



HAL
open science

Impact de l'atteinte visuelle sur la cognition : application des connaissances théoriques pour le développement d'outils numériques adaptés aux patients glaucomateux

Clémentine Garric

► To cite this version:

Clémentine Garric. Impact de l'atteinte visuelle sur la cognition : application des connaissances théoriques pour le développement d'outils numériques adaptés aux patients glaucomateux. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2021. Français. NNT : 2021LILUS029 . tel-03528467

HAL Id: tel-03528467

<https://theses.hal.science/tel-03528467v1>

Submitted on 17 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPACT DE L'ATTEINTE VISUELLE SUR LA COGNITION :

APPLICATION DES CONNAISSANCES THÉORIQUES POUR LE DÉVELOPPEMENT D'OUTILS NUMÉRIQUES ADAPTÉS AUX PATIENTS GLAUCOMATEUX

Thèse, pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN NEUROSCIENCES COGNITIVES

Soutenue par

Clémentine GARRIC

Supervisée par

Dr. Quentin LENOBLE

Réalisée au sein du

Centre Lille Neurosciences et Cognition de Lille, LilNCog,

& de l'Ecole doctorale Biologie Santé de Lille

INSERM UMR-S 1172 - Équipe Troubles Cognitifs Dégénératifs et Vasculaires



Jury, composé de :

Dr. Carole PEYRIN, Directrice de recherche CNRS, Université Grenoble-Alpes

Rapporteuse

Dr. Angelo ARLEO, Directeur de recherche CNRS, Sorbonne Université,

Rapporteur

Dr. Florence REMY, Maître de conférences, Université de Toulouse, UPS,

Examinatrice

Dr. Muriel BOUCART, Directrice de recherche CNRS, Université de Lille,

Examinatrice

Pr. Jean-François ROULAND, PU-PH Service d'Ophtalmologie - Hôpital Huriez, Université de Lille,

Examineur et Président du Jury

Dr. Quentin LENOBLE, Maître de conférences, Université de Lille,

Directeur de thèse

Thèse soutenue le : 15/12/2021

Résumé

Le glaucome est un trouble visuel complexe défini par la dégénérescence du nerf optique et la perte progressive de la vision périphérique jusqu'à la vision centrale. Les études en imagerie cérébrale démontrent que les dommages causés sur le nerf optique altèrent non seulement les fonctions sensorielles des patients, mais entraînent également des conséquences sur les structures neuroanatomiques à l'échelle du système nerveux central. L'incidence de ces modifications neurophysiologiques sur les capacités cognitives des patients reste aujourd'hui peu documentée.

Les travaux menés dans cette thèse ont été conduits selon deux axes de recherche. Premièrement, le cadre expérimental théorique a permis de préciser l'impact de l'atteinte visuelle sur les capacités cognitives des patients à l'aide de tâches visuo-cognitives, monitorées en Électroencéphalographie ou en Eye-Tracking. Deuxièmement, le cadre expérimental appliqué visait à mesurer l'impact du glaucome sur l'utilisation des ordinateurs au quotidien, ainsi que conceptualiser et tester une adaptation des interfaces graphiques en fonction du déficit visuel. Deux études monitorées en Eye-Tracking ont été réalisées à partir de scènes informatiques écologiques pour mesurer les préférences subjectives et les performances objectives des patients face à une première version d'optimisation des écrans d'ordinateurs.

Comparativement aux groupes contrôles, la vue d'ensemble des résultats a mis en évidence chez les patients des dynamiques cérébrales différentes et des mécanismes de compensations top-down. À un niveau neurophysiologique, le déficit perceptif entraîne un délai des premières étapes du traitement de l'information visuelle, mais semble compensé par des mécanismes plus tardifs impliqués dans la tâche cognitive. À un niveau comportemental, nos expériences théoriques et appliquées ont mis en évidence un ralentissement significatif des mouvements oculaires des patients dans leur champ visuel central sain. Ces modifications oculomotrices semblent altérer les performances visuelles des patients dans des contextes expérimentaux théoriques, mais à l'inverse ; elles permettent de conserver des performances similaires aux contrôles dans des contextes plus écologiques. Les études dédiées aux difficultés rencontrées durant l'utilisation des outils numériques ont mis en évidence un effet majoritaire du vieillissement sain du système visuel. L'optimisation des propriétés graphiques des écrans d'ordinateur bénéficie toutefois à la population présentant une atteinte sévère du champ visuel central doublée d'une importante perte de sensibilité au contraste.

Les résultats contribuent à la compréhension de l'impact du glaucome sur la cognition et ouvrent de nouvelles perspectives de recherche sur les compensations neurophysiologiques et oculomotrices des patients. De nouvelles pistes d'optimisation des écrans d'ordinateurs restent à explorer afin de proposer une aide numérique pour une plus large population de patients glaucomateux.

Mots-clefs : *Glaucome, Déficit visuel, Cognition, Eye-Tracking, Outils numériques*

Abstract

Glaucoma is a complex visual disorder clinically defined by the optic nerve degeneration and progressive loss of peripheral to central vision. Brain imaging studies have shown that damage to the optic nerve not only alters the sensory functions of patients, but also has consequences for neuroanatomical structures at the central nervous system level. The impact of these neurophysiological changes on the cognitive abilities of patients remains poorly documented.

Two lines of research with glaucoma patients were conducted during this Ph.D. work. First, the theoretical framework aimed to understand the impact of visual impairment on cognition : through visual-cognitive tasks, monitored by electroencephalography or eye-tracking. Secondly, the applied research explored the impact of glaucoma on computer use and assessed specific adaptations of the graphical interface to this form of visual impairment. To measure subjective preferences and objective performances of patients towards graphical enhancement, two experiments monitored by eye-tracking were conducted using ecological computer scenes.

The global overview of our results showed that glaucoma patients display different brain dynamics and top-down compensation mechanisms compared to controls. At a neurophysiological level, the perceptual deficit induces a delay in the early stages of visual information processing but seems to be compensated by later mechanisms involved in the cognitive task. At a behavioral level, our theoretical and applied experiments highlighted slower and fewer oculomotor activities in the healthy central visual field of patients. These oculomotor modifications appear to alter the visual performance of patients in theoretical experimental settings, and conversely maintain similar performance to controls in more ecological situations. Experiments dedicated to the difficulties encountered during computer use emphasized a major effect of normal aging of the visual system. However, the enhancement of graphical properties seemed to benefit a part of the glaucomatous population tested, exhibiting severe glaucoma with central vision impairment and contrast sensitivity deficit.

This research contributes to the understanding of the impact of glaucoma on cognition and open new research perspectives on the neurophysiological and oculomotor compensations of patients. Further adaptations of computer graphical interface remain to be explored to propose a digital solution to a larger number of glaucoma patients.

Key words : *Glaucoma, Visual impairment, Cognition, Eye-Tracking, Computer Use*

Remerciements

Je remercie chaleureusement Carole Peyrin, Angelo Arleo, Florence Remy, Muriel Boucart et Jean-François Rouland d'avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse. Je remercie également Christine Moroni et Frédéric Devinck d'avoir participé au Comité de Suivi de thèse chaque année, avec bienveillance et de précieux conseils.

Je souhaite très sincèrement remercier mon directeur de thèse, Quentin Lenoble. J'ai conscience de la chance que j'ai eue d'avoir un encadrant bienveillant, disponible et à l'écoute. Merci pour le temps que tu as pris pour m'épauler durant ces travaux de thèse, pour me relire malgré mes fautes de temps, pour m'avoir accordé une si grande confiance tout au long de ces années. Puis une aventure de thèse qui se finit sur un nouveau chapitre de ta vie, ce n'est pas rien !

Merci au Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, ainsi qu'à la Région Hauts-de-France pour m'avoir accordé cette bourse doctorale pour financer ces recherches. Merci également au centre Lille Neurosciences et Cognition et à l'équipe DVCD pour l'accueil en cours de route.

Je remercie toute l'équipe clinique du service d'ophtalmologie de l'Hôpital Huriez pour leur accueil. Je remercie notamment le Pr. Jean-François Rouland et les internes du CHU pour leur collaboration. Plus spécifiquement, un grand merci à Martine Carpentier, sans qui le recrutement et le bon déroulement des passations auprès des patients auraient été bien plus difficiles. En parlant d'efficacité de recrutement, je souhaite remercier Louis Béal « *Employee of the whole semester* ». Merci de ton implication et de ta patience pour mes questions d'ophtalmologie, et de la patience requise pour utiliser BeGaze aussi.

Merci aux courageux participants de nos expériences : aux étudiants, aux patients (très patients pour accepter d'ajouter leur participation aux expériences en plus de leur planning à l'hôpital) et aux très gentils groupes contrôles.

Je remercie aussi chaleureusement les collaborateurs de ces études. Merci à toi, Yannick Wamain, pour ton apport indispensable EEG/Classifier. Ces données m'ont provoqué quelques migraines, mais ont surtout enrichi mes travaux d'une touche neurophysiologique. Je remercie Christine Moroni pour son aide et son partage méthodologique pour ouvrir les problématiques du déficit visuel à l'audition (vaste projet) ! And Pete, if you ever read these

acknowledgments, thank you very much for your welcome at City University of London. Thank you for the lunchtime sushi and your pedagogical training to use EyeCatcher.

Je remercie également les vaillants étudiants du pôle recherche qui ont partagé mes aventures. Merci à Charlotte et Clément, contente que notre *Club Tomate* perdure encore un peu de loin ! Merci à toi, Ombeline, d'avoir égaillé cette année 2020 fort fort complexe : les skills familiaux ont définitivement facilité le traitement des données Stimop2 ! Merci aux eSCALabes milanaïses pour les soirées lilloises de la première année de thèse. Je souhaite remercier plus particulièrement Justine, pour m'avoir fait découvrir le monde de l'impro en anglais et les nombreux fous rires du mercredi soir ; et Jeremy, pour avoir presque créé ensemble un concept révolutionnaire de presque-critiques de cinéma.

Ah ! Les ami.e.s de longues dates ! Manon, Emma, vous êtes des repères dans ma vie ; assez solides pour tenir sur de longues années ET pour épauler une fin de thèse doublée d'un mariage. Merci mille fois mes extraordinaires témoins. Aurore, Chloé, Emily, Justine, et Marie-Clémence (j'ai fait par ordre alphabétique pour ne pas bredouiller sur l'ordre des prénoms haha), merci de m'apporter cette force dont j'ai tant besoin pour avoir confiance en moi ; pas de place au syndrome de l'imposteur auprès de vous. C'est un peu parce que vous avez construit et fortifié les morceaux de ma personnalité que je suis arrivée là aujourd'hui, Merci ! Et merci aussi à vous, la petite famille de banlieue parisienne, Anthony, Sarra et Raph. Merci de votre soutien si grand, de votre présence, de vos attentions, de vos encouragements. Je suis si reconnaissante de vous avoir dans mon cercle d'amis proches.

Merci à ma famille pour son soutien. Merci à mes frères et sœurs pour leurs nombreux encouragements. Merci à vous Simon et Enora pour le réconfort à Paris, et pour poser la question qui fâche mais qui permet à la fois de vider son sac quand on en a gros « Alors, la thèse ? ». Je remercie tendrement mes parents, qui m'ont offert tout leur soutien depuis le début des aventures universitaires, et bien avant. La liste est longue mais le forfait soutien s'étend à de nombreux allers-retours sur des centaines de km, à de nombreux restaurants et musées pour laisser voyager mon esprit, à plusieurs séjours à l'océan pour laisser voyager mon corps, et enfin à un sacré forfait séjour rédaction de luxe à la maison (hôtel, restaurant, excursions nature, la totale). Vous êtes des piliers de ma vie et de mon éducation. Merci pour tout.

Je garde le meilleur pour la fin. Mon Alexandre, mon époux ! Malgré les vallons et les vallées de la thèse, tu étais là. Je ne te remercierai jamais assez de tes attentions et de ton soutien sans faille. Tu m'as apporté ce que je n'aurais jamais su faire seule : un réel équilibre entre le travail et la vie privée (ou presque, à quelques mariages près). Merci d'être là pour moi. Toujours.

Préambule

Ces travaux de thèses ont été réalisés au sein du Centre Lille Neurosciences et Cognition (INSERM UMR-S 1172), dans l'équipe *Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires*, et au sein de l'École Doctorale Biologie et Santé de Lille (EDBSL). Les subventions du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille et de la Région Haut-de-France ont été obtenus lors du concours d'école doctorale de l'EDBSL en 2018, pour financer 3 ans de thèse et 4 mois de prolongements exceptionnels liés à la crise sanitaire.

Le sujet de thèse s'inscrit dans les thématiques de recherche du projet *Cognition Visuelle* de l'équipe *Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires*. L'objectif est de développer des recherches en neurosciences comportementales afin de comprendre les mécanismes neuro-physiologiques et cognitifs sous-tendant les pathologies neuro-ophtalmologiques ([Projet Cognition Visuelle](#)). La majorité des études s'intéressent au glaucome, pathologie oculaire caractérisée par la destruction progressive du nerf optique et des cellules ganglionnaires rétiniennes.

Dans ce contexte, ces travaux de thèse visaient à approfondir les connaissances de l'impact du glaucome sur la cognition des patients et sur leur quotidien. L'objectif était notamment de développer plusieurs axes de recherche impliquant des méthodes d'expérimentation théoriques et appliquées. Les expériences présentées ont été menées en collaboration avec le service ophtalmologique de l'hôpital Huriez et le Centre Régional du Glaucome, dirigé par le Pr. Jean-François Rouland. L'étude en électroencéphalographie a été menée en collaboration avec Yannick Wamain, de l'équipe *Action Vision Apprentissage* du laboratoire SCALab de l'Université de Lille. L'utilisation de la méthodologie d'écoute dichotique a été réalisée en collaboration avec Christine Morroni, de l'équipe *Interactions, Temps, Emotion, Cognition*, du laboratoire Psitec. Enfin, l'obtention de la bourse d'excellence *Moblilex*, de mobilité et collaboration internationale, en 2018 a également permis la formation sur le logiciel *EyeCatcher* et la collaboration auprès de l'équipe du *Crablab*, de la *Division of Optometry & Visual Sciences*, au sein de la *City University of London*.

Les communications écrites et orales réalisées au cours des trois années de doctorat (2018-2021) sont rapportées ci-dessous. Les travaux de thèse sont surlignés en gras.

Listes des publications 2018/2021

- Garric C, Rouland J-F & Lenoble Q (2021) : **Glaucoma and Computer Use : do contrast and color enhancements improve visual comfort in patients ?** *Ophthalmol Glaucoma* 1–10.
- Chokron S, Dubourg L, Garric C, Martinelli F & Perez C (2020) : Dissociations between perception and awareness in hemianopia. *Restor Neurol Neurosci* 38 : 189–201.
- Garric C, Sebaa A, Caetta F, Perez C, Savatovsky J, Sergent C & Chokron S (2019) : Dissociation between objective and subjective perceptual experiences in a population of hemianopic patients : A new form of blindsight? *Cortex* 117 : 299–310.

Papiers soumis en 2021

- Wamain, Y, Garric C & Lenoble Q (2021) : **Dynamics of low pass filtered object categories : an approach in classifier on ERP recordings.** *Submitted in Biological Psychology*
- Derrien, D, Garric, C, Sergent C & Chokron S (2021) : The nature of Blindsight : implications for current theories of consciousness. *Submitted in Neuroscience of Consciousness*

Liste des communications orales en congrès 2018/2021

- Garric C, Corveleyn X, Tran C, Rouland J-F, Boucart M & Lenoble Q (2019) : **The effect of central or peripheral visual field loss on object reachability.** *European Society for Low-Vision Research and Rehabilitation, Manchester Congress 2019 ; Awards of the best scientific presentation ESLRR 2019.*
- Garric C, Sebaa A, Caetta F, Perez C, Savatovsky J, Sergent C & Chokron S (2019) : Dissociation between objective and subjective perceptual experiences in a population of hemianopic patients : A new form of blindsight? *GDR VISION 2019, Neuronal bases of visual perception session.*

Abréviations

AD <i>Alzheimer Disease</i>	LGN <i>Noyaux du corps géniculé latéral</i>
AOI <i>Area Of Interest</i>	LogMAR <i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolutions units</i>
CGR <i>Cellules Ganglionnaires Rétiniennes</i>	LPF <i>Low Pass Filter</i>
CHU <i>Centre Hospitalier Universitaire</i>	LSF <i>Low Spatial Frequencies</i>
CPD <i>Cycles Par Degré d'angle visuel</i>	MD <i>Mean Deviation</i>
CtF <i>Coarse-to-Fine</i>	MMSE <i>Mini Mental State Evaluation</i>
CV <i>Champ-Visuel</i>	NEI-VFQ25 <i>National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25</i>
CS <i>Contrast Sensitivity</i>	NF <i>Non-Filtered</i>
dB <i>Décibels</i>	OG / OD <i>Oreille Gauche / Oreille Droite</i>
DMLA <i>Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge</i>	PCA <i>Principal Component Analysis</i>
DTI <i>Diffusion Tensor Imaging</i>	QoL <i>Quality of Life</i>
EEG <i>Electroenéphalographie</i>	REA <i>Right Ear Advantage</i>
EMP <i>Eye Movement Perimetry</i>	RNFL <i>Fibres Nerveuses Rétiniennes pré-papillaires</i>
ERP <i>Evoked Related Potential</i>	RT <i>Reaction Time</i>
FtC <i>Fine-to-Coarse</i>	Systeme M <i>Systeme Magnocellulaire</i>
GPAO <i>Glaucome Primitif à Angle Ouvert</i>	Systeme P <i>Systeme Parvocellulaire</i>
HFA <i>Humphrey Field Analyser</i>	UFOV <i>Useful Field Of View</i>
HSF <i>High Spatial Frequencies</i>	μV <i>Microvolts</i>
IG <i>Interface Graphique</i>	V1 <i>Cortex visuel primaire</i>
I.T. <i>Information Technology</i>	
IRMf <i>Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle</i>	

Table des matières

Table des matières	12
1 Vieillessement normal du système visuel	15
1.1 Réception de l'information	15
1.2 Perceptions visuelles bas-niveau	18
1.3 Répercussion des atteintes bas-niveau sur les performances haut-niveau . .	19
1.3.1 Changements au sein des systèmes <i>Magnocellulaire</i> et <i>Parvocellulaire</i>	19
1.3.2 Modifications du mécanisme <i>Coarse-to-Fine</i>	20
1.3.3 Répercussions cognitives	21
1.4 Altération des processus visuo-cognitifs	22
1.4.1 L'impact du vieillissement sur le système attentionnel	23
1.4.2 Attention visuelle	24
2 Contexte clinique et physiologique du Glaucome	27
2.1 Le Glaucome Primitif à Angle Ouvert	27
2.1.1 Déficit progressif de la vision périphérique à la vision centrale	27
2.1.2 Complexité subjective de la pathologie	29
2.2 Atteintes physiologiques du GPAO	31
2.3 Des atteintes fonctionnelles bas-niveau aux répercussions magnocellulaires .	33
2.3.1 Luminance, Sensibilité au contraste et Fréquences Spatiales	33
2.3.2 Modifications de la perception des informations <i>Coarse</i>	33
2.4 Altérations oculomotrices des patients GPAO	37
3 Impact de la perte visuelle périphérique sur la cognition	43
3.1 Reconnaissance visuelle centrale dans le GPAO	43
3.1.1 Contexte sémantique périphérique et prédiction centrale	43
3.1.2 Reconnaissance des visages	44
3.1.3 Augmentation de la sensibilité au Crowding	46
3.2 Atteintes centrales du GPAO	50
3.2.1 Changements physiologiques post-chiasmatisques	50
3.2.2 Approches Neuropsychologiques de la population glaucomateuse . .	52
3.2.3 Attention visuelle	55

4	Réhabilitation	59
4.1	Qualité de vie des patients glaucomateux	59
4.1.1	Évaluation subjective des fonctions visuelles par les patients	60
4.1.2	Facteurs prédictifs de la dégradation de la qualité de vie des patients	62
4.2	Assistances technologiques	64
4.2.1	Nouveaux outils de mesures	64
4.2.2	Aides technologiques adaptées pour les patients	67
4.2.3	Les pathologies visuelles complexes à l'ère du numérique	67
5	Cadre expérimental I - Approches électrophysiologique et comportementale des répercussions centrales du glaucome	69
5.1	EXPÉRIENCE 1 : Étude neurophysiologique de la catégorisation sémantique d'objets visuels	69
5.1.1	Introduction et Hypothèses	69
5.1.2	Méthodes	72
5.1.3	Résultats	79
5.1.4	Discussion	84
5.1.5	Conclusion	90
5.1.6	Mini-Poster	91
5.2	EXPÉRIENCE 2 : Étude multimodale du système attentionnel chez les patients glaucomateux	92
5.2.1	Introduction et Hypothèses	92
5.2.2	Méthodes	96
5.2.3	Résultats	103
5.2.4	Discussion	110
5.2.5	Conclusion	113
5.2.6	Mini-Poster	115
6	Cadre expérimental II - Approche écologique et appliquée	117
6.1	Problématique	117
6.1.1	Amplification des propriétés visuelles centrales	117
6.1.2	Les mouvements oculaires comme mesures discrètes et indices sensibles aux changements dus au glaucome	118
6.2	EXPÉRIENCE 3 - Impact du glaucome sur l'utilisation des outils numériques	119
6.2.1	Introduction et hypothèses	119
6.2.2	Méthodes	120
6.2.3	Résultats	127
6.2.4	Discussion	131
6.2.5	Conclusion	134
6.2.6	Mini-Poster	136

6.3	EXPÉRIENCE 4 - Étude des compensations comportementales des patients glaucomateux sur une tâche écologique de recherche d'icône sur ordinateur .	137
6.3.1	Introduction et hypothèses	137
6.3.2	Méthodes	140
6.3.3	Résultats	146
6.3.4	Discussion	150
6.3.5	Conclusion	155
6.3.6	Mini-Poster	156
7	Discussion Générale	157
7.1	Synthèse des résultats	157
7.2	Mécanismes de compensation dans le glaucome	162
7.2.1	Compensations neurophysiologiques	162
7.2.2	Compensations oculomotrices	163
7.3	Facteurs cliniques prédictifs	166
7.3.1	Vieillesse saine du système visuel	166
7.3.2	Champ visuel monoculaire, <i>HFA</i>	168
7.3.3	Champ visuel central binoculaire, <i>EyeCatcher</i>	169
7.3.4	Sensibilité au contraste	170
7.4	Apport de l'approche écologique	171
7.4.1	Développement d'outils numériques adaptés au déficit visuel : <i>Pre- miers pas</i>	172
7.4.2	Résultats complémentaires aux expériences théoriques	173
7.5	Perspectives de recherche et implications cliniques	173
A	Annexe A - Dynamics of low pass filtered object categories : an ap- proach in classifier on ERP recordings	177
B	Annexe B - Flow Chart, Expérience 2	209
C	Annexe C - Garric et al. 2021	211
D	Annexe D - I.T. Questionnaire	213
	Bibliographie	217

Chapitre 1

Vieillessement normal du système visuel

Le glaucome, au centre de cette thèse, touche principalement la population âgée de plus de 60 ans. L'âge représente en effet un facteur de risque dominant de la pathologie (SELLEM et RENARD 2014). La complexité des travaux auprès de la population glaucomateuse est de fait de scinder les altérations causées par le vieillissement sain et celles dues au glaucome. Nous avons donc détaillé dans un premier temps, les changements physiologiques et fonctionnels de la rétine au cortex visuel chez les sujets âgés sains ; puis dans un deuxième temps, nous avons défini le contexte physiologique et clinique du glaucome.

Le processus de vieillissement s'applique à toutes les cellules de notre corps, et l'ensemble du système visuel n'y échappe pas. Après s'être développée et transformée au cours des années d'apprentissage, notre vision connaît un déclin naturel.

1.1 Réception de l'information

Avant tout traitement dit de haut niveau, l'organe sensoriel périphérique présente des changements déficitaires chez le sujet sain âgé (OWSLEY 2016). Un schéma récapitulatif des structures physiologiques de l'œil et de la rétine, ainsi que des exemples d'atteintes dues au vieillissement sont présentés **Figure 1.1**. Avant même d'atteindre la rétine, la lumière et les informations visuelles qu'elle contient traversent plusieurs couches de cellules et de liquides : la cornée, la chambre antérieure, la pupille, la chambre postérieure, le cristallin, l'humeur vitrée et enfin la rétine. Certaines de ces étapes du parcours de la lumière sont déjà altérées par le vieillissement sain. Pour en citer quelques unes : d'une part, le cristallin s'opacifie progressivement avec les années et d'autre part, le diamètre pupillaire diminue avec l'âge. Ces transformations diminuent significativement l'entrée lumineuse et la stimulation des photorécepteurs (OWSLEY 2011). Elles entraînent la perte

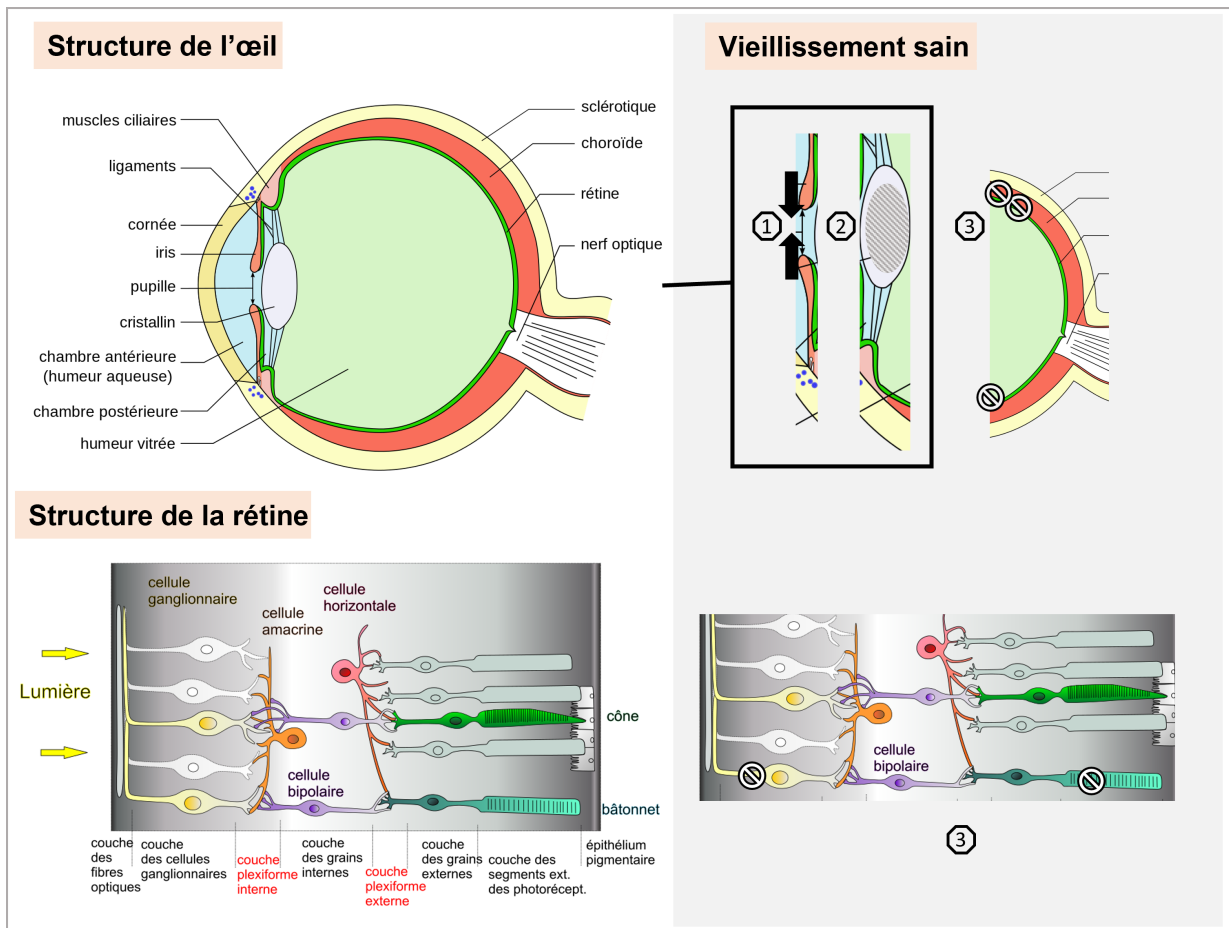


Figure 1.1 – Schéma des structures physiologiques de l’œil et vieillissement sain - Adaptation des illustrations [œil, rétine] (1) Rétrécissement de la pupille, (2) Opacification du cristallin et (3) Ralentissements fonctionnels et dégénérescence des cellules en périphérie de la rétine plus importants qu’en région fovéale.

de 35 à 42% de l’éclaircissement rétinien, entre nos 20 ans et nos 60 ans (RANDALL et al. 1966).

Le premier contact de la lumière sur la rétine se fait au travers des photorécepteurs : les bâtonnets et les cônes. Ils sont à l’origine de l’enregistrement des informations, dites de *bas-niveau*, contenant les différentes propriétés physiques des stimuli : contrastes, fréquences spatiales, orientations et couleurs. La captation de ces propriétés est possible grâce à l’ensemble des couches cellulaires hautement spécialisées, présentes des photorécepteurs jusqu’au nerf optique : les cellules horizontales, les cellules bipolaires, les cellules amacrines et enfin les cellules ganglionnaires constituant le nerf optique.

La composition de la rétine, du fait de la répartition de ses cellules, privilégie la vision centrale. En effet, les populations de cellules sont beaucoup plus denses à proximité de la fovéa, région centrale de la rétine traduisant l’information visuelle de l’ordre de 1° à 2° d’angle visuel du champ de vision. Par ailleurs, les différentes catégories de cellules ganglionnaires rétiniennes (*CGR*), responsables de l’encodage des informations lumineuses en potentiels d’actions, sont elles-même réparties en privilégiant la vision centrale **Figure 1.2**. Parmi les trois types de *CGR* les plus nombreux : les *CGR* naines, responsables du canal parvocellulaire, sont de plus petite taille et concentrées autour de la fovéa ; les *CGR*

parasols, spécifiques au canal magnocellulaire, ont un diamètre de champ récepteur plus large et une répartition plus étendue vers la périphérie de la rétine ; enfin les *CGR* petites bistratifiées codant pour le canal koniocellulaire, ont une distribution plutôt similaire au *CGR* parasols. Ces cellules constituent donc un ensemble complexe de traitements spécifiques, encodés sur une douzaine de canaux différents, appelés nerf optique. Le grand nombre de *CGR* en vision centrale entraîne une redondance de la prise d'information, et de fait une plus grande précision. À l'inverse, la faible population de *CGR* en périphérie de la rétine entraîne une vision périphérique plus vulnérable aux changements liés à la senescence. De fait, la vision périphérique décroît plus rapidement que la vision centrale avec l'âge (BONNEL et al. 2003).

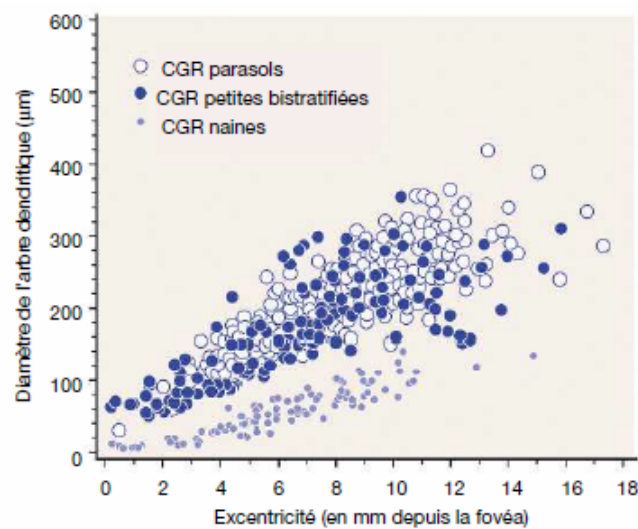


Figure 1.2 – Caractéristiques des différents types de Cellules Ganglionnaires Rétiniennes (CGR) - L'excentricité en mm depuis la fovéa est représentée en abscisses et le diamètre du champ récepteur en ordonnées. La taille de ce diamètre augmente avec l'excentricité rétinienne, quelque soit le type de cellules. (SELLEM et RENARD 2014)

Parallèlement, les bâtonnets, plus nombreux en périphérie de la rétine, connaissent plus de ralentissement fonctionnels que les cônes, spécifique à la région centrale de la rétine (GAO et HOLLYFIELD 1992). Contrairement aux cônes, les bâtonnets et les cellules ganglionnaires associées répondent spécifiquement à de faibles intensités lumineuses, aux mouvements rapides, aux faibles contrastes ou encore aux basses fréquences spatiales. Les personnes âgées, sans troubles visuels complexes, se retrouvent donc naturellement impactées dans la réception de ces signaux. Notamment, l'altération du fonctionnement des bâtonnets, sensibles à de faibles intensités lumineuses, a pour conséquence une vision de nuit plus affectée avec l'âge que la vision de jour.

La vision centrale n'est cependant pas épargnée par le vieillissement (WALSH 1976). Notamment, Silvestre et al. ont testé spécifiquement l'absorption des photons selon un nouveau paradigme mesurant la sensibilité au contraste, en fonction de différents niveaux de bruits. Ils ont démontré que la perte de sensibilité au contraste chez des sujets âgés était majoritairement liée à un déficit d'absorption de photons par les cônes (SILVESTRE et al.

2019).

En prenant compte de ces changements physiologiques des cellules de l'œil, de la fovéa jusqu'à la périphérie de la rétine, nous nous intéresserons aux impacts sur les perceptions bas-niveau pour lesquelles ces cellules sont spécialisées.

1.2 Perceptions visuelles bas-niveau

L'acuité visuelle est la mesure la plus courante en ophtalmologie. Elle traduit notamment le confort du patient pour la lecture, capacité cognitive souvent prise en compte dans les questionnaires de qualité de vie (BROWN et al. 2002). Un déclin naturel de l'acuité visuelle opère avec l'âge et s'accélère à partir de 80 ans chez les patients sans pathologie visuelle associée, (GITTINGS et FOZARD 1986; ORDY et al. 1991). Cependant, pour aller plus loin dans la connaissance de l'impact du vieillissement sain sur le système visuel, d'autres paramètres visuels sont à prendre en compte.

La *sensibilité au contraste* a été démontrée comme une des fonctions visuelles fondamentales pour une expérience perceptive « saine » ou « normale » (NICHOLAS et al. 1996). Le contraste représente l'alternance de luminance de différentes intensités et la sensibilité au contraste le seuil pour lequel cette alternance est perceptible. La composante spatiale du contraste est tout aussi importante car nous ne percevons pas de la même manière des stimuli composés d'un grand nombre d'alternances de bandes sombre et claires par unité de distance (haute fréquence spatiale, détail fin), et des stimuli ayant un nombre réduit d'alternance de luminance par unité de distance (basse fréquence spatiale, forme globale).

L'altération de la sensibilité au contraste représente un des paramètres les plus robustes lorsque l'on compare les fonctions visuelles de populations jeunes et âgés (GREENE et MADEN 1987; YAN et al. 2017). Yan et al. ont développé en 2017 un test de mesure de la fonction de sensibilité au contraste, en fonction de différentes fréquences spatiales. L'efficacité du test à différencier les capacités visuelles des personnes âgées de celles des participants jeunes est illustrée dans la **Figure 1.3**. Plusieurs études ont démontré que les sujets de plus de 60 ans présentent un déficit de perception des stimuli, comparés à une population jeune, lorsqu'ils sont présentés selon des fréquences spatiales extrêmes : très élevées ou très basses (OWSLEY 2011; ZANLONGHI et al. 1992). Concernant les basses fréquences spatiales, les perturbations dues au vieillissement sain peuvent notamment s'expliquer par une altération du système magnocellulaire, dépendant des cellules ganglionnaires parasols citées plus haut.

Dans le cadre du vieillissement sain, les déclin sensoriels et cognitifs sont connus des chercheurs et des cliniciens. Deux modèles peuvent les lier (GLASS 2007) : (1) le modèle *common-cause hypothesis*, où le déclin sensoriel peut représenter un indice de l'intégrité neuronale des individus ou, (2) le modèle *direct-cause hypothesis*, pour lequel le déclin sensoriel est impliqué dans la dégradation des fonctions cognitives. Nous pouvons alors

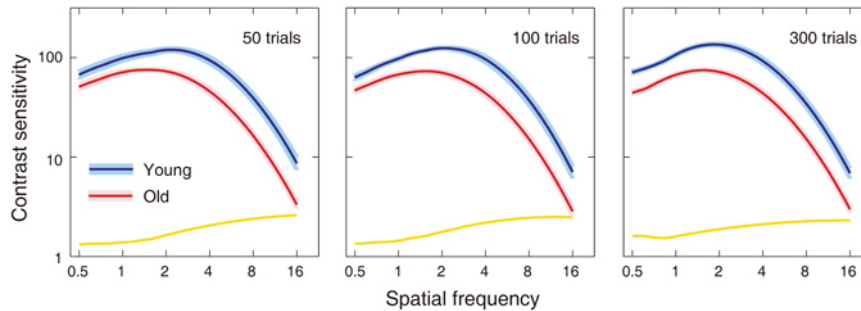


Figure 1.3 – Comparaison de sensibilité au contraste moyenne chez des sujets jeunes et âgés. La courbe de couleur représente : en bleu, les performances du groupe jeune, en rouge les performances des participants âgés et en jaune la différence entre les deux groupes. La sensibilité au contraste est exprimée selon *Contrast Sensitivity Function (CSF, log)*. La fréquence spatiale en cycle par seconde (cpd) (YAN et al. 2017)

nous demander ; quelles sont les répercussions de l’altération de la prise d’information visuelle sur le traitement cortical ? Ou encore, quels sont les degrés d’adaptation et de compensation développés par nos neurones pour répondre à des stimulations altérées ?

1.3 Répercussion des atteintes bas-niveau sur les performances haut-niveau

Le cerveau construit ses interprétations sur la base des informations de bas niveau. Cette construction ne se fait pas sur la base d’un modèle Euclidien, mais sous la forme des calculs semblables à des analyses de Fourier. Le cerveau réalise une lecture en parallèle : des informations spatiales, des orientations et des variations de luminances.

1.3.1 Changements au sein des systèmes *Magnocellulaire* et *Parvocellulaire*

Les deux canaux visuels les plus documentés sont les systèmes magnocellulaire et parvocellulaire (KAPLAN 2004). Le système magnocellulaire (*système M*) est plus rapide du fait de plus larges gaines de myéline des cellules ganglionnaires parasols qui le composent. Il est spécifique aux processus impliquant les faibles contrastes et faibles fréquences spatiales, les orientations et les mouvements des objets visuels : codant majoritairement pour la vision périphérique. Il est intégré à un plus haut niveau au sein de la voie visuelle dorsale. Le système parvocellulaire (*système P*) est plus lent et plus précis. Il est spécifique aux processus impliquant les couleurs et les hautes fréquences spatiales : codant majoritairement pour la vision centrale. Il est intégré à un plus haut niveau au sein de la voie visuelle ventrale.

Au travers d’une expérience intégrée au modèle des *systèmes M et P*, Lenoble et al. ont testé en 2013 l’impact du vieillissement naturel des processus de bas-niveau sur des processus cognitif de plus haut niveau (LENOBLE et al. 2013). Les auteurs ont répliqué un

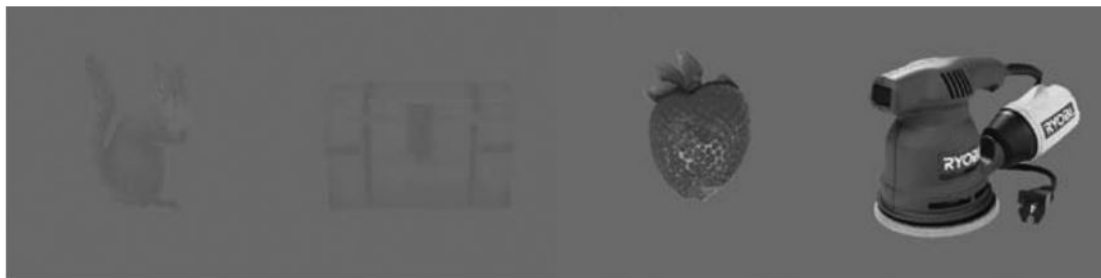


Figure 1.4 – Exemples de stimuli pour différentes catégories sémantiques et différents niveaux de contraste. Les stimuli de gauche sont à 8% de contraste (low-contrast condition, biais vers le système M) et les stimuli de droite à 30% (medium-contrast condition, biais vers le système P). (LENOBLE et al. 2013)

paradigme permettant de biaiser le traitement visuel vers un système donné en fonction des propriétés de contraste et de l'excentricité de présentation des stimuli par rapport au centre de l'écran (central / périphérique) **Figure 1.4**. La condition *low-contrast* (8% de contraste) est programmée pour biaiser le traitement par le système M et la condition *medium-contrast* (30%) par le système P. Les performances des personnes âgées sont inférieures à celle du groupe jeune dans les conditions d'excentricité périphérique et de low-contrast. Les performances similaires des jeunes entre les stimuli dit *système M* et les stimuli dit *système P* soulignent le fait que les personnes âgées présentent un déficit spécifique au *système M*. Par conséquent, à un niveau périphérique/optique, les récepteurs codant pour la périphérie sont plus dégradés que ceux codant pour la vision centrale. Au niveau cortical, les capacités des personnes âgées à catégoriser des objets aux propriétés périphériques sont altérées, mais préservées pour les stimuli aux propriétés centrales.

Les *systèmes M et P* jouent des rôles spécifiques dans la reconnaissance visuelle, avec des décours temporels distincts. De nombreuses études de psychophysique, de neurophysiologie chez les primates ou encore de neuro-imagerie chez l'Homme convergent vers un modèle pouvant expliquer ces différentes temporalités : le modèle *coarse-to-fine* (BULLIER 2001 ; DEYOE et VAN ESSEN 1988 ; PARKER et al. 1996 ; PETRAS et al. 2019 ; PEYRIN et al. 2010). Il correspond à l'hypothèse selon laquelle notre cerveau traite de prime abord les basses fréquences spatiales (*Low Spatial Frequencies, LSF*), plus rapides, véhiculées par le *système M*, et responsables de l'information globale (*coarse*) d'un objet visuel ; puis dans un second temps, les hautes fréquences spatiales (*High Spatial Frequencies, HSF*), relayées par le *système P* et à l'origine du traitement des détails fins de l'objet visuel.

1.3.2 Modifications du mécanisme *Coarse-to-Fine*

L'équipe de Peyrin et al. ont testé l'impact du vieillissement sain sur ce modèle *coarse-to-fine* (MUSEL et al. 2012). Les participants des différents groupes (*jeunes vs. âgés*) ont réalisé une tâche de catégorisation sur des scènes visuelles d'intérieur ou d'extérieur, présentées selon des séquences *coarse-to-fine (CtF)* ou *fine-to-coarse (FtC)*, **Figure 1.5a**. Les

résultats ont validé dans un premier temps le fonctionnement *coarse-to-fine* pour les deux groupes : avec des temps de réaction significativement inférieurs pour les présentations en séquence *CtF*. La modulation de ce modèle par le vieillissement sain apparaît avec les catégories sémantiques des scènes visuelles : les temps de réaction des participants âgés ne diffèrent pas entre les présentations en séquences *CtF* et *FtC* pour les scènes visuelles d'intérieur, **Figure 1.5b**. Les auteurs ont interprété ces résultats comme un changement de stratégie nécessaire en intérieur chez les personnes âgées, plus focalisé sur les détails, pour mieux appréhender ces environnements. Par ailleurs, des travaux plus récents, impliquant de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (*IRMf*), ont également démontré des activations occipito-temporales anormales chez les personnes âgées comparées aux témoins jeunes en réponse aux variations des fréquences spatiales sur une tâche similaire de catégorisation de scènes visuelles (RAMANOËL et al. 2015).

L'impact de la dégradation des composantes périphériques, bas-niveau, du système M semble être modulé selon les situations et les environnements. Ces modulations, dépendantes notamment de la sémantique des objets visuels, peuvent correspondre à des compensations centrales au travers de réorganisations fonctionnelles du cortex visuel.

1.3.3 Répercussions cognitives

Comme vu précédemment, la dégradation majoritaire des cellules ganglionnaires parasols et du système magnocellulaire ont des impacts sur les processus cognitifs tels que la reconnaissance visuelle d'objets ou de scènes complexes. Ces changements dus au vieillissement peuvent être observés en modulant notamment le niveau de contraste des stimuli, ainsi que les fréquences spatiales (composante corrélée au niveau de contraste d'un objet visuel).

La sensibilité au contraste semble donc un facteur prédictif pertinent des capacités de reconnaissance visuelle des personnes âgées. Cette mesure représente, par ailleurs, un indice robuste corrélé aux scores obtenus sur des tests neuropsychologiques (SKEEL et al. 2006). En effet, sur 51 personnes de moyenne d'âge 79.6 ans, Skeel et al. ont démontré que la sensibilité au contraste était significativement liée aux scores neuropsychologiques contrairement à l'acuité visuelle. Ces résultats sont corroborés par une étude d'une large cohorte de participants de 20 à 92 ans, sur la comparaison de performances visuo-spatiales et de mémoire verbales (GLASS 2007). Les résultats ont mis en évidence que plus la tâche implique de grandes ressources sensorielles, plus la sensibilité au contraste est corrélée aux performances des participants. Selon Glass, ces résultats vont dans le sens de la *direct-cause hypothesis* puisque la sensibilité au contraste est aussi la variable permettant d'expliquer la variance entre le groupe jeune (< 59 ans) et le groupe âgé sur ces tâches cognitives.

Le déficit sensoriel semble donc impacter directement le vieillissement cognitif.

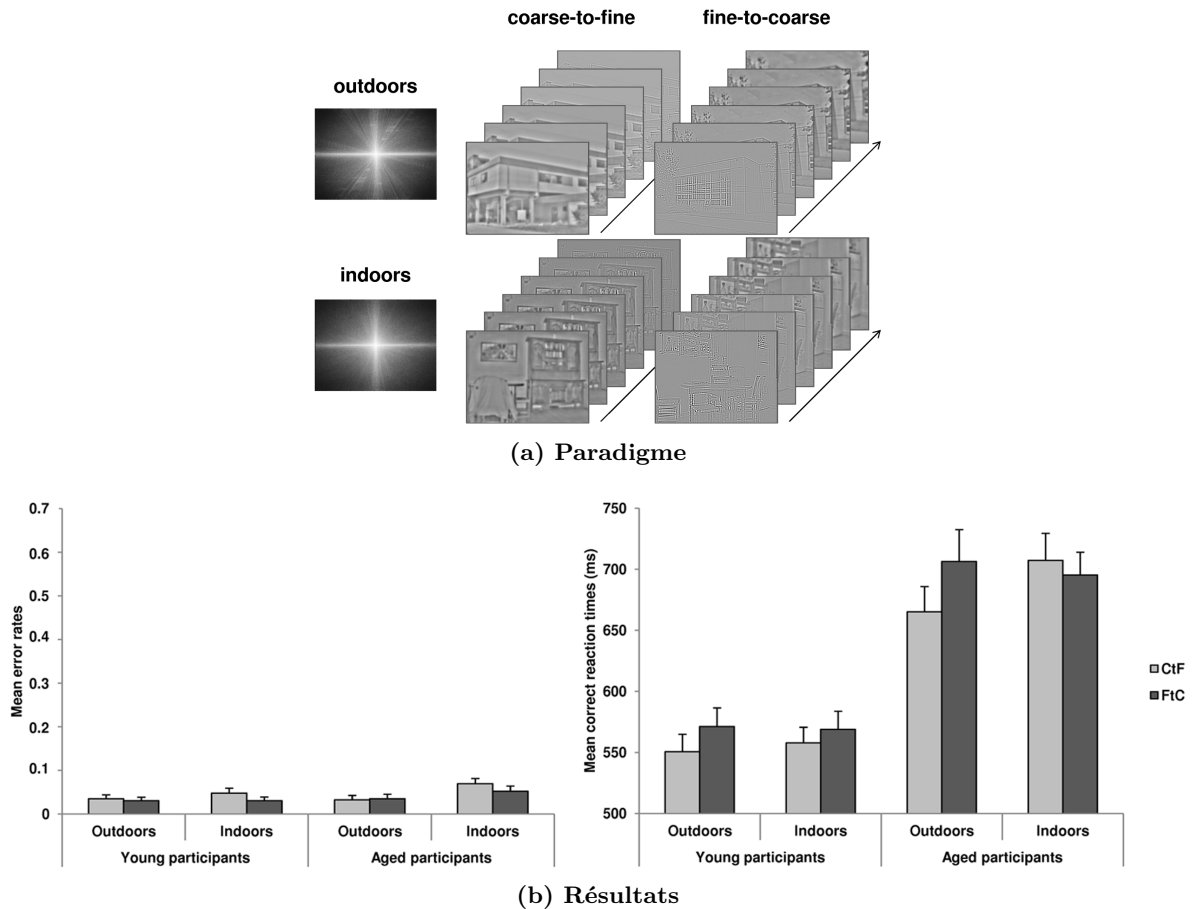


Figure 1.5 – Altération du traitement *coarse-to-fine* avec l'âge, extrait de (MUSEL et al. 2012). Le paradigme (a) oppose des présentations en séquences *coarse-to-fine* et *fine-to-coarse* de scènes d'intérieur ou d'extérieur. Les résultats (b) montrent que les jeunes catégorisent plus rapidement les scènes *coarse-to-fine* en général, alors que les sujets âgés présentent un effet de la catégorie sémantique sur le traitement : l'efficacité du traitement *coarse-to-fine* n'est plus visible pour les scènes visuelles d'intérieur.

1.4 Altération des processus visuo-cognitifs

Comme vu précédemment, le vieillissement des systèmes périphériques (ex, altération du fonctionnement des bâtonnets et de la sensibilité au contraste) entraîne des dysfonctionnements centraux (ex, la reconnaissance visuelle, ou encore la mémoire verbale qui ne semble à priori pas directement liée). Parallèlement, le vieillissement des systèmes centraux (ex, dégénérescence des cellules neuronales, de la matière blanche et plus généralement l'altération des activations des réseaux neuronaux) influe sur les performances cognitives des personnes âgées (STERN et al. 2014). Roberts et Allen proposent un modèle pour comprendre comment les effets du vieillissement bas-niveau et haut-niveau s'impactent l'un l'autre (*common cause hypothesis*), en intégrant la composante auditive de la perception, **Figure 1.6**, (ROBERTS et ALLEN 2016). L'inclusion des capacités auditives au modèle permet de rendre compte d'un autre organe sensoriel touché par le vieillissement sain et former des hypothèses plus globales sur le fonctionnement du système nerveux central. Notamment,

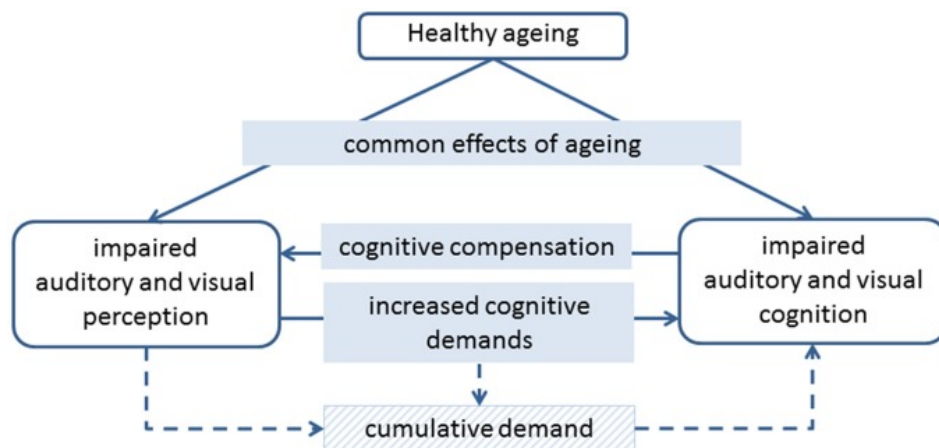


Figure 1.6 – Diagramme des dynamiques possibles entre le vieillissement perceptif et cognitif (ROBERTS et ALLEN 2016). Le vieillissement des cellules entraîne à la fois une altération de la perception et une dégradation de la cognition. Cependant, l’altération de la perception demande plus de ressources cognitives (*information degradation*) ; et les compensations des pertes cognitives peuvent altérer la perception (*cognitive load on perception*).

l’hypothèse du ralentissement global du traitement de l’information (SALTHOUSE 1996) selon laquelle l’ensemble des processus physiologiques sont ralentis avec l’âge et explique les déficits cognitifs dus au vieillissement. Si l’ensemble des processus sont ralentis, alors on s’attend à ce que chaque input sensoriel présente des altérations.

Parmi les fonctions cognitives de haut-niveau, le système attentionnel régit un grand nombre de nos actions. Nous nous intéresserons dans le cadre de nos travaux à l’altération de ce système chez les personnes âgées et les patients atteints de glaucome.

1.4.1 L’impact du vieillissement sur le système attentionnel

Posner et Petersen ont défini trois composantes de l’attention (PETERSEN et POSNER 2012 ; POSNER et PETERSEN 1990) : **(1)** la vigilance, qui relate de l’état d’alerte d’un individu (ex, l’attention soutenue) ; **(2)** la sélection, qui décrit les processus impliqués dans l’orientation du traitement d’une information sélectionnée dans l’environnement ; et **(3)** le contrôle, définissant le maintien et la coordination des processus pour traiter l’information (ex, l’attention divisée). À ces modèles s’ajoutent les contrôles ascendants (*bottom-up*) et descendants (*top-down*) de l’attention (THEEUWES 1992, 2010). Les contrôles *bottom-up* représentent les niveaux de filtrages réalisés lors de la prise d’information, alors que les contrôles *top-down* correspondent aux systèmes de vérification et d’inhibition exécutés après le traitement de l’information. Cet axe de recherche sur l’attention peut être mis en parallèle avec la problématique *common cause hypothesis* et *direct cause hypothesis* citée plus haut : avec l’impact des atteintes centrales sur le système *top-down* et l’impact des atteintes périphériques sur le système *bottom-up*.

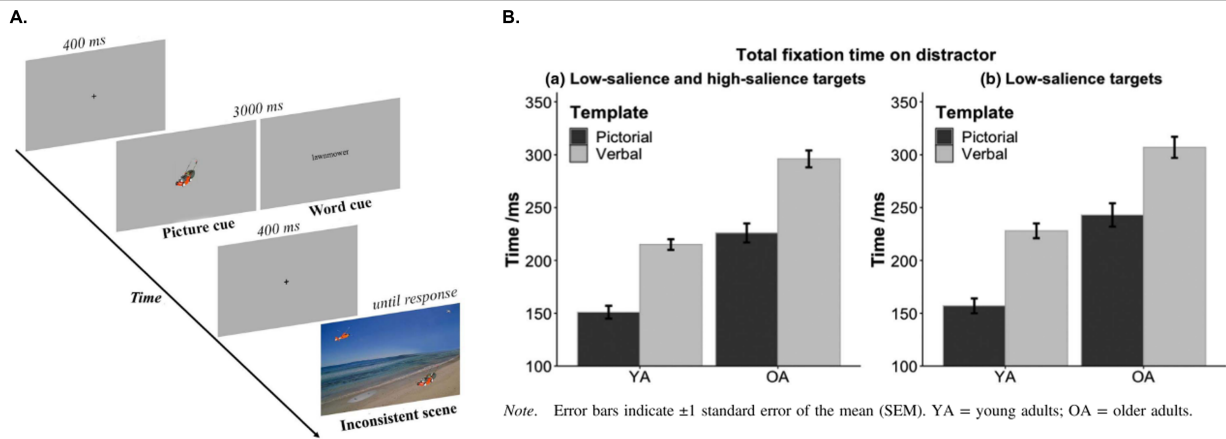


Figure 1.7 – Modification des implications *bottom-up* et *top-down* chez les sujets âgés, extrait de (RAMZAOUI et al. 2021). **Le paradigme expérimental (a)** comparait les capacités attentionnelles des patients selon des modifications *bottom-up* (saillance des distracteurs, de la cible) ou des modifications *top-down* (indice verbal ou pictural de la cible). **Les durées de fixation sur les distracteurs (b)** sont présentées pour les deux groupes (YA, jeunes ; OA, âgés) selon les différentes conditions : sur l'ensemble des essais (*gauche*) et pour les essais avec une cible *low-salience* (*droite*) ; et selon l'indice-cible pictural (*noir*) ou verbal (*gris*). Le manque de désengagement des sujets âgés envers les distracteurs est illustré par des temps plus longs de fixation comparés aux sujets jeunes. Cette différence de temps de fixation est plus particulièrement présente dans les essais pour lesquels la cible est affichée avec une faible saillance.

1.4.2 Attention visuelle

Deux théories ont décrit des changements impliqués dans le vieillissement sain (voir la revue, (GROTH et ALLEN 2000)) : (1) le manque de ressources énergétiques pour maintenir un contrôle de l'attention, et (2) le manque d'inhibition qui implique chez les personnes âgées un défaut de filtrage et l'intrusion de distracteurs dans le traitement de l'information. Afin d'étudier l'attention auprès de la population âgée, de nombreuses études ont utilisé des tâches de recherche visuelle. Les déficits dus au vieillissement proviennent majoritairement du manque d'inhibition et de désengagement envers des informations interférant avec les cibles d'intérêt, ainsi qu'un ralentissement global du traitement de l'information comparés à des témoins jeunes (SIÉROFF et PIQUARD 2004). Madden défend que les personnes âgées maintiennent de bonnes performances attentionnelles sur des tâches de recherche visuelle mais qu'une forte augmentation des distracteurs ou du nombre de cibles à trouver détériorent leurs performances plus nettement que chez les sujets jeunes (MADDEN 1990). Dans une revue plus récente sur l'attention visuelle et le vieillissement, il souligne le maintien chez les personnes âgées de l'attention *top-down* (basée sur les attentes et prédictions), comparé au déclin de l'attention *bottom-up*, altérée par le vieillissement des fonctions sensorielles (MADDEN 2007). Ces interprétations n'ont encore à ce jour jamais été testées auprès de sujet souffrant de pathologie visuelle pouvant hypothétiquement exacerber cette atteinte *bottom-up*.

Le manque de désengagement et les changements de stratégies *top-down/bottom-up* ont notamment été démontrés par Ramzaoui et al. lors d'une expérience de recherche visuelle

monitorée en Eye-Tracking (RAMZAOUI et al. 2021). Les performances des groupes de participants jeunes et âgés ont été comparées en condition *top-down* (présentation de la cible avant l'essai sous forme : imagée ou verbale) ou *bottom-up* (apparition de la cible et des distracteurs de faible ou forte saillances comparées aux scènes visuelles). Leurs résultats ont montré une facilitation *bottom-up* significativement plus importante chez les sujets âgés : l'amélioration des performances de détection grâce à l'augmentation de la saillance des cibles est significativement supérieure à celle des sujets jeunes. La facilitation *top-down* globale était la même dans les deux groupes. Cependant, chez les jeunes participants, la présentation de cible en image réduit significativement le temps de fixation sur les distracteurs alors que cette facilitation n'est pas retrouvée chez les sujets âgés. La facilitation *top-down* ne suffit pas chez les sujets âgés pour désengager leur attention des distracteurs, **Figure 1.7.** Ces résultats vont dans le sens des hypothèses citées précédemment, la valence des informations *bottom-up* est plus importante pour le sujet âgé et peut modifier ces capacités attentionnelles. Cette étude ajoute également la notion d'amélioration des performances chez le sujet âgé. En effet, la connaissance du déséquilibre des systèmes *bottom-up* et *top-down* permet notamment de créer des conditions plus adaptées pour les participants : comme l'augmentation de la saillance des cibles.

Owsley a souligné en 2011 un challenge important de l'étude du vieillissement du système visuel : quelle est la limite entre vieillissement sain et la pathologie ? (OWSLEY 2011) En effet, la frontière semble fine entre : l'opacification naturelle du cristallin et le seuil au niveau duquel cette opacification est pathologique dans le cas d'une cataracte ; ou encore la perte progressive des récepteurs périphériques de la rétine et la définition d'un glaucome. Nous pourrions noter ici que ce continuum, entre les altérations du vieillissement sain et la pathologie elle-même, est important à prendre en compte dans nos recherches et dans nos critères de recrutement. Cela se contrôle notamment en ne laissant pas uniquement l'étiquette de recrutement de sujets « cliniquement normaux » pouvant varier subjectivement d'un ophtalmologue à un autre, mais des mesures objectives spécifiques à nos paradigmes comme la mesure de la sensibilité au contraste dans la population contrôle âgée de nos études. Il est également rare de trouver dans la littérature d'investigation sur le glaucome, deux groupes contrôles : une population appariée en âge et une population jeune. Nous tenterons dans la majorité de nos études d'affiner nos analyses de l'impact spécifique du glaucome sur la cognition grâce à ce groupe contrôle.

Chapitre 2

Contexte clinique et physiologique du Glaucome

2.1 Le Glaucome Primitif à Angle Ouvert

Le terme glaucome regroupe un ensemble de neuropathies optiques chroniques, se manifestant par l'amincissement de la couche des fibres nerveuses rétiniennes pré-papillaires (*RNFL*), dû à la perte progressive des cellules ganglionnaires rétiniennes (*CGR*). Le glaucome primitif à angle ouvert (*GPAO*) représente la forme prédominante de glaucome et par conséquent, la forme d'intérêt de cette thèse.

Le GPAO est une pathologie complexe car elle est considérée comme l'aboutissement de plusieurs facteurs de risques (SELLEM et RENARD 2014). Parmi les mécanismes physiopathologiques les plus connus, l'élévation de la pression intra-oculaire constitue à ce jour le seul paramètre pharmacologiquement, physiquement et/ou chirurgicalement modulable afin de limiter l'avancée de la pathologie. La neurodégénérescence glaucomateuse résulterait donc majoritairement du stress dû à la pression exercée sur le nerf optique, entraînant elle-même plusieurs mécanismes impactant les CGR (synthèse de médiateurs neurotoxiques inflammatoires, remaniement précoce de l'architecture dendritique, etc).

2.1.1 Déficit progressif de la vision périphérique à la vision centrale

La dégénérescence du nerf optique est mesurée en clinique par l'ampleur de l'excavation en rétinographie, **Figure 2.1a**. Elle entraîne un défaut de la prise d'information de l'environnement sur des zones spécifiques du champ visuel, appelées scotomes. Lorsque le patient n'est pas pris en charge, les déficits perceptifs dans le champ visuel du patient, aussi appelés déficits campimétriques, évoluent de la vision périphérique vers la vision centrale, **Figure 2.1b**.

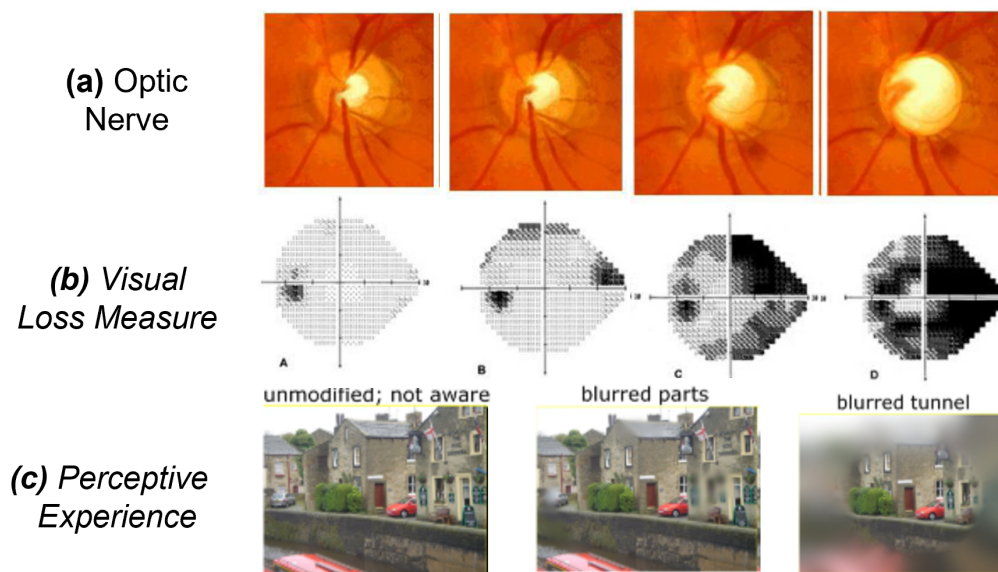


Figure 2.1 – Évolution temporelle neurophysiologique, fonctionnelle et subjective du GPAO. Niveau neurophysiologique (a) rétinographie d'un nerf optique gauche ; et fonctionnel (b), champ visuel mesuré en périmétrie statique automatisée Humphrey du même œil ; Adapté de (SOCIÉTÉ FRANÇAISE DU GLAUCOME 2011). Niveau subjectif (c) , adapté de (CRABB et al. 2013), représentation des ressentis progressifs des patients en fonction du déficit neurophysiologique et fonctionnel

Le *champ visuel (CV)* peut être évalué selon différentes mesures, la plus courante étant la périmétrie statique automatisée Humphrey (*HFA, Humphrey Field Analyser*, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Le plus couramment utilisé en monoculaire, le test de périmétrie correspond à une tâche de détection de différentes intensités lumineuses sur une grille de positions pouvant se concentrer sur 30° , 24° ou 10° d'angle visuel du champ visuel. Le score clinique utilisé pour décrire l'avancée du glaucome est la *Mean Deviation (MD)* en *dB (décibels)* : indice correspondant à la différence entre la sensibilité rétinienne normale pour l'âge et la sensibilité rétinienne du patient. Elle correspond donc à la différence moyenne d'intensité lumineuse détectée sur l'ensemble de la grille testée, comparée à une moyenne de sujets sains contrôles appariés en âge.

Un scotome glaucomeux n'est découvert qu'après une perte importante des CGR (de 30 à 50%), cela entraîne un retard de la détection de la pathologie en périmétrie standard (SELLEM et RENARD 2014). En effet, la vision centrale étant dans un premier temps épargnée et la vision périphérique diminuant progressivement ; les patients ne sont d'abord pas conscients des pertes visuelles, **Figure 2.1c**. Les stades précoces sont donc difficiles à diagnostiquer si les mesures physiologiques de la dégénérescence du nerf optique ne sont pas faites automatiquement après un certain âge par les ophtalmologues.

2.1.2 Complexité subjective de la pathologie

La prise en charge du glaucome se complexifie pour trois raisons associées à la perception subjective des patients : **(1)** l'expérience perceptive des patients est encore aujourd'hui mal comprise et difficile à se représenter mentalement pour un sujet sain, **(2)** une grande majorité des patients présentant un stade précoce et une faible perte du champ visuel en périphérie n'expriment pas de plaintes ni de perceptions de la maladie, et **(3)** pour des stades plus avancés, alors que la vision centrale semble cliniquement intacte (ex, pas de scotome au champ visuel), les patients présentent des altérations visuo-cognitives comparés aux sujets contrôles.

Expérience Perceptive

Le terme de vision tunnel, aussi appelée vision tubulaire, est souvent employé pour décrire les stades les plus avancés de la pathologie : lorsqu'il ne reste qu'une vision centrale résiduelle (sur 10° d'angle visuel du champ de vision). Les illustrations les plus courantes de sensibilisation au sujet du glaucome représentent cette vision tunnel comme une vision périphérique plongée dans le noir, **Figure 2.2, *black tunnel***. Ayant constaté que le retour subjectif des patients en clinique ne correspondait pas à ce masque noir sur le champ visuel, Crabb et. al ont créé en 2013 une banque d'images simulant différentes représentations du déficit visuel sur des scènes du quotidien, voir **Figure 2.2**. Ces images ont ensuite été présentées aux patients glaucomateux afin de savoir quelles représentations étaient les plus caractéristiques de leurs expériences perceptives (CRABB et al. 2013). Aucun patient n'a rapporté voir un tunnel noir. À l'inverse, les conditions de *blur* et *missing part* ont été jugées comme représentatives des symptômes perceptifs des patients. Ces frontières floues entre les zones perçues sainement par les patients glaucomateux et les zones déficitaires renforcent cette complexité de détection de la pathologie par le sujet lui-même.

Stades précoces

La routine de tests ophtalmologiques permettant de diagnostiquer un glaucome (examen clinique du nerf optique, rétinographie, évaluation du champ visuel par périmétrie standard) n'est pas toujours appliquée, disponible, ou abordable pour les personnes âgées concernées. De plus, n'ayant pas de symptômes perceptibles, les glaucomateux précoces ne présentent pas de plaintes pouvant orienter les cliniciens. De nos jours, le taux de glaucome non-diagnostiqué est estimé à 50%. Les études comparant les rapports subjectifs et les mesures objectives corroborent ces observations : les patients présentant des plaintes subjectives correspondent aux patients atteints de glaucome sévère (score au champ visuel très bas, atteinte binoculaire du glaucome, etc) ; alors que les données cliniques et subjectives ne sont pas corrélées chez les patients porteurs d'une atteinte précoce ou modérée (VISWANATHAN et al. 1999). Deux problématiques se dégagent de ces constatations **(1)**

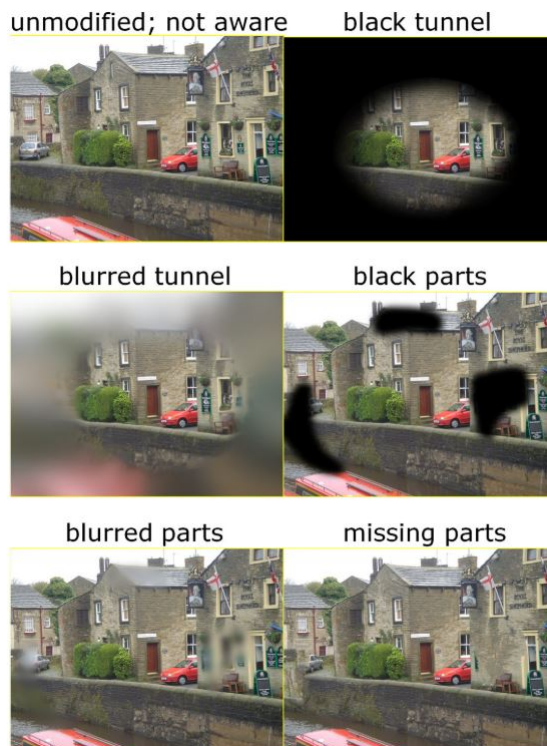


Figure 2.2 – Évaluation des représentations correspondant aux perceptions visuelles des patients glaucomateux, extrait de (CRABB et al. 2013). Images présentées selon un paradigme en choix-forcé, afin de mieux comprendre l’expérience perceptive des patients.

l’importance de trouver des biomarqueurs précoces du glaucome plus accessibles et rapides en clinique ; et **(2)** développer des évaluations subjectives adaptées aux symptômes du glaucome (Cf, *Section 4.1*).

De nouveaux outils sont aujourd’hui mis en place pour faciliter la mesure du champ visuel des patients. Jones et al. ont notamment développé un test sur tablette, appelé *Eye-Catcher*, pour pouvoir monitorer plus précisément l’évolution de la pathologie et permettre une meilleure prise en charge des patients (JONES et al. 2020a, 2019, 2020b). Nous avons développé plus loin l’utilité de ces outils en clinique et en recherche (Cf *Sous-section 4.2.1*).

Stades avancés et vision centrale résiduelle

La vision centrale et la vision périphérique sont complémentaires. Du fait de l’apprentissage nerveux bayésien sur plusieurs dizaines d’années, ces réseaux sont imbriqués et optimisés ensemble afin de construire l’expérience perceptive du patient. L’atteinte d’une de ces composantes a donc de fortes chances d’impacter la qualité de la composante restante. Cependant, l’impact de l’atteinte périphérique sur la vision centrale constitue une problématique différente de celle des cliniciens. Les cliniciens ont comme priorité de comprendre l’origine physiologique du trouble et de mesurer sa vitesse de propagation, afin d’adapter les traitements et de limiter la progression de la pathologie. Un des axes de la

littérature sur le GPAO est donc d'investiguer les fonctions visuelles des patients en vision centrale, considérées comme intactes au bilan ophtalmologique.

Stamper a rédigé en 1984 une revue des travaux menés sur la qualité de la vision centrale des patients GPAO, (STAMPER 1984). Il partait de l'observation suivante : malgré le fait que la perte de l'acuité visuelle est une manifestation tardive du GPAO, certaines plaintes des patients en vision centrale subviennent avant qu'une diminution de l'acuité visuelle ne soit détectée. Certains patients relatent par exemple de sensations de flou ou encore une difficulté à lire (KWON et al. 2017; NGUYEN et al. 2014). Trois variables expliquent, selon Stamper, cette dissociation entre les mesures cliniques et subjectives des patients : **(1)** les mesures histologiques permettant de mesurer la perte de cellules ganglionnaires spécifiques aux fonctions maculaires, **(2)** l'altération de la perception des couleurs chez les patients GPAO subvenant à des stades précoces de la maladie, et **(3)** un déficit de sensibilité spatiale au contraste des patients en vision centrale (5° d'angle visuel) corrélé à l'ampleur de l'atteinte périphérique, mesurée au champ visuel. Il soutenait donc l'hypothèse selon laquelle la fonction visuelle centrale est affectée par le glaucome, et ce, très tôt dans le processus glaucomateux, avec une progression corrélée à l'ampleur de l'atteinte périphérique.

Dans le même sens que les travaux de Stamper, de nouvelles études ont souligné la dissociation entre les zones centrales considérées comme intactes au champ visuel clinique, et l'altération des performances des patients GPAO sur des tâches psychophysiques. Pour exemples, des recherches ont mis en évidence des performances dégradées des patients en vision centrale pour extraire la forme globale des objets visuels en fonction de leurs mouvements (MCKENDRICK et al. 2005), ou en fonction de différents niveaux de contraste (LENOBLE et al. 2016). . L'acuité visuelle ne représente donc pas un paramètre visuel exclusif lorsqu'il est question de monitorer la qualité de la vision centrale, mais reste pourtant aujourd'hui la mesure de référence.

La difficulté à se représenter le déficit visuel, l'anosognosie des patients aux premiers symptômes et le manque de données sur la vision résiduelle des patients constituent trois challenges pour la prise en charge des patients glaucomateux. Afin d'apporter des éléments nouveaux de compréhension de la pathologie, nous avons analysé étape par étape ses mécanismes : des modifications physiologiques, fonctionnelles et cognitives des patients atteints de GPAO.

2.2 Atteintes physiologiques du GPAO

Dégénérescence des cellules ganglionnaires rétiniennes

La perte des *CGR* est significativement supérieure à celle induite par le vieillissement sain, **Figure 2.3a**, et provoque le dysfonctionnement neuronal de la voie visuelle. La désorganisation dendritique affecte les connexions synaptiques au niveau des noyaux du corps

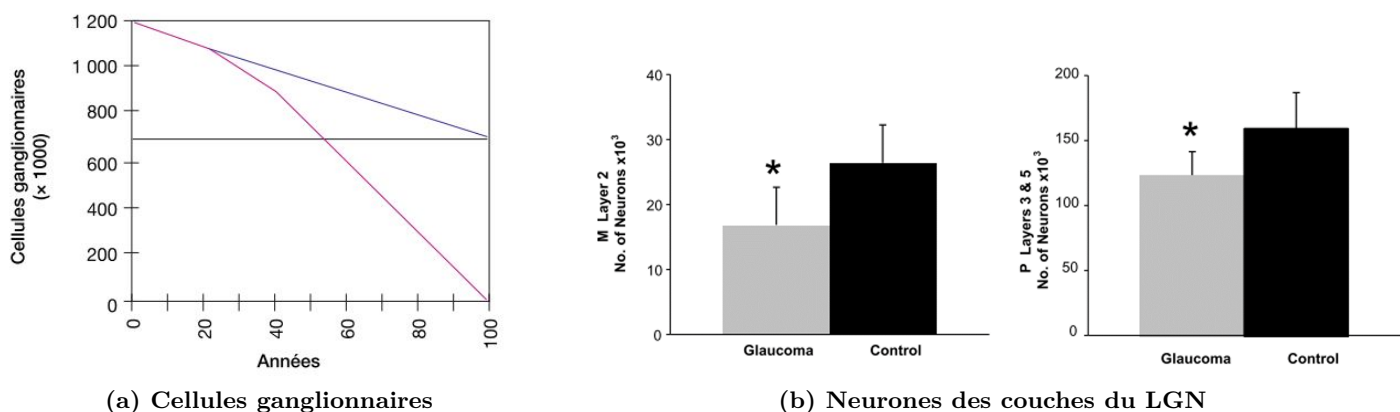


Figure 2.3 – Perte neuronale différentielle du glaucome et du vieillissement sain; des cellules ganglionnaires rétiniennes (a) chez l'Homme, extrait de (SELLEM et RENARD 2014). La ligne bleue représente la perte ces CGR dans le vieillissement sain (perte naturelle d'environ 0,4% / an). La ligne rose représente la perte des CGR dans le glaucome (d'une vitesse entre 1 et 4% par an). La ligne noire représente la limite de la malvoyance; et des neurones des couches du LGN spécifiques aux systèmes magnocellulaire et parvocellulaire (b) chez le primate, extrait de (YÜCEL et al. 2003). Nombre moyen de neurones d'une couche spécifique au système M du LGN (à gauche, M Layer 2) et de couches spécifiques au système P du LGN (à droite, P Layer 3&5) : le groupe glaucome est en gris et le groupe contrôle en noir. (* $p < 0.05$)

géniculé latéral (LGN) et impacte le système nerveux central (SELLEM et RENARD 2014); selon des données étudiées chez le primate (WEBER et al. 2000), mais aussi chez l'Homme avec des modifications du nerf optique intracrânien, du LGN et du cortex visuel primaire (GUPTA et al. 2006; YÜCEL et al. 2003). La revue de Yücel et al. expose les conséquences de ces changements neuroanatomiques pour les voies *magno-*, *parvo-* et *koniocellulaires*, chez le primate (YÜCEL et al. 2003). Les différents travaux cités montrent que les dommages du système nerveux central sont proportionnels aux atteintes du nerf optique, du moins pour les voies géniculocorticales magnocellulaire et parvocellulaire, **Figure 2.3b**.

Nous avons vu dans le **Chapitre 1** que le vieillissement sain affecte plus particulièrement les cellules ganglionnaires parasols, à l'origine de la transmission d'information du système magnocellulaire. Ces changements physiologiques ont pour conséquences : une diminution de la sensibilité au contraste, un traitement déficitaire des *LSF*, entraînant des stratégies différentes dans la prise d'information *coarse-to-fine*, et des répercussions cognitives notamment sur le système attentionnel. La dégénérescence optique liée au glaucome impacte les mêmes cellules rétiniennes, dans des proportions plus importantes et plus rapides et selon des mécanismes différents (dysfonctionnement *vs.* mort cellulaire). L'analyse différentielle du vieillissement normal et de la pathologie des perceptions bas-niveau et haut-niveau permettrons de mesurer si l'aggravation de la perte physiologique représente une aggravation des pertes fonctionnelles (*direct cause hypothesis*) ou si la plasticité cérébrale met en place des stratégies compensatoires face à la pathologie.

2.3 Des atteintes fonctionnelles bas-niveau aux répercussions magnocellulaires

2.3.1 Luminance, Sensibilité au contraste et Fréquences Spatiales

Parmi les plaintes les plus courantes des patients glaucomateux, les difficultés d'adaptation à la lumière et les éblouissements sont très fréquemment évoqués. C'est un des rares symptômes présents au stade précoce diagnostiqué et aux stades plus avancés, traduisant en réalité de la perte de sensibilité au contraste (RENARD et MARILL 2014). McKendrick et al. ont testé auprès des trois populations (jeune, âgée, glaucomateuse) la sensibilité au contraste en basses fréquences spatiales. Leurs résultats ont mis en évidence une perte de sensibilité liée au vieillissement sain, accentuée par le glaucome (MCKENDRICK et al. 2007). Ce déficit est corrélé au stade d'avancement du glaucome (ICHHPUJANI et al. 2020 ; ZANLONGHI 2014). Plus le glaucome est sévère, plus cette sensibilité au contraste chute, notamment en réponse aux basses et moyennes fréquences spatiales, **Figure 2.4**, (ZANLONGHI 2014).

Par ailleurs, les patients glaucomateux présentent un déficit spécifique d'adaptation aux changements de contraste, (BIERINGS et al. 2019 ; LEK et al. 2014). Les résultats de Lek. et al ont mis en évidence des performances similaires chez les sujets jeunes et âgés contrôles, alors que les patients glaucomateux présentaient des capacités d'adaptation aux changements rapides de contrastes significativement inférieures aux deux autres groupes, **Figure 2.5**, (LEK et al. 2014). Par exemple, en réponse à une brusque augmentation de la luminance, un système visuel sain possède les ressources pour adapter la prise d'information, quand un patient connaît un délai d'adaptation plus long et expérimente des éblouissements.

2.3.2 Modifications de la perception des informations *Coarse*

Forme globale des objets visuels

La forme globale d'un objet visuel est véhiculée par le *système M* et les basses fréquences spatiales. En effet, lorsque des objets sont « flashés » (< 50 ms), la catégorisation sémantique n'est possible que par l'extraction globale de l'information faite par les cellules ganglionnaires sensibles aux mouvements rapides. L'accès aux détails, dépendant de la prise d'information HSF de l'objet visuel, n'est pas réalisable au cours de présentations aussi courtes (MACÉ et al. 2005). Quel serait alors l'impact de la dégénérescence des cellules du *système M* sur cette fonction visuelle ?

Lenoble et al. ont évalué cette capacité d'extraction d'informations visuelles globales, chez des patients GPAO, à différents niveaux de contrastes, en vision centrale (LENOBLE et al. 2016). Les stimuli étaient flashés (temps de présentation : 28 ms) selon deux conditions

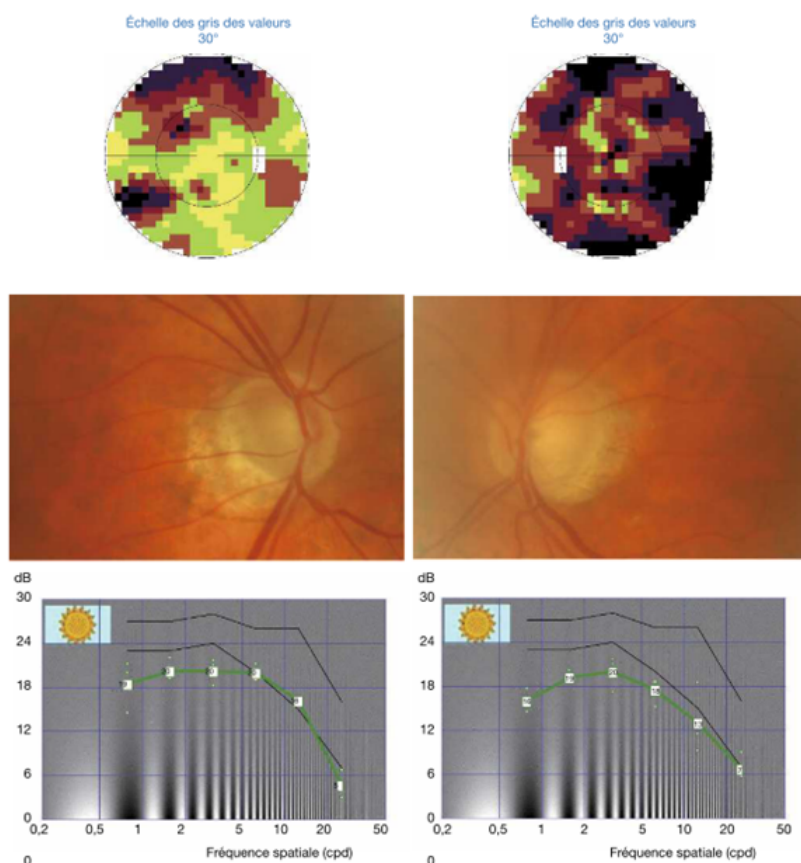


Figure 2.4 – Altération de la sensibilité spatiale au contraste en fonction de la gravité du glaucome, extrait de (ZANLONGHI 2014) : **(Haut)** Champ visuel Octopus ; **(Milieu)** Rétinographie, excavation de la papille ; **(Bas)** Sensibilité spatiale au contraste fovéal, chez les sujets du même âge (courbe noire inférieure et supérieure, correspondant aux écart-types des performances contrôles) et chez le patient (courbe verte) ; pour un stade modéré (**Gauche**) et sévère (**Droite**). Le patient se situe significativement en dessous des performances des sujets âgés spécifiquement pour les basses et moyennes fréquences. Ce déficit est fortement accentué au stade sévère de la pathologie.

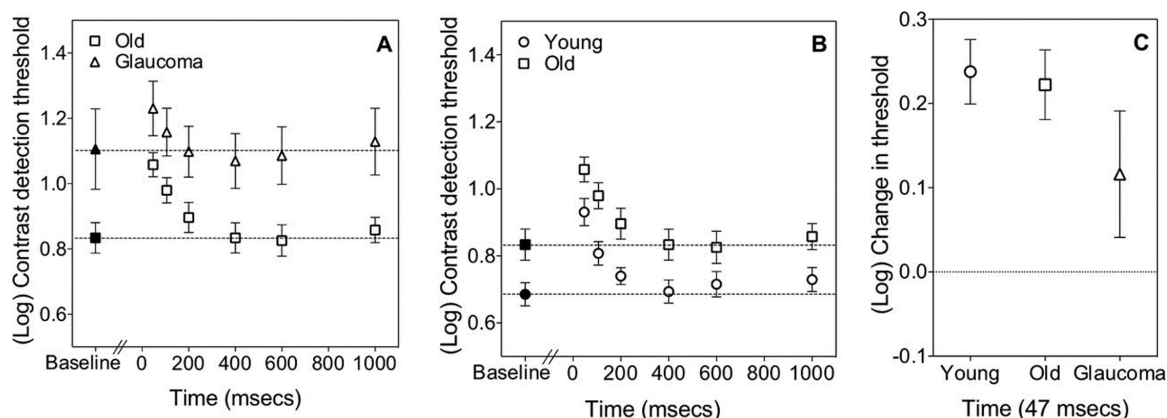


Figure 2.5 – Défaut d'adaptation de changement de contrastes chez les patients glaucomateux, extrait de (LEK et al. 2014). Performances moyennes des détections de changement de contrastes des groupes **(a)** Contrôles âgés et Glaucomes et **(b)** Contrôles âgés et Contrôles jeunes, avant (symboles pleins) et après adaptation (symboles vides). L'ampleur du changement adaptatif du seuil de détection est présentée sur le graphique **(c)** pour les trois groupes.

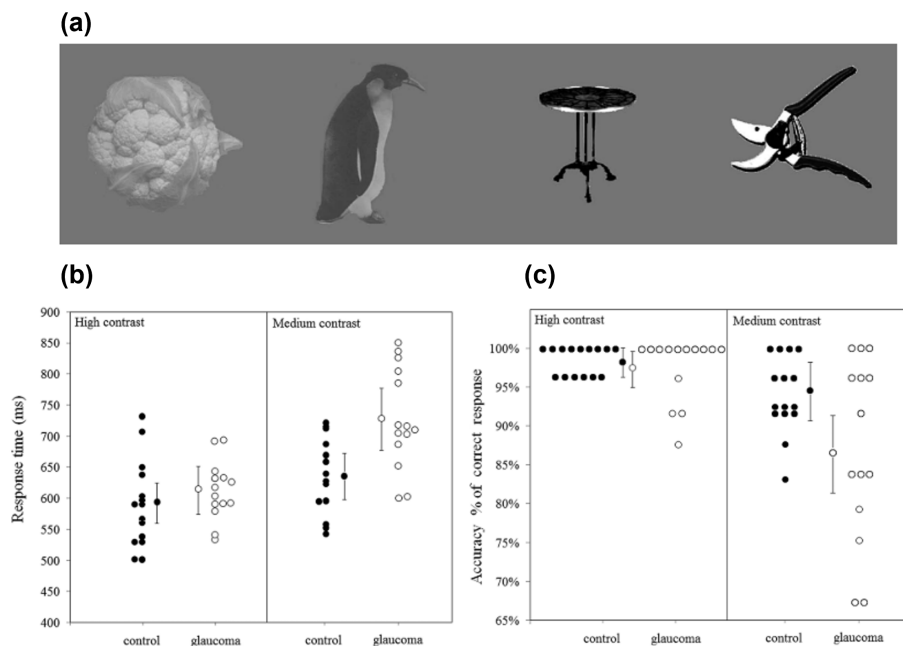


Figure 2.6 – Catégorisation d’objets visuels selon leurs formes globales et leurs niveaux de contrastes chez les patients GPAO et les sujets sains âgés, adapté de (LENOBLE et al. 2016). Stimuli présentés en condition *high contrast* (a, gauche) et *medium Contrast* (a, droite) : flashés durant 28ms pour mesurer les capacités d’extraction de l’information à l’aide de la *forme globale* des objets visuels. Les contrôles (ronds noirs) et les GPAO (ronds blancs) ont des performances comparables en *high contrast*, alors que les GPAO présentent une chute des performances en *Medium contrast* : pour les temps de réaction (b) et la précision, en % de réponses correctes (c).

de contraste : *high* (100%) et *medium* (50%), **Figure 2.6a**. Selon un paradigme de *go/no go*, il était demandé aux participants de détecter le plus rapidement possible une catégorie sémantique (ex, appuyer dès que l’image présentée est un animal parmi des distracteurs). Les résultats ont mis en évidence des capacités d’extraction de la forme globale des objets maintenue chez les patients lorsque le contraste est maximal, alors que leurs performances (en temps de réaction et précision) chutaient en condition *medium*, **Figure 2.6b,c**. Les auteurs ont souligné que ces altérations fonctionnelles étaient observées dans une zone considérée comme intacte aux examens ophtalmologiques. McKendrick et al. ont également démontré une altération des capacités à extraire la forme globale d’objet visuel, ainsi qu’un déficit de perception du mouvement global de plusieurs stimuli, dans les zones intactes du champ visuel des patients glaucomateux (MCKENDRICK et al. 2005).

Comme évoqué dans le chapitre précédent, les processus de perception *coarse-to-fine* semblent impactés par la perte des cellules ganglionnaires, due au vieillissement normal (MUSEL et al. 2012). En effet, les résultats suggèrent la mise en place de stratégies compensatoires chez les personnes âgées, comme le traitement prioritaire des informations *HSF* pour certaines catégories sémantiques de scènes visuelles. Nous faisons l’hypothèse que les patients glaucomateux sont à même de développer des stratégies similaires, voire de généraliser cette stratégie à plusieurs objets visuels. Nous nous attendons en effet à une

priorisation générale du traitement des informations du *système P*, du fait de la détérioration significativement plus importantes du traitement des signaux du *système M* chez les patients. Si l'on retranscrit cette hypothèse à l'échelle des niveaux de contraste : la capacité des sujets glaucomateux à extraire la forme globale des objets en *high contrast*, dans l'étude de (LENOBLE et al. 2016), pourrait s'expliquer par une stratégie compensatoire. Le manque d'informations traitées par le *système P* en condition *medium contrast* serait par conséquent une contrainte pour les patients GPAO pour réaliser correctement la tâche de catégorisation.

Perception des mouvements

L'orientation spatiale des objets visuels est traitée préférentiellement par le système magnocellulaire. Cette fonction visuelle semble être affectée de façon analogue par le vieillissement sain et le GPAO à des stades précoces, (WILLIS et ANDERSON 2000). Certains tests psychophysiques ont cependant révélé des altérations de la perception du mouvement spécifiques chez les patients glaucomateux (voir la revue, (SHABANA et al. 2003)). Les auteurs de la revue soulignent néanmoins que lien entre l'atteinte du système magnocellulaire et le déficit de perception des mouvements n'était pas évident du fait d'une grande majorité de mesures réalisées en vision centrale dans la littérature.

Selon nous, la mise en place de stratégies oculomotrices compensatoire peut être à l'origine de la difficulté à scinder les performances des patients glaucomateux aux sujets contrôles. En effet, la prise d'information visuelle n'est pas statique, mais résulte de nombreux mouvements oculaires complexes capables de balayer les scènes visuelles et de capter les informations pertinentes de notre environnement (HAYHOE et BALLARD 2005). Le traitement de l'information visuelle ne dépend donc pas uniquement des caractéristiques de l'objet visuel mais se fait également sur la base des capacités exploratoires des individus. Du fait de la perte progressive du champ visuel, les patients glaucomateux sont amenés à développer des comportements oculaires compensatoires afin de récupérer le maximum d'informations environnementales par le biais de leur vision résiduelle.

Lamirel et al. présentent l'étude des saccades oculaires comme des mesures de déficits infra-cliniques, permettant de détecter des stade précoce de plusieurs pathologies neuro-dégénératives telles que la paralysie supra-nucléaire progressive, le développement de démence cognitive ou de troubles psychiatriques (LAMIREL et al. 2014). Ils ont notamment démontré une modification significative dans la réalisation des saccades oculaires envers des cibles statiques et mobiles, chez les patients glaucomateux. Leurs résultats suggèrent une altération significativement corrélée au degré de sévérité du glaucome, notamment pour les cibles en mouvement, dépendantes du système magnocellulaire, **Figure 2.7**.

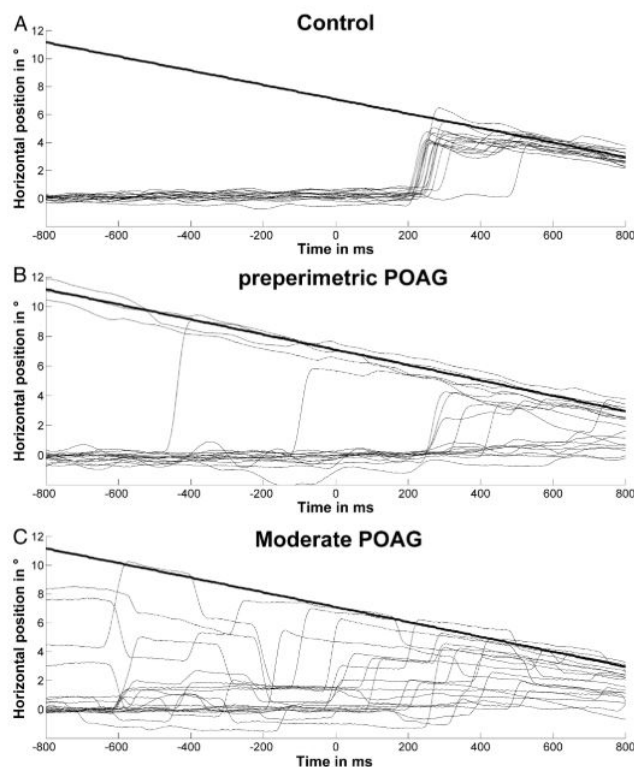


Figure 2.7 – Saccades oculaires de contrôles, de GPAO pré-périmétriques et modérés, envers des cibles en mouvement, extrait de (LAMIREL et al. 2014). Le dérours temporel est représenté en abscisse, et la position horizontale des yeux en ordonnée. La ligne en gras représente la position de la cible au cours de l’essai, et les lignes fines les saccades des participants. Les contrôles ne présentent aucune difficulté à réaliser la tâche, alors que les patients présentant une atteinte pré-périmétrique et modérée effectuent de nombreuses saccades avant la disparition du point de fixation.

2.4 Altérations oculomotrices des patients GPAO

L’analyse des comportements oculomoteurs en Eye-Tracking chez les patients glaucoma-teux se retrouve en recherche comme en clinique. Elle peut permettre **(1)** de développer de nouveaux outils de diagnostique de la pathologie et **(2)** de mieux comprendre les stratégies compensatoires mises en place par les patients dans la vie de tous les jours.

Outil de diagnostique en situation écologique

L’équipe de Crabb vise à valoriser l’utilisation de l’Eye-Tracking comme évaluation clinique, plus accessible pour les patients, permettant de révéler des stades plus précoces de la pathologie que les routines ophtalmologiques actuelles, (ASFAW et al. 2020, 2018). L’enregistrement des mouvements oculaire en *Eye-Tracking* ont notamment permis de mesurer des processus oculomoteurs sur des tâches passives pour les patients (ex, regarder la télévision (CRABB et al. 2014)).

En effet, un test clinique tel que le champ visuel constitue non seulement une tâche inhabituelle pour le patient, mais aussi un contexte stressant pouvant entraîner des biais de réponse des patients dans la détection des cibles (RUBINSTEIN et al. 2021). Les patients

peuvent adopter un comportement **(1) conservateur**, comme ne pas cliquer à de faibles intensités lumineuses dans la peur d’une erreur, et aggraver le score de la *Mean Deviation* comparé au déficit réel ; ou au contraire adopter un comportement **(2) libéral**, c’est-à-dire cliquer par défaut lors des essais ambigus et potentiellement masquer certains déficits du champ visuel. La possibilité d’évaluer les patients en situation écologique, c’est-à-dire en utilisant des paradigmes et stimuli comparables à des actions du quotidien, constitue donc un avantage considérable.

Dans leur revue, Kasneci et al. ont recensé les études monitorées en Eye-Tracking dont le but était de mesurer les modifications des comportements oculaires des patients glaucomateux en situations écologiques ; c’est-à-dire au travers de paradigmes et stimuli comparables à des actions du quotidien (KASNECI et al. 2017). Parmi les différentes tâches du quotidien explorées dans ces études, nous pouvons citer quelques exemples : la lecture (BURTON et al. 2014), regarder la télévision (CRABB et al. 2014), la conduite (CRABB et al. 2010), ou encore cuisiner (DIVE et al. 2016). Le résumé des principaux résultats est présenté dans un tableau, **Figure 2.8**. La vue d’ensemble de ces résultats a permis d’extraire trois caractéristiques des mouvements oculaires lors de paradigmes écologiques : **(1)** le pattern d’exploration était différent pour les glaucomateux que pour les contrôles, **(2)** les patients réussissaient dans la majorité des cas les tâches demandées, avec un délai plus long souvent lié à de plus longues fixations et enfin **(3)** les patients présentaient une augmentation du nombre de saccades envers les zones visuelles déficitaires, en périphérie.

Le pattern d’exploration permettant de scinder les données des patients glaucomateux de celles des contrôles est très souvent retrouvé dans cette littérature. Une étude récente a notamment réussi à spécifier différents patterns oculomoteurs en fonction du type de glaucome (GPAO, glaucome à angle fermé, glaucome à tension intra-oculaire normale, etc), (BALLAE GANESHRAO et al. 2021). Ces résultats soulignent l’importance clinique de la mesure des comportements oculaires en population glaucomateuse.

Tests cognitifs et comportements oculomoteurs

Dans les populations saines, l’Eye-Tracking est un outil robuste pour analyser des comportements cognitifs de haut-niveau. Les saccades oculaires reflètent selon de nombreux paradigmes des processus cognitifs de haut-niveau (HAYHOE et BALLARD 2005).

Glen et al. ont notamment étudié la relation entre les performances cognitives des patients sur une tâche de reconnaissance de visages et les comportements oculomoteurs des participants, (GLEN et al. 2013). Pour les patients atteints en vision centrale, une grande amplitude de saccades oculaires était corrélée avec de meilleures performances de reconnaissance de visage, **Figure 2.9a**. Cette corrélation était plus faible pour les patients sans perte significative en vision centrale et absente dans la population contrôle, **Figures 2.9b,c**. Ces résultats suggèrent que les patients aux stades les plus avancés compensent

TABLE I: Summary of eye-tracking studies referenced in this work with regard to their participants and eye-tracking devices.

Study	Cohort demographics	Eye-tracker (fps)	Main findings
Burton et al. [48]	53 bilateral glaucoma (mean age 66 ± 9); 40 controls (mean age 69 ± 8)	EyeLink 1000 (1000)	Reduction in reading speed for lower contrast text was greater in glaucoma patients than controls.
Smith et al. [49]	14 bilateral glaucoma (median age 69, IQR 64 to 81)	EyeLink 1000 (1000)	Slower performance and more regression when reading with the worse eye, compared to better eye. Differences in performance not related to magnitude of difference in VF mean deviation index between eyes.
Burton et al. [50]	18 advanced bilateral glaucoma (mean age 71 ± 7); 39 controls (mean age 67 ± 8)	EyeLink 1000 (500)	Similar reading speeds between groups. Some glaucoma patients read slower than controls, partly explained by differences in eye movement behavior.
Prado Vega et al. [20]	23 glaucoma (mean age 65 ± 12); 12 controls (mean age 65.7 ± 9.4)	Smart Eye (60)	Glaucoma patients missed more peripherally projected stimuli during driving in a simulator than controls. Glaucoma patients did not use compensatory visual search patterns.
Kübler et al. [21]	6 binocular glaucoma (mean age 62 ± 7); 8 controls (mean age 60.2 ± 10)	Dikablis (25)	Glaucoma patients who passed the driving test in the simulator showed increased number of head and gaze movements toward eccentric regions of the VF in comparison to patients who failed.
Crabb et al. [23]	9 binocular glaucoma (mean age 67.6 ± 9.3); 10 controls (mean age 64.4 ± 11.4)	EyeLink (250)	Patients showed different eye movement characteristics (more saccades) than controls when viewing driving scenes in a hazard perception test.
Kasneji et al. [30]	10 binocular glaucoma (mean age 61 ± 9); 10 controls (mean age 60 ± 9)	Dikablis (25)	Patients who passed the on-road driving test focused longer on the central VF and performed more glances towards the area of their VF defect than patients who failed.
Kübler et al. [51]	10 binocular glaucoma (mean age 61 ± 9); 10 controls (mean age 60 ± 9)	Dikablis (25)	Patients can be identified based on their visual scanpath while driving above chance levels.
Sippel et al. [38]	10 binocular glaucoma (mean age 61 ± 9); 10 controls (mean age 60 ± 9)	Dikablis (25)	Patients who showed good performance during supermarket shopping made more glances towards the VF defect area.
Vargas-Martín and Peli [52]	5 retinitis pigmentosa (mean age 58 ± 16); 3 controls (mean age 67 ± 5)	ISCAN (60)	Retinitis pigmentosa patients exhibited narrower scanning strategy than controls.
Ivanov et al. [53]	25 retinitis pigmentosa (mean age 54 ± 13)	Tobii Glasses (30)	An exploratory saccadic training improved search performance, as well as mobility performance.
Dive et al. [39]	12 bilateral glaucoma (mean age 64 ± 15); 13 controls (mean age 73 ± 9)	iViewX TM (50)	Glaucoma patients took longer to complete the task, with longer fixations and more eye and head movements, than controls.
Smith et al. [24]	20 bilateral glaucoma (mean age 67 ± 10); 20 controls (mean age 67 ± 11)	EyeLink II (500)	Glaucoma patients took longer to find targets in photographs.
Crabb et al. [28]	44 glaucoma (median age 69, IQR 63–77); 32 controls (median age 70, IQR 64–75)	EyeLink 1000 (1000)	Differences in signature scanpath patterns when watching television could separate glaucoma from controls.

Figure 2.8 – Revue des différents résultats d’études en Eye-Tracking sur des tâches du quotidien chez les patients glaucomateux, adapté de (KASNECI et al. 2017). Trois grands axes ressortent des résultats principaux de ces études (**en vert**) un pattern d’exploration différent des contrôles, expliqué par (**en jaune**) des délais plus longs, souvent dus à de longues fixations et par (**en bleu**) une augmentation du nombre de saccades.

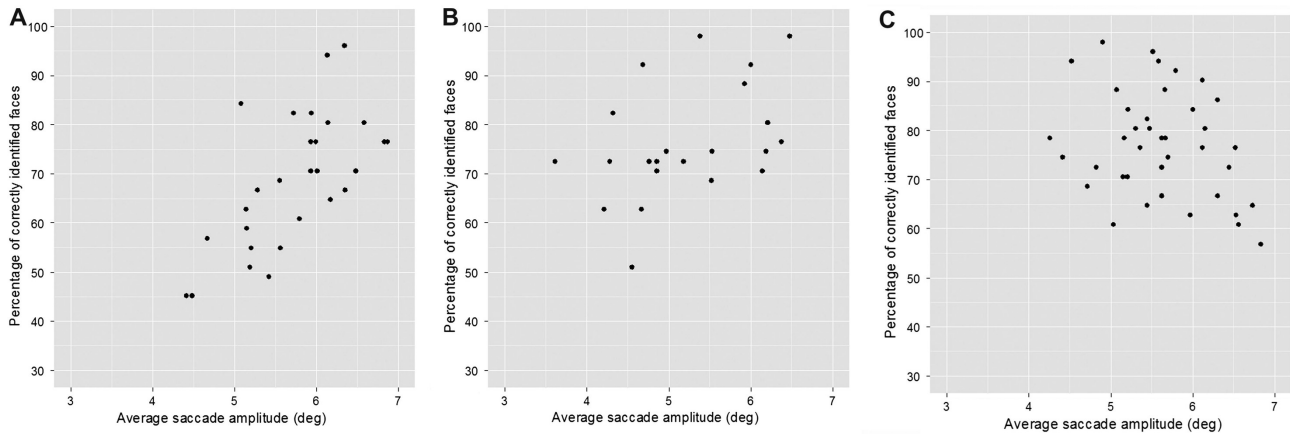


Figure 2.9 – Étude de la relation entre les performances de reconnaissance des visages et des saccades oculaires, extrait de (GLEN et al. 2013) ; (A) chez des patients GPAO présentant une atteinte en vision centrale ($< 10^\circ$ d’angle visuel), (B) avec une épargne en vision centrale et (C) chez des participants contrôles du même âge. Les abscisses représentent l’amplitude moyenne des saccades des participants (en degré d’angle visuel) et les ordonnées représentent le score obtenu à la tâche de reconnaissance des visages (*Cambridge Face Memory Test*). Les patients atteints en vision centrale développant une stratégie oculaire de saccades plus amples montrent de meilleures performances à la tâche de reconnaissance des visages. Cette corrélation est faible chez les patients épargnés du déficit visuel central et absente chez les contrôles.

le déficit visuel par de plus grandes saccades afin de maintenir la prise d’information nécessaire à la reconnaissance des visages.

Les tâches cognitives les plus courantes (comparées aux situations écologiques) testent en majorité la vision centrale. Afin d’étudier la nature des comportements oculaires et cognitifs en vision périphérique, Boucart et al. ont développé un paradigme permettant de présenter des stimuli à plus de 40° d’angle visuel (BOUCART et al. 2020). Les participants ont été testés sur une tâche de *two-alternative forced choice (2AFC)* : deux images étaient présentées à plus de 40° d’angle visuel et il était demandé aux participants d’effectuer le plus rapidement possible une saccade vers l’image contenant un visage. Les performances des patients chutaient dès 40° quand les contrôles restaient au-dessus du niveau de la chance pour des présentations à 80° d’angle visuel. De plus, les latences des saccades des patients étaient plus longues que les contrôles pour les réponses correctes. Contrairement aux expériences en vision centrale et aux stratégies actives des patients GPAO pour explorer qualitativement l’environnement, l’analyse des mouvements oculaires en périphérie souligne un réel déficit oculomoteur. Les saccades envers les zones amputées du champ visuel semblent plus difficiles à réaliser que des saccades au sein d’une zone épargnée.

Les mouvements oculaires des patients permettent la mesure de nombreuses informations utiles à la compréhension du déficit visuel : d’impact bas-niveau de la pathologie, de stratégies compensatoires ou encore de capacités cognitives plus haut-niveau. Cette dernière composante reste aujourd’hui peu explorée dans la littérature.

Les problématiques de cette thèse sont insérées dans les différents modèles présentés précédemment : dans quelles mesures la dégénérescence du nerf optique entraîne des pertes

fonctionnelles plus importantes que dans le vieillissement sain ? Dans quelles proportions ces atteintes bas-niveau sont responsables d'atteintes de plus haut niveau (*direct cause hypothesis*) ? La dégénérescence optique reflète-t-elle des mécanismes pathologiques également en cours au sein du système central (*common cause hypothesis*) ? Le chapitre suivant est composé des avancées actuelles sur ces questions, ainsi que des problématiques auxquelles nous avons tenté de répondre au cours des expériences de cette thèse.

Chapitre 3

Impact de la perte visuelle périphérique sur la cognition

3.1 Reconnaissance visuelle centrale dans le GPAO

Après la réception des informations dites de bas-niveau (contrastes, luminances, orientations, fréquences spatiales), de nombreux mécanismes mènent à la reconnaissance visuelle d'un objet : pouvoir lui attribuer un sens, un concept, ou encore une catégorie sémantique (catégorisation) ; de façon consciente ou non. La perception globale d'un environnement est généralement véhiculée par les informations visuelles disponibles en vision périphérique, traitées par le système magnocellulaire. La perception des détails, utilisée pour reconnaître un objet visuel, est réalisée en vision centrale par l'activation des composantes du système parvocellulaire. Quel est le niveau d'interaction de ces deux systèmes lors de la reconnaissance visuelle d'objets ? Plus précisément, quelle est l'implication de la vision périphérique dans nos actions du quotidien ciblées par la vision centrale ; telles que lire, reconnaître des visages, utiliser un ordinateur ? Enfin, quelles sont les conséquences de la perte partielle du champ visuel périphérique sur ces tâches cognitives réalisées en vision centrale ?

3.1.1 Contexte sémantique périphérique et prédiction centrale

Parmi les rôles attribués à la vision périphérique, de nombreuses études comportementales, en électrophysiologie ou encore en IRM, ont démontré l'implication du contexte visuel périphérique sur la reconnaissance et la recherche d'objets en vision centrale (BIEDERMAN et al. 1982 ; DAVENPORT 2007 ; DE GRAEF et al. 1990 ; GANIS et KUTAS 2003 ; GOH et al. 2004). Les résultats soulignent notamment l'effet facilitateur d'un contexte *congruent* (par exemple, un grille-pain à retrouver dans une cuisine) comparé à un contexte *incongruent* (comme retrouver un grille-pain dans une salle de bain). Roux-Sibilon et al. ont testé l'implication des informations *LSF* sur la prédiction et les performances de catégorisation d'objets réalisées en vision centrale (ROUX-SIBILON et al. 2019). En accord avec les

modèles de prédiction, les résultats ont démontré une intégration des informations LSF facilitatrice pour la tâche de catégorisation d'objets en vision centrale. L'importance de cette prédiction a notamment été démontrée auprès de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (*DMLA*), (BOUCART et al. 2013). La *DMLA* a pour conséquence principale la perte progressive de la vision centrale et la chute d'acuité visuelle. Boucart et al. ont présenté aux patients *DMLA*, ainsi qu'une population contrôle, des stimuli au milieu de contextes congruents et incongruents. Les performances des patients pour catégoriser des objets dans la zone visuelle déficitaire étaient améliorées lorsque les contextes périphériques étaient congruents. Subjectivement, ils ne pouvaient pourtant pas réaliser la tâche explicite de catégoriser les essais congruents ou incongruents. Malgré une perception centrale déficitaire chez les patients *DMLA*, le contexte périphérique facilite et compense partiellement la reconnaissance d'objet en vision centrale, de façon implicite. Aucune expérience à ce jour, à notre connaissance, n'a été encore menée auprès de patients glaucomateux sur des paradigmes modulant les contextes sémantiques périphériques et les prédictions centrales. En revanche, une partie de la littérature s'intéresse spécifiquement aux conséquences de la perte progressive de la composante visuelle périphérique sur des traitements opérés en vision centrale.

3.1.2 Reconnaissance des visages

La reconnaissance des visages constitue une tâche visuelle complexe, composée d'analyses bas-niveau (formes, contrastes) et haut-niveau (mémoire, émotions). Les processus neuro-naux impliqués dans le traitement des visages sont spécifiques et robustes chez l'Homme ; nous sommes plus rapides et précis pour détecter un visage que d'autres objets visuels en vision centrale et périphérique (KANWISHER et al. 1997 ; TOLBA et al. 2006). Cette capacité cognitive représente en effet la base des interactions sociales : pour détecter des personnes dans son environnement, les identifier, mais aussi comprendre leurs états émotionnels et leurs intentions. De nombreuses études utilisent cette tâche comme modèle d'évaluation des fonctions visuelles des patients glaucomateux en vision centrale.

Le *Cambridge Face Memory Test* a pour objectif de présenter des visages inconnus aux participants et mesurer la reconnaissance de ces visages lorsqu'ils sont présentés à nouveau parmi des distracteurs. Glen et al. ont utilisé ce test auprès de patients glaucomateux atteints à différents stades (précoce, modéré, sévère), (GLEN et al. 2012, 2013). Les patients glaucomateux du stade précoce jusqu'au stade modéré ont des performances comparables aux contrôles du même âge ; alors que les patients atteints aux stades les plus avancés de la pathologie présentent des scores significativement inférieurs aux contrôles. Ces deux études de Glen et al. soulignent deux facteurs importants à la reconnaissance des visages chez les patients glaucomateux : les compensations oculaires d'exploration des patients pour avoir des résultats comparables aux contrôles (GLEN et al. 2013) et la sensibilité au contraste, corrélée significativement à la performance des patients pour lesquels le glaucome a progressé en vision centrale (GLEN et al. 2012).

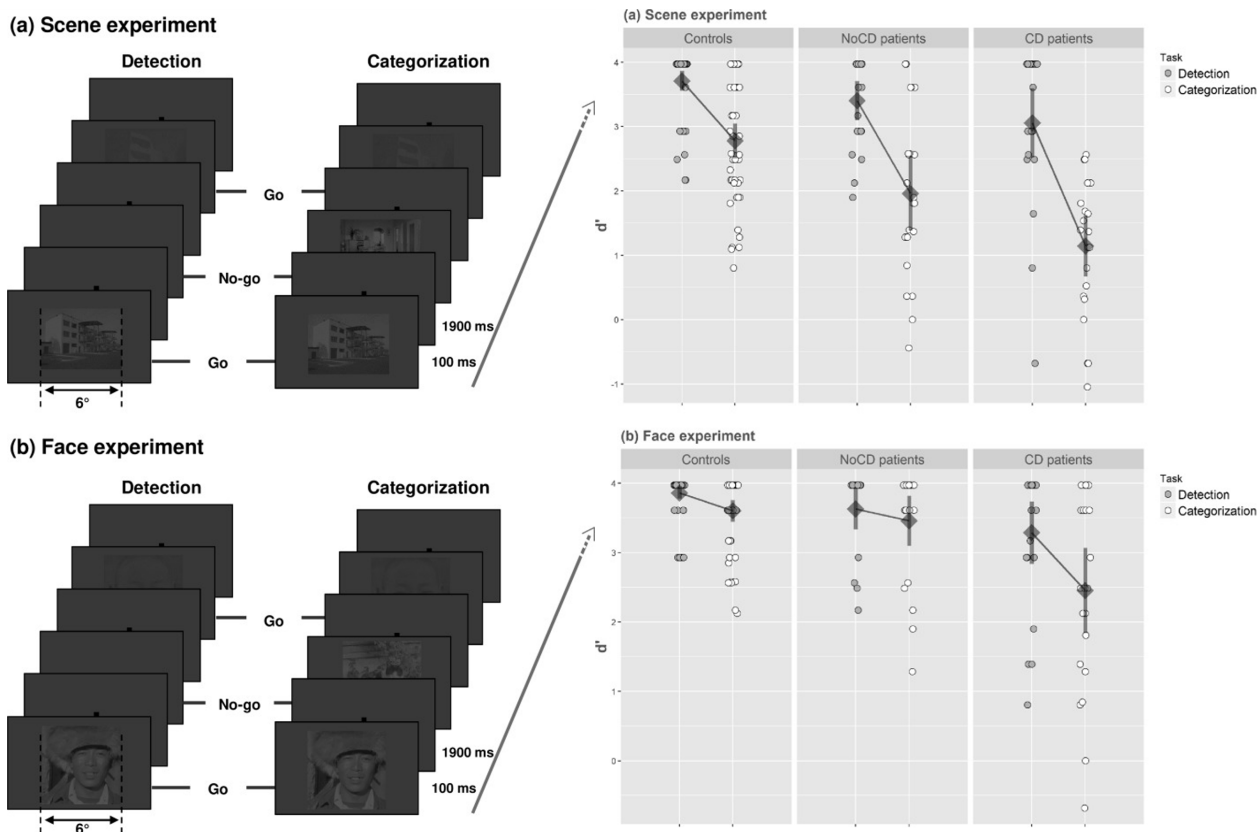


Figure 3.1 – Détection et Catégorisation de visages et de scènes visuelles, chez les patients GPAO et les sujets contrôles âgés, adapté de (ROUX-SIBILON et al. 2018). Le paradigme expérimental (à gauche) correspond à une tâche de go/ no go dans les deux conditions (détection et catégorisation). Les stimuli sont présentés à 2,5% ou 10% de niveau de contraste. Les résultats (à droite) sont présentés en fonction des groupes : contrôles, patients sans atteinte centrale (*No Central Deficit, NoCD*) et patients porteurs d'atteintes centrale (*Central Deficit, CD*). Les performances sont mesurées par la sensibilité d' des participants, en ordonnées, pour la tâche de détection (ronds gris) et de catégorisation (ronds blancs). Les patients *CD* présentent des difficultés pour catégoriser les visages et les scènes visuelles, quand les patients *NoCD* présentent un déficit de catégorisation spécifique aux scènes visuelles.

Roux-Sibilon et al. ont testé les capacités de détection et de catégorisation de visages et de scènes visuelles en vision centrale, auprès de patients glaucomateux (ROUX-SIBILON et al. 2018). Pour les patients sans atteinte centrale, la tâche de reconnaissance des visages était réalisable malgré des visages flashés à 100 ms, sans compensation saccadique possible. Pour les scènes visuelles, les performances de détection (*bas-niveau*) restaient similaires aux contrôles, quand les performances de catégorisation (*extérieur/intérieur, haut-niveau*) étaient significativement impactées par la perte de vision périphérique et le niveau de contraste des stimuli, **Figure 3.1**. Ces résultats suggèrent donc chez les patients au champ visuel central intact : une préservation en vision centrale, des capacités à catégoriser les visages (tâche réalisée en vision centrale au quotidien), opposées à un déficit de catégorisation des scènes visuelles (habituellement faites sur la base d'informations périphériques). Cette différence de traitement représente un argument en faveur de l'influence de la spécificité de la vision périphérique sur nos représentations en vision centrale.



Figure 3.2 – Exemple écologique du phénomène de Crowding, extrait de (OGATA et al. 2019). Lors d’une fixation centrale (du clavier), la difficulté à reconnaître la clef dans un environnement *encombré* (à droite), avec des objets parasites très proches de la cible, est bien plus importante que lorsque l’objet est isolé (à gauche).

Dans une étude menée par Schafer et al., 16 patients GPAO, 16 contrôles âgés et 16 contrôles jeunes ont participé à un test de reconnaissance du genre et de l’expression faciale de visage ; à différentes distances, simulées par l’agrandissement progressif de visages sur ordinateur (SCHAFFER et al. 2018). Les résultats ont montré que les patients catégorisaient les deux paramètres (sexe, expression faciale) sur une distance plus courte que les deux groupes contrôles (distance maximale d’environ 16 mètres, selon le seuil calculé et retranscrit en mètres). Cette différence significative avec les contrôles du même âge était vraie pour les patients avec ou sans perte d’acuité visuelle centrale. De plus, la distance de reconnaissance des expressions faciales et du genre d’un visage n’était pas affectée par le vieillissement normal (aucune différence significative entre les sujets contrôles jeunes et âgés). Les auteurs ont expliqué ces résultats par une plus forte sensibilité des patients glaucomateux au *crowding*, comparés aux contrôles.

3.1.3 Augmentation de la sensibilité au Crowding

La définition, les caractéristiques, l’origine neurophysiologique et le rôle du *crowding* exposés ci-après sont résumés et extraits des mini-revue de (LEVI 2008) et (MANASSI et WHITNEY 2018). Le crowding est défini comme l’incapacité à reconnaître un objet (par exemple une clef) lorsqu’il est présent en périphérie dans une scène visuelle encombrée d’autres objets (par exemple des stylos et une souris). L’illustration d’une situation écologique de (OGATA et al. 2019), **Figure 3.2**, montre que lorsque nous fixons le centre de l’image (à savoir le clavier), nous reconnaissons plus facilement la clef isolée que la clef « *encombrée* », de même taille et même excentricité par rapport au clavier. De fait, en vision périphérique, nous sommes non seulement contraints par une acuité et une résolution spatiale plus basse, mais également par le degré d’encombrement autour de l’objet visuel cible.

Le degré de *crowding* dépend de plusieurs paramètres : le *critical spacing*, soit la distance entre la cible et les objets adjacents (BOUMA 1970), l'excentricité de la cible, ainsi que le nombre d'objets distracteurs et leurs caractéristiques (similarité, position asymétrique). L'effet de *crowding* est présent à différents niveaux de représentation : face à des stimuli bas-niveau (barres, filtre de *Gabor*), tout comme des stimuli de plus haut-niveau (formes, visages). L'ensemble des études de cette littérature s'accordent pour dire que le phénomène de *crowding* est d'origine centrale, engendré par des mécanismes *top-down*. La localisation corticale n'est pas encore établie, mais un premier consensus semble tendre vers un modèle en deux étapes : **(1)** au niveau de V1 lors de la détection des caractéristiques des objets (excentricité, *critical spacing*) et **(2)** au-delà de V1 lors de l'intégration et l'interprétation de ces objets. Dans la vie de tous les jours, nous sommes constamment exposés aux scènes visuelles complexes et encombrées. Malgré les déficits engendrés par le phénomène de *crowding*, les différentes étapes et processus visuels engagés permettent d'extraire des représentations des différents objets visuels de ces scènes complexes. Le système visuel parvient donc à un équilibre entre l'attention portée sur certains objets d'une scène visuelle en vision centrale et le phénomène de *crowding* pour maintenir une prise d'informations moins coûteuse de notre environnement en périphérie.

Ogata et al. ont mesuré l'influence de la perte progressive de la vision périphérique des patients glaucomateux sur ce phénomène de *crowding* (OGATA et al. 2019), avec l'hypothèse d'un phénomène amplifié chez les GPAO. Cette hypothèse repose notamment sur les données d'imagerie cérébrale démontrant les atteintes centrales des patients (au sein de la voie géniculocorticale et au delà), comme les conséquences de la dégénération du nerf optique (LAWLOR et al. 2018), (Cf *Section 3.2 suivante*). La tâche de *crowding* consistait à reconnaître l'orientation de la lettre 'T' (à l'endroit ou à l'envers) présentée à 10° d'angle visuel du centre de l'écran, entourée de lettre 'H' plus ou moins proche de la lettre cible, **Figure 3.3a**. Le *critical spacing*, soit le seuil de proximité des lettres H à partir duquel les performances des participant chutaient, était mesuré pour le groupe GPAO et le groupe contrôle. Les résultats ont démontré que le *critical spacing* était d'une part significativement supérieur chez les patients, **Figure 3.3b**; et d'autre part, corrélé à la perte des cellules ganglionnaires, **Figure 3.3c**. Comme prédit par les auteurs, l'effet de *crowding* était amplifié chez les patients glaucomateux.

Impact en vision centrale

Stievenard et al. ont suspecté cette augmentation de sensibilité au *crowding* de s'étendre en vision centrale chez les patients glaucomateux, (STIEVENARD et al. 2020). Ces travaux mesuraient la sensibilité au *crowding* au sein de visages présentés centralement. Il était demandé aux participants de reconnaître si la bouche présentée à l'écran était ouverte ou fermée, en condition isolée ou au centre d'un visage. Dix patients sur 17 ont présenté un effet de *crowding* en vision centrale et des meilleures performances en condition isolée, pour des images de taille 0.6° d'angle visuel. Cet effet disparaissait à partir d'une taille de stimuli de 1.5° d'angle visuel. L'augmentation de la sensibilité au *crowding* en vision

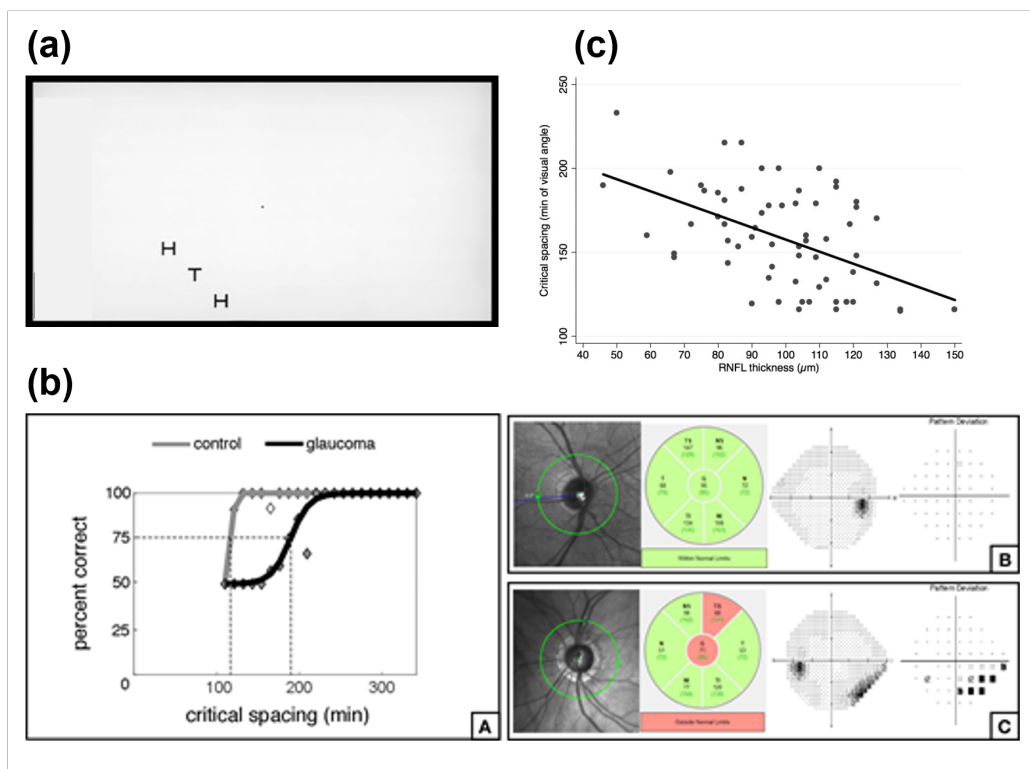


Figure 3.3 – Augmentation de la sensibilité au crowding chez les patients GPAO, extrait et adapté de (OGATA et al. 2019). (a) Paradigme expérimental : il est demandé aux participants de fixer la croix centrale et définir l’orientation du T (à l’endroit ou à l’envers), présenté à 10° d’angle visuel du centre de l’écran. (b) Mesures moyennes des performances en fonction du *critical spacing*, chez les patients (courbe noire) et les contrôles du même âge (courbe grise). (c) Corrélation du seuil de *critical spacing* à la mesure de l’épaisseur du nerf optique.

centrale semble donc expliquer les déficits des patients dans les situations au seuil de leur perception : stimuli de petite taille, ou reconnaissance caractéristiques des visages à distance.

Par ailleurs, la lecture est une tâche en vision centrale sensible au phénomène de crowding chez les sujets sains (BRICOLO et al. 2015). En effet, lorsque nous lisons un mot dans un texte, la vitesse de lecture dépend des processus de représentation des mots suivants, engagés avant d’effectuer une saccade vers la suite du texte. Ces mots sont en périphérie de la fovéa, entourés d’autres mots à faible distance : le phénomène de *crowding* s’applique. Liu et al. ont démontré un déclin de la vitesse de lecture chez les personnes âgées, lié à une augmentation de la sensibilité au *crowding* (LIU et al. 2017). Ce déficit a été attribué, selon les auteurs, à l’effet de l’âge sur le désengagement, cité précédemment dans la **Sous-section 1.4.2**. Les mots autour des mots cibles représentent les distracteurs auxquels les personnes âgées accorderaient un surplus attentionnel, semblable à des distracteurs trop près d’une cible dans le *crowding*. Si le *critical spacing* est majoré chez les patients GPAO comparés à une population contrôle du même âge (OGATA et al. 2019), alors les capacités de lecture en seraient naturellement impactées. Kwon et al. ont testé cette hypothèse auprès de 17 patients GPAO et 21 contrôles du même âge, (KWON et al. 2017). Ils ont mesuré

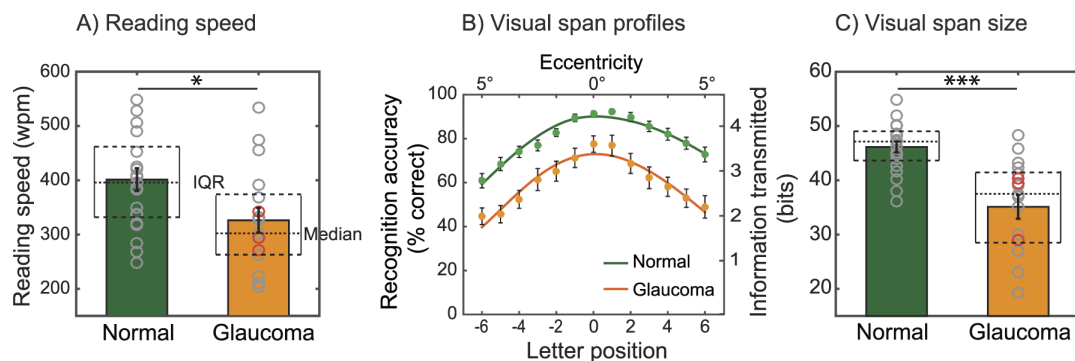


Figure 3.4 – Altération de la vitesse de lecture et du *visual span* des patients glaucomateux, adapté de (KWON et al. 2017). Les données des performances, du groupe GPAO (en orange) et du groupe contrôle (en vert), sont présentées pour la vitesse de lecture (a), pour les profils de *visual span* (b) mesuré par le pourcentage de réponses correctes lorsque des blocs de 3 lettres sont présentés à différentes excentricités, et pour la taille moyenne en bits du *visual span* (c).

la vitesse de lecture de textes, et le *visual span* des participants : soit le nombre de lettres identifiables en un seul regard. Leurs résultats ont validé l'hypothèse d'une altération de la vitesse de lecture majorée par rapport au déficit observé dans le vieillissement normal, **Figure 3.4a**. De plus, une lecture plus lente était corrélée à l'ampleur du *visual span* des participants, avec environ 2.3 lettres reconnues en moins chez les patients glaucomateux en un regard. Le *visual span* moyen des patients glaucomateux restait inférieur à celui des contrôles peu importe le niveau d'excentricité, notamment à 0° d'angle visuel, zone intacte dans le groupe GPAO ; **Figure 3.4b,c**.

En somme, pour des stimuli non-ambigus, l'altération de la reconnaissance visuelle en vision centrale semble se limiter aux stimuli habituellement traités en périphérie (par exemple, la catégorisation de scène visuelle extérieures ou intérieures) et ne pas différer des contrôles du même âge pour des stimuli « centraux », comme les visages. Cependant, lorsque la zone centrale est atteinte par le glaucome, l'ensemble des capacités visuelles (stimuli « centraux » ou « périphériques ») est altéré. Au sein des différents stades de glaucome, les patients présentent une augmentation de la sensibilité au *crowding* en vision centrale. Ce changement impacte les capacités de reconnaissances des visages en situations ambiguës (par exemple, à distance), altère les capacités de lecture des patients, et pourrait être à l'origine d'autres altérations comportementales au quotidien pour les patients (navigation sur internet, recherche visuelle d'objet, ou encore durant la conduite). Ce processus d'origine centrale reflète non seulement l'influence de la perte de la vision périphérique sur la vision centrale, mais également des modifications des traitements de l'information des aires visuelles primaires et secondaires.

3.2 Atteintes centrales du GPAO

Les dysfonctionnements cognitifs associés au glaucome semblent donc la conséquence d’une altération du système périphérique et central (*common cause hypothesis*).

3.2.1 Changements physiologiques post-chiasmatiques

Les données histologiques et d’imagerie cérébrale ont démontré des changements physiologiques et fonctionnels au sein du système nerveux central des GPAO (LAWLOR et al. 2018). Trois types de dégénérescences ont été observés dans la population glaucome et résumés **Figure 3.5** : la dégénérescence *rétrograde*, *antérograde* et *antérograde trans-synaptique*. La pathologie du glaucome entraîne en premier lieu l’altération et l’amincissement du nerf optique, mesurable selon la technique de *Tomographie par Cohérence Optique (OCT)*. La dégénérescence *rétrograde* comprend la périphérie de la rétine jusqu’à la région centrale de la rétine. Le degré d’atteinte du nerf optique est ensuite corrélé aux dommages au niveau du *tractus optique* (post-chiasmatique), mesurés en *IRM*. Des analyses en *DTI (diffusion tensor imaging)*, permettant d’analyser l’état de la transmission de l’information par la matière blanche, ont également montré des anomalies dans la partie antérieure du système visuel central. Ces anomalies ont notamment été corrélées aux déficits observés au niveau du nerf optique. La dégénérescence de la rétine aux noyaux du corps géniculé latéral (*LGN*) est appelée *antérograde*. Les altérations subvenant entre le *LGN* et le cortex visuel, correspondent à la dégénérescence *antérograde trans-synaptique*. Les données d’*IRM* et d’*IRMf* ont confirmé les modifications anatomiques et fonctionnelles des radiations optiques et des cortex visuels strié et extra-strié. Des modifications neuroanatomiques encore plus distantes, au niveau des régions fronto-pariétales ou encore du cervelet, ont été observées chez les patients atteints à des stades sévères de la pathologie (FREZZOTTI et al. 2014).

Il existe aujourd’hui peu d’études publiées concernant les réseaux secondaires, en dehors de la voie rétinogéniculocorticale. Dans leur revue, Lawlor et al. déploraient notamment l’absence d’études ciblant une zone corticale d’intérêt. En effet, la majorité des études neuroanatomiques correspondent à de larges analyses statistiques établies sur l’ensemble du cortex, rarement ajustées d’une correction multiple (LAWLOR et al. 2018). Pour illustrer cette observation, une étude récente en *DTI* a démontré de nombreuses différences au sein de la matière blanche, étendues au-delà du système visuel (NUCCI et al. 2020). Les changements ont notamment été observés au sein de zones impliquées dans la reconnaissance de visage, de mouvements et d’informations spatiales. L’ensemble de ces données soulignaient néanmoins une atteinte diffuse du système nerveux central, ne se limitant pas à la voie visuelle primaire.

Les pathologies neurodégénératives, telles que la maladie d’Alzheimer ou Parkinson, présentent également des atteintes diffuses du système nerveux central. Ces changements à grande échelle dans le cerveau modifient les rythmes et les fréquences mesurables en élec-

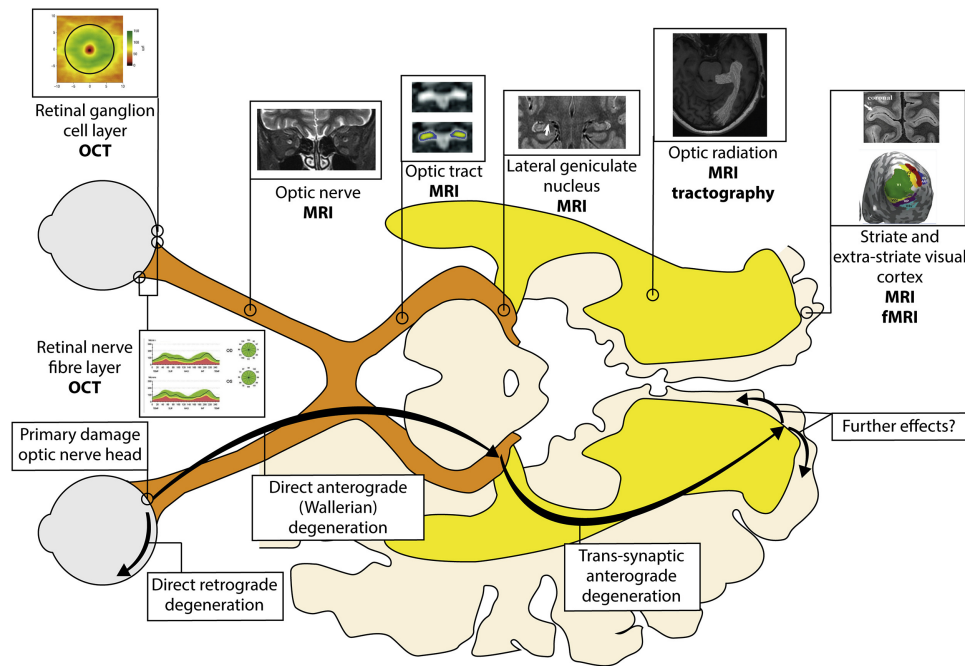


Figure 3.5 – Altérations du système nerveux central associées à la dégénérescence du nerf optique, extrait de (LAWLOR et al. 2018).

troencéphalographie (*EEG*), (BABILONI et al. 2011 ; PAN et al. 2017). Samanchi et al. ont donc testé l’hypothèse selon laquelle les activations cérébrales spontanées des patients glaucomeux pouvaient différer significativement des contrôles du même âge, (SAMANCHI et al. 2021). Trois groupes de participants ont été recrutés pour cette expérience : 37 patients GPAO, 34 patients atteints d’un glaucome à angle fermé, ou *glaucome aigu* (glaucome plus rare et plus sévère que le GPAO, caractérisé par une perte brutale du champ visuel due à une déformation de l’œil) et 32 contrôles appariés en âge. Les signaux spontanés correspondent à l’enregistrement de l’activité cérébrale intrinsèque, lorsque la personne ne réalise aucune tâche et ne reçoit pas de stimulation externe particulière. Deux conditions d’enregistrement ont été réalisées durant cette expérience : *Eyes closed* (EC) et *Eyes-Open* (EO). Les comparaisons statistiques des signaux cérébraux des groupes GPAO et contrôles ont montré : (1) une activité significativement supérieure dans le lobe frontopariétal les yeux fermés, **Figure 3.6a** ; et (2) une activité significativement supérieure plus diffuse dans le cortex frontal en plus des régions fronto-pariétales les yeux ouverts, **Figure 3.6b**. Les patients atteints de glaucome aigu présentaient également des différences avec le groupe contrôle, mais uniquement dans la condition *Eyes-Open*. Les auteurs ont fait l’hypothèse d’une augmentation de l’activité cérébrale spontanée due aux compensations centrales des patients GPAO face à la dégénérescence nerveuse diffuse. Une étude EEG de *resting-state* plus globale, réalisée auprès d’une cohorte de 19 patients *basse-vision* (glaucomeux, névrite optique, neuropathie optique ischémique antérieure, ...), a également démontré une perturbation des dynamiques cérébrales spontanées (BOLA et al. 2015a). Les auteurs ont conclu que des conséquences plus indirectes des pathologies ophtalmologiques étaient mesurables dans le système nerveux central. Les troubles visuels des patients

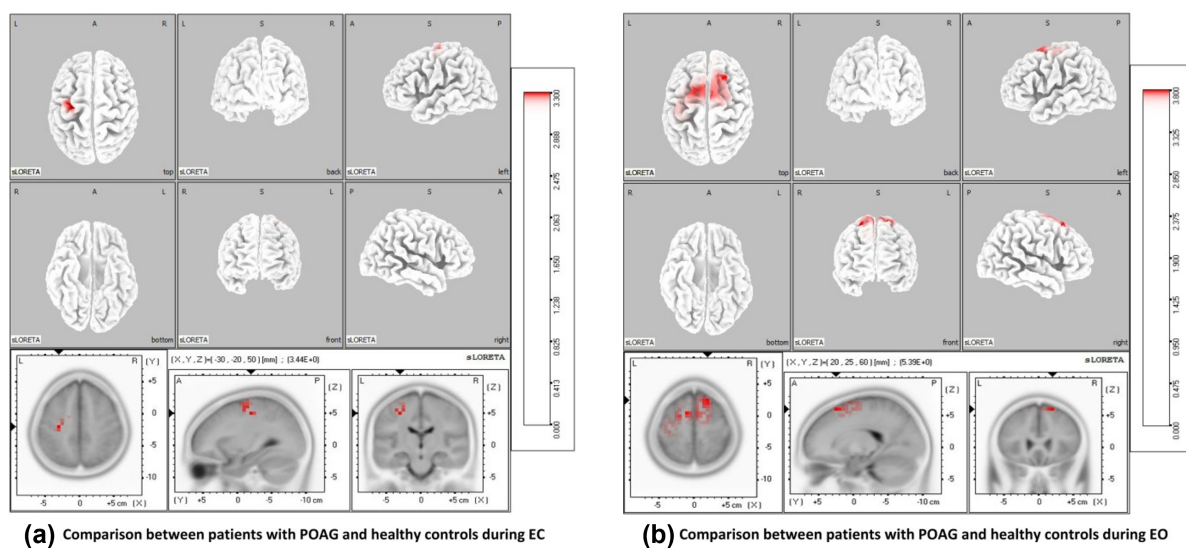


Figure 3.6 – Changement de l’activité cérébrale spontanée chez les patients GPAO, adapté de (SAMANCHI et al. 2021). Cartes statistiques des différences d’activité cérébrale spontanée entre le groupe de patients GPAO et le groupe contrôle, en condition *Eyes Closed* (a) et *Eyes Open* (b).

basse-vision résulteraient donc à la fois (1) du déficit perceptif (dommage anatomique), mais également (2) d’une perturbation des réseaux du système visuel lors du traitement de l’information (défaut de synchronisation).

Encore aujourd’hui, aucune étude en EEG auprès de patients GPAO n’a été publiée sur des mesures de l’activité cérébrale enregistrée lors de tâches comportementales. La précision temporelle de l’EEG ouvre pourtant à de nombreux champs d’études : notamment pour comparer les délais de traitements d’informations visuelles dans un groupe de patients glaucomateux et un groupe contrôle.

En somme, la dégénérescence du nerf optique dans le GPAO a des conséquences *rétrogrades*, *antérogrades* et *antérogrades-synaptiques*. Cela signifie que le système nerveux central des patients subit également des modifications auxquelles il doit s’adapter en même temps que la perte d’information sensorielle. Ces atteintes centrales questionnent sur le bilan cognitif des patients, et sont aujourd’hui étudiées sous le prisme de la neuropsychologie.

3.2.2 Approches Neuropsychologiques de la population glaucomateuse

Comparaison du GPAO aux maladies neurodégénératives

Plusieurs études ont souligné des similarités entre la maladie d’Alzheimer (*Alzheimer Disease*, AD) et différents types de dégénérescences rétinienne, dont le glaucome (voir la revue, (SIVAK 2013)). L’AD est définie comme une pathologie neurodégénérative, caractérisée par une démence progressive et fréquente dans la population âgée (à différents niveaux

de sévérité). Les deux pathologies partagent de nombreuses caractéristiques physiopathologiques : **(1)** une incidence liée à l'âge, **(2)** des mécanismes biomoléculaires similaires de dégénérescences cellulaires (MCKINNON 2012), et **(3)** une progression lente composée de stades précoces asymptomatiques jusqu'aux altérations comportementales et cognitives. Certaines études ont recroisé ces données pour savoir si la dégénérescence des cellules rétinienne correspond à un biomarqueur précoce de l'AD. Les résultats ont suggéré, d'une part, des dysfonctions visuelles dans la population atteinte d'Alzheimer et une dégradation significative des cellules ganglionnaires rétinienne à des stades précoces de la maladie (BLANKS et al. 1996). Et d'autre part, les données ont mis en évidence dans la population glaucomateuse une prévalence clinique de l'AD et des déficits cognitifs plus fréquents qu'au sein d'une population contrôle (BAYER et al. 2002 ; MAURANO et al. 2018). Les symptômes liés au déclin cognitif sont aujourd'hui mesurés au sein de grandes cohortes de patients glaucomateux afin de mieux comprendre l'atteinte centrale associée à la pathologie.

Tests neuropsychologiques au sein de populations GPAO

Le lien entre déclin cognitif et glaucome est souvent mesuré au sein d'importantes cohortes, par le biais de tests les plus sensibles pour évaluer plusieurs fonctions cognitives en peu de temps ; comme le MMSE (*Mini-Mental State Examination*, (FOLSTEIN et al. 1975)) et le MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*, (NASREDDINE et al. 2005)). Les performances aux tests sont ensuite comparées : soit aux sujets contrôles, soit aux données cliniques (épaisseur du nerf optique, *Mean Deviation* du Champ Visuel, etc) ou encore à différentes pathologies. Une revue non-exhaustive de ces études est présentée **Tableau 3.1**. À noter, Harrabi et al. utilisaient une version adaptée du MMSE pour les patients basse-vision (HARRABI et al. 2015), le MMSE *blind*. Selon les classifications communiquées par l'*Organisation Mondiale de la Santé*, la basse-vision, ou la déficience visuelle, est définie par la dégradation significative de l'acuité visuelle associée à une réduction du champ visuel. Cette catégorie englobe principalement les pathologies maculaires (comme la *DMLA*) ou des stades très sévères de pathologies comme le glaucome, étant donné l'apparition tardive d'une chute de l'acuité visuelle. Il a été prouvé que la validité et la sensibilité des tests comme le MMSE, comprenant des tâches basées sur les capacités visuelles des participants en vision centrale, étaient significativement diminués auprès de patients basse-vision (REISCHIES et GEISELMANN 1997). Le MMSE *blind* correspond donc à une variante du test, pour lequel les questions et tâches effectuées sur la base de capacités visuelles sont retirées du test. Le score est ensuite transformé de façon linéaire pour pouvoir être comparé aux normes du MMSE classique. Par ailleurs, certains chercheurs ont souligné que l'utilisation d'un nouveau test, spécialement conçu pour tester les fonctions cognitives des patients sans stimuler la vision, était significativement plus sensible que l'application d'un test MMSE « tronqué », (BUSSE et al. 2002).

La vue d'ensemble des études du lien entre glaucome et déclin cognitif a mis en évidence deux résultats significatifs : **(1)** le déclin cognitif semble corrélé à la sévérité du trouble

Référence	Cohorte	Évaluation	Résultats
(HARRABI et al. 2015)	420 participants : Dystrophie de la cornée (66) ; DMLA (113) ; Glaucome (130) et Contrôles (111)	MMSE, <i>blind version</i>	Scores cognitifs inférieurs au groupe contrôle pour les trois groupes de patients
(DINIZ-FILHO et al. 2017)	115 participants : Glaucomes, suivis sur une période moyenne de 2,5 ans	MoCA, MD	Corrélation entre le déclin cognitif et l'augmentation de la variabilité du MD durant le suivi.
(HONJO et al. 2017)	51 participants : Glaucomes âgés de plus de 75 ans	MMSE, MD	Prévalence de démence corrélée à l'âge ; Perte de précision du MD en population âgée.
(MAURANO et al. 2018)	112 participants : Contrôles (50) ; Glaucomes (41), AD débutant (21)	MMSE	Scores cognitifs des patients glaucomateux, inférieurs aux contrôles et similaires au groupe AD débutant.
(MCCOSKEY et al. 2018)	37 participants : Glaucomes (70), Contrôles (67)	MoCA, RNFL, MD	Scores Cognitifs identiques entre contrôles et glaucomateux. Corrélation entre le déclin cognitif et la chute de MD.
(LEE et al. 2020b)	128 participants : Glaucomes (105) Contrôles (23)	MMSE, RNFL	Score cognitifs similaires entre contrôles et glaucomateux. Corrélation entre déclin cognitif et épaisseur du nerf optique.

Table 3.1 – Revue non exhaustive des études sur le lien entre déclin cognitif et glaucome, MD : *Mean Deviation*, score au champ visuel; RNFL : *Fibres Nerveuses Retiniennes*, évaluation du nerf optique.

et (2) la sensibilité de la mesure du champ visuel décroît proportionnellement avec le déclin cognitif lié au vieillissement normal. Toutefois, les résultats des différentes études sur la comparaison du déclin cognitif dans le vieillissement normal et dans la pathologie se contredisent : certaines ont souligné une prévalence de symptômes de démence cognitive, quand d'autres ont mis en évidence des performances similaires des deux groupes au MMSE ou au MoCA. Le bilan global des fonctions cognitives ne semble pas assez sensible pour déterminer les réelles atteintes centrales des patients, que ce soit pour des raisons d'adaptation du test (tests basés sur des capacités visuelles) ou d'un manque de spécificité. Des recherches supplémentaires axées sur des fonctions plus spécifiques sont nécessaires, comme par exemple prendre à part les composantes attentionnelles et exécutives des GPAO.

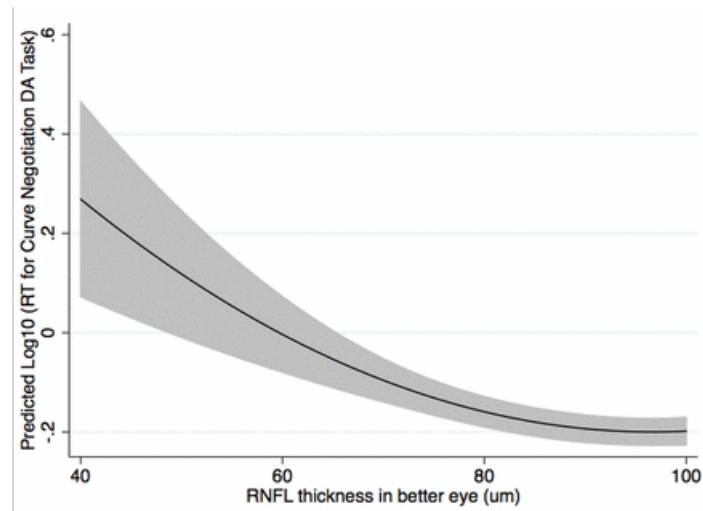


Figure 3.7 – Impact de la dégénérescence du nerf optique sur les capacités d’attention divisée des GPAO, extrait de (TATHAM et al. 2014). Modèle de prédiction basé sur les données de temps de réaction des patients pour détecter une cible *low-contrast* en périphérie, durant la réalisation d’une tâche principale de conduite en vision centrale (**en ordonnées**); en fonction de l’épaisseur du nerf optique *RNFL* (**en abscisses**). Plus l’atteinte du nerf est grande (petite épaisseur), plus les temps de réaction sont longs. *RT*, Reaction Time; *DA*, divided attention.

3.2.3 Attention visuelle

Les capacités attentionnelles des patients glaucomateux ont essentiellement été mesurées dans le cadre de recherche sur les performances de conduite (pour exemples, (CRABB et al. 2010; GANGEDDULA et al. 2017)). L’indépendance et l’autonomie de nombreux patients reposent sur leur capacité à conduire. Cependant, la perte d’informations périphériques représente un danger non-négligeable pour de nombreuses situations en voiture : croisements, présences de cyclistes ou de piétons, etc. Une grande partie de la littérature s’est donc intéressé au développement de tests dédiés à la mesure des capacités de conduite des patients en clinique, afin de comprendre l’impact de la perte de la vision périphérique sur la détection et la réaction face aux dangers de la route.

Tatham et al. ont notamment étudié le lien entre l’état neurophysiologique du nerf optique et l’attention divisée des patients durant une simulation de conduite (TATHAM et al. 2014). L’étude comprenait 82 patients GPAO et 76 contrôles du même âge. Les sujets ont participé à une simulation de conduite durant laquelle la tâche principale était de suivre une voiture ou exécuter des virages, tout en réalisant une tâche de détection de stimuli périphériques à différents niveaux de contrastes (*low, medium, high*). Plus spécifiquement en condition *low-contrast*, les patients présentaient des temps de réactions significativement supérieurs pour détecter les stimuli périphériques. L’augmentation du temps de réaction était corrélée significativement avec la gravité de l’atteinte du nerf optique, comme illustrée **Figure 3.7**.

Les études conjointes des capacités attentionnelles et des capacités de conduite ont mené à la création d’un test clinique, afin de donner un outil aux cliniciens pour établir quand les patients GPAO sont en capacité de conduire ou non : l’*Useful Field of View (UFOV)*.

UFOV, Champ visuel clinique et capture des capacités attentionnelles des GPAO

Le *Useful Field of View (UFOV)* a pour but de réaliser une mesure *fonctionnelle* du champ visuel des patients (EDWARDS et al. 2006). Ce test a été développé dans le cadre d'études sur l'impact des déficits attentionnels dans les accidents de voiture, et a été nommé UFOV pour la première fois dans les travaux de (BALL et al. 1993). Le champ visuel fonctionnel se détermine alors par les performances des participants sur trois composantes : **(1)** la rapidité du traitement de l'information, **(2)** les performances d'attention divisée et **(3)** d'attention sélective. Bentley et al. ont notamment démontré la faisabilité de ce test dans la population glaucomateuse (BENTLEY et al. 2012). Depuis, ce test a majoritairement été utilisé en clinique pour prédire les capacités de conduite des patients. Gracitelli et al. ont notamment démontré la corrélation entre la baisse significative du score d'attention divisée de l'UFOV et l'augmentation du nombre d'accidents dans un simulateur de conduite, (GRACITELLI et al. 2015). Les études centrées sur la composante attentionnelle des patients, sans contexte de conduite, sont plus rares.

Dans une étude récente, dont l'objectif principal était de mesurer l'impact du glaucome sur la recherche visuelle et les capacités exécutives des patients, l'UFOV était inclus dans le protocole comme mesure clinique contrôle, (LEE et al. 2020a). La comparaison des résultats au test révélait une différence significative entre les patients et les contrôles pour les trois composantes du test ; soit une diminution de la vitesse de traitement, ainsi qu'une *altération des performances d'attention divisée et sélective* chez les patients GPAO. De plus, l'ensemble des données suggérait que les déficits attentionnels et la chute de sensibilité au contraste représentaient les facteurs prédictifs d'une altération des fonctions exécutives des patients glaucomateux.

Attention visuelle et fonctions exécutives

Les fonctions exécutives regroupent plusieurs composantes comme, par exemple, la capacité à planifier et à exécuter une action, ou le contrôle inhibiteur face aux informations parasites à la tâche à réaliser. Comme de nombreuses évaluations neuropsychologiques, les mesures des capacités exécutives des patients sont majoritairement réalisées au travers de stimulations visuelles. Le *Trail Making Test (TMT)* est utilisé notamment en clinique pour mesurer les capacités de planification, d'adaptation et d'inhibition des participants (RABIN et al. 2005). La tâche du *TMT* consiste premièrement, à observer un nuage de points associés à des nombres de 1 à 25, et relier le plus rapidement et précisément possible les 25 points dans l'ordre croissant (*TMT-A*). Deuxièmement, le niveau de difficulté augmente avec 25 nouveaux points associés aux lettres A à Z ; la tâche consiste alors à alterner 1-A-2-B-.. jusqu'à relier 26 et Z (*TMT-B*). Dans une étude récente, Lee et al. ont adapté le *Trail Making Test B (TMT-B)*, pour mesurer l'impact du glaucome sur les fonctions exécutives et la recherche visuelle (LEE et al. 2020a). Deux composantes ont été testées auprès des patients : l'augmentation de la difficulté visuelle (présenter les cibles

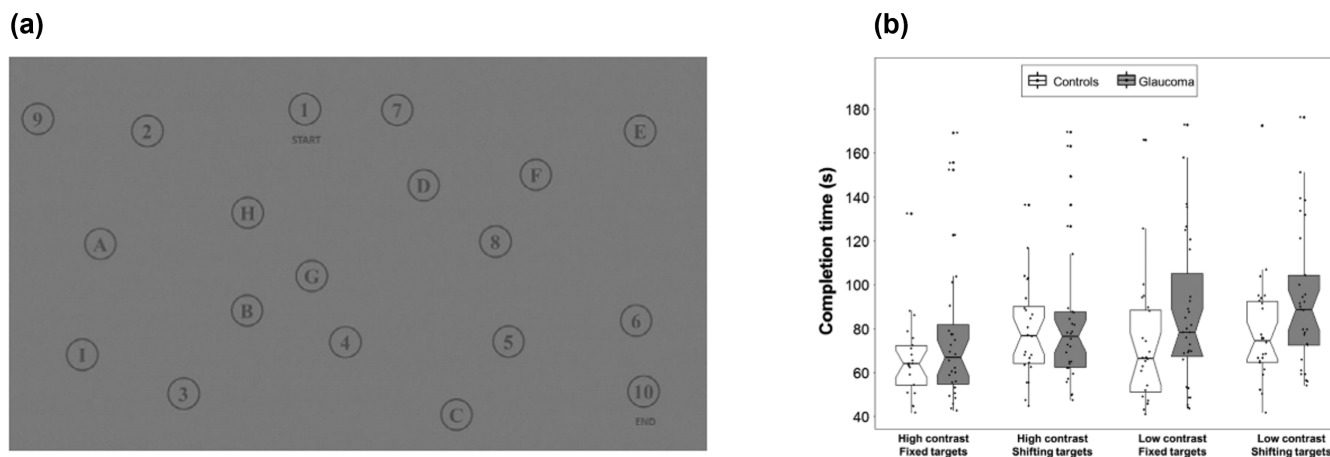


Figure 3.8 – Mesures des fonctions exécutives et des capacités de recherche visuelle chez les patients GPAO, adapté de (LEE et al. 2020a). Paradigme adapté du *TMT-B* en version *low-contrast* (a) et performances des participants contrôles (en blanc) et glaucomateux (en gris) sur les différentes conditions du test : selon le niveau de difficulté visuelle *high contrast / low contrast* ou cognitive *fixed targets / shifting target* (b). Le temps moyen global des patients est significativement supérieur aux contrôles du même âge, mais aucune interaction n'est retrouvée pour les performances de groupes et les deux niveaux de difficultés.

en *low-contrast*), **Figure 3.8a**, et l'augmentation cognitive de la tâche. Ce dernier niveau de difficulté consistait à changer le contenu des points non-reliés après chaque connexion réalisée, afin de réduire la facilitation par la mémorisation visuo-spatiale et favoriser la flexibilité mentale des participants. Les patients glaucomateux présentaient des temps significativement plus longs que les contrôles pour réaliser la tâche (17,3 secondes de plus en moyenne), mais aucun effet d'interaction entre les groupes et les niveaux de difficultés n'a été retrouvé, **Figure 3.8b**.

Les auteurs ont souligné une corrélation entre l'altération des fonctions exécutives sur la version *low-contrast* du *TMT-B* et le déclin des performances attentionnelles, mesurées par l'UFOV. Les corrélations entre les données cliniques et les performances au *TMT-B* montraient selon eux le rôle clef des fonctions visuelles pour réaliser ce type de tâche. Toutefois, les chercheurs ont conclu que le glaucome impactait et altérait les fonctions exécutives des patients. Ce déficit serait à l'origine de difficultés rencontrées au quotidien pour des activités demandant de fortes ressources attentionnelles telle que la conduite.

L'absence de variation significative de la performance des patients en condition *low-contrast* vs *high-contrast* dans cette étude pourrait s'expliquer par des compensations oculomotrices engagées par les patients, vues précédemment dans des études aux stimuli présentés à différents niveaux de contraste, (Cf **Section 2.4**). De nouvelles recherches réunissant l'analyse des capacités attentionnelles des patients, complétée par un enregistrement *Eye-Tracking* durant les tâches comportementales, permettraient de mieux comprendre les avantages et les limites des stratégies compensatoires mises en place par les patients glaucomateux.

Chapitre 4

Réhabilitation

Les études au sein de la population glaucomateuse peuvent se scinder en trois axes de recherches : **(1)** les études cliniques physiologiques, chirurgicales et pharmaceutiques afin d'améliorer les traitements des patients ; **(2)** les études comportementales visent une meilleure compréhension des conséquences visuo-cognitives de la pathologie ; et **(3)** les études de réhabilitation et de mesure de qualité de vie des patients glaucomateux, en vue de comprendre et d'améliorer le vécu au quotidien de la pathologie.

4.1 Qualité de vie des patients glaucomateux

Les études de qualité de vie permettent de rassembler les rapports subjectifs des patients et d'objectiver les fonctions visuelles du quotidien atteintes par la pathologie, à l'aide de questionnaires normalisés et spécialisés pour les troubles visuels complexes. Une revue systématique a recensé l'ensemble des questionnaires développés afin d'évaluer l'impact du glaucome au quotidien, aussi appelé le niveau de qualité de vie (*QoL*, *Quality of Life*), (CHE HAMZAH et al. 2011). Cette étude a montré, qu'en 2011, il existait 33 outils de mesure de *QoL*. Ces outils ont été divisés en sept catégories spécifiques par les auteurs : le niveau de vision général (13), les déficits visuels (2), le niveau de satisfaction de vision (1), la sévérité du glaucome (5), l'impact de la prise quotidienne de traitement due au glaucome (1), les effets secondaires des traitements dédiés au glaucome (5) et la satisfaction liée au traitement (6). Toujours selon cette revue, trois questionnaires se démarquaient en termes de validité et fréquence d'utilisation : le *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ25)*, le *Impact of Vision Impairment (IVI)* et le *Treatment Satisfaction Survey - Intraocular Pressure (TSS-IOP)*.

Le *NEI-VFQ25* est utilisé en grande majorité dans la littérature de *QoL* des patients glaucomateux. Ce questionnaire, développé et adapté en 25 items par Mangione et al., représente un outil rapide pour évaluer 5 sous-domaines : la santé générale du patient, le ressenti sur la qualité de vision générale, de vision de près, de vision à distance, de

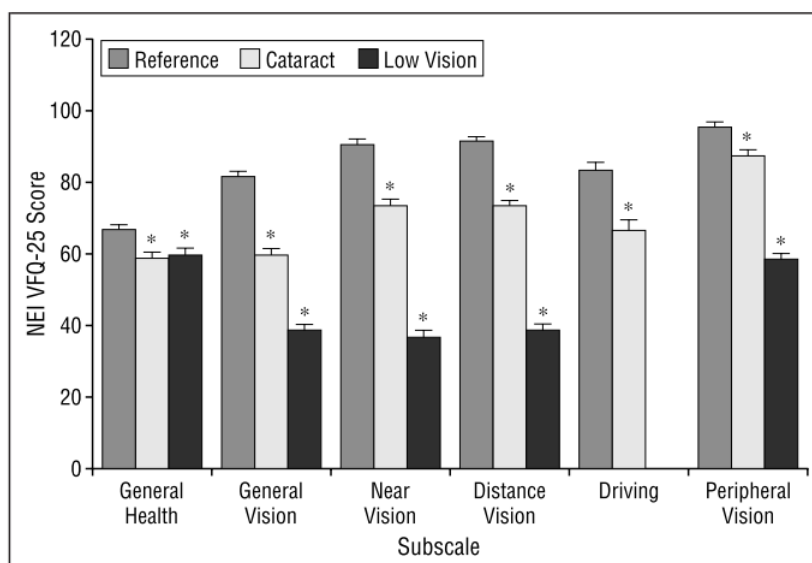


Figure 4.1 – Comparaison des scores au NEI-VFQ25 de patients *basse-vision* ($n=90$), *cataracte* ($n=93$) et *contrôles* ($n=122$), extrait de (MANGIONE et al. 2001). Résultats des régressions linéaires pour les comparaisons par paires avec le groupe de référence : ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie et des comorbidités médicales ; * $p < .05$.

la conduite et de la vision périphérique ; (MANGIONE et al. 2001). Mangione et al. ont notamment testé dans trois groupes de participants (contrôles, cataracte et patients basse-vision) et comparé leurs réponses subjectives par sous-domaines du questionnaire **Figure 4.1**. Le score total représente un indice de *QoL* du patient, en fonction de ses capacités visuelles.

4.1.1 Évaluation subjective des fonctions visuelles par les patients

Comme vu précédemment les rapports subjectifs des patients sont difficiles à corrélérer aux mesures cliniques dans les stades précoces (voir *Section 2.1.2*). Les patients rapportent peu ou pas de difficultés car la perte de la vision périphérique est progressive, à peine perceptible. De fait, le diagnostic peut être posé tardivement, à des stades modérés ou déjà avancés. Pour mieux comprendre l'évolution de *QoL* des patients pendant la première année après la pose du diagnostic de glaucome, Riva et al. ont mesuré la progression des scores au NEI-VFQ25 de 178 patients glaucomateux, (RIVA et al. 2019). Le stade de la pathologie (débutant, modéré, avancé) auquel les patients ont été diagnostiqués représentait une des variables principales modulant l'évolution de la perception de *QoL*. Les résultats ont montré que les patients nouvellement diagnostiqués à des stades déjà avancés du glaucome présentaient une stabilisation ou un déclin du score de qualité de vie. Au contraire, chez les patients diagnostiqués à des stades précoces, le score *QoL* tendait significativement à s'améliorer sur une année. Les auteurs ont interprété ces résultats comme l'influence psychologique négative d'une annonce d'une maladie chronique sur les réponses au questionnaire lors du diagnostique. En effet, après un an de suivi, plusieurs

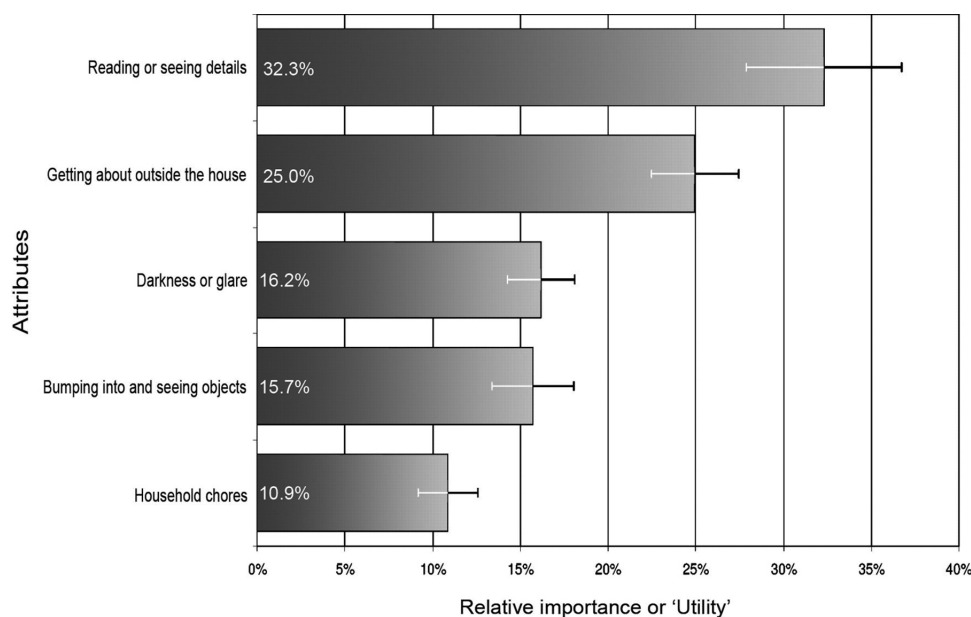


Figure 4.2 – Classement des fonctions visuelles prioritaires pour les patients glaucomateux, extrait de (ASPINALL et al. 2008).

facteurs peuvent expliquer un score *QoL* plus réaliste et plus proche de leur trouble, comme par exemple : l'habitué, l'acceptation du diagnostic et la prise en charge souvent efficace des glaucomes précoces.

Nelson et al. ont analysé dans une étude pilote les plaintes les plus fréquemment rapportées par les patients, (NELSON et al. 1999). L'utilisation d'une *Principal Component Analysis (PCA)* a permis aux auteurs de scinder les rapports subjectifs des patients en quatre catégories prioritaires : (1) la mobilité en extérieur, (2) les éblouissements et conditions d'éclairages, (3) les tâches ménagères et (4) les soins personnels. Les résultats ont mis en évidence des patterns de réponses significativement différents entre les stades modérés des stades les plus avancés de la pathologie. Aspinall et al. ont complété ces travaux pour connaître les fonctions visuelles prioritaires pour les patients vis-à-vis de leur qualité de vie, (ASPINALL et al. 2008). Parmi cinq symptômes récurrents, les choix et scores attribués par les 72 patients recrutés ont permis de hiérarchiser les priorités des participants. Les résultats suggèrent que les patients glaucomateux s'inquiètent majoritairement d'une part, de maintenir leur capacité à lire et à voir les détails, et d'autre part, de leur mobilité en extérieur ; **Figure 4.2**.

Les difficultés les plus souvent citées par les patients regroupent des symptômes pouvant apparaître assez tôt dans la pathologie, comme les gênes dues au manque d'adaptation de la lumière et les éblouissements ; ainsi que les symptômes les plus tardifs, comme les difficultés de mobilité en extérieur (traverser la route, éviter des obstacles, ..), lorsque la vision périphérique est fortement touchée. Cependant, l'inquiétude principale des patients semble être la perte des informations centrales pour pouvoir lire et percevoir les détails. Afin d'étudier les biomarqueurs du déclin de la qualité de vie chez les patients glaucomateux,

de nombreuses études ont étudié simultanément les réponses subjectives *QoL* de larges cohortes de patients et les mesures cliniques des évaluations ophtalmologiques associées.

4.1.2 Facteurs prédictifs de la dégradation de la qualité de vie des patients

Ampleur et localisation du déficit visuel

La sévérité du glaucome impacte le niveau de qualité de vie des patients, (MCKEAN-COWDIN et al. 2008). L'ampleur du glaucome peut être comparée entre des patients glaucomeux porteurs d'une atteinte bilatérale (dégénérescence du nerf optique des deux yeux) et les patients porteurs d'une atteinte unilatérale (glaucome développé pour un seul oeil, moyennant une compensation du champ visuel par l'œil sain). Freeman et al. ont en effet prouvé, auprès de 67 patients avec une atteinte bilatérale, 69 patients avec une atteinte unilatérale et 982 patients suspectés de glaucome, une chute des scores de qualité de vie spécifiques aux patients atteints de façon bilatérale (FREEMAN et al. 2008). Les scores des patients porteurs d'atteinte unilatérale ne différaient pas du groupe de patients suspectés de glaucome pour les mesures de *QoL*. L'ampleur et la sévérité du trouble peuvent également être évaluées par l'atteinte de la vision centrale des patients glaucomeux, mesurée en périmétrie standard (*HFA*). L'hypothèse d'une chute des scores *QoL* associée à la perte de vision centrale a été testée par Odden et al. auprès de 231 patients glaucomeux, (ODDEN et al. 2020). Les données soulignaient l'importance du champ central inférieur à 24° d'angle visuel pour la qualité de vie et la qualité des fonctions visuelles générales des patients. Les atteintes périphériques impactaient également les scores de *QoL*, mais seulement pour les sous-domaines spécifiques à la mobilité des patients.

Pour aller plus loin, Abe et al. ont supposé que la localisation du déficit au champ visuel des patients glaucomeux pourrait prédire le niveau de confort des patients au quotidien (ABE et al. 2016). En effet, si nous prenons pour exemple la marche ou la cuisine, ces deux tâches du quotidien stimulent plus particulièrement le champ visuel inférieur pour éviter les obstacles ou réaliser des tâches à hauteur de bras. Les auteurs ont mesuré les scores *HFA* selon 4 zones d'intérêts (centrale inférieure, centrale supérieure, périphérique inférieure et périphérique supérieure; **Figure 4.3a**) et les scores de *QoL* à l'aide du NEI-VFQ25 auprès de 236 patients. Plus le déficit central inférieur était grand plus la chute du score de *QoL* des patients était important, **Figure 4.3b**. Ces résultats soulignent une asymétrie sur l'engagement et l'importance des zones du champ visuel dans nos actions du quotidien. Une étude plus récente, avec la séparation du champ visuel en plusieurs zones d'intérêt, a retrouvé une corrélation significative entre la chute de qualité de vie et un déficit campimétrique inférieur, (ESHRAHGI et al. 2019). Les auteurs ont également mesuré dans chacune des zones d'intérêt la *sensibilité au contraste* des patients glaucomeux : la chute de sensibilité au contraste était corrélée au score du champ visuel, ainsi qu'au score de *QoL*.

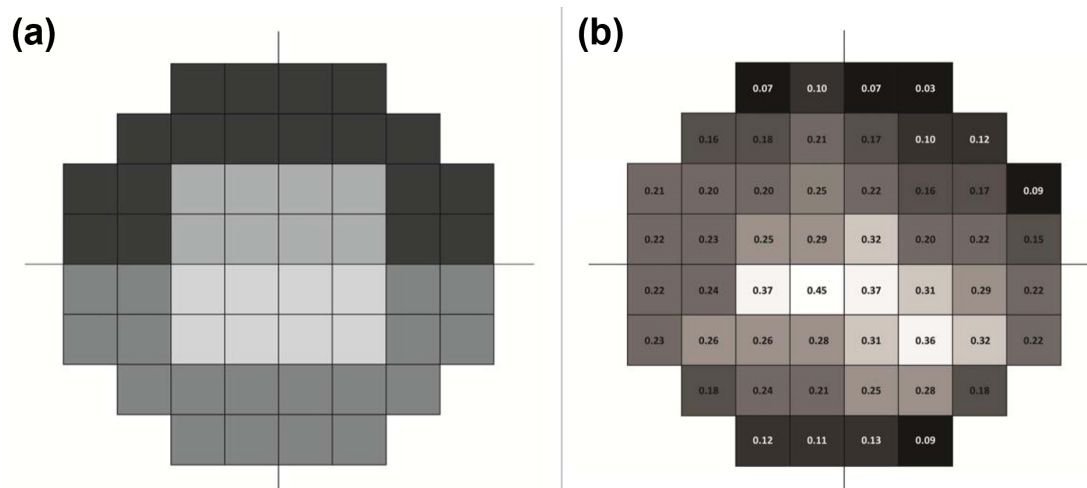


Figure 4.3 – Chute des scores de qualité de vie en fonction de la localisation du déficit visuel, chez les patients glaucomateux, extrait de (ABE et al. 2016). Quatre zones d'intérêt ont été délimitées en vision centrale inférieure et supérieure, et en vision périphérique inférieure et supérieure (a). Les mesures sont faites sur la base d'une périmétrie automatisée Humphrey (*HFA*, de 24° d'angle visuel d'excentricité). Les coefficients de corrélation R^2 entre le score au champ visuel et le score de qualité de vie (*NEI-VFQ25*) sont représentés des plus grands (**en blanc**) aux plus petits (**en noir**), (b). La zone centrale inférieure joue un rôle dominant dans le confort et la qualité de vie des patients.

Chute de sensibilité au contraste

De nombreuses études ont mis en lien les capacités cognitives et la sensibilité au contraste chez les patients glaucomateux (GLEN et al. 2012 ; ICHHPUJANI et al. 2020 ; MCKENDRICK et al. 2007). Cette sensibilité à la base du bon fonctionnement de nombreux processus visuels peut donc constituer un biomarqueur de qualité de vie des patients. Deux études supplémentaires ont mis en évidence ce lien entre *QoL* et sensibilité au contraste, (EKICI et al. 2015 ; LIN et al. 2018). Ekici et al. comparaient une batterie de mesures cliniques avec les scores obtenus au NEI-VFQ25 chez 161 patients glaucomateux, au stade modéré, (EKICI et al. 2015). Les résultats ont montré une stricte corrélation entre les scores subjectifs et la sensibilité au contraste, ainsi qu'une corrélation significative avec le déficit mesuré au champ visuel. Dans le but de créer de nouveaux modèles de prédiction, Lin et al. ont également testé auprès de 150 patients glaucomateux plusieurs variables cliniques (sensibilité au contraste, vision des couleurs, vision stéréoscopique, champ visuel et acuité visuelle) et subjectives. Leurs résultats s'alignaient avec les précédents, la sensibilité au contraste et le score au champ visuel *HFA* constituaient les facteurs prédictifs les plus robustes du modèle (LIN et al. 2018).

L'ampleur, la localisation du déficit et la sensibilité au contraste des patients glaucomateux constituent donc des facteurs prédictifs importants de la qualité de vie des patients. En tenant compte de ces variables importantes pour le confort des patients au quotidien, quels sont les outils développés pour suivre l'évolution de ces composantes et pour améliorer les expériences visuelles des patients au quotidien ?

4.2 Assistances technologiques

4.2.1 Nouveaux outils de mesures

L'évaluation du champ visuel représente une mesure fondamentale chez les patients glaucomateux. Le déficit campimétrique est à la fois un marqueur de la progression du glaucome, ainsi qu'un outil prédictif des difficultés fonctionnelles des patients au quotidien. Un suivi périodique du champ visuel est obligatoire et nécessite une surveillance à vie. À l'échelle mondiale, le défi de la gestion du glaucome s'intensifie et les hôpitaux ne pourront pas augmenter la fréquence requise pour démultiplier les soins (THAM et al. 2014). Pour répondre à cette problématique et faciliter la mesure du champ visuel chez les patients glaucomateux, plusieurs équipes développent des applications disponibles sur différents outils numériques, et évaluent leur validité auprès de la population glaucomateuse (ANDERSON et al. 2017; JONES et al. 2019; LI et al. 2020; PREA et al. 2018). Actuellement, les rendez-vous de suivi sont optimisés et espacés dans le temps pour correspondre aux moyens cliniques, cependant une mesure du champ visuel à une fréquence plus élevée augmente la sensibilité du test pour déceler les profils les plus à risque d'une progression rapide du glaucome (WU et al. 2017). Monitorer le champ visuel sur des tablettes ou des ordinateurs portables permettrait aux patients de pouvoir le réaliser à domicile, d'augmenter la fréquence des mesures, et donc adapter les soins en fonction d'une évaluation plus précise de la progression de la pathologie.

EyeCatcher

L'équipe de Crabb et al. a développé un nouvel outil de mesure du champ visuel sur ordinateur portable, l'*EyeCatcher* (JONES et al. 2019). Le déficit campimétrique est mesuré sur l'équivalent d'une grille périmétrique standard (24-2, Humphrey) : d'une excentricité de $\pm 15^\circ$ d'angle visuel en horizontal et $\pm 9^\circ$ en vertical, **Figure 4.4a,b**. Plusieurs études de faisabilité et de validité auprès des patients glaucomateux ont été réalisées, (JONES et al. 2020a, 2019, 2020b). Les résultats obtenus sur *EyeCatcher* sont significativement corrélés à ceux obtenus par *HFA*, **Figure 4.4c**, et peuvent discriminer une atteinte modérée due au glaucome (JONES et al. 2019). Jones et al. ont notamment testé l'*EyeCatcher* sur plusieurs mois auprès de 20 patients, (JONES et al. 2020b). Le suivi des mesures a souligné une réduction de la variabilité des scores. La sensibilité et la précision du test augmentaient avec la fréquence des mesures du champ visuel, possibles à domicile. Cette mesure campimétrique centrale vise essentiellement les patients déjà avancés dans la pathologie (déficit dans le champ visuel de $\pm 15^\circ$), mais permet notamment de détecter les patients sujets à une évolution rapide de la perte de champ visuel (par exemple, lorsque le dosage des traitements prescrits n'est pas adapté).

Une évaluation rapide, optimisée et disponible sur ordinateur permet notamment une utilisation dédiée à la recherche. Les études comportementales pourront donc bénéficier d'outils pour réaliser des mesures cliniques auprès des participants glaucomateux, mais

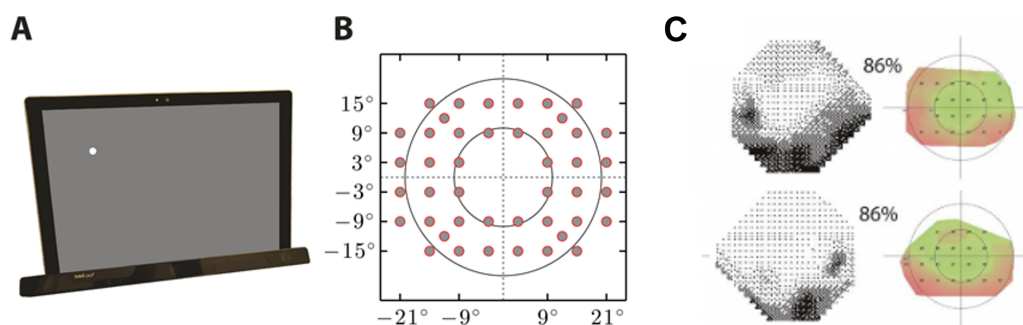


Figure 4.4 – *EyeCatcher* : Périmétrie portable sur ordinateur, extrait et adapté de (JONES et al. 2019). Les cibles à détecter sont comme pour les périmétries standardisées Humphrey des points lumineux blanc (Goldmann III, 0.43°) affichés à différentes intensités sur l'écran d'ordinateur (a) et sur 24 emplacements différents de la grille périmétrique (b). Exemple de comparaison des déficits mesurés aux champs visuels monoculaires d'un patient par *HFA* (c, *gauche*) et par *EyeCatcher* (c, *droite*). Le score central en % correspond au degré de correspondance entre les deux mesures.

aussi auprès de la population contrôle, sans impact sur le déroulé du planning clinique. Nous avons utilisé dans la majorité de nos études l'*EyeCatcher* comme outil de mesure du champ visuel central binoculaire en population glaucomateuse et contrôle. En effet, la version binoculaire du test a été spécialement développée lors de notre collaboration avec l'équipe *Division of Optometry and Visual Science* de la *City University of London*. Cette collaboration a été possible grâce à notre candidature et obtention de la bourse d'excellence de mobilité de Lille, *Moblilex*, en 2018.

Réalité Virtuelle

Afin de tester des situations plus écologiques et périphériques plusieurs études se sont intéressées à l'application de la réalité virtuelle dans les mesures comportementales des patients glaucomateux, (DAGA et al. 2017; DINIZ-FILHO et al. 2015; GOH et al. 2018). Les études citées ont mesuré des performances inférieures chez les patients comparés aux contrôles sur des tâches du quotidien telles que la conduite (GOH et al. 2018) ou encore la correction de la posture lors d'une chute (DINIZ-FILHO et al. 2015). Parmi les points forts de la réalité virtuelle, la création d'environnements 3D à explorer permet de tester de nombreuses composantes de la navigation et des capacités visuo-spatiales des participants. Les études de l'effet du vieillissement normal sur les capacités de navigation ont montré une chute des performances des personnes âgées à se réorienter dans de nouveaux environnements (LESTER et al. 2017). Ramanoël et al. ont notamment démontré en imagerie cérébrale les différences de stratégie de navigation entre les groupes de participants jeunes et âgés, (RAMANOËL et al. 2020). Une des causes possibles de l'altération des performances chez les personnes âgées selon les auteurs serait la diminution significative du recrutement des informations en vision centrale pour utiliser les repères spatiaux exposés durant la tâche de navigation. Le changement de stratégie dû au vieillissement sain, au détriment des informations visuelles centrales, pourrait être significativement différent dans le cadre

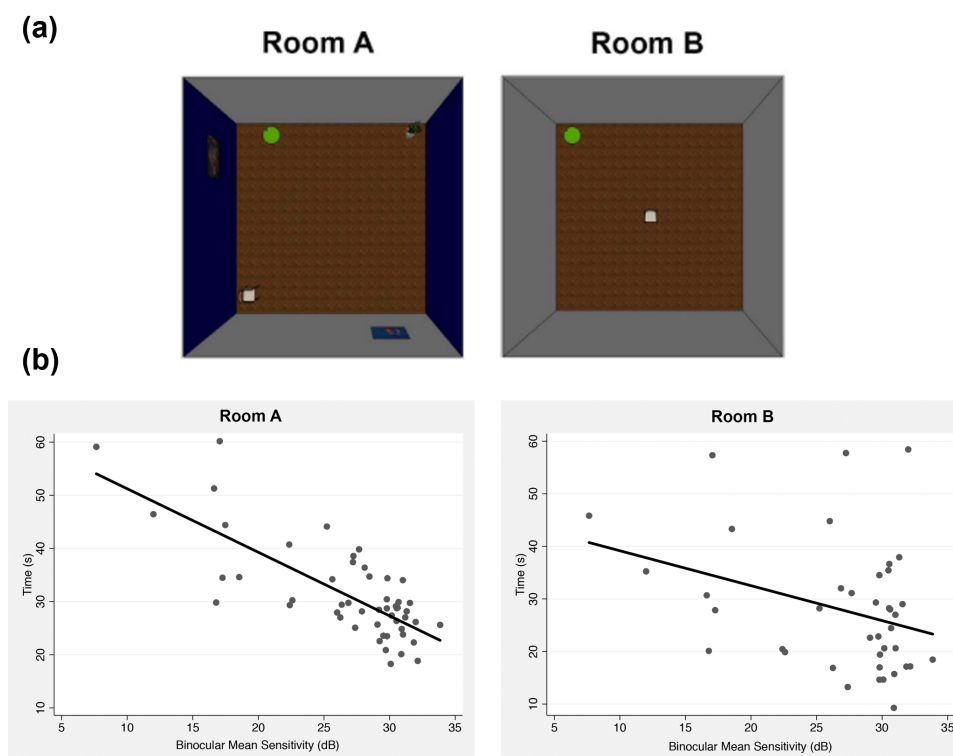


Figure 4.5 – Impact du glaucome sur les capacités de navigation en réalité virtuelle, extrait et adapté de (DAGA et al. 2017). Exemple des environnements à explorer (a) pour retrouver la cible verte : en *condition allocentrée Room A* (la résolution dépend de la mémorisation de la position de la cible par rapport aux éléments périphériques) ou en *condition égocentrée Room B* (la résolution dépend de la mémorisation de la position de la cible par rapport à soi). Les performances des patients diffèrent uniquement en condition allocentrée. Les corrélations entre les performances (*temps en secondes*) et le déficit visuel binoculaire (*en dB*) sont représentées pour les deux conditions (b). Plus le déficit visuel binoculaire est important plus les performances allocentrées sont altérées.

de la perte progressive de la vision périphérique. Daga et al. ont testé 31 patients glaucomateux et 20 témoins sur des tâches de navigations virtuelles *allocentrées* (la résolution de la tâche dépendait de la mémorisation spatiale du positionnement des éléments périphériques par rapport à la cible) et *égocentrées* (la résolution de la tâche dépendait de la mémorisation spatiale de la position du participant par rapport à la cible), **Figure 4.5a**, (DAGA et al. 2017). Alors que les performances égocentrées étaient similaires entre les témoins et les patients glaucomateux, la perte de vision périphérique impactait significativement les capacités visuo-spatiales des patients en condition allocentrée. La chute des performances allocentrées était significativement corrélée au déficit visuel binoculaire, **Figure 4.5b**. Le glaucome semble donc majorer les difficultés de navigation dues au vieillissement normal.

La réalité virtuelle constitue un outil de test robuste auprès des patients glaucomateux car il est possible de mesurer des performances visuo-spatiales au travers d'environnements plus écologiques, impliquant la vision périphérique. De plus, une enquête menée auprès de 361 orthoptistes a montré leur motivation et intérêt à utiliser de nouveaux outils tel que la réalité virtuelle dans le cadre de la réhabilitation des patients *basse-vision*, (RAPHANEL

et al. 2018). En effet, l'application d'innovations technologiques ne se réduit pas au développement d'évaluation des capacités des patients, mais également au développement de nouvelles aides dédiées à l'amélioration des expériences perceptives des patients au quotidien.

4.2.2 Aides technologiques adaptées pour les patients

Un domaine de recherche translationnel entre la science de la vision, l'ophtalmologie et la technologie vise à développer des aides de haute technologie pour la réadaptation des patients basse-vision. La revue de Moshtael et al. a notamment listé les différents procédés de traitement d'images utilisés pour maximiser la vision résiduelle des patients atteints de troubles visuels complexes, (MOSHTAEL et al. 2015). Plusieurs techniques sont communes entre les études citées dans cette revue, comme l'amélioration des contrastes et des contours appliquée sur différents objets visuels (images ou vidéos). L'objectif de ces techniques est de comprendre quelles transformations des propriétés physiques des images bénéficient aux patients, sur des tâches comme de la reconnaissance d'objet ou encore la lecture. Une seule étude parmi les 12 sélectionnées s'intéressait à la perte de vision périphérique, simulée à l'aide de lunette de masquage auprès d'une population contrôle (AL-ATABANY et al. 2010). La cible clinique principale de ces aides technologiques reste aujourd'hui les patients souffrant de perte de vision centrale, comme les patients DMLA. Compte tenu des déficits observés en vision centrale chez les patients glaucomateux, les solutions de réhabilitation apportées aux patients DMLA pourraient bénéficier aux patients, notamment aux stades les plus sévères. Patodia et al. ont testé les aides existantes, adaptées à la perte de vision centrale, auprès de 16 patients glaucomateux (10 patients inclus dans le groupe de traitement, et 6 patients dans le groupe contrôle), (PATODIA et al. 2017). Les résultats ont montré une amélioration sur la tâche de lecture des patients du groupe traitement, à l'aide de *magnifier* (par exemple, une loupe avec ou sans éclairage ajustable), comparé au groupe contrôle. Les auteurs ont néanmoins souligné le manque de développement d'outils spécifiques au glaucome et à la perte de vision périphérique.

4.2.3 Les pathologies visuelles complexes à l'ère du numérique

Notre société moderne envisage une utilisation de plus en plus accrue de l'informatique. Les différentes applications sur smartphone, tablette ou ordinateur, peuvent jouer un rôle dans le niveau de qualité de vie d'une personne : comme notamment la réalisation de tâche informatique professionnelle, la facilitation des relations sociales à distance, l'accès aux connaissances et informations sur le monde, aux divertissements, à la planification de trajets, etc. En ce sens, les outils numériques peuvent répondre à de nombreuses problématiques observées chez les patients ou les personnes âgées. Des chercheurs ont notamment étudié le rôle des nouvelles technologies face à l'isolement social et la dépression (BEACKER et al. 2014). Les troubles visuels complexes tel que le glaucome, comme nous

L'avons vu précédemment, impactent leur qualité de vie (RAMULU 2009), mais également l'humeur des patients au quotidien (Yochim et al. 2012). Bien que les outils numériques représentent une activité majeure de notre société actuelle, basée sur d'importantes stimulations visuelles, aucune étude à ce jour ne répertorie les difficultés rencontrées par les patients glaucomateux vis-à-vis des nouvelles technologies. Cette problématique de *fracture numérique* concernant les personnes âgées et les patients basse-vision est d'autant plus présente dans un contexte tel que la crise sanitaire actuelle ; où la communication à distance et l'utilisation d'applications sur smartphone peuvent devenir indispensable au quotidien, pour maintenir des relations sociales ou réserver des rendez-vous médicaux par exemple.

Parmi les études en situation écologique citées dans les chapitres précédents et de plus récentes, très peu se sont intéressées à des situations écologiques d'utilisation d'ordinateur. Certaines études comme celle de Asfaw et al. en 2020 ont testé l'exploration passive des patients sur des photographies (ASFAW et al. 2018), ce qui correspond à une situation numérique écologique. Cependant, la majorité de ces études est monitorée œil par œil (*best-eye, worst-eye*), ce qui s'éloigne d'une situation écologique. Du fait d'une très grande majorité des expériences auprès des patients sur ordinateur, simulant ou non des situations écologiques, il semble nécessaire de connaître l'impact du glaucome sur l'utilisation des ordinateurs et leurs capacités d'adaptation envers ces stimulations visuelles numériques.

Dans une optique de recherche appliquée, les travaux actuels ne sont qu'à leur balbutiement. Des études supplémentaires sont nécessaires pour dans un premier temps, mieux comprendre l'impact des troubles visuels complexes dans l'utilisation des outils numériques chez les patients et dans un second temps, explorer quelles adaptations de l'environnement numérique peuvent entraîner une facilitation de leur utilisation.

Chapitre 5

Cadre expérimental I - Approches électrophysiologique et comportementale des répercussions centrales du glaucome

L'objectif de ce premier cadre expérimental était de mesurer si le glaucome entraîne : d'une part, des changements électrophysiologiques du traitement de l'information visuelle, et d'autre part, une altération multimodale du système attentionnel.

5.1 EXPÉRIENCE 1 : Étude neurophysiologique de la catégorisation sémantique d'objets visuels

5.1.1 Introduction et Hypothèses

Cette étude a pour objectif de mesurer, à un niveau comportemental et cérébral, l'influence de la perte progressive de la vision périphérique sur les capacités d'intégration des informations *Coarses* (*forme globale et basses fréquences spatiales* des objets visuels).

Vision centrale et perception des *Formes Globales*

Nous avons développé dans les chapitres précédents, les conséquences de la perte de cellules ganglionnaires parasols dans le vieillissement sain et dans le glaucome. Ces cellules sont spécifiques au système magnocellulaire et au traitement des informations en vision périphérique, mais jouent également un rôle dans la prise d'information en vision centrale. La dégénérescence pathologique de cette population de cellules entraîne notamment des modifications de la perception des informations *Coarse* (Cf, **Section 2.3.2**) : soit la per-

ception globale d'un objet ou d'une scène visuelle avant de percevoir les détails (modèle *Coarse-to-fine*).

Lenoble et al. ont étudié le rôle de la sensibilité au contraste dans cette perception globale chez les patients glaucomateux, (LENOBLE et al. 2016). Le paradigme a été construit de façon à stimuler la perception de la *forme globale* des objets visuels : les images à catégoriser sont flashées durant 28 ms. Selon l'hypothèse d'une altération spécifique du *système M*, il était attendu que les patients présentent des difficultés à extraire les informations flashées. Toutefois, les patients ont maintenu des performances comparables aux contrôles en situation *high contrast*, quand elles étaient significativement inférieures en condition *medium contrast* (50 %). Une hypothèse possible serait une réorganisation fonctionnelle de la prise d'information visuelle, privilégiant les caractéristiques *high spatial frequencies*, *HSF* des objets visuels. Afin de tester cette théorie, nous avons répliqué le même paradigme expérimental de catégorisation de stimuli flashés, avec des objets visuels non-filtrés et des objets filtrés pour ne présenter que les propriétés *LSF* de l'image (*Low Pass Filter*, *LPF*).

L'étude de Roux-Sibilon et al. a également mis en évidence chez les patients glaucomateux l'influence de la perte progressive de la vision périphérique sur les capacités de catégorisation en vision centrale, (ROUX-SIBILON et al. 2018). Les performances étaient notamment impactées par la catégorie sémantique : avec une facilitation pour la catégorisation des visages, alors que les performances des patients étaient significativement altérées pour la catégorisation de scènes *outdoor / indoor*. Chez le sujet sain, les études de catégorisation au travers d'information *LSF* ont montré que les objets naturels pouvaient être catégorisés à des fréquences spatiales plus basses (*Coarse information*) que les objets créés par l'Homme, qui demandent une analyse plus fine (perception des détails, *Fine information*) ; (LENOBLE et al. 2013 ; VANNUCCI et al. 2001 ; VIGGIANO et al. 2006). Afin d'étudier l'impact de catégories sémantiques vivant / non-vivant, nous avons comparé au sein de cette étude les performances de catégorisation de patients glaucomateux et de contrôle vis-à-vis de stimuli *Animaux* et *Meubles*.

L'enregistrement en électroencéphalographie, et l'analyse différentielle des traitements cérébraux chez les contrôles et les patients glaucomateux, ont permis de mieux comprendre la modification des processus impliqués dans la perception des informations *Coarses*.

Glaucome et électrophysiologie : État de l'art

L'électrophysiologie est utilisée en clinique pour mesurer : les signaux électriques de la rétine (*électro-retinogramme*, *ERG*), les mouvements des yeux (*electro-oculogramme*, *EOG*) ou les signaux électriques du cortex visuel (*visually evoked potential*, *VEP*) ; (VAEGAN et HOLLOWES 2006). Le VEP mesuré en clinique dépend de stimulations similaires au champ visuel (*détection de flashes lumineux*) et correspond aux réponses électrophysiologiques enregistrées par deux électrodes sur le cortex visuel (zone occipitale gauche et droite du

scalp), **Figure 5.1**. Nous avons différencié, dans ce mémoire de thèse, l'utilisation du terme *VEP* (technique de mesure électrophysiologique clinique à deux électrodes occipitales) du terme *EEG* (mesures à haute densité d'électrodes à l'aide d'un bonnet recouvrant entièrement le scalp, dédiées à l'enregistrement de l'activité cérébrale globale d'un individu). Les analyses des données *VEP* reflètent essentiellement les activation de la région maculaire, sur-représentée en nombre de cellules dans le cortex visuel. Selon Graham & Klistorner, la moitié de la population glaucomateuse présente des patterns *VEP* différents des contrôles (GRAHAM et KLITORNER 1998). Kothari et al. ont notamment étudié l'impact de la progression de la pathologie (déficit campimétrique *HFA*) sur les patterns *VEP* des patients GPAO, (KOTHARI et al. 2014). Ils ont retrouvé une latence plus importante de la composante P100 (potentiel positif enregistré à 100 ms après la présentation du stimulus) pour les patients les plus atteints. La grande majorité des études en électrophysiologie auprès des patients sont menées dans le cadre clinique de développement de nouveaux outils de diagnostique (BACH et POLOSCEK 2013; SENGER et al. 2020). Une seule étude à notre connaissance a monitoré l'activité cérébrale des patients glaucomateux à l'aide d'un bonnet *EEG*. L'étude de Samanchi et al. est en ce sens novatrice, puisqu'ils ont mesuré l'activité corticale spontanée (sans tâches spécifiques à réaliser) de contrôles et de patients atteints de différents types de glaucome : à angle ouvert (POAG) et à angle fermé ; (SAMANCHI et al. 2021). Leurs résultats ont démontré une altération physiologique différente selon le type et la gravité du glaucome (Cf **Section 3.2.1**). Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'études en *EEG* auprès des patients glaucomateux, couplées avec un paradigme expérimental *Evoked related Potential (ERP)* ; c'est-à-dire l'enregistrement *high density* (sur l'ensemble du scalp) des potentiels électriques du cerveau, obtenus en réponse à des stimuli extérieurs selon un paradigme expérimental spécifique. Cette étude, ainsi que celles menées en parallèle dans notre équipe, pourraient être les premières études d'*ERP* de la littérature du glaucome.

En plus d'un paradigme expérimental *ERP*, nous avons souhaité utiliser une *analyse classifier* des signaux EEG. Les *ERPs* « classiques » correspondent à l'analyse par moyennage des enregistrements des électrodes de l'EEG sur des fenêtres de temps déterminées par la littérature, pour mesurer les caractéristiques de composantes : des amplitudes de pic mesurées en microvolts (μV) et le *temps de latence* des ces pics. L'analyse est guidée par l'expérimentateur. L'*analyse classifier* est une approche computationnelle *data-driven*, selon laquelle un algorithme de *machine learning* peut comparer des patterns d'activation et détecter les fenêtres temporelles, statistiquement différentes entre deux conditions expérimentales. Das et al. ont notamment comparé les techniques les plus courantes d'*ERP* à celles d'analyses *classifier* sur une tâche d'identification de visages ou de voitures, (DAS et al. 2010). Leurs résultats ont souligné le grand potentiel des *classifiers* par rapport aux analyses *ERPs* pour modéliser avec précision les dynamiques spatio-temporelles des activités cérébrales. Cette technique a notamment été utilisée, chez des sujets sains, dans un paradigme similaire au notre : de catégorisation visuelle de stimuli dégradés, (GROOTSWAGERS

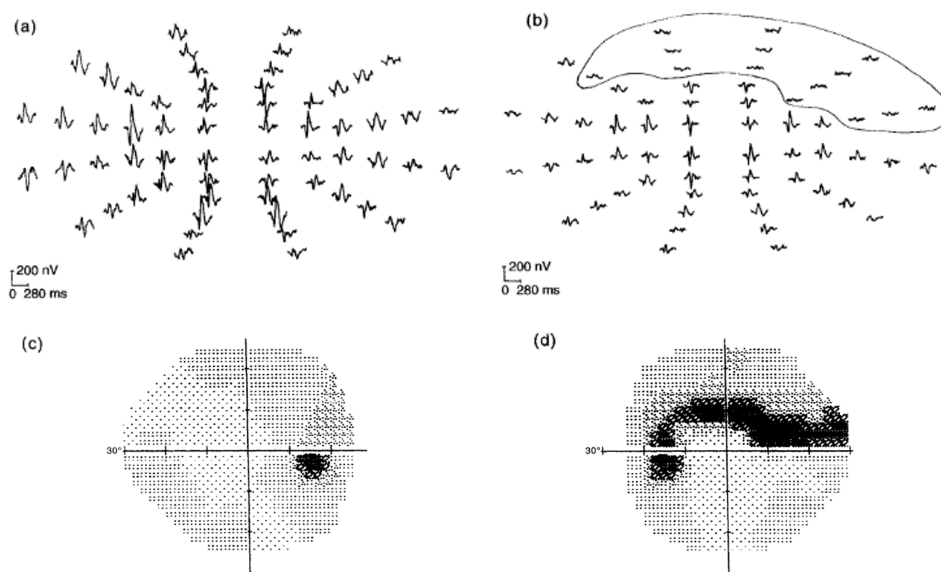


Figure 5.1 – Utilisation principale des mesures électrophysiologiques en clinique auprès des patients GPAO, extrait de (GRAHAM et KLITORNER 1998). Mesure du *Visual Evoked Potential (VEP)* pour l'œil gauche (A) et l'œil droit (B) d'un patient GPAO. L'enregistrement est réalisé par deux électrodes (*lobe occipital droit O₄, et gauche O₃*), ainsi que deux électrodes de référence. La stimulation des flashes lumineux est réalisée jusqu'à 18° d'angle visuel et chaque enregistrement *VEP* est représenté selon la position du flash lumineux dans le champ visuel du patient. Les mesures de champ visuel *HFA* correspondant (C-D) sont représentés en dessous, par œil.

et al. 2017). Les analyses des performances du classifier par conditions d'affichage, **Figure 5.2**, ont mis en évidence une asymétrie dans la représentation cérébrale des objets *Animés* vs *Non-Animés*. En effet, la comparaison des performances du classifier et des performances comportementales ont permis aux auteurs de conclure que les stimuli *Animés* ont un effet facilitateur lorsque l'information visuelle est dégradée.

En somme, nos hypothèses de travail se divisaient en trois parties : (1) mesurer l'impact de la soustraction des informations *HSF* lors de la perception des formes globales d'objets visuels chez les patients glaucomateux ; (2) évaluer l'effet facilitateur des stimuli naturels chez les patients glaucomateux, et (3) observer les différences spatio-temporelles des processus cérébraux impliqués dans la catégorisation d'objets visuels.

5.1.2 Méthodes

Participants

Trente-cinq participants ont été recrutés au sein du service ophtalmologique de l'hôpital Huriez et ont été divisés en deux groupes : le groupe glaucome (N=16) et le groupe contrôle appariés en âge (N=19). Une évaluation ophtalmologique complète a été réalisée au sein du service pour chaque participant afin de confirmer le diagnostic d'un glaucome primitif

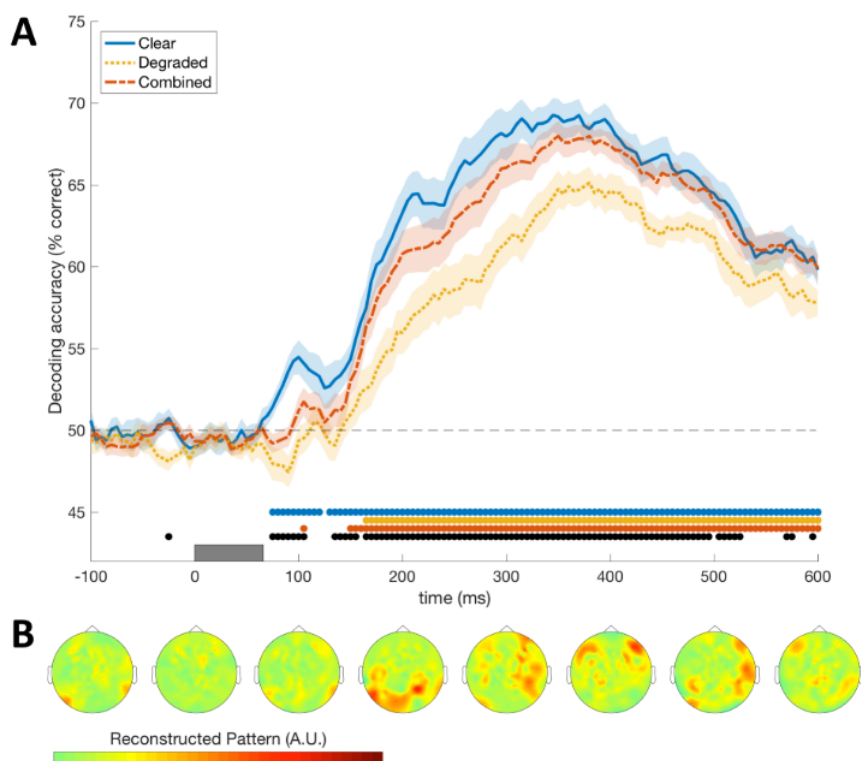


Figure 5.2 – Sensibilité de l’analyse classifier des stimuli *Animés/ Non-animés*, à partir de signaux MEG, extrait de (GROOTSWAGERS et al. 2017). La sensibilité du *classifier* (A) est présentée en ordonnées en % de classification correcte entre des signaux MEG évoqués par des stimuli *Animés* et *Non-Animés* (50% correspond au niveau de la chance). Cette sensibilité est représentée sur la fenêtre de temps d’un essai, en abscisses. Le rectangle gris représente le temps d’apparition du stimulus. Les astérisques colorés symbolisent les fenêtres de temps où la sensibilité est significativement supérieure au hasard. Les astérisques noirs représentent les fenêtres de temps significatives entre les présentations *Clear* et *Degraded*. **Les cartes topographiques des régions d’activation sur le scalp (B)** sont présentées en dessous du graphique.

à angle ouvert au stade débutant chez les sujets du groupe glaucome et exclure toutes autres pathologies visuelles complexes pour les deux groupes. Les capacités cognitives des participants ont été évaluées à l’aide du *Mini Mental State Examination (MMSE)*, afin de contrôler qu’aucun participant ne présente de déficit cognitif. Les critères d’inclusion et d’exclusion sont présentés dans le **Tableau 5.1**. Le protocole a été validé par le comité éthique de Lille (*N°2016-4-S46*) et un formulaire de consentement a été complété par chaque sujet avant leur participation.

Compte tenu des problèmes techniques survenus pour certains signaux EEG, les données de cinq participants n’ont pas été comptabilisées dans nos analyses. Nous avons donc analysé les enregistrements de 15 patients (dont 6 femmes ; moyenne d’âge 60.8 ± 10.6 ans) et 15 contrôles (dont 8 femmes ; moyenne d’âge 64.7 ± 6.84 ans). Aucune différence d’âge, ni de score *MMSE* n’a été retrouvée entre les deux groupes (respectivement $p = .24$ et $p = .99$; *t test de student*). Les données cliniques concernant la cohorte de patients sont présentées **Tableau 5.2**. Le projet *Glaucog* comprenait également un groupe de sujets

Groupes / Critères	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Confondus	<ul style="list-style-type: none"> — 55 < âge < 80 ans, — Acuité binoculaire > 8/10, — Consentement libre et éclairé 	<ul style="list-style-type: none"> — Antécédents neurologiques, — Score MMSE < 25
Contrôles	Vision normale ou corrigée	Troubles visuels complexes (cataracte, DMLA, ...)
Glaucomes	<ul style="list-style-type: none"> — Glaucome Primitif à Angle Ouvert, — Stade débutant et modéré (0 dB < MD < -12 dB), — Champ visuel conservé et considéré comme normal dans les 5° d'angle visuel centraux 	Troubles visuels complexes autres que le glaucome

Table 5.1 – Critères d'inclusion et d'exclusion. *Acuité visuelle : notation Monoyer; MD, Mean Deviation : mesure HFA du déficit campimétrique.*

jeunes (N=19), faisant l'objet d'un papier indépendant (WAMAIN et al. 2021), **Annexe A** : la méthodologie du protocole (stimuli, matériel et procédure) y est également explicitée.

Matériel

Les stimuli étaient présentés avec le logiciel *Matlab 2014b* (*MathWorks, Natick, MA, USA*) sur un écran de 27 pouces, de 1920x1080 pixels de résolution et une fréquence d'échantillonnage de 75 Hz. Les données EEG ont été enregistrées à l'aide d'un bonnet *Biosemi* de 64 électrodes Ag/AgCl, recouvrant tout le crâne suivant une disposition équidistante (biosemi.com). La collecte des données a été réalisée en continue sur le logiciel *ActiView*, avec une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz. Quatre électrodes supplémentaires ont été placées afin d'enregistrer et de supprimer le bruit dû aux mouvements oculaires, clignements des yeux (une électrode sur le canthi latéral de l'œil droit, une au-dessous de l'œil droit), et aux mouvements des mastoïdes (une électrode sur chaque mastoïde). L'expérience pouvait commencer une fois que l'écart de voltage entre chaque électrode était maintenu en dessous de 20 mV. La synchronisation de l'enregistrement des images présentées, des données EEG et des réponses données sur le clavier a été effectuée par un programme développé sur *Matlab* à l'aide de la *Psychotoolbox* (BRAINARD 1997).

Stimuli

Les images sélectionnées pour l'expérience représentaient 400 objets différents, en noir et blanc et isolés de leur arrière-plan. Quatre catégories sémantiques étaient représentées : 100 images d'animaux, 100 images de meubles, 100 images de végétaux et 100 images d'outils. La luminance (30.08 cd/m² en moyenne \pm 1.45) et les contrastes (55% en moyenne

Participants with POAG	Gender	Age (years)	MMSE (/30)	Best-Eye Visual Acuity (log MAR)	Contrast sensitivity (log CS)	Best-Eye HFA MD (dB)	Glaucoma stage
G1	F	56	30	0.1	1.85	-4.6	Early
G2	M	82	27	0	1.85	-4.7	Early
G3	M	69	29	0.1	2	-3.6	Early
G4	M	56	27	0	1.7	-6.35	Moderate
G5	F	66	29	0	1.85	-7.4	Moderate
G6	F	61	28	0.1	1.7	-2.9	Early
G7	M	70	27	0.1	1.7	-3.4	Early
G8	F	60	27	0	2	-1.3	Early
G9	F	65	28	0.1	1.7	-8.4	Moderate
G10	F	69	30	0	1.85	-1.9	Early
G11	M	53	27	0	1.85	-3.6	Early
G12	M	43	29	0	2	-1	Early
G13	M	43	28	0	2	-1.2	Early
G14	M	67	27	0	1.85	-3.7	Early
G15	M	52	28	0.1	1.7	-2	Early

Table 5.2 – Données démographiques et cliniques des patients GPAO. Les stades de la pathologie (*dernière colonne*) ont été définis sur la base du score de la déviation moyenne (*MD*) de l’œil le plus atteint : glaucome débutant (*de 0.00 à -6.00 dB*), modéré (*de -6.01 à -12.00 dB*)

du contraste de Michelson $\pm 0.8\%$) des images ont été contrôlés. Aucune différence significative n’a été retrouvée pour ces propriétés entre les quatre catégories sémantiques ($F_{3,297} = 2.48, p = .06$). La résolution des images était de 512x512 pixels et leur présentation au centre de l’écran recouvrait 5° d’angle visuel une fois les participants installés à 57cm de l’écran. Chaque image existait sous deux formes : non-filtrée (*NF*) et avec un filtre passe-bas (*LPF, Low-pass filter*). L’objectif du filtrage, par transformée de Fourier et correction gaussienne, était d’obtenir des stimuli aux fréquences spatiales inférieures ou égales à 3 cycles par degré d’angle visuel (3 cpd), **Figure 5.3a**. Chaque catégorie sémantique était donc composée de 200 images (100 filtrées, 100 non-filtrées).

Procédure

Après la complétion et signature du formulaire de consentement, les participants étaient installés dans une chaise ajustable à 57 cm de l’écran. Le bonnet EEG a été installé de façon à ne pas déranger la posture des participants. L’expérience était composée de deux blocs (*Animaux* et *Meubles*) d’une tâche de *go/no go*. L’ordre des blocs *Animaux* et *Meubles* a été contrebalancé sur l’ensemble des participants. Dans le bloc *Animaux*, il était demandé d’appuyer sur la barre espace le plus rapidement possible quand une cible animale apparaissait (200 images ; 100 *NF* et 100 *LPF*) et d’inhiber toute réponse lorsque

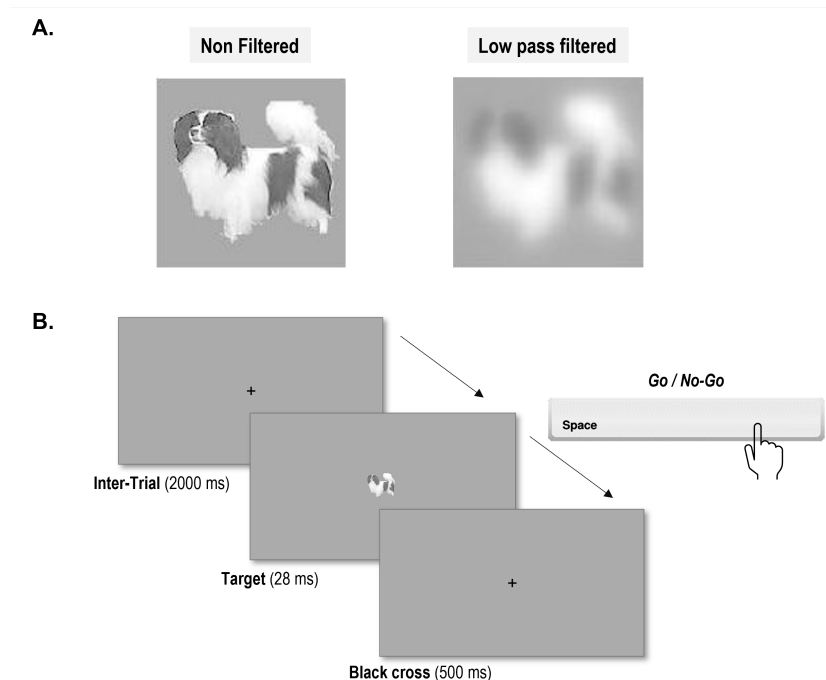


Figure 5.3 – Stimuli et paradigme expérimental. Exemple de stimulus de la catégorie animale (A) en version *non filtered* (NF, *gauche*) et *Low pass filtered* (LPF, *droit*) ; Séquence d'un essai (B) la première fenêtre de fixation durait 2000 ms, avant de flasher le stimulus durant 28 ms et de présenter la deuxième fenêtre de fixation. Durant le bloc *Animaux*, le participant réalisait une tâche de *go/no go* durant laquelle il était demandé d'appuyer sur la barre espace uniquement lorsqu'un animal était présenté (200 images, 100 NF et 100 LPF), et d'inhiber toute réponse manuelle lors de la présentation des distracteurs (400 images, outils et végétaux ; 200 NF et 200 LPF).

les distracteurs apparaissaient (*Végétaux, Outils* ; $200 \times 2 = 400$ images). Les conditions filtrées et non-filtrées étaient équiprobables au sein d'un bloc. Les mêmes distracteurs ont été utilisés dans le bloc *Meubles* (600 images ; 200 *Meubles*, 200 *Outils*, 200 *Végétaux*). Au total, 1200 essais étaient comptabilisés par participant. Le déroulement temporel d'un essai commençait par une croix de fixation noire au centre de l'écran durant 500 ms, le stimulus était flashé durant 28 ms, et la croix de fixation réapparaissait durant 500 ms, **Figure 5.3b**.

Analyses

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel *Jamovi*, (JAMOVI 2020), et le seuil de significativité était fixé à un seuil alpha de 0.05. Nous avons étudié deux effets sur les données comportementales et électrophysiologiques : l'effet de l'*Objet* (*Animaux, Meubles*) et l'effet du *Filtre* (NF, LPF).

Données comportementales Les données comportementales ont été scindées en trois niveaux de traitement, selon l'optimisation de la précision des réponses (pourcentage de réponses correctes et *biais de réponse*) les temps de réponse et le biais de réponse. Le

pourcentage de réponses correctes (***Accuracy***) comprenait : (1) le nombre de fois où les participants ont appuyé sur espace lorsqu'un stimulus cible était à l'écran (un animal ou un meuble, selon le bloc), (2) ainsi que le nombre de rejets corrects (ne pas appuyer lors de la présentation d'un distracteur). Les temps de réponse (***Response Time***) ont été calculés uniquement pour les essais cibles réussis : ils correspondaient au délai entre la présentation du stimulus et la réponse manuelle sur la barre espace. Les critères de décision (***Decision Criterion, c***) des participants ont été calculés sur les bases de la théorie du signal (MACMILLAN et DOUGLAS CREELMAN 2005 ; STANISLAW et TODOROV 1999). Quatre composantes ont été calculées : les *hit* (H), pourcentage d'essais où une cible était correctement détectée; les *correct rejection*, pourcentage d'essais distracteurs pour lesquels il n'y a pas eu de réponses manuelles; les oublis (*miss*), pourcentage de cibles oubliées; et les *false alarm* (FA) pourcentage d'essais distracteurs comptabilisant une réponse manuelle. Pour prendre en compte les biais décisionnels des participants, le calcul du *critère de décision c* prenait en compte les *hit* et les *false alarm* selon l'équation : $c = -\frac{1}{2}[z(H) + z(FA)]$, où z correspond à la fonction de la loi normale inverse (renvoie le z -score d'une performance de *hit* ou *false alarm*). Un critère de décision nul ($c = 0$) représentait une absence de biais. Lorsque c était positif ($c > 0$), le participant présentait un comportement *conservateur* : soit une majorité de *miss* que de *false alarm*, et favorisait les réponses *no-go*. Lorsque c était négatif ($c < 0$), le participant présentait un comportement *libéral* : soit une majorité de *false alarm* que de *miss*, et favorisait les réponses *go*. Pour chacune de ces trois variables, les données ont été décomposées par groupes (*Glaucoma vs. Controls*) et par conditions (2 *Object* x 2 *Filter* : *Animaux NF*, *Animaux LPF*, *Meubles NF*, *Meubles LPF*). Les tests utilisés pour évaluer les différences inter et intra-groupes dépendaient de la distribution normale, ou non, des données.

Les performances de précision et les critères de décision des participants ne respectaient pas une distribution normale (*Shapiro-Wilk* $p < .05$). Les différences inter-groupes ont été analysées par des tests de *Kruskal-Wallis* et les différences intra-groupes ont été traitées par une *ANOVA à mesures répétées, non-paramétrique, de Friedman*. Les comparaisons par paires ont été réalisées par des *tests post-hoc de Durbin-Conover*. Les temps de réponse suivaient une distribution normale (*Shapiro-Wilk* $p > .05$). Une ANOVA à mesures répétées, paramétrique, a été conduite sur les latences moyennes des réponses des participants dans les différentes conditions. Les comparaisons par paires ont été réalisées en post-hoc selon l'*ajustement de Bonferroni* pour les erreurs de type 1. Afin de connaître le l'impact du critère de décision sur les données comportementales (pourcentage de réponses correctes et temps de réponse), des analyses de corrélations ont été réalisées. Pour prendre en compte la distribution non-normale des données de critère de décision, des ***corrélations non-paramétriques de Spearman*** ont été effectuées. Le coefficient de corrélation *rho* était considéré comme significatif pour un $p < .05$.

Données électrophysiologiques Les analyses ont été menées avec *EEGLAB* (version 13.6.5b) avec le logiciel *Matlab 2014b*. Après interpolation des électrodes bruitées, le référencement a été réalisé sur la base des signaux moyens de l'ensemble des électrodes (DELORME et al. 2015). Deux filtres *Basic FIR filters* ont ensuite été appliqués successivement : un *high-pass filter* (order : 1691 points, transition band width : 1Hz) et un *low-pass filter* (order : 227 points, transition band with 7.5 Hz). Puis, les signaux ont été corrigés selon un *algorithme d'Independent Component Analysis (ICA)* pour retirer tous les artefacts dus aux clignements des yeux, (DELORME et al. 2007). Les signaux analysés correspondaient uniquement aux essais cibles (*Animaux, Meubles*) associés à une réponse manuelle. Les enregistrements ont été segmentés sur une fenêtre temporelle d'intérêt autour d'un essai : débutant à 200 ms avant la présentation du stimulus et se terminant 1000 ms post-stimulus. Les 200 ms d'enregistrement avant la présentation du stimulus ont été utilisés comme *baseline* pour pouvoir corriger et extraire les signaux *Evoked Related Potential (ERP)*. Après l'étape de segmentation, les signaux ont été inspectés visuellement afin de retirer les séquences présentant des artefacts extrêmes le plus souvent liés aux contractions musculaires (exclusion moyenne totale : 31 % \pm 10%). Enfin, le dernier filtre de *Laplace* a permis d'augmenter la résolution spatiale et temporelle des signaux. La méthode utilisée correspond à la version de Perrin et al., implémentée dans un code Matlab personnalisé (PERRIN et al. 1989).

Classifier L'objectif des analyses *Classifier* était d'évaluer les activations neuronales liées à la catégorie sémantique et au filtrage des fréquences spatiales des objets visuels présentés, selon une approche originale *data-driven*. L'analyse *Classifier* est basée sur une application bayésienne de la *Linear Discriminant Analysis (LDA)* ; (DUDA et al. 1974) : soit un apprentissage non-supervisé d'un algorithme à catégoriser les essais sur la base des patterns des signaux *ERPs*. Cette approche a donc permis d'entraîner le *Classifier* à reconnaître des patterns des ondes cérébrales évoquées par conditions expérimentales (**Object** : *Animaux/Meubles* ou **Filter** : *NF/LPF*). Une fois le filtrage des données EEG réalisé, les données ont été sous-échantillonnées de 500 Hz à 100 Hz pour pouvoir être implémentées dans l'algorithme *LDA*, (CARLSON et al. 2013). L'algorithme comprenait une phase d'apprentissage et une phase de test. Pour ce faire, la mesure de la performance du *Classifier* a été réalisée selon une méthode de validation croisée de 10 répétitions (avec un ratio de 9 entraînements et 1 test). Les essais d'un participant étaient divisés aléatoirement en 10 sous-ensembles. Neuf de ces sous-ensembles étaient utilisés pour l'apprentissage du *classifier*, tandis qu'un sous-ensemble correspondait aux essais testés. Cette procédure était répétée 10 fois, de sorte que chaque sous-ensemble ait été testé une fois.

La *sensibilité du classifier (Decoding performance, d')* a ensuite été calculée pour chaque participant. Le d' correspondait à la capacité moyenne sur l'ensemble des essais à distinguer deux réponses neuronales (*ex, Animaux vs Meubles*), pour chaque point de la fenêtre temporelle (0 à 1000 ms). Ce d' a été comparé au hasard théorique (50% cor-

rect), construit sur la base de la même structure d'*ERPs* avec des étiquettes de conditions randomisées. Si les performances du *Classifier* étaient significativement supérieures à ce hasard théorique sur une fenêtre temporelle donnée, alors cela signifiait que les conditions testées évoquaient des réponses neuronales significativement différentes sur cette fenêtre spécifique. L'identification des fenêtres temporelles significatives a été réalisée selon un test de permutation (10000, Montecarlo) pour chaque point temporel. Une fenêtre était identifiée lorsque le test de permutation est significatif ($p < .05$) pour 3 points temporels, soit 30 ms. Les p-values ont été corrigées pour les comparaisons multiples selon l'algorithme *False Discovery Rate (FDR)*, développé par Benjamini & Hochberg, (BENJAMINI et HOCHBERG 1995).

Les performances *Classifier* ont été testées selon les effets *principaux* : (1) *Object* : les patterns des signaux EEG sont-ils significativement différents lors du traitement d'un *animal* ou d'un *meuble*?, et (2) *Filter* : les patterns des signaux EEG sont-ils significativement différents lors du traitement d'objets visuels *non-filtrés* et à *basses fréquences spatiales*? En plus de la comparaison de la performance moyenne et du hasard théorique, la sensibilité du *Classifier* a été comparée *entre les groupes* (*Glaucomes vs. Contrôles*). La différence de sensