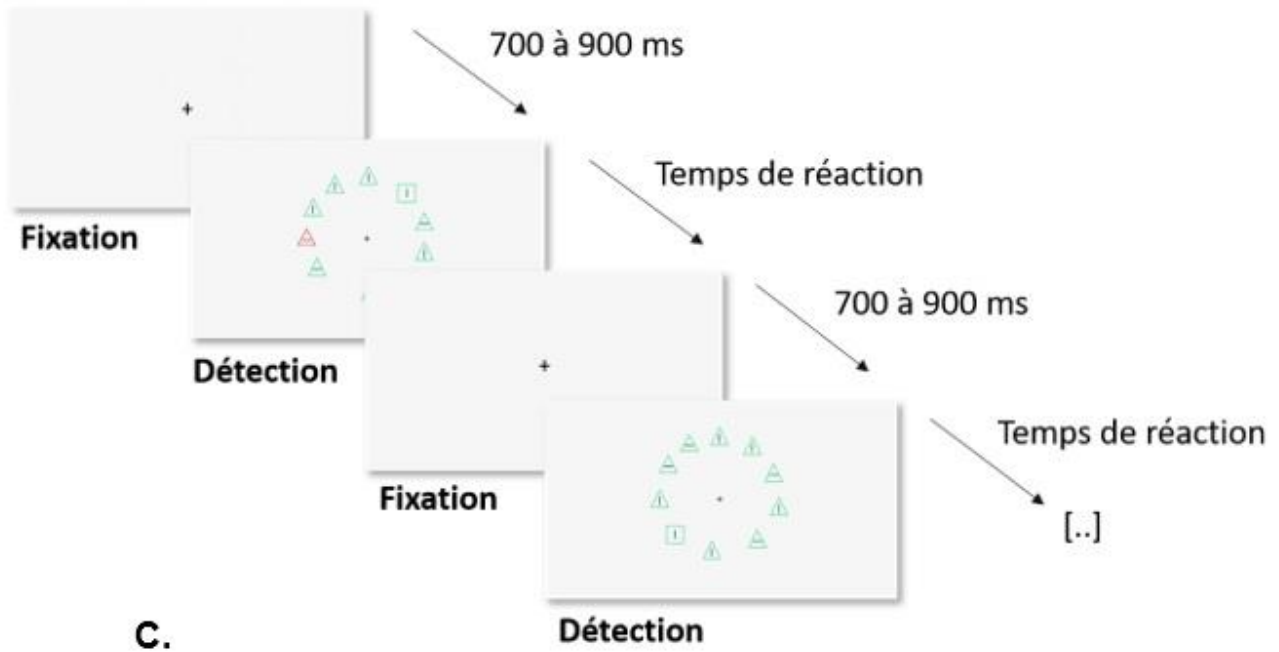
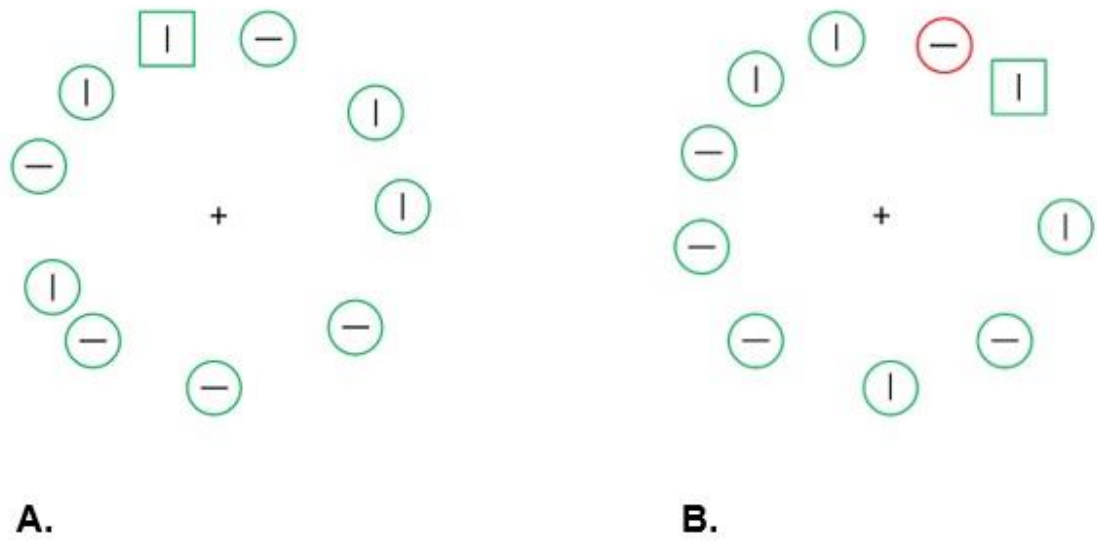


Figure 23. Protocole expérimental. En (A) et (B) stimulus et en (C) séquence de présentation de ceux-ci. La cible carrée est plus facilement identifiable en (A) par rapport à (B), en raison du cercle rouge jouant le rôle de distracteur. ms = milliseconde

III.3 Évaluation attentionnelle auditive

Pour conclure la procédure expérimentale, l'attention auditive des participants était évaluée par la tâche d'écoute dichotique vocale. Celle-ci consistait en la présentation auditive de 108 mots, regroupés en 54 paires de 2 mots ou groupes de mots différents (Annexe 3). Ces derniers étaient regroupés selon les catégories suivantes :

- 34 paires : mots et verbes, de même catégorie sémantique et partageant le même nombre de syllabes.
- 7 paires : groupes nominaux.
- 3 paires : phrases courtes.
- 10 paires : mots phonologiquement proches.

La présentation d'une paire de stimuli correspondait à un essai. Ainsi, lors d'un essai, un stimulus était présenté pour l'oreille droite et simultanément un autre stimulus était présenté pour l'oreille gauche. La consigne donnée au participant était de restituer oralement les éléments entendus, puis l'essai suivant était enclenché. Une pause était possible à la demande du participant.

Les participants gauchers, c'est-à-dire pour nos cohortes 3 participants (1 participant par groupe), ont été exclus de l'étude (73).

IV. Analyses statistiques

La précision des réponses a été évaluée par le taux de réussite global [%], qui correspondait au taux de réussite bloc par bloc, moyenné par participant. La difficulté ressentie de l'épreuve a de même été relevée bloc par bloc et moyennée par participant [score sur 10].

Sur le plan comportemental, les variables d'intérêt relevées étaient le temps de réaction globale (TRG), qui correspondait au délai exprimé en milliseconde [ms] entre l'apparition du stimulus à l'écran et le clic manuel validant la détection de la cible et déclenché par le participant, le temps de réaction visuel (TRV), qui correspondait au délai [ms] entre l'apparition du stimulus et la détection de la première saccade réalisée sur la cible d'intérêt, et le temps de réaction manuel (TRM), calculé de la sorte : $TRM [ms] = TRG [ms] - TRV [ms]$.

Sur le plan oculomoteur, les variables relevées par l'Eye-Tracker comprenaient la durée moyenne du temps de fixation des participants pendant un essai [ms], le *Scanpath*, soit le trajet parcouru à l'écran par le regard du participant, exprimé en pixel [px], la fréquence des saccades effectuées par le participant sur les 120 essais [nombre de saccades/s] et enfin la vitesse d'exploration par le participant à l'écran [px/ms], calculée de la sorte : $vitesse\ d'exploration = scanpath [px] / temps\ de\ validation\ d'un\ stimulus [ms]$. La durée moyenne de fixation des distracteurs par participants et par essai [ms] a de même été relevée.

Sur le plan auditif, la précision des réponses [%] a été relevée, soit le nombre d'essai où les deux mots entendus simultanément ont été correctement rapportés.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) version 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics

for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp). Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type (DS, déviation standard) en cas de normalité, ou bien en médiane et intervalle interquartile dans le cas contraire. Les distributions étaient considérées comme normales après un test de Shapiro-Wilk si $p > .05$.

La comparaison des variables qualitatives entre les trois groupes de participants (GPAO, contrôles âgés et contrôles jeunes) a été réalisée au moyen d'un test du χ^2 de Pearson. La plupart des variables quantitatives ne suivant pas une distribution normale, par souci d'homogénéité leur comparaison entre les groupes a été réalisée au moyen de tests non paramétriques : test de Kruskal-Wallis entre les 3 groupes, et test de Wilcoxon-Mann-Whitney entre les groupes deux à deux. L'association entre les variables quantitatives a été évaluée par le test du coefficient de corrélation de Spearman. Pour toutes les analyses, le risque alpha bilatéral était fixé à 5%.

Les données du test attentionnel auditif suivaient une distribution normale, mais présentaient une hétérogénéité significative des variances ($p < .001$, test de Levene). Une ANOVA avec une correction de Welch a donc été effectuée pour comparer les performances des 3 groupes. Le test de Games-Howell a été utilisé pour réaliser les comparaisons par paires post-hoc.

V. Cadre réglementaire

Tous les participants ont bénéficié par le même intervenant d'une explication sur la nature de l'étude et de la procédure expérimentale, et leur consentement écrit a été recueilli avec la possibilité de pouvoir le retirer à tout moment.

L'étude a été réalisée en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et a été évaluée et révisée par le comité d'éthique en Sciences Comportementales de l'Université de Lille en Juin 2020 (Attention visuelle et Glaucome ; n° 2020-432-S85). Un enregistrement a été effectué auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

RÉSULTATS

I. Description de la population

Dans cette étude, 56 participants répartis en 3 groupes ont été analysés (Tableau 3) :

- Un groupe GPAO (n = 18 ; moyenne d'âge = 62.1 ans ; DS = 7.2 ans ; 61.1% de femmes),
- Un groupe contrôle apparié sur l'âge (n = 18 ; moyenne d'âge = 58.4 ans ; DS = 7.2 ans ; 72.2% de femmes),
- Un groupe contrôle jeune (n = 20 ; moyenne d'âge = 25.7 ans ; DS = 3.5 ans ; 60% de femmes).

Tableau 3. Données démographiques et cliniques des participants.

Caractéristiques	Contrôles jeunes (n= 20)	Contrôles âgés (n = 18)	GPAO (n = 18)
Sexe			
Femmes / Hommes	12/8	13/5	11/7
% femmes	60	72.2	61.1
Age (années)			
Moyenne \pm DS	25.7* \pm 3.5	58.4 \pm 7.2	62.1 \pm 7.2
Etendue	21 - 33	48 - 72	48 - 74
Acuité visuelle (logMAR), médiane [Q1 ; Q3]	- 0.03 [- 0.03 ; - 0.03]	- 0.03 [- 0.03 ; - 0.03]	- 0.03 [†] [- 0.03 ; 0.01]
Sensibilité aux contrastes (logCS), moyenne \pm DS	2.09* \pm 0.13	1.93 \pm 0.16	1.89 \pm 0.16
Déficits campimétriques centraux (Mean Deviation, dB), moyenne \pm DS	0.01 \pm 0.21	0.09 \pm 1.09	- 1.59* \pm 2.00

DS = Déviation Standard, Q1 = 1^{er} quartile, Q3 = 3^{ème} quartile

* p < .05 diffère significativement des deux autres groupes

† p < .05 diffère significativement du groupe contrôles jeunes

Il n'existait pas de différence significative concernant l'âge entre le groupe GPAO et le groupe de contrôles âgés (p = .111 ; test de Wilcoxon-Mann-Whitney), ni concernant

le genre entre les 3 groupes ($p = .69$; test du Khi^2 de Pearson). A propos de l'évaluation de la fonction visuelle, l'AV binoculaire du groupe GPAO différait significativement du groupe de contrôles jeunes ($p < .01$; test de Wilcoxon-Mann-Whitney). La CS était significativement plus élevée dans le groupe des contrôles jeunes ($p < .01$ groupe contrôle jeune versus contrôle âgé et $p < .001$ contrôle jeune versus GPAO, test de Wilcoxon-Mann-Whitney) et la MD au CV binoculaire central était significativement plus basse dans le groupe GPAO (effet de groupe $p < .001$; test de Kruskal-Wallis et comparaison par paires entre les groupes contrôles versus GPAO, $p < .01$; test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

II. Précision des réponses et évaluation de la difficulté pour la tâche attentionnelle visuo-spatiale

Concernant le taux global de réponse correcte aux différents essais, il n'existait pas de différence entre les 3 groupes (pour les contrôles jeunes = 100% [100 ; 100], les contrôles âgés = 100% [99.2 ; 100], les GPAO = 100% [99.4 ; 100], $p = .206$; test de Kruskal-Wallis).

De même, concernant l'évaluation de la difficulté des blocs d'essais, il n'existait pas de différence entre les 3 groupes (pour les contrôles jeunes = 1.08 [1.00 ; 1.71], les contrôles âgés = 1.08 [1.00 ; 1.58], les GPAO = 1.08 [1.00 ; 1.96], $p = .906$; test de Kruskal-Wallis).

III. Données comportementales pour la tâche attentionnelle visuo-spatiale

Il existait concernant le TRG (Figure 24A) une différence entre les 3 groupes ($p < .001$, test de Kruskal-Wallis). Les contrôles jeunes étaient plus rapides que les contrôles âgés (respectivement $900.2 \text{ ms} \pm 165.5$ et $1263 \text{ ms} \pm 385$; $p < .001$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Les patients glaucomateux étaient quant à eux plus lents ($1722.9 \text{ ms} \pm 487.8$) que les contrôles âgés ($p < .01$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

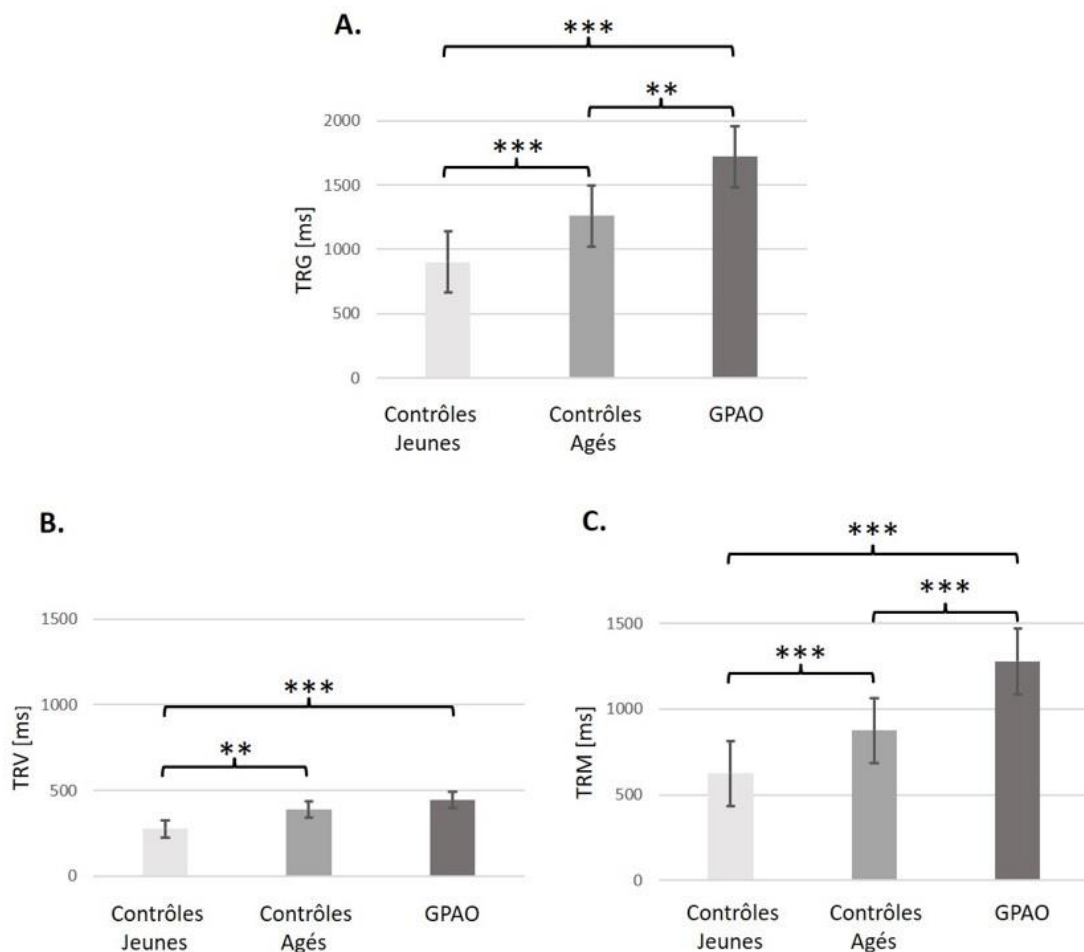


Figure 24. Histogrammes des données comportementales : (A) Temps de Réaction Global (TRG, milliseconde) ; (B) Temps de Réaction Visuel (TRV, milliseconde) ; (C) Temps de Réaction Manuel (TRM, milliseconde). * $p < .05$ ** $p < .01$ *** $p < .001$

Le TRG a ensuite été décomposé en 2 variables, le TRV et le TRM. Concernant le TRV (Figure 24B), il existait une différence entre les 3 groupes ($p < .001$, test de Kruskal-Wallis). Les contrôles jeunes étaient plus rapides que les contrôles âgés (respectivement $275.8 \text{ ms} \pm 49.8$ et $388.8 \text{ ms} \pm 123.8$; $p < .01$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). De même, les contrôles jeunes étaient plus rapides que les patients glaucomateux ($444.4 \text{ ms} \pm 128.8$; $p < .001$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Il n'existait pas de différence significative entre le groupe contrôle âgé et le groupe GPAO ($p = .171$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

Enfin, concernant le TRM (Figure 24C), il existait une différence entre les 3 groupes ($p < .001$, test de Kruskal-Wallis). Les contrôles jeunes étaient plus rapides que les contrôles âgés (respectivement $624.4 \text{ ms} \pm 135.3$ et $874.2 \text{ ms} \pm 281.1$; $p < .001$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney), et les contrôles âgés étaient eux-mêmes plus rapides que les patients glaucomateux (1278.5 ± 403.3 ; $p < .001$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

Il n'existait pas, et ce pour les 3 groupes, de différence significative quant à la variation du TRG moyen selon la présence ou non d'un distracteur rouge parmi les différents blocs d'essais (groupe contrôles jeunes $p = .81$; groupe contrôles âgés $p = .64$ et groupe GPAO $p = .58$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

IV. Données oculomotrices

IV.1 Variables oculomotrices en fonction de la cible

Il existait concernant la durée moyenne de fixation de la cible et le *Scanpath* une différence significative entre les 3 groupes ($p < .001$ pour les deux variables, test de Kruskal-Wallis). Les contrôles jeunes présentaient une fixation plus courte (Figure

25A) que les contrôles âgés (respectivement $395.1 \text{ ms} \pm 60.4$ et $460.8 \text{ ms} \pm 88.6$; $p < .05$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Cette différence était significative entre les contrôles âgés et les patients glaucomateux ($537.4 \text{ ms} \pm 75.1$; $p < .01$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). De même, la distance parcourue à l'écran était plus importante (Figure 25C et Figure 26) pour les participants du groupe GPAO par rapport aux contrôles âgés (respectivement 657 px [533 ; 781] et 532 px [498 ; 666], $p < .05$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). La distance parcourue à l'écran par les contrôles jeunes était plus courte (455 px [399 ; 516]) que celle des contrôles âgés ($p < .001$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

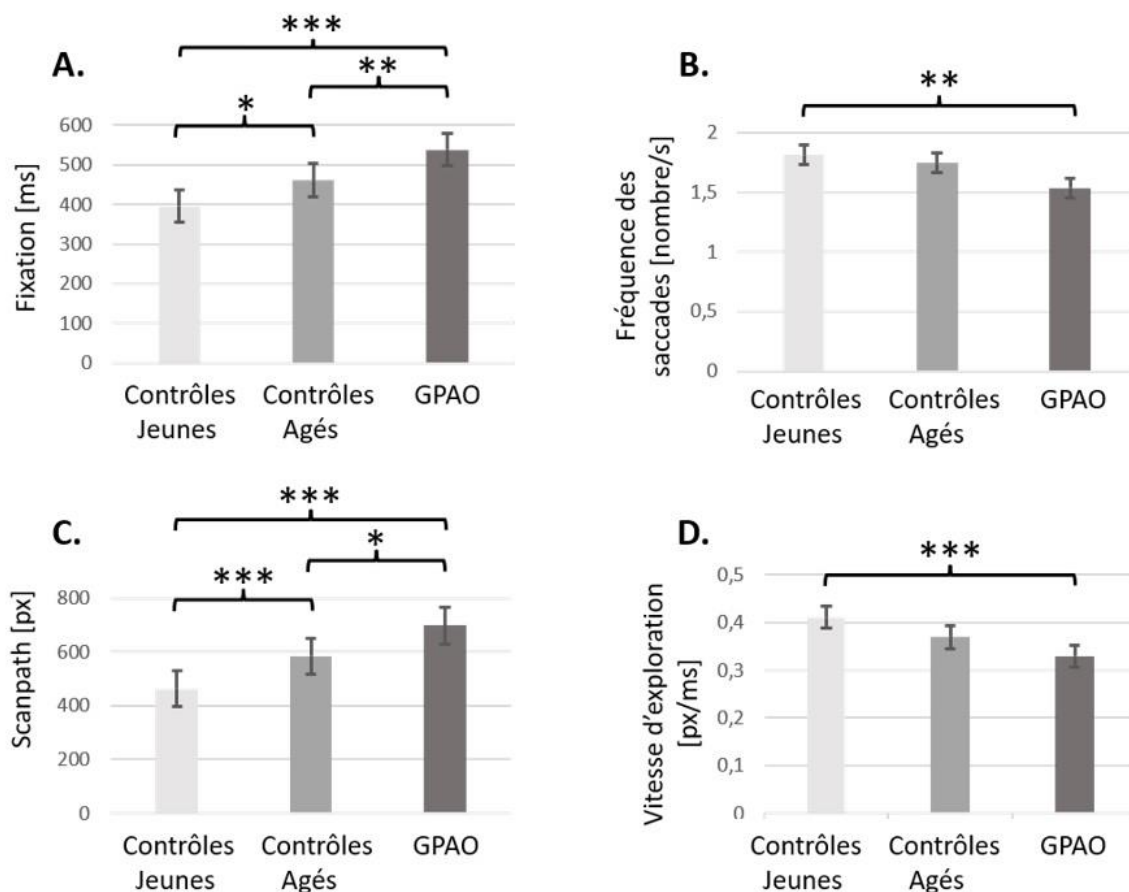


Figure 25. Histogrammes des données oculomotrices : (A) Durée de fixation pendant un essai (milliseconde) ; (B) Fréquence des saccades (nombre/seconde) ; (C) *Scanpath*, c'est-à-dire le trajet parcouru par le regard sur l'écran (pixel) ; (D) Vitesse d'exploration de l'écran (pixel/milliseconde). * $p < .05$ ** $p < .01$ *** $p < .001$

glaucomateux ($1.5 \text{ saccades/s} \pm 0.3$; $p < .01$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Il n'existait pas de différence significative entre ces deux groupes et celui des contrôles âgés (Figure 25B). Enfin, les contrôles jeunes exploraient plus rapidement l'écran ($0.41 \text{ px/ms} \pm 0.07$) que les participants du groupe GPAO ($0.33 \text{ px/ms} \pm 0.06$; $p < .001$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Le groupe de contrôle âgés ne différait pas significativement des deux autres groupes (Figure 25D).

IV.2 Variables oculomotrices en fonction de la condition de distraction

Il existait concernant la durée moyenne de fixation des distracteurs au cours d'un essai une différence significative entre les 3 groupes ($p < .001$, test de Kruskal-Wallis). Les participants du groupe GPAO présentaient une durée de fixation des distracteurs significativement plus élevée (Figure 27A) que les contrôles jeunes (respectivement $142 \text{ ms} \pm 88.9$ et $37.6 \text{ ms} \pm 29.3$; $p < .001$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Nous avons pu observer une tendance de fixation des distracteurs plus longue chez les patients glaucomateux que chez les contrôles appariés en âge ($76.9 \text{ ms} \pm 50.1$, $p = .059$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

La durée moyenne de fixation des distracteurs a été ensuite décomposée en deux sous-ensembles (Figure 27B) :

- La durée moyenne de fixation des distracteurs lorsque la condition « rouge » était présente (soit 20 essais sur les 40)
- La durée moyenne de fixation des distracteurs en dehors de cette condition (soit les 20 autres essais sur les 40).

Concernant la durée moyenne de fixation des distracteurs lorsque la condition rouge était présente, il existait une différence significative entre les 3 groupes ($p < .001$, test

de Kruskal-Wallis). Les participants GPAO présentaient une durée de fixation des distracteurs significativement plus élevée (128 ms \pm 92.0) que les participants du groupe contrôle jeune (32.2 ms \pm 25.5 ; $p < .001$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney) et que les contrôles appariés en âge (66.7 ms \pm 51.8 ; $p < .05$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

Concernant la durée moyenne de fixation des distracteurs lorsque la condition rouge était absente, il existait une différence significative entre les 3 groupes ($p < .001$, test de Kruskal-Wallis). Les participants présentaient une durée de fixation des distracteurs significativement plus élevée (155 ms \pm 93.0) que les participants du groupe contrôle appariés en âge (86.5 ms \pm 62.4 ; $p < .05$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney), eux même plus lents que les contrôles jeunes (42.5 ms \pm 36.0 ; $p < .05$, test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

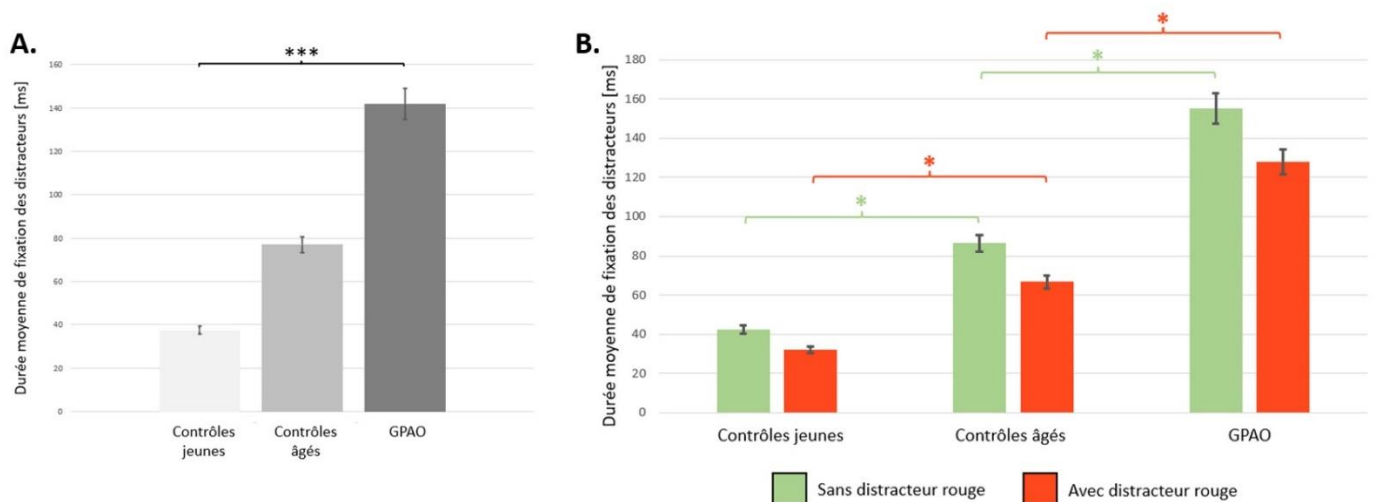


Figure 27. Histogrammes des durées moyennes de fixation (milliseconde) des distracteurs au cours d'un essai : (A) Sur l'ensemble des essais ; (B) Avec et sans la condition de distraction « rouge ». * $p < .05$ *** $p < .001$

V. Études de corrélation sur les variables attentionnelles visuelles

V.1 Effets de la fonction visuelle sur les variables comportementales

Au sein du groupe GPAO, une corrélation significative a été observée entre la CS et le TRG (Figure 28A. TRG : $\rho = - .43$ et $p < .05$), ainsi qu'entre la CS et le TRV ($\rho = - .44$ et $p < .05$). Il n'existait pas de corrélation significative entre la CS et le TRM ($\rho = - .42$ et $p = .08$).

Aucune corrélation significative n'a été objectivée entre la MD au CV binoculaire et les variables comportementales (TRG : $\rho = - .12$ et $p = .33$; TRV : $\rho = - .32$ et $p = .10$; TRM : $\rho = - .06$ et $p = .83$).

V.2 Effets de la fonction visuelle sur les variables oculomotrices

Au sein du groupe GPAO, une corrélation significative a été observée entre la CS et le *Scanpath* (Figure 28B. ρ de Spearman = $.51$; $p < .05$). Aucune autre corrélation significative n'a été objectivée avec les principales variables oculomotrices (Fixation : $\rho = .03$ et $p = .91$; Fréquence des saccades : $\rho = - .03$ et $p = .90$; Vitesse d'exploration : $\rho = - .15$ et $p = .56$).

Toujours dans le groupe GPAO, il n'existait pas de corrélation significative entre la MD au CV binoculaire et les variables oculomotrices (*Scanpath* $\rho = .07$ et $p = .78$; Fixation : $\rho = .001$ et $p = .99$; Fréquence des saccades : $\rho = - .01$ et $p = .96$; Vitesse d'exploration : $\rho = - .05$ et $p = .84$).

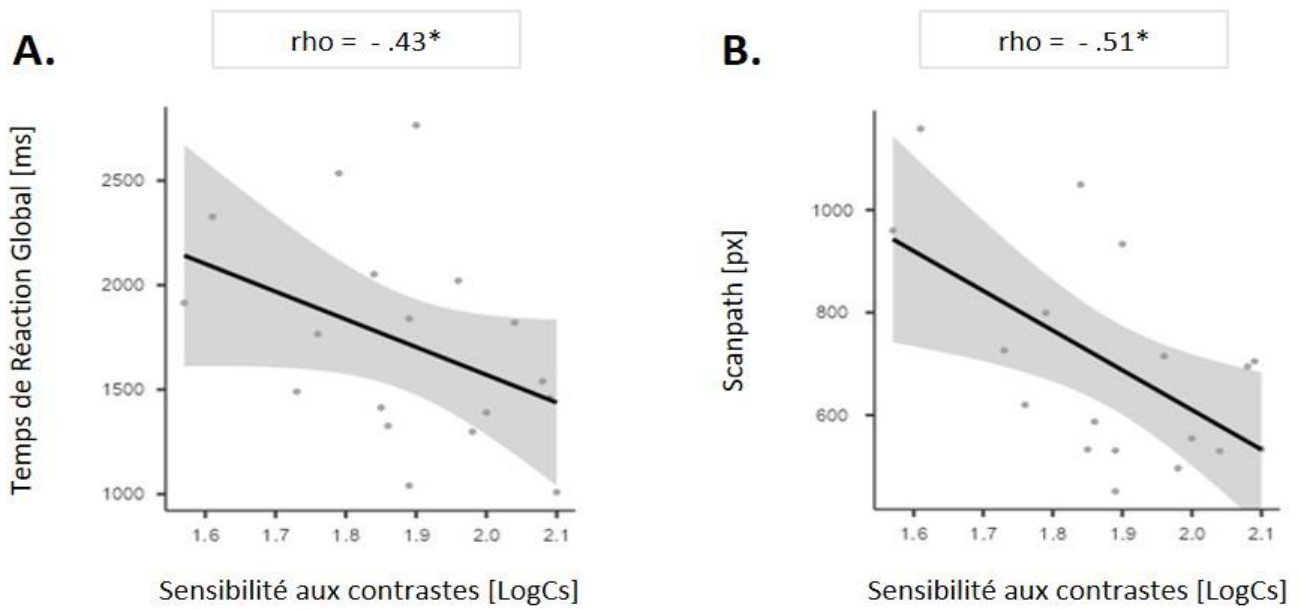


Figure 28. Nuages de points et droites de régression correspondantes entre variables cliniques, comportementales et oculomotrices pour le groupe GPAO. En (A) la CS corrélée au TRG, en (B) la CS corrélée au *Scanpath*. Le coefficient de corrélation de Spearman (*rho*) est représenté en haut de chaque graphique. * $p < .05$

VI. Données attentionnelles auditives

Il existait concernant le pourcentage de réponse correcte au test d'écoute dichotique un effet (Figure 29A) propre à l'âge des participants ($F_{2,28} = 16.4$, $p < .001$; ANOVA correction de Welsh). Les contrôles jeunes étaient plus précis que les contrôles âgés (respectivement 76.8% et 62.1% ; $p < .01$, test post-hoc de Games-Howell) et que les participants glaucomateux (53.2% ; $p < .001$, test post-hoc de Games-Howell). Il n'existait pas de différence significative entre le groupe contrôle âgé et le groupe GPAO ($p = .30$, test post-hoc de Games-Howell).

Enfin, en s'intéressant uniquement au groupe GPAO, une corrélation significative a été observée entre le pourcentage de réponse correcte au test d'écoute dichotique et la MD au CV binoculaire central (Figure 29B. ρ de Spearman = 0.53 ; $p < .05$). Plus la profondeur des déficits campimétriques était élevée et plus la précision des réponses des participants glaucomateux augmentait.

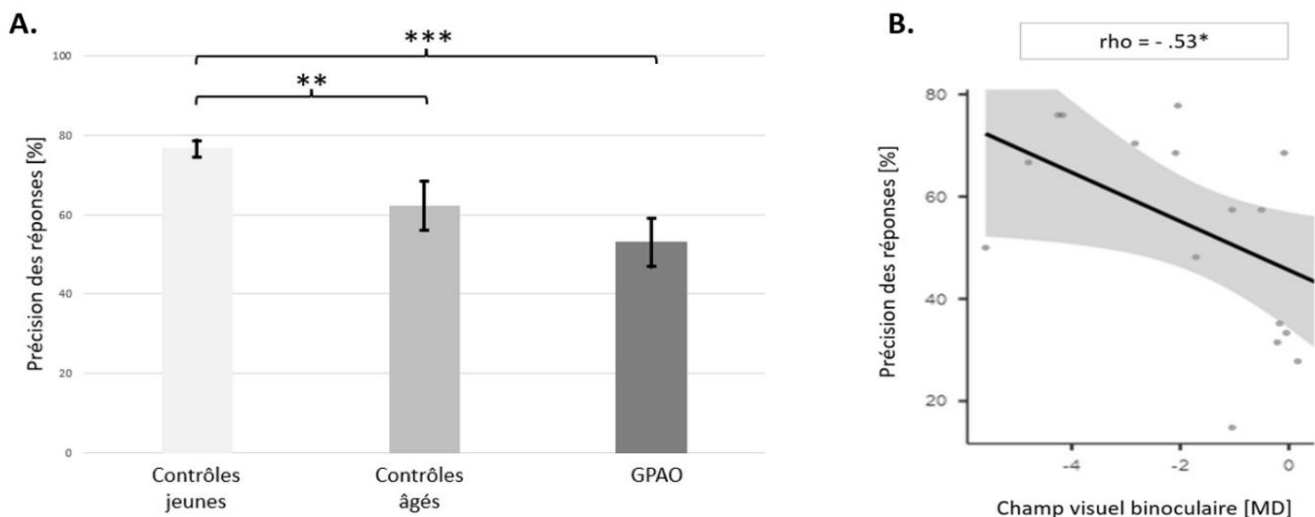


Figure 29. Résultats du test attentionnel auditif. En (A) histogramme des données auditives. Précisions des réponses (% de réponses correctes) selon le groupe. En (B) nuage de points et droite de régression entre la MD au CV binoculaire et la précision des réponses pour le groupe GPAO uniquement. * $p < .05$ ** $p < .01$ *** $p < .001$

DISCUSSION

I. Principaux résultats

Au cours de cette étude, nous avons souhaité évaluer les performances de patients présentant un GPAO lors d'une tâche d'attention visuo-spatiale sélective numérique, couplée à un enregistrement oculomoteur afin d'observer les possibles stratégies visuelles développées. Un test attentionnel auditif a ensuite été réalisé dans l'idée d'évaluer le système attentionnel des participants selon une modalité autre que visuelle.

Sur le plan comportemental, nous avons observé qu'au-delà des effets du vieillissement normal du système attentionnel, les participants du groupe GPAO étaient en moyenne plus lents à réaliser l'ensemble de la tâche (détection visuelle de la cible et confirmation par clic sur celle-ci) par rapport aux groupes de contrôles jeunes et âgés. Cependant, en décomposant le temps de réaction des participants au moyen de l'Eye-Tracker, nous avons observé que les participants du groupe GPAO étaient tout aussi rapides à détecter visuellement la cible que les contrôles appariés en âge.

Sur le plan oculomoteur, la durée moyenne de fixation de la cible au cours d'un essai et le *Scanpath* étaient plus importants pour les participants du groupe GPAO que pour les contrôles appariés en âge. La fréquence des saccades et la vitesse d'exploration de l'écran ne différaient pas entre les patients présentant un GPAO et les contrôles âgés. De même, la durée moyenne de fixation des distracteurs au cours d'un essai était plus élevée pour les participants glaucomateux. Ces données nous suggèrent que les capacités de détection visuelle des participants du groupe GPAO étaient comparables à celles des témoins appariés en âge, avec cependant un allongement

du temps de réaction global. Cet allongement pourrait correspondre à de probables stratégies de vérification visuelle afin de confirmer l'identification de la cible. Cette hypothèse est sous-tendue par l'augmentation de la durée moyenne de fixation des distracteurs par les participants glaucomateux par rapport aux groupes contrôles et par l'allongement du *Scanpath*.

Concernant les variables cliniques, une corrélation significative a été retrouvée pour le groupe des participants glaucomateux entre l'altération de la CS et l'allongement du TRG, du TRV et l'augmentation du *Scanpath*.

Enfin, concernant l'évaluation attentionnelle sur la modalité auditive, nous avons observé que les participants jeunes étaient plus performants que les contrôles âgés et les glaucomateux, reflétant les effets du vieillissement sain sur le système attentionnel auditif. En s'intéressant uniquement au groupe GPAO, nous avons observé que plus la profondeur des déficits relevés au CV binoculaire était élevée, plus les participants étaient performants dans la précision de leur réponse.

II. Discussion des résultats

Sur le plan comportemental, le vieillissement normal du système attentionnel sur sa modalité visuo-spatiale sélective entraînait un allongement attendu (17, 21, 74) du TRG des participants du groupe contrôle âgé versus le groupe contrôle jeune. Cet allongement du temps de réaction dans cette modalité a été largement étudié par différents paradigmes, par exemple au cours de tâches de recherche visuelle (75), de la tâche de Stroop, de tâches de compétition de réponses (76), ou encore via l'UFoV (64, 77). La présence du GPAO majorait l'allongement du TRG pour les patients. Cet

effet est concordant avec les résultats de l'étude de Lee et al. (14), qui avait été la première à évaluer les processus attentionnels visuo-spatiaux au cours du GPAO.

Sur le plan oculomoteur, nous avons observé entre le groupe contrôle jeune et le groupe contrôle âgé un allongement significatif du temps moyen de fixation par essai et du *Scanpath*. Il n'existait pas de différence significative entre la fréquence des saccades et la vitesse d'exploration entre les deux groupes contrôles. Au cours du vieillissement normal, le système oculomoteur demeure relativement bien épargné ; ses altérations relevées dans la littérature portent principalement sur les poursuites lisses et sur l'augmentation de latence des saccades (78). Par ailleurs, nous avons observé entre les participants du groupe GPAO et les participants du groupe contrôle âgé un allongement de la durée moyenne de fixation par essai associé à un allongement du *Scanpath*. Il existait également entre les participants du groupe GPAO et les participants du groupe contrôle jeune une diminution de la fréquence des saccades ainsi qu'un ralentissement de la vitesse d'exploration. Ces modifications des stratégies oculomotrices chez le glaucomateux sont en accord avec les observations de travaux antérieurs (8, 9, 10, 58, 59, 60, 61) ayant utilisé un Eye-Tracker (Tableau 2). Il faut toutefois préciser que ces modifications concernant les paramètres oculomoteurs ne suivent pas un schéma propre à la pathologie glaucomateuse et diffèrent principalement selon les conditions expérimentales (visionnage d'un court film, observation de photographies, réalisation de tâches familières ou non pour le participant, etc.). Cette variabilité pourrait suggérer la mise en place de diverses stratégies exploratoires visuelles chez le glaucomateux, différentes selon le type de situation. Les données de notre étude sont concordantes principalement avec celles de Smith et al. (8) concernant la diminution de fréquence des saccades, et de Dive et al. (9) concernant l'augmentation de la durée moyenne des fixations.

Dans le cas de notre étude et pour ce type de tâche, l'observation chez les participants du groupe GPAO d'un plus grand parcours réalisé à l'écran, avec une durée moyenne de fixation des distracteurs plus importante, pourrait possiblement témoigner de stratégies accrues de vérification et de confirmation du stimulus après détection visuelle de celui-ci. Ces stratégies visuo-cognitives permettraient aux patients d'atteindre des performances comparables à celles des groupes contrôles.

De plus, Garric et al. (13) ont également suggéré l'existence de telles stratégies de vérification lors d'une étude évaluant les préférences visuelles de patients glaucomateux observant des scènes sur écran.

Concernant les variables cliniques, nous avons observé pour les participants du groupe GPAO un lien entre la CS, le TRG, le TRV et le *Scanpath*. Plus la CS des patients était altérée et plus ces derniers étaient lents pour détecter visuellement la cible et réaliser la tâche dans sa globalité. De même, plus la CS des patients était altérée et plus la distance parcourue à l'écran par leur regard augmentait. La CS est un marqueur de la fonction visuelle de plus en plus étudié, et apparaît être un paramètre clinique fiable, au même titre que l'évaluation du CV, pour le diagnostic, le suivi de l'évolution du GPAO et son retentissement sur la qualité de vie des patients (6). De même, les travaux de Garric et al. (13) suggèrent une interaction entre l'altération de la CS et la vitesse d'exploration sur écran, évaluée par Eye-Tracking. Concernant l'altération du CV, Smith et al. (63) avaient objectivé un lien entre celle-ci et les performances de patients présentant un GPAO au cours d'une tâche de recherche visuelle parmi des photographies représentant des scènes du quotidien. Nous n'avons pas objectivé cette association entre nos variables et l'altération du CV. Il faut cependant noter que la méthode de détermination des déficits au CV différait

entre les études (prise en compte de la MD du meilleur œil pour Smith et al. et dans notre cas calcul standardisé de la MD binoculaire).

Enfin, en ce qui concerne l'évaluation des participants par la tâche d'écoute dichotique, l'effet de l'âge retrouvé dans notre cohorte sur la précision des réponses est concordant avec celui observé dans la littérature (73) (79). Nous n'avons pas observé de déficit attentionnel auditif significativement plus important dans le groupe GPAO, infirmant notre hypothèse de déficit attentionnel global entraîné par la pathologie glaucomateuse. Cependant, nous avons observé que les performances des participants glaucomateux augmentaient avec la profondeur de leurs déficits campimétriques, suggérant une compensation des pertes des capacités attentionnelles visuelles par une exacerbation des capacités attentionnelles auditives. Cet effet de compensation observé auprès des patients glaucomateux sur une modalité non visuelle a également été suggéré par Tigchelaar et al. (80) bien que leurs travaux n'évaluaient pas particulièrement les capacités attentionnelles. Les auteurs ont ainsi observé sur un ensemble de cinq tests neuropsychologiques pour lesquels quatre faisaient appel à la modalité visuelle et un à la modalité auditive, que les participants glaucomateux étaient plus performants que les contrôles uniquement sur le test non visuel.

III. Discussion de la méthode

III.1 Limites de l'étude

En ce qui concerne la précision des réponses des participants, nous nous attendions à observer une diminution des performances avec l'augmentation en difficulté de la tâche. Cette hypothèse n'a pas été vérifiée. En effet, la comparaison des variables,

objectives (taux de bonnes réponses au clic manuel) et subjectives (échelle de Likert), sur la difficulté de la tâche n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes de participants et entre les blocs de difficulté. Pour mémoire, la tâche que nous avons choisi de modéliser incluait 3 niveaux de difficulté matérialisés par le nombre de distracteurs affichés à l'écran (6, 8 et 10 distracteurs), et l'écart entre les stimuli était programmé pour être différent d'un essai à l'autre (afin de prévenir au maximum un possible effet d'habituation, décrit par McDowd et Oseas - Kreger (81) pour être légèrement plus important chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune). Ce résultat pourrait s'expliquer par un nombre de distracteurs affichés simultanément à l'écran trop faible. D'autre part, les participants pouvaient prendre le temps qu'ils souhaitaient pour réaliser la tâche.

Sur le plan comportemental, nous n'avons pas observé l'effet d'allongement du temps de réaction décrit par Theeuwes (65) au cours de la condition de distraction (condition au cours de laquelle tous les distracteurs sont de même forme et où un seul diffère par sa couleur ; dans notre étude rouge) versus la condition contrôle (condition au cours de laquelle tous les distracteurs sont de même forme et de même couleur). Le nombre de distracteurs utilisé ici pourrait diminuer l'effet saillant supposé du distracteur rouge. Un affichage simultané de plus de distracteurs permettrait probablement d'accentuer l'effet saillant du distracteur rouge. Par ailleurs, notre paradigme appliqué dans ce cas était simplifié par rapport à celui initialement décrit par Theeuwes, au cours duquel les participants devaient identifier le carré cible et catégoriser l'orientation de la barre verticale à l'intérieure de ce dernier (horizontale, verticale ou oblique).

Sur le plan oculomoteur, nous n'avons pas observé d'effet lié à la pathologie concernant la fréquence des saccades et la vitesse d'exploration à l'écran. La fréquence des saccades était au cours de cette étude relevée sur un essai entier, ce

qui revenait à observer le nombre de saccades pendant le TRG. L'analyse du nombre de saccades pendant le TRV puis pendant le TRM pourrait apporter de nouveaux éléments quant à la stratégie visuelle adoptée par les patients d'une part lors de la période de détection visuelle de la cible, puis d'autre part lors de la période de confirmation manuelle de la cible. En ce qui concerne la vitesse d'exploration à l'écran, différente significativement entre le groupe GPAO et le groupe contrôle jeune, il faut rester conscient de sa méthode de calcul (*Scanpath* divisé par le temps total pris au cours de l'essai) qui prenait en compte à la fois les saccades (au cours desquelles le participant explorait l'écran) et les périodes de fixation (au cours desquelles s'opérait une observation statique des stimuli). Pour cette raison, l'ensemble de ces paramètres oculomoteurs étaient confondus au sein de cette variable.

Enfin, concernant la composition du groupe GPAO, celui-ci comportait des patients présentant un déficit campimétrique binoculaire allant de 0 dB à -20 dB. Notre groupe de 18 patients comportait 7 GPAO débutants, 5 GPAO modérés et 6 GPAO avancés (Annexe 1). L'effectif des différents sous-groupes ne permettait pas d'étudier les déficits attentionnels et le comportement oculomoteur par stade de sévérité avec suffisamment de puissance, et d'en tirer des conclusions. Des études complémentaires avec de plus larges cohortes comprenant les différents stades du GPAO pourraient être pertinentes pour corrélérer la profondeur du déficit attentionnel au stade de gravité de la pathologie.

III.2 Forces de l'étude

L'intérêt principal de notre étude est qu'elle est la première, à notre connaissance, à évaluer l'effet du GPAO sur deux modalités attentionnelles, visuo-spatiale et auditive, tout en étant couplée à un enregistrement oculomoteur. L'utilisation de l'Eye-Tracker

a permis d'objectiver les stratégies compensatoires oculomotrices développées par les patients.

Une autre force de notre étude consiste d'une part en son effectif de 56 participants, et d'autre part en la présence de deux groupes contrôles (l'un centré sur des sujets jeunes et l'autre sur des sujets âgés et appariés aux participant du groupe GPAO). Ces deux groupes contrôles nous ont permis de dissocier les effets propres du vieillissement normal sur le système attentionnel et le comportement oculomoteur, des effets de la pathologie glaucomateuse. La comparabilité initiale des 3 groupes était renforcée par l'utilisation d'outils standardisés, rapides et simples d'utilisation pour évaluer les paramètres de la fonction visuelle (AV, CS et déficits campimétriques centraux binoculaires) des participants.

Concernant l'utilisation du test d'écoute dichotique, celui-ci nous a permis d'évaluer les capacités attentionnelles des patients selon une modalité sensorielle conservée. L'évaluation de l'attention auditive a été considérée comme modalité « contrôle » de l'évaluation attentionnelle visuo-spatiale, afin d'étudier l'impact de la pathologie sur une modalité attentionnelle non visuelle. Les résultats observés au sein de nos cohortes suggèrent que le ralentissement d'exécution retrouvé au cours du GPAO est limité à la tâche visuo-spatiale, réfutant l'hypothèse d'un déficit attentionnel diffus des participants.

Cependant, il faut garder en mémoire que la tâche d'écoute dichotique est un test évaluant les modalités attentionnelles divisées, ce qui n'était pas le cas du paradigme utilisé au cours de la tâche visuo-spatiale évaluant l'attention sélective.

IV. Perspectives

Cette étude apporte de nouveaux éléments dans les atteintes de plus hauts niveaux du GPAO, confortant pour cette pathologie le paradigme d'une atteinte non limitée aux voies visuelles seules, et soulève de nouvelles pistes de travail.

L'utilisation de l'IRM structurelle et fonctionnelle, couplée à la réalisation des tâches attentionnelles, permettrait entre autres de quantifier et comparer l'activation des structures et réseaux neuronaux impliqués dans les différents processus attentionnels, et de les comparer à des témoins sains.

Il serait par ailleurs intéressant de développer pour notre approche un nouveau type de tâche testant en un même temps expérimental les différentes approches sensorielles sur la même modalité attentionnelle. Ce type de modalité expérimentale a déjà été développé dans le passé pour d'autres objectifs de recherche (82) (83) (84).

Sur un plan plus pratique, l'examen du champ visuel tel qu'il est pratiqué au cours du suivi des GPAO en périmétrie statique automatisée est une tâche subjective exigeant, pour être correctement réalisée, des capacités attentionnelles conservées d'une part et un investissement attentionnel conséquent d'autre part (85). Wall et al. ont ainsi observé pour des sujets sains de moins bons résultats au CV lorsque celui-ci était réalisé en condition de double tâche (86), avec un retentissement sur les cartographies pouvant être interprété comme une diminution globale de la sensibilité rétinienne ou bien un ou des scotomes périphériques. Dès lors, il serait intéressant d'estimer la part de stimuli non perçus en raison des déficits structuraux propres à la NO glaucomateuse et la part de stimuli non perçus en raison des déficits attentionnels imputables au GPAO.

Enfin, l'intérêt de l'évaluation de la CS ainsi que de l'enregistrement oculomoteur comme marqueur clinique au cours du GPAO est retrouvé au cours de notre étude. Ces derniers pourraient constituer une aide supplémentaire au clinicien dans la démarche diagnostique de routine des GPAO.

CONCLUSION

Nous avons donc observé au cours du GPAO une altération des performances au cours d'une tâche attentionnelle visuo-spatiale sélective testée en vision centrale. Cette altération se traduisait sur le plan comportemental par une augmentation des délais de réponses, et était surajoutée aux effets attendus du vieillissement normal du système attentionnel.

Cependant, les processus attentionnels de détection visuelle d'un stimulus visuel donné étaient préservés par rapport aux contrôles appariés en âge, grâce à la mise en place de stratégies oculomotrices efficaces et objectivées par Eye-Tracking. Les participants du groupe GPAO réalisaient des fixations significativement plus longues que les contrôles et parcouraient une plus grande distance à l'écran pour localiser la cible demandée parmi un ensemble de distracteurs. Cette modification du comportement oculomoteur suggère la mise en œuvre de processus visuo-cognitifs probablement liés à des procédés de vérification des réponses. Chez les patients glaucomateux, l'altération de la sensibilité aux contrastes était le marqueur clinique corrélé aux modifications comportementales et oculomotrices apparaissant comme le plus pertinent.

Enfin, l'étude du système attentionnel des participants par la modalité auditive nous suggère que le retentissement de la pathologie glaucomateuse reste limité à la modalité attentionnelle visuo-spatiale. Par ailleurs, les patients présentant les atteintes les plus sévères ont obtenu les meilleurs résultats au cours de la tâche d'écoute dichotique, suggérant une compensation de la perte sensorielle visuelle induite par le GPAO sur les capacités attentionnelles auditives.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081-90.
2. Merepa SS, Kumah DB, Akowuah PK, Gyekye-Darko NA, Gyamfi A, Adjei-Anang J, et al. Socioeconomic Influence of Glaucoma on Patients. *EC Ophthalmology*. 2018 Jan;9(1):3-9.
3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jun 1;105(1):1-169.
4. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 12;325(2):164-74.
5. Gupta N. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jun 1;90(6):674-8.
6. Ichhpujani P, Thakur S, Spaeth GL. Contrast Sensitivity and Glaucoma. *J Glaucoma*. 2020 Jan;29(1):71-5.
7. Owidzka M, Laudańska-Olszewska I, Omulecki W. Contrast sensitivity assessment in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Klin Oczna*. 2016 Aug;118:7-10.
8. Smith ND, Crabb DP, Glen FC, Burton R, Garway-Heath DF. Eye movements in patients with glaucoma when viewing images of everyday scenes. *Seeing Perceiving*. 2012;25(5):471-92.
9. Dive S, Rouland JF, Lenoble Q, Szaffarczyk S, McKendrick A, Boucart M. Impact of Peripheral Field Loss on the Execution of Natural Actions: A Study With Glaucomatous Patients and Normally Sighted People. *J Glaucoma*. 2016 Oct;25(10):e889-96.
10. Najjar RP, Sharma S, Drouet M, Leruez S, Baskaran M, Nongpiur ME, et al. Disrupted Eye Movements in Preperimetric Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Apr 27;58(4):2430-7.
11. 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 Oct 1;59(12):4921-8.
12. Lenoble Q, Lek JJ, McKendrick AM. Visual object categorisation in people with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2016 Aug;100(11):1585-90.
13. Garric C, Rouland JF, Lenoble Q. Glaucoma and Computer Use: Do Contrast and Color Enhancements Improve Visual Comfort in Patients? *Ophthalmol Glaucoma*. 2021 Nov; 4(5):531-40.

14. Lee SS, Wood JM, Black AA. Impact of glaucoma on executive function and visual search. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020 May;40(3):3336-42.
15. Hommel B, Chapman CS, Cisek P, Neyedli HF, Song JH, Welsh TN. No one knows what attention is. *Atten Percept Psychophys.* 2019 Oct;81(7):2288-303.
16. Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci.* 2012 Jul 21;35(1):73-89.
17. Lithfous S, Després O, Dufour A. Les déficits d'attention spatiale. In: Lithfous S, Després O, Dufour A. *Le vieillissement neurodégénératif: méthodes de diagnostic différentiel.* Issy-lès-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. p.61-80.
18. Raz A. Anatomy of attentional networks. *Anat Rec.* 2004 Nov;281(1):21-36.
19. Fan J, Mccandliss B, Fossella J, Flombaum J, Posner M. The activation of attentional networks. *NeuroImage.* 2005 Jun;26(2):471-9.
20. Posner MI, Rothbart MK. Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science. *Annu Rev Psychol.* 2007 Jan 1;58(1):1-23.
21. Siéroff É, Piquard A. Attention et vieillissement. *Psychol NeuroPsychiatr Vieillesse.* 2004;2(4):257-69.
22. Madden DJ. Aging and Visual Attention. *Curr Dir Psychol Sci.* 2007 Apr;16(2):70-4.
23. Lemaire P, Bherer L. Chapitre 4. Vieillesse et attention. In: *Psychologie du vieillissement.* Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2005. p. 89-114.
24. Farkas MS, Hoyer WJ. Processing consequences of perceptual grouping in selective attention. *J Gerontol.* 1980 Mar;35(2):207-16.
25. Hommel B, Li KZH, Li SC. Visual Search Across the Life Span. *Dev Psychol.* 2004;40(4):545-58.
26. Gaeta H, Friedman D, Ritter W, Cheng J. An event-related potential evaluation of involuntary attentional shifts in young and older adults. *Psychol Aging.* 2001;16(1):55-68.
27. Verhaeghen P, Steitz DW, Sliwinski MJ, Cerella J. Aging and dual-task performance: A meta-analysis. *Psychol Aging.* 2003;18(3):443-60.
28. Tilikete C, Gaumont MC, Rosetti Y. Bases neuro-anatomiques et fonctionnelles des voies visuelles centrales : du chiasma aux cortex visuels. In: Vignal Clermont C, Tilikete C, Miléa D, editors. *Neuro-ophtalmologie, 2nd ed. Atlas en ophtalmologie.* Issy-lès-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. p. 64-72.
29. Ducasse A, Arndt C. Anatomie chirurgicale de la rétine et du vitré. In: Caputo G, Hartnett ME, Denion E, editors. *Décollements de rétine. Rapport de la SFO.* Issy-lès-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011. p. 8-13.

30. Denoyer A. Physiopathogénie de la neuropathie optique glaucomateuse. In: Renard JP, Sellem E, editors. *Glaucome Primitif à Angle Ouvert. Rapport de la SFO*. Issy-lès-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. p.79-88.
31. Yoonessi A, Yoonessi A. Functional Assessment of Magno, Parvo and Konio-Cellular Pathways; Current State and Future Clinical Applications. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(2):119-126.
32. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901-11.
33. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1711-20.
34. VanVeldhuisen PC, Ederer F, Gasterland DE, Kenneth Sullivan E, Beck A, Prum BE et al. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429-40.
35. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM, Janz NK. Visual Field Progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*. 2009 Feb;116(2):200-7.
36. Nickells RW. From ocular hypertension to ganglion cell death: a theoretical sequence of events leading to glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2007 Apr;42(2):278-87.
37. You M, Rong R, Zeng Z, Xia X, Ji D. Transneuronal Degeneration in the Brain During Glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2021 Apr 6;13:643-85.
38. Agostinone J, Di Polo A. Retinal ganglion cell dendrite pathology and synapse loss. In: *Progress in Brain Research*. Issy-lès-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. p. 199-216.
39. Davis BM, Crawley L, Pahlitzsch M, Javaid F, Cordeiro MF. Glaucoma: the retina and beyond. *Acta Neuropathol*. 2016 Dec;132(6):807-26.
40. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Atrophy of Relay Neurons in Magno- and Parvocellular Layers in the Lateral Geniculate Nucleus in Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Dec;42(13):3216-22.
41. Chaturvedi N, Hedley-Whyte ET, Dreyer EB. Lateral Geniculate Nucleus in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1993 Aug 1;116(2):182-8.
42. Chen Z, Wang J, Lin F, Dai H, Mu K, Zhang H. Correlation between lateral geniculate nucleus atrophy and damage to the optic disc in glaucoma. *J Neuroradiol*. 2013 Oct;40(4):281-7.
43. Wang J, Li T, Sabel BA, Chen Z, Wen H, Li J, et al. Structural brain alterations in primary open angle glaucoma: a 3T MRI study. *Sci Rep*. 2016 May;6(1):18969.
44. Qing G, Zhang S, Wang B, Wang N. Functional MRI Signal Changes in Primary Visual Cortex Corresponding to the Central Normal Visual Field of Patients with

- Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Sep 1;51(9):4627-34.
45. Dai H, Morelli JN, Ai F, Yin D, Hu C, Xu D, et al. Resting-state functional MRI: Functional connectivity analysis of the visual cortex in primary open-angle glaucoma patients: Functional Connectivity in Glaucoma. *Hum Brain Mapp*. 2013 Oct;34(10):2455-63.
46. Li T, Liu Z, Li J, Liu Z, Tang Z, Xie X, et al. Altered amplitude of low-frequency fluctuation in primary open-angle glaucoma: a resting-state fMRI study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Dec 18;56(1):322-9.
47. Crabb DP, Smith ND, Glen FC, Burton R, Garway-Heath DF. How Does Glaucoma Look? *Ophthalmology*. 2013 Jun;120(6):1120-6.
48. Jampel HD, Schwartz A, Pollack I, Abrams D, Weiss H, Miller R. Glaucoma patients' assessment of their visual function and quality of life. *J Glaucoma*. 2002 Apr;11(2):154-63.
49. Nelson P, Aspinall P, Papasouliotis O, Worton B, O'Brien C. Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *J Glaucoma*. 2003 Apr;12(2):139-50.
50. Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 Mar;20(2):92-8.
51. Crabb DP. A view on glaucoma-are we seeing it clearly? *Eye*. 2016 Feb;30(2):304-13.
52. Ikeda MC, Bando AH, Hamada KU, Nakamura VPL, Prata TS, Paranhos A, et al. Is Reading Performance Impaired in Glaucoma Patients With Preserved Central Vision? *J Glaucoma*. 2021 Apr;30(4):153-8.
53. Thakur S, Ichhpujani P, Kumar S, Kaur R, Sood S. Assessment of contrast sensitivity by Spaeth Richman Contrast Sensitivity Test and Pelli Robson Chart Test in patients with varying severity of glaucoma. *Eye*. 2018 Aug;32(8):1392-400.
54. Bierings RAJM, De Boer MH, Jansonius NM. Visual Performance as a Function of Luminance in Glaucoma: The De Vries-Rose, Weber's, and Ferry-Porter's Law. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jul 10;59(8):3416-23.
55. Elgohary AA. Glaucoma Functional Damage and Comparative Psychophysical Studies. *Int J Ophthalmol Clin Res*. 2015 Oct 31;2(5):03.
56. Amanullah S, Okudolo J, Rahmatnejad K, Lin SC, Wizov SS, Manzi Muhire RS, et al. The relationship between contrast sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness in patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Dec;255(12):2415-22.
57. Lin S, Mihailovic A, West SK, Johnson CA, Friedman DS, Kong X, et al. Predicting Visual Disability in Glaucoma With Combinations of Vision Measures. *Transl Vis Sci Technol*. 2018 Apr 16;7(2):22.

58. Crabb DP, Smith ND, Rauscher FG, Chisholm CM, Barbur JL, Edgar DF, et al. Exploring Eye Movements in Patients with Glaucoma When Viewing a Driving Scene. He S, editor. PLoS ONE. 2010 Mar 16;5(3):e9710.
59. Lamirel C, Milea D, Cochereau I, Duong MH, Lorenceau J. Impaired Saccadic Eye Movement in Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2014 Jan;23(1):23-32.
60. Asfaw DS, Jones PR, Mönter VM, Smith ND, Crabb DP. Does Glaucoma Alter Eye Movements When Viewing Images of Natural Scenes? A Between-Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jul 2;59(8):3189-98.
61. Boucart M, Bachet V, Corveleyn X, Bacchetti P, Rouland JF. A Saccadic Choice Task for Target Face Detection at Large Visual Eccentricities in Patients with Glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2020 Oct;97(10):871-8.
62. Glen FC, Crabb DP, Smith ND, Burton R, Garway-Heath DF. Do Patients with Glaucoma Have Difficulty Recognizing Faces? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jun 14;53(7):3629-37.
63. Smith ND, Crabb DP, Garway-Heath DF. An exploratory study of visual search performance in glaucoma. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2011 May;31(3):225-32.
64. Wood JM, Owsley C. Useful Field of View Test. *Gerontology*. 2014;60(4):315-8.
65. Theeuwes J. Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta Psychol*. 2010 Oct;135(2):77-99.
66. Phélip M. Le paradigme d'écoute dichotique : état des recherches et données développementales. *Rev Neuropsychol*. 2014;6(1):59-68.
67. Jäncke L, Shah NJ. Does dichotic listening probe temporal lobe functions? *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):736-43.
68. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the Stage of Glaucoma From Pre-Diagnosis to End-Stage Disease. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):24-30.
69. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
70. Bach M. The Freiburg Visual Acuity Test-Variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jun 18;245(7):965-71.
71. Jones PR, Smith ND, Bi W, Crabb DP. Portable Perimetry Using Eye-Tracking on a Tablet Computer-A Feasibility Assessment. *Transl Vis Sci Technol*. 2019 Feb 5;8(1):17.
72. Jones PR, Campbell P, Callaghan T, Jones L, Asfaw DS, Edgar DF, et al. Glaucoma home-monitoring using a tablet-based visual field test (Eyecatcher): An assessment of accuracy and adherence over six months. *Am J Ophthalmol*. 2021 Mar;223:42-52.

73. Hommet C, Beauchet O, Moroni C, Mondon K, Perrier DL, Berrut G, et al. Latéralisation cérébrale et interactions hémisphériques chez le sujet âgé : place du test d'écoute dichotique. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil*. 2009;7(1):8.
74. Van Gerven PWM, Guerreiro MJS. Selective Attention and Sensory Modality in Aging: Curses and Blessings. *Front Hum Neurosci*. 2016 Mar 31;10(147)7.
75. Davis ET, Fujawa G, Shikano T. Perceptual Processing and Search Efficiency of Young and Older Adults in a Simple-Feature Search Task: A Staircase Approach. *J Gerontol - B Psychol Sci Soc Sci*. 2002 Jul 1;57(4):324-37.
76. Adam S, VanderLinden M, Colette F. L'attention dans le vieillissement normal. In Couillet J; Leclercq M, Moroni C, Azouvi P, editors. *La neuropsychologie de l'attention*. Marseille: Solal;2002. p.129-55.
77. Edwards J, Ross L, Wadley V, Clay O, Crowe M, Roenker D, et al. The useful field of view test: Normative data for older adults. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 May;21(4):275-86.
78. Marandi RZ, Gazerani P. Aging and eye tracking: in the quest for objective biomarkers. *Future Neurol*. 2019 Nov;14(4):FNL33.
79. Vanhoucke E, Cousin E, Baciú M. Hemispheric asymmetry modulation for language processing in aging: meta-analysis of studies using the dichotic listening test. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013 Mar;11(1):57-64.
80. Tigchelaar I, Waard D, Jansonius NM, Leinonen MT. Exploring the effect of glaucomatous visual field defects of current drivers on a neuropsychological test battery. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(2):e463-69.
81. McDowd JM, Oseas-kreger DM. Aging, Inhibitory Processes, and Negative Priming. *J Gerontol*. 1991 Nov 1;46(6):340-5.
82. Shomstein S. Control of Attention Shifts between Vision and Audition in Human Cortex. *J Neurosci*. 2004 Nov 24;24(47):10702-6.
83. Jerger S, Damian MF, Karl C, Abdi H. Detection and Attention for Auditory, Visual, and Audiovisual Speech in Children with Hearing Loss. *Ear Hear*. 2020 Jun;41(3):508-20.
84. Seli P, Cheyne JA, Barton KR, Smilek D. Consistency of sustained attention across modalities: comparing visual and auditory versions of the SART. *Can J Exp Psychol*. 2012 Mar;66(1):44-50.
85. 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*. 2018 Mar 23;7(2):8.
86. Wall M, Woodward KR, Brito CF. The Effect of Attention on Conventional Automated Perimetry and Luminance Size Threshold Perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Jan;45(1):342-50.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Imagerie des réseaux neuronaux attentionnels.

Figure 2 : Bases neuroanatomiques des réseaux attentionnels.

Figure 3 : Anatomie macroscopique des voies visuelles, vue inférieure.

Figure 4 : Principales cellules rétiniennes.

Figure 5 : Principales cellules ganglionnaires rétiniennes de la voie visuelle principale.

Figure 6 : Distribution des cellules ganglionnaires rétiniennes en surface de la rétine.

Figure 7 : Organisation du corps géniculé latéral.

Figure 8 : Cortex visuel primaire et secondaire.

Figure 9 : Évaluation multimodale structurelle et fonctionnelle d'un nerf optique droit présentant une neuropathie glaucomateuse.

Figure 10 : Progression d'une neuropathie glaucomateuse gauche.

Figure 11 : Représentation des grandes hypothèses physiopathogéniques impliquées dans la dégénérescence glaucomateuse des cellules ganglionnaires rétiniennes, et séquence chronologique suggérée.

Figure 12 : Neurodégénérescence du CGL chez l'Homme au cours du GPAO.

Figure 13 : Étude par IRM fonctionnelle chez 6 sujets présentant un GPAO asymétrique.

Figure 14 : Étude par IRM fonctionnelle comparant 21 patients présentant un GPAO à 22 contrôles sains.

Figure 15 : Catégorisation des déficits glaucomateux par choix imposé.

Figure 16 : Étude binoculaire de la CS selon la fréquence spatiale au cours du GPAO.

Figure 17 : Epreuve de catégorisation de visages selon la distance.

Figure 18 : Évaluation de l'attention visuo-spatiale divisée.

Figure 19 : Contribution des contrôles ascendants et descendants au cours d'une tâche de recherche visuelle.

Figure 20 : Paradigme d'écoute dichotique.

Figure 21 : Flow Chart, recrutement du groupe GPAO.

Figure 22 : Équipement de la procédure expérimentale d'évaluation attentionnelle visuo-spatiale.

Figure 23 : Protocole expérimental.

Figure 24 : Histogrammes des données comportementales.

Figure 25 : Histogrammes des données oculomotrices.

Figure 26 : Exemples de tracés relevés parmi les 3 groupes de participants.

Figure 27 : Histogrammes des durées moyenne de fixation (milliseconde) des distracteurs au cours d'un essai.

Figure 28. Nuages de points et droites de régression correspondantes entre variables cliniques, comportementales et oculomotrices pour le groupe GPAO.

Figure 29 : Résultats du test attentionnel auditif.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux réseaux attentionnels.

Tableau 2 : Synthèse de la littérature concernant les principaux résultats oculomoteurs par Eye-Tracking au cours du GPAO versus contrôles sains.

Tableau 3 : Données démographiques et cliniques des participants.

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques cliniques des 3 groupes (J = groupe contrôles jeunes, C = groupe contrôles âgés, G = groupe GPAO).

Identification du participant	Sexe	Age (années)	Acuité visuelle binoculaire (logMAR)	Sensibilité aux contrastes (logCS)	Mean Deviation Champ visuel central binoculaire (dB)
J01	H	28	-0.03	2.01	0.08
J02	F	24	-0.03	2.01	0.04
J03	H	25	-0.03	1.94	0.12
J04	H	28	-0.03	2.06	0.20
J05	H	29	-0.03	2.26	0.04
J06	F	25	-0.03	1.86	-0.17
J07	H	33	-0.03	2.07	-0.42
J08	F	31	-0.03	2.09	-0.17
J09	H	29	-0.03	2.07	0.29
J10	F	25	-0.03	2.22	-0.38
J11	F	24	-0.03	2.15	-0.05
J12	F	22	-0.03	2.31	-0.30
J13	F	22	-0.03	1.91	0.38
J14	H	24	-0.03	2.06	0.08
J15	F	22	-0.03	2.12	0.00
J16	F	21	-0.03	2.38	0,37
J17	F	30	-0.03	1.96	0.00
J18	H	27	-0.03	2.11	-0.09
J19	F	22	-0.03	2.06	0.16
J20	F	23	-0.03	2.06	-0.09
C01	H	55	-0.03	2.02	-0.75
C02	F	50	-0.03	2.04	0.87
C03	F	70	0.11	1.65	-2.17
C04	F	59	-0.03	1.96	0.70
C05	F	48	-0.03	2.04	1.12
C06	H	61	-0.03	2.01	0.29
C07	F	57	0.05	1.93	0.37
C08	H	52	-0.03	1.66	0.83
C09	F	60	-0.03	1.89	-1.59
C10	F	62	-0.03	1.68	0.58
C11	F	62	-0.03	2.06	0.54
C12	F	51	-0.03	1.88	1.00
C13	H	53	-0.03	2.05	0.91
C14	F	72	-0.03	1.96	-1.67
C15	F	60	-0.03	2.02	0.79
C16	F	59	-0.03	1.68	-1.59
C17	H	70	-0.03	2.04	0.58
C18	F	50	-0.03	2.16	0.75

F = femme, H = homme

LogMAR = logarithme de l'angle minimal de résolution, LogCS = logarithme de la sensibilité aux contrastes, dB = décibel

Identification du participant	Sexe	Age (années)	Acuité visuelle binoculaire (logMAR)	Sensibilité aux contrastes (logCS)	Mean Deviation du plus mauvais œil au champ visuel de Humphrey (dB)	Stade du GPAO
G01	F	59	-0.01	1.96	- 5.00	Débutant
G02	H	61	-0.03	1.85	-14.44	Avancé
G03	F	64	-0.03	1.76	-14.5	Avancé
G04	H	51	0.01	1.89	-15.3	Avancé
G05	H	71	0.11	1.57	-9.17	Modéré
G06	F	58	0.09	1.61	-8.00	Modéré
G07	F	65	-0.03	1.73	-9.09	Modéré
G08	F	64	-0.03	1.86	-2.48	Débutant
G09	H	61	-0.03	2.00	0.82	Débutant
G10	F	59	0.09	2.10	-7.48	Modéré
G11	F	66	-0.03	1.84	-12.25	Avancé
G12	F	54	-0.03	2.04	-25.22	Avancé
G13	F	74	-0.01	1.90	-5.27	Débutant
G14	H	58	-0.03	1.98	-20.82	Avancé
G15	F	72	-0.03	2.09	-7.80	Modéré
G16	H	48	-0.03	1.89	-3.19	Débutant
G17	H	71	0.03	1.79	-3.90	Débutant
G18	F	62	-0.03	2.08	-3.04	Débutant

F = femme, H = homme

LogMAR = logarithme de l'angle minimal de résolution, LogCS = logarithme de la sensibilité aux contrastes

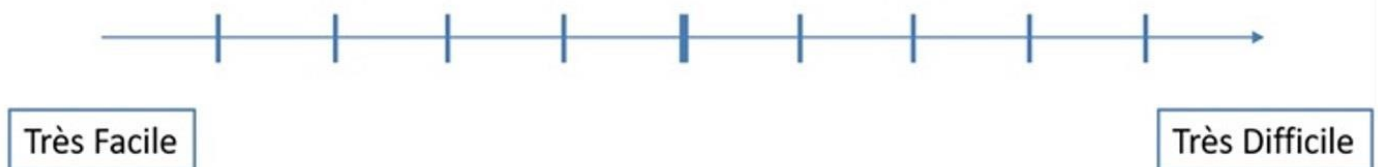
dB = décibel

Annexe 2 : Évaluation subjective de la difficulté de la tâche.

Echelle de difficulté

Représentez à l'aide d'un clic de la souris sur cette échelle,

Le **niveau de difficulté** que représente cet exercice pour vous :



Annexe 3 : Test d'écoute dichotique.

Essai	Oreille Gauche	Réponse	Oreille Droite	Réponse
1	fourmi		château	
2	statue		carotte	
3	crayon		trompette	
4	armoire		grenouille	
5	lundi		couleur	
6	sommeil		bassin	
7	cerceau		citron	
8	buffet		dossier	
9	ballon		jumeau	
10	patron		caillou	
11	rôti		poulain	
12	chat		loup	
13	pou		rat	
14	coq		vache	
15	ours		chien	
16	mule		oie	
17	dinde		poule	
18	cerf		crabe	
19	velours		jument	
20	jeudi		parfum	
21	chausson		sabot	
22	râteau		poussin	
23	balai		muguet	
24	noyau		carré	
25	fagot		dîner	
26	lampion		métal	
27	traîneau		dessert	
28	tailleur		sapin	
29	signal		museau	
30	soldat		talon	
31	départ		cadeau	

Essai	Oreille Gauche	Réponse	Oreille Droite	Réponse
32	salir		coucher	
33	laver		écrire	
34	lancer		bouillir	
35	un gros gâteau		un bon repas	
36	le vin de table		le jour de fête	
37	palais royal		journal épais	
38	canard laqué		citron pressé	
39	bijoux précieux		riches cadeaux	
40	voisin curieux		ami sincère	
41	salon d'époque		vieux garçon	
42	j'allume la lumière		je lave la voiture	
43	je vide la cage		il monte à l'école	
44	on coupe le rôti		elle danse le tango	
45	claque		blague	
46	boisson		poison	
47	bavard		cafard	
48	caisson		maison	
49	garçon		carton	
50	boulon		poulet	
51	freiner		traîner	
52	pigeon		bijou	
53	graisse		fraise	
54	tarot		râteau	

Annexe 4 : Article

To be submitted in Optometry and Vision Science

Visual Attention in Glaucoma

Louis Béal ^{1,2}, Clémentine Garric ², Jean-François Rouland ^{1,2}, Quentin Lenoble ²

1. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

2. Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000, Lille, France.

Corresponding author: quentin.lenoble@univ-lille.fr

FINANCIAL SUPPORT : PhD grant: Centre Hospitalier Universitaire de Lille & Région de Lille.

CONFLICT OF INTEREST: No conflicting relationship exists for any author.

KEYWORDS: Glaucoma, Visual attention, Eye-tracking, Visual exploration strategy

Abstract: 300 words

Purpose: This study aimed at evaluating the effects of primary open-angle glaucoma on the visual attention system, as well as the evolution of behavioral and oculomotor strategies adopted by the patients.

Methods: 20 patients with primary open-angle glaucoma (mean \pm SD, 62.1 \pm 7.2 years old), 18 age-matched controls (58.4 \pm 7.2 years old) and 20 young controls (25.7 \pm 3.5 years old) were recruited. The experimental procedure consisted of a visual (eye-tracking recordings) and manual detection of a target. Participants had to detect a square with a vertical bar inside among distractors (stimuli were green geometric shapes (square, triangle and round with horizontal or vertical bar inside)) of identical size of 1.6°x1.6° of visual angle. The geometrical forms were displayed concentrically on a radius of 5° of visual angle, with respect to the central fixation cross. All of the participants were tested where their visual field sensitivity was still within normal limits.

Results: Glaucoma patients were slower (1723 ms \pm 488) than aged-matched controls (1263 ms \pm 385) to respond manually ($p < .01$). Eye tracking recordings showed that glaucoma patients found the target in the same timeframe as age-matched peers. The scanpath length and the average fixation duration on distractors were increased in glaucoma (respectively 699 px and 142 ms) compare to the aged-matched controls (respectively 584 px and 77 ms). Impaired contrast sensitivity was correlated with longer response time (visually and manually), longer scanpath and also longer fixation on distractors.

Conclusions: Glaucoma impacts the manual response times on a visual attention task in central vision but patients can visually detect the target as quickly as the age-matched group. The loss of contrast sensitivity (LogCS) is a relevant clinical factor predicting the behavioral change in exploration strategies.

Introduction

Patients with glaucoma often report difficulties in daily life activities,¹⁻⁵ like walking, driving, reading, adapting to sudden changes in lighting⁶⁻⁸ and computer using leading to visual discomfort.⁹ The optic nerve degeneration in primary open-angle glaucoma (POAG) significantly affects visual field sensibility (VF).¹⁻⁴ Other visual-cognitive functions can be affected by glaucoma as face recognition,¹⁰ object categorization¹¹ but a higher impact on cognitive performance is suspected in this disease.¹²⁻¹⁹ For instance, Harrabi et al.¹² reported a higher prevalence of cognitive impairment in glaucoma patients than controls (12% vs 3%, measured with the mini-mental state examination blind version-MMSE-blind). In another study, McCoskey et al.¹³ observed lower performance on Montreal Cognitive Assessment test associated with a decrease of the visual field¹⁴ and thinner retinal nerve fiber layer thickness.¹⁵ However, this part of the literacy is challenged by other studies who failed to find a relationship between glaucoma and cognitive function when they controlled the age and other potential confounders such as co-morbidities.²⁰⁻²¹ It is difficult to consider those studies all together, the decrease of performance in some cognitive task can be attributed to the loss of vision only, while other results could suggest a cognitive decline in glaucoma. The link between glaucoma and cognitive impairment remains unclear and needs to be further explored.

A recent study²² aimed at evaluating the effect of glaucoma on visual search ability, visual attention and executive function (usually measured in neuropsychological assessment with the Trail Making Test-TMT). The executive function is the process to plan and execute actions according to the task, it allows the organization of thoughts and activities, prioritizes tasks, manages time efficiently, and takes decisions. In this study, the authors used a computerized version of the Trail Making Test- B (TMT-B) with novel low-contrast (high/low contrast) and shifting-target variations (fixed/shifting locations) to explore the effects of different levels of test complexity. Eye movements were not recorded during the task. The results showed that the glaucoma group took 17.3s longer than controls but there was no difference on accuracy to complete the task. There was no interaction between group, contrast, or target shift on completion time. Across all tests and participant groups, longer completion time was associated with slower useful field-of-view (UFoV) processing speeds. Lower contrast sensitivity was associated with longer completion times for the contrast test only. The author concluded that older adults with mild to moderate glaucoma have poorer visual search ability and executive function relative to controls. However, patients with peripheral loss of vision have chance to be slower in tasks involving visual search. The visual field loss in glaucoma affects the visual search delay with a wide variability in saccade rate but there is an association between an increase in this measure and better performance in a search task.^{23,24} To resume,

longer delay in the visual exploration of patient with peripheral loss cannot systematically be interpreted as a decrease of performance in terms of quality of information extracted or cannot be extrapolated to higher function like a cognitive impairment. Moreover, an important part in the beginning of any visual processing who seems to be completely underrated in glaucoma is the efficiency of visual attention. Indeed, this first step of the visual function was poorly explored in glaucoma patients, or it was measured in task involving peripheral vision like UFOV test.^{22,25} Once again it is difficult to dissociate whether the observed results are due to the loss of peripheral vision or due to a decline in the visual attention processing.

Visual attention has been compared by Posner²⁶ to a spotlight that “selects” parts of the visual world around us. It allows people to select information that is relevant for their ongoing behavior and achieve a visual selection. Take a situation in which we are confronted with two different objects located at different locations in the visual field. These two objects compete, and the question is which object wins this competition and drives neurons throughout the visual system forming an ensemble of neurons that represent this one single object. Attentional effects on resolving this task are the result of bottom–up and top–down factors. The bottom–up signal depends on the properties of the stimulus field, for instance, the objects saliency and or a standout from the background may immediately receive attention priority. The visual system is biased towards salient stimuli that resolve the competition simply on the basis of the bottom–up input before top–down influences can have an effect but, sometimes the salient stimuli can be a distractor and should be inhibited. Of course, a way to bias the competition within the visual system is through top–down feedback signals that depend on the goals, intentions and expectations of the participant. For instance, willingly directing attention in a way to a specific location in space increases the sensory gain for features at that location²⁷ and appears to alter the apparent stimulus contrast; this is goal-driven selection.²⁸ Due to loss of vision in glaucoma, we hypothesize that the bottom-up weight is decreased compared to a control group. To compensate the visual loss, top-down processing might be more involved in patients.

However, many everyday situations make it difficult to predict the location of a signal in the visual field (e.g. driving, avoid an unpredicted obstacle). In a recent driving study, Lee et al.²⁹ showed reduced hazard detection ability in glaucoma compared to age-matched controls, as reflected by delayed hazard response time and delayed first fixations on hazards (on Hazard Perception Test - HPT). Glaucoma patients exhibited an average of 420 ms delay in hazard response time, smaller saccades and delayed first fixation on hazards compared to controls. The authors explain a part of the results by damage to the retinal ganglion cells, leading indirectly to neurological signal deficits in the areas of the brain involved in saccadic control. In accordance with this suggestion, we also think that a large part of visual attention is involved in this type of task (UFOV, HPT, TMT-B). We hypothesises that patient with glaucoma have

difficulty in visual attention, in the ability to find a cue among distractors. To assess our hypothesis, we tested glaucomatous patients in a visual attention task inspired by Theeuwes.³⁰ The purpose of this study was to determine whether patients with peripheral loss of the visual field have difficulty to detect a cue among distractor in their preserved central vision; reflect of a visual attention deficit. We included participants with intact central visual fields only (including some with preperimetric stages of glaucoma) to investigate for performance impairment not readily indicated by standard visual field damage. We manipulated the saliency of the distractors to explore the inhibition efficiency during the visual selection step. We recorded eye movement of the participants to better understand the oculomotor deficits and changes in the exploration strategies.

Methods

Participants

A total of 60 participants were recruited for this study from the Ophthalmology Department of the Huriez Hospital in Lille: 20 POAG patients, 20 age-matched controls, and 20 young controls. The age range for recruitment of the POAG participants and age-matched controls was 45 to 75 years old, and the young participants were 18 to 35 years old. Among the inclusion criteria, all participants had to have a corrected binocular visual acuity of at least 8/10 (i.e., 0.1 logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR). Participants with ophthalmologic complications (other than glaucoma for the patient group), neurologic and psychiatric history were not included in the experiment. The protocol also included a visual assessment with each participant before the experiment. Binocular measures of visual acuity and contrast sensitivity were assessed by Landolt "C" scales with FrACT software, (Freiburg Visual Acuity Test³¹). The POAG patients recruited are currently followed at the University Hospital of Lille and the clinical evaluation included in addition an HFA evaluation (Humphrey Field Analyzer, 24-2). All participants, including those with glaucoma, were required to have normal sensitivity within the centrally tested $\pm 5^\circ$. The different stages of the pathology were established through the Mean Deviation (MD) score obtained at the HFA visual field of the most affected eye: pre-perimetric GPAO (MD > 0 dB), early (-6 dB < MD < 0 dB), moderate (-12 dB < MD < -6.01 dB) and severe (MD < -12 dB) glaucoma. Subjects older than 60 years were assessed using the Mini Mental State Examination (MMSE)³² to control for the absence of cognitive deficits (score > 26/30).

The clinical data of POAG patients are summarized in **Table 1**. The protocol was validated by the Lille ethics committee (N°2020-432-S85) and each participant completed a consent form before the experiment.

Insert Table 1

Due to technical limitations with the Eye-Tracker, four participants were excluded from the data analysis. The total population tested included: 18 POAGs (mean \pm SD, 62.1 \pm 7.2 years old), 18 age-matched controls (58.4 \pm 7.2 years old) and 20 young controls (25.7 \pm 3.5 years old). The comparison of demographic and clinical data by group is presented in **Table 2**.

Insert Table 2

Table 1- Demographic and clinical data of the POAG participants. F, female; M, male; MD, Mean Deviation

Participants with POAG	Gender	Age (years)	Visual Acuity (log MAR)	Contrast sensitivity (log CS)	Worst-Eye HFA MD (dB)	Glaucoma stage
G1	F	59	-0.01	1.96	-5.00	Early
G2	M	61	-0.03	1.85	-14.44	Severe
G3	F	64	-0.03	1.76	-14.50	Severe
G4	M	51	0.01	1.89	-15.30	Severe
G5	M	71	0.11	1.57	-9.17	Moderate
G6	F	58	0.09	1.61	-8.00	Moderate
G7	F	65	-0.03	1.73	-9.09	Moderate
G8	F	64	-0.03	1.86	-2.48	Early
G10	M	61	-0.03	2.00	0.82	Preperimetric
G11	F	59	0.09	2.10	-7.48	Moderate
G12	F	66	-0.03	1.84	-12.25	Severe
G14	F	54	-0.03	2.04	-25.22	Severe
G15	F	74	-0.01	1.90	-5.27	Early
G16	M	58	-0.03	1.98	-20.82	Severe
G17	F	72	-0.03	2.09	-7.80	Moderate
G18	M	48	-0.03	1.89	-3.19	Early
G19	M	71	0.03	1.79	-3.90	Early
G20	F	62	-0.03	2.08	-3.04	Early

Table 2 - Demographic and clinical data by group. Mean \pm Standard Deviation. (*) stands for group effect analysis, p -value $< .05$, Kruskal-Wallis test. ** $p < .01$, *** $p < .001$ stand for variables significantly different from the other two participant groups, pairwise comparison tests

Characteristics	Young (n=20)	Age-matched (n=18)	Glaucoma patients (n=18)
Gender (F / M)	12/8	13/5	11/7
Age (*)	25.7*** \pm 3.5	58.4 \pm 7.2	62.1 \pm 7.2
Binocular Visual Acuity, LogMAR (*)	-0.03 \pm 0	-0.02 \pm 0.04	0.00 \pm 0.05
Contrast Sensitivity, LogCS (*)	2.08* \pm 0.13	1.98 \pm 0.04	1.88 \pm 0.15

Materials

The visual evaluation was performed on a laptop computer, HP Pavilion x360 convertible, equipped with an IntelCore I3 processor with 4.00 GB of RAM (HP Inc., Paolo Alto, California, United States). Stimuli were presented on a 15.6-inch screen (1920 x 1080 pixel resolution). The visuo-attentional task was performed on the Dell Precision M4800 computer equipped with an Intel Core I7 processor and 16 GB of RAM. Stimuli were displayed synchronously with the Eye-Tracker recording using Experiment Center software and an Eye-Tracker model RED-m (250 Hz) from SensoMotoric Instruments (SMI; GmbH, Teltow, Germany). The distance to the screen (15.6-inch screen; 1920x1080 pixel resolution) was set at 57 cm with a chin rest.

Stimuli

The visual attention test was developed from the Theeuwes paradigm.³⁰ Stimuli were green geometric shapes (square, triangle, round) of identical size of $1.6^\circ \times 1.6^\circ$ of visual angle. The geometrical forms were displayed concentrically on a radius of 5° of visual angle, with respect to the central fixation cross; **Figure 1a**. The target was a green square with a central vertical black bar throughout the experiment. To decrease the habituation effect of the task, distractors could be either rounds or triangles, equally represented across the study. The target appeared the same number of times in the upper and lower half of the circle, as well as on the left and right half of the circle. Two conditions increased the difficulty of the task: the number of distractors (6, 8 or 10) and the presence or absence of a red distractor (*Red* or *None* condition).

[Insert Figure 1]

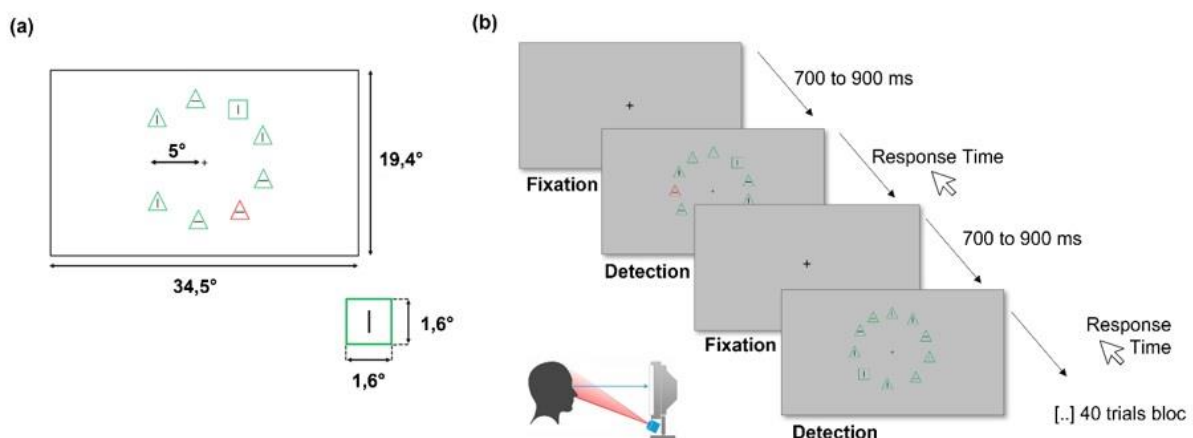


Figure 1- Stimuli and experimental procedure. Size and eccentricity of stimuli presentation (a) in degree of visual angle. Experimental procedure monitored by Eye-Tracking (b): participants are instructed to detect the green square among the distractors. Two conditions increase the difficulty level of the task: the number of distractors (three blocks of difficulty: 6, 8, or 10 distractors) and the saliency of a red distractor (for 20 out of 40 trials within a block).

Procedure

The participant was positioned 57 cm from the computer screen on a chin rest. The first step was to calibrate the Eye-Tracker. After reading the instructions, the participant performed four training trials. One trial began with a 700-900 ms presentation of a black central fixation cross. Once the stimulus was displayed, the mouse cursor appeared at the center of the screen and the participant was asked to click on the green square as quickly as possible. The next trial began and so on, **Figure 1b**. The experiment consisted of three experimental blocks of 40 trials each, for a total of 120 trials. The blocks corresponded to the difficulty levels of 6, 8 or 10 distractors (Block 6, Block 8 and Block 10). The order of the blocks was counterbalanced between participants and a short break separated each block. Within a block, the shapes of the distractors varied (20 round trials / 20 triangle trials) and the red distractor appeared on half of the trials (20 *Red* trials / 20 *None* trials).

The performance of the participants was evaluated according to manual and oculomotor responses. We compared patients and controls on response times (RT) and visual exploration behaviors. Finally, correlations matrices were computed from POAG behavioral and clinical data to study the relationship between age, glaucoma progression (MD), contrast sensitivity and visuo-attentional performances.

The analyses were performed on the mean performance out of the 120 trials by participants, except for the difficulty effect assessment carried out according to the number of distractors (40 trials with respectively 6, 8, and 10 distractors) and the presence of a red distractor (20 trials per block with a red distractor). For each stimulus, three windows of interest (Area Of Interest, AOI) were analyzed: the entire scene ($19.4^\circ \times 34.5^\circ$), the target window was delimited by $2^\circ \times 2^\circ$ of visual angle around the green square, and the distractor window was extended to the sum of each distractor zone ($2^\circ \times 2^\circ$ around triangles or rounds). The eye movement identification routines of the BeGaze software (SMI) were used to measure fixation durations, scanpaths in pixels and the temporal course according to the three AOIs, in each trial.

Response times were divided into three categories: the overall response time between the stimulus presentation and the target localization using the mouse (*Global RT*), the delay between the stimulus presentation and the first fixation in the target windows recorded in Eye-Tracking (*Visual RT*), and the additional delay between the first fixation within the target AOI and the manual response (*Manual RT*). The visual exploration behaviors of interest were the mean scanpath [px] required to scan the scene and select the target and fixation durations toward distractors (ms).

Performances were compared by groups and analyses were performed with Jamovi Software.³³ Clinical and behavioral data did not follow a normal distribution (Shapiro-wilk

normality test, $p < .05$). Statistical analyses were therefore performed by non-parametric analysis of variance (Kruskal-Wallis test) and pairwise comparisons (Dwass-Steel-Critchlow-Fligner, DSCF). Intra-group effects were evaluated by a non-parametric repeated measures analysis of variance (Friedman test) and pairwise comparisons (Durbin-Conover test). Within the GPAO group, non-parametric correlation matrices were calculated to study clinical predictors of behavioral changes in the attentional visual task.

Results

Difficulty Effect

For all three groups, the difficulty level had no significant impact on the global response time (**Figure 2**): depending on the number of distractors (patient group example, $\chi^2 = 1.53$, $df = 2$, $p = .47$; Friedman test) or the presence of a red distractor ($\chi^2 = 0.06$, $df = 1$, $p = .81$).

[Insert Figure 2]

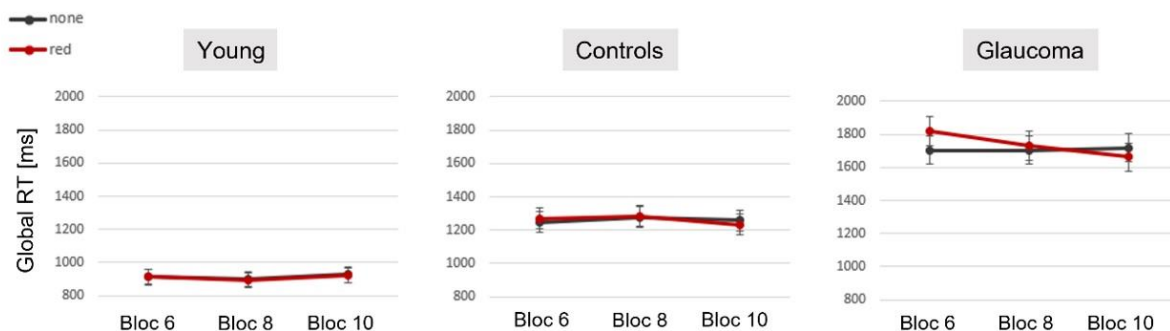


Figure 2- Difficulty effect on visuo-attentional performance. Global response time (Global RT) averaged over each block (horizontal axes: 6, 8 or 10 distractors) and as a function of the presence of a red distractor (red line vs. black line). The different difficulty conditions did not influence response times within the three groups.

Response Times

Performances differed significantly between groups for the global response time ($\chi^2 = 31.0$, $df = 2$, $p < .001$, $\epsilon^2 = .56$; Kruskal-Wallis test), **Figure 3A**. Global RT was significantly lower in the young controls compared to the other two groups (900 ± 165 ms on average; $p < .01$ DSCF pairwise comparison), and the glaucoma patients were significantly longer than age-matched controls (1723 ± 488 vs. 1263 ± 385 ms on average; $p < .01$ DSCF pairwise comparison). Dividing the Global RT into visual and manual components revealed two results. The group effect was found in the visual component ($\chi^2 = 20.5$, $df = 2$, $p < .001$, $\epsilon^2 = .37$), **Figure 3B**, but only young controls performed significantly faster than the other two groups (276 ± 50 ms; $p < .01$). Visual detection of the target was comparable for age-matched controls and glaucoma patients ($p = .34$). While in the manual component (**Figure 3C**), the group effect was found ($\chi^2 = 31.2$, $df = 2$, $p < .001$, $\epsilon^2 = .57$) and performances differed significantly between the three groups. Longer Manual RT were observed due to healthy aging (874 ± 281 vs. 674 ± 135 ms in young controls; $p < .01$), and amplified in the glaucoma group, with performance significantly longer than the two other groups (1278 ± 403 ms; $p < .01$).

[Insert Figure 3]

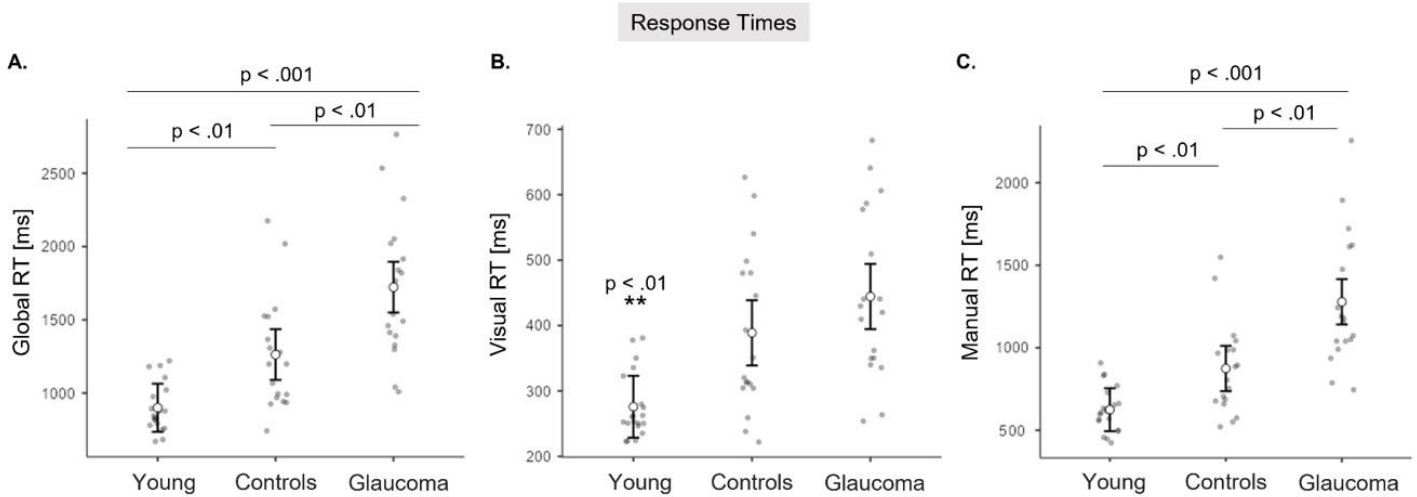


Figure 3 - Group comparison on global, visual, and manual response time. Global RT (A) corresponds to the total delay between stimulus presentation and target manual localization. Visual RT (B) represents the delay between the stimulus presentation and the first ocular fixation toward the target. Manual RT (C) corresponds to the delay between the first ocular fixation toward the target and manual localization of the target with computer mouse. Participants' performance on each component is compared between the three groups (b), from left to right: young controls, age-matched controls and glaucoma patients. The white circles and error bars represent the means and the confidence interval (95%). Gray dots represent individual data. Independent asterisks represent significant differences of one group from the other two. P values were computed from the DCSF test, non-parametric pairwise comparisons.

Visual Exploration Behaviors

A group effect was observed on scanpaths ($\chi^2 = 21.2$, $df = 2$, $p < .001$, $\epsilon^2 = .39$, **Figure 4A**): scanpath distances increased significantly with age (584 ± 113 vs. 464 ± 90 px on average; $p < .01$) and showed a tendency to longer visual distance in glaucoma (699 ± 206 px; $p < .003$ compared with young controls; $p = .11$ compared with age-matched controls). The mean fixation duration towards distractors also differed between the three groups ($\chi^2 = 20.2$, $df = 2$, $p < .001$, $\epsilon^2 = .38$, **Figure 4B**). Young controls spent on average less time staring at distractors than age-matched controls (38 ± 29 vs. 77 ± 50 ms; $p = .06$) and glaucoma patients (38 ± 29 vs. 142 ± 89 ms; $p < .001$). POAG tended to have longer fixation times to distractors than age-matched controls (77 ± 50 vs. 142 ± 89 ms; $p < .06$).

[Insert Figure 4]

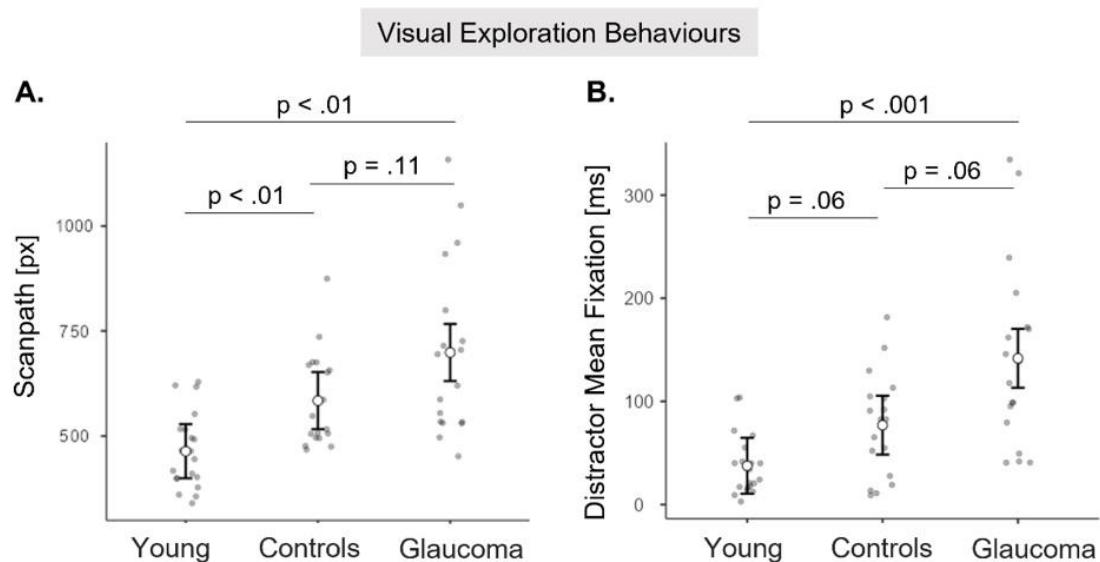


Figure 4 - Group comparison of visual exploration behaviors. Average scanpath (A) and fixation duration towards distractors (B) are presented for all participants' groups, from left to right: young controls, age-matched controls and glaucoma patients. The scanpath correspond to the mean distance in pixels (px) visually explored during a trial. The distractor mean fixation represents the sum of visual exploration spent in ms towards distractors. The white circles and error bars represent the means and the confidence interval (95%). Gray dots represent individual data. P values were computed from the DCSF test, non-parametric pairwise comparisons.

Clinical factors and attentional alteration prediction

The spearman correlation matrix presented in **Figure 5** was used to relate the four clinical factors of interest (Age, Worst-Eye MD HFA and Contrast Sensitivity) with the behavioral variables of the visuo-attentional test (Global RT, Visual RT, Manual RT, Scanpath, Distractor Mean Fixation). Older patients presented significantly longer scanpaths. Glaucoma progression, evaluated by the worst-eye MD HFA, was correlated with longer visual RT. A decrease in contrast sensitivity was significantly correlated with multiple behavioral variables: longer Global and Visual RT, longer scanpaths and longer distractor fixation duration.

[Insert Figure 5]

Correlations GPAO participants (n=18)	Global RT (ms)	Visual RT (ms)	Manual RT (ms)	Scanpath (px)	Distractor Fixation Duration (ms)
Age	p = .12 rho = .38	p = .49 rho = .17	p = .07 rho = .37	** p = .002 rho = .67	p = .08 rho = .34
Worst-Eye MD HFA	p = .60 rho = -.13	* p = .03 rho = -.46	p = .63 rho = -.08	p = .24 rho = -.17	p = .09 rho = -.34
Contrast Sensitivity LogCS	* p = .03 rho = -.43	* p = .03 rho = -.44	p = .08 rho = -.42	* p = .03 rho = -.51	* p = .045 rho = -.41

Figure 5- Correlation matrix between clinical factors and visuo-attentional behaviors. Non-parametric correlations were computed by Spearman correlations and each cell present the spearman's rho and the p-value of the relationship between two variables. Colored cells correspond to a trend (orange) or a significant decrease (red) in attentional performance link to a clinical factor. The yellow marks highlight p-values < .05.

Discussion

Our experiment tested the hypothesis that visual attention performance is reduced in people with glaucoma. Participants were tested binocularly, between 0° and 5° of eccentricity, where their visual field sensitivity was still within normal limits (due to our recruitment criteria). Our participants with glaucoma performed equally to the control groups on response accuracy and did not show any difficulty linked with the increased number or color of distractors. Indeed, no bottom-up difficulty due to the number of distractors or the presence of a salient distractor has been observed among groups of participants, while a specific impact of these levels of difficulty on the performance of older participants was expected. A possible explanation to the stability of response is the absence of temporal constraints in this task as the stimulus disappeared when target localization is achieved; the response time could therefore reach a ceiling from the first level of difficulty. However, this ceiling response time seems to increase with age and eye disease. Patients with glaucoma demonstrated slower response time (by 404 ms) than age-matched controls on manual RT (delay between the first fixation on the target and the manual response). There was an aging effect on visual RT (delay between the stimulus presentation and the first fixation on the target windows) but glaucoma patients did not differ from the age-matched controls on visual RT despite an average supplemental delay of 56 ms. Longer RT associated with an increased of the scanpath length in aging was already observed in visual attention tasks.³⁰ The slower manual RT and visual RT gave a total repercussion of 460 ms on global RT (time between the stimulus presentation and the response). Our data support previous works that show that people with open-angle glaucoma can have greater difficulty with complex visual tasks than is predicted by their visual field loss.^{11, 35}

The analysis of the eye movements allowed us to specify the gaze behavior strategy of patients during a visual attention task. Compared to the age-matched control group, the glaucoma patients found the target in the same timeframe (Visual RT) but they spent the double of time (from 77 ms to 142 ms) to fixate the distractors during their exploration ($p=.06$). This result was already observable in patients with visual impairment who require additional verification processes before responding and need to change their visual exploration strategy.³⁶⁻³⁸ Eye movements analysis also showed an aging effect on the scanpath, with longer travel length for the age-matched control group compared to the young group. The difference between age-matched controls and patients did not reach significance ($p=.11$) but the scanpath tended to be longer in glaucoma (by 120 px). This result is in line with different studies that showed that patients can be well separated from a group of healthy peers by considering these eye movement and scanpath signatures alone.^{24,36-39} The review by Kasneci et al.⁴⁰ showed that a majority of eye-tracking studies with glaucomatous patients suggested slower oculomotor

patterns. The significant correlation between the clinical data and the scanpath length revealed that patients with the lower CS made longer travel distance during their exploration ($p=.03$). Moreover, patients with the worst CS were longer on visual RT ($p=.03$), global RT ($p=.03$) and spent more time to look at the distractors. The lowest MD score was also correlated with longer visual RT ($p=.03$). Contrast sensitivity seems to be a good predictor of performance in this task.

The eye movement patterns and visual predictors of performance were already assessed on a laboratory-based hazard detection task in older drivers with glaucoma.²⁹ In accordance with our results, the glaucoma patients exhibited an average of 420 ms (vs. 460 ms in our study) delay in response time compared to controls but the visual angle of stimulation was larger than our (34°) and patients can be stimulated in impacted area of their visual field. Our study demonstrates that patients with glaucoma can visually detect a target among distractors in the same timeframe as age-matched peers if they are stimulated where their visual field sensitivity is still within normal limits. Taking together these results, we cannot consider that glaucoma patients show attentional difficulty to detect targets but changes in their visual exploration strategy lead to global longer delay in manual response. Another hypothesis that we should consider here is the impact of motor response programming in glaucoma. Indeed, different studies⁴¹⁻⁴² reported atypical kinematic measurements in patients with glaucoma compared with normally sighted people: slower reaction time, longer overall movement duration, and low-velocity phase whereas a part of the literature suggested that the motor performance is task dependent (motor deficit can be avoided if the experiments did not enforce time constraint).⁴² Despite the fact that our experiment did not impose a particular rate of response, it is possible that our procedure makes patients feel like they have to rush because they have to quickly detect a target.

To conclude, glaucoma impacts response time on a visual attention task in central vision. These delays can be explained by a functional slowdown in aging but the eye disease considerably increased the global RT in this task. Significant changes in gaze strategy were observed in this study suggesting that patients made specific top-down adjustment during the visual exploration. Eye patients traveled more distance on the screen and made longer fixations to locate a visual target among distractors. The loss of contrast sensitivity (LogCS) is a relevant clinical factor predicting these behavioral changes. The evaluation of this visual function which is rarely included in the ophthalmological assessment of glaucomatous patients could refine the follow-up of patients on the impact of the pathology.

References

1. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390:2183-93.
2. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 5: e1221-34.
3. Chan EW, Chiang PP, Wong TY et al. Impact of glaucoma severity and laterality on vision-specific functioning: the Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 1169-75.
4. Gutierrez P, Wilson MR, Johnson C et al. Influence of glaucomatous visual field loss on health-related quality of life. *Arch Ophthalmol*. 1997;115: 777-84.
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262-7.
6. Enoch J, Jones L, Taylor DJ, et al. How do different lighting conditions affect the vision and quality of life of people with glaucoma? A systematic review. *Eye (Lond)*. 2020;34(1):138-54.
7. Friedman DS, Freeman E, Munoz B, Jampel HD & West SK. Glaucoma and mobility performance: the Salisbury Eye Evaluation project. *Ophthalmology*. 2007;114: 2232-7.
8. Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20: 92-8.
9. Garric C, Rouland JF, Lenoble Q. Glaucoma and Computer Use: Do Contrast and Color Enhancements Improve Visual Comfort in Patients? *Ophthalmol Glaucoma*. 2021 Nov;4(5):531-40.
10. 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 Oct 1;59(12):4921-8.
11. Lenoble Q, Lek JJ, McKendrick AM. Visual object categorisation in people with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2016 Nov;100(11):1585-90.
12. Harrabi H, Kergoat MJ, Rousseau J et al. Age-related eye disease and cognitive function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:1217-21.
13. McCoskey M, Addis V, Goodyear K et al. Association between primary open-angle glaucoma and cognitive impairment as measured by the Montreal Cognitive Assessment. *Neurodegener Dis*. 2018;18:315-22.
14. Diniz-Filho A, Delano-Wood L, Daga FB, Cronemberger S & Medeiros FA. Association between neurocognitive decline and visual field variability in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:734-39.
15. Van Koolwijk LM, Despriet DD, Van Duijn CM et al. Association of cognitive functioning with retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:4576-80.
16. Gangeddula V, Ranchet M, Akinwuntan AE, Bollinger K & Devos H. Effect of cognitive demand on functional visual field performance in senior drivers with glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:286.

17. Bulut M, Yaman A, Erol MK et al. Cognitive performance of primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79:100-4.
18. Mandas A, Mereu RM, Catta O et al. Cognitive impairment and age-related vision disorders: Their possible relationship and the evaluation of the use of aspirin and statins in a 65 years-and-over Sardinian population. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:309.
19. Sahoo S, Thevi T & Soe HHK. Association of well-being index and cognitive impairment with primary open angle glaucoma patients of Malaysia: A case-control study. *Malays J Med Sci*. 2018;25:96-100.
20. Ong SY, Cheung CY, Li X et al. Visual impairment, age-related eye diseases, and cognitive function: The Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:895-900.
21. Jefferis JM, Taylor JP, Collerton J et al. The association between diagnosed glaucoma, cataract and cognitive performance in very old people: Cross-sectional findings from the Newcastle 85+ cohort study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20:82-8
22. Lee SS-Y, Wood JM, & Black AA. Impact of glaucoma on executive function and visual search. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020 May;40(3):3336-42.
23. Smith ND, Glen FC, Crabb DP. Eye movements during visual search in patients with glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2012 Aug 31;12:45.
24. Dive S, Rouland JF, Lenoble Q, Szaffarczyk S, McKendrick AM, Boucart M. Impact of Peripheral Field Loss on the Execution of Natural Actions: A Study With Glaucomatous Patients and Normally Sighted People. *J Glaucoma*. 2016 Oct;25(10):e889-96.
25. Tatham AJ, Boer ER, Rosen PN, Della Penna M, Meira-Freitas D, Weinreb RN, Zangwill LM & Medeiros FA. Glaucomatous retinal nerve fiber layer thickness loss is associated with slower reaction times under a divided attention task. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:1008-17.
26. Posner, M. I. Orienting of attention, the VIIth Sir Frederic Bartlett lecture. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1980;32,3-25.
27. Theeuwes J & Van der Burg, E. The role of spatial and nonspatial information in visual selection. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 2007; 33(6),1335-51.
28. Carrasco M, Ling S & Read S. Attention alters appearance. *Nature Neuroscience*. 2004; 7(3),308-13.
29. Lee SS, Black AA, Wood JM. Effect of glaucoma on eye movement patterns and laboratory-based hazard detection ability. *PLoS One*. 2017 Jun 1;12(6):e0178876.
30. Theeuwes J. "Perceptual selectivity for color and form". *Perception & Psychophysics*. 1992; 51.6, p. 599-606.
31. Bach M. The Freiburg Visual Acuity Test-Variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jun 18;245(7):965-71.
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
33. Jamovi. (2020). The jamovi project ((Version 1.2); p. (Version 1.2) [Computer Software].). <https://doi.org/https://www.jamovi.org>
34. Groth KE & Philip AA. "Visual Attention and Aging". *Front Biosci*. 2000;5(3):284-97.

35. McKendrick AM, Badcock DR, Morgan WH. The detection of both global motion and global form is disrupted in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3693-701.
36. Asfaw DS, Jones PR, Mönter VM, Smith ND, Crabb DP. Does Glaucoma Alter Eye Movements When Viewing Images of Natural Scenes? A Between-Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Jul 2;59(8):3189-98.
37. David E, Beitner J, Vö ML. Effects of Transient Loss of Vision on Head and Eye Movements during Visual Search in a Virtual Environment. *Brain Sci.* 2020 Nov 12;10(11):841.
38. Smith ND, Glen FC, Mönter VM, Crabb DP. Using Eye Tracking to Assess Reading Performance in Patients with Glaucoma: A Within-Person Study. *J Ophthalmol.* 2014:e120528.
39. Crabb DP, Smith ND, Zhu H. What's on TV? Detecting age-related neurodegenerative eye disease using eye movement scanpaths. *Front Aging Neurosci.* 2014 Nov 11; 6(312):1-10
40. Kasneci E, Black AA. & Wood JM. Eye-Tracking as a Tool to Evaluate Functional Ability in Everyday Tasks in Glaucoma. *J Ophthalmol.* 2017:e6425913.
41. Kotecha A, O'Leary N, Melmoth D, et al. The functional consequences of glaucoma for eye-hand coordination. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:203-13.
42. Corveleyn X, Lenoble Q, Rouland JF, Boucart M. What is the Nature of the Reach-and-Grasp Deficit in Glaucoma? *J Glaucoma.* 2020 Sep;29(9):799-806.

AUTEUR : Nom : BÉAL

Prénom : Louis

Date de soutenance : 6 Juillet 2022

Titre de la thèse : Évaluation multimodale du système attentionnel au cours du glaucome primitif à angle ouvert

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Ophtalmologie

DES + Spécialité : Ophtalmologie

Mots-clés : Glaucome primitif à angle ouvert, eye-tracking, attention visuo-spatiale sélective, attention auditive, écoute dichotique

Introduction : Les effets du glaucome primitif à angle ouvert sur le système attentionnel demeurent peu étudiés, de même que les réponses comportementales et oculomotrices adoptées par les patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer la composante attentionnelle de patients glaucomateux selon deux modalités : d'une part visuelle au cours d'une tâche numérique d'attention visuo-spatiale sélective centrale et d'autre part auditive au cours d'une tâche d'écoute dichotique.

Matériels et Méthodes : 18 patients présentant un glaucome primitif à angle ouvert ont été comparés à 2 groupes contrôles comportant respectivement 18 participants appariés en âge et 20 participants jeunes. La procédure expérimentale consistait dans un premier temps en la détection visuelle puis manuelle d'une cible parmi des distracteurs, avec monitoring par Eye-Tracking. Les participants étaient ensuite soumis à une évaluation de leur attention auditive par une version française du test d'écoute dichotique.

Résultats : Sur le plan visuo-spatial, les participants du groupe glaucome étaient plus lents ($1722.9 \text{ ms} \pm 487.8 \text{ ms}$) que les contrôles âgés ($1263 \text{ ms} \pm 385$) pour l'exécution de la tâche ($p < .01$). La distance parcourue à l'écran et la durée moyenne des fixations par essai étaient significativement plus importantes (respectivement $p < .05$ et $p < .01$) dans le groupe des patients glaucomateux (respectivement 657 px [$533 : 781$] et $537 \text{ ms} \pm 75$) que dans celui des contrôles âgés (respectivement 532 px [$498 ; 666$] et $461 \text{ ms} \pm 89$). L'altération de la sensibilité aux contrastes était corrélée à un allongement du temps de réponse des patients pour la tâche ($\rho = -0.43$, $p < .05$) et à un plus grand parcours visuel exploratoire ($\rho = -0.51$, $p < .05$). Sur le plan auditif, il n'existait pas de différences concernant la précision des réponses entre les patients et les sujets contrôles ($p = .30$). La précision des réponses était significativement corrélée à la profondeur du déficit campimétrique en vision binoculaire ($\rho = -0.53$, $p < .05$) chez les glaucomateux.

Conclusion : La réalisation d'une tâche attentionnelle visuo-spatiale sélective en vision centrale par notre cohorte de patients objective un allongement des latences de réponses, concomitant à l'adoption de stratégies oculomotrices compensatoires différentes de celles de témoins sains. La tâche auditivo-attentionnelle révèle que les patients porteurs des déficits campimétriques centraux les plus sévères présentaient de meilleurs scores, suggérant une influence de la perte sensorielle visuelle sur les capacités auditives.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE
Monsieur le Professeur Patrick HAUTECŒUR
Madame le Docteur Céline TON VAN**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Quentin LENOBLE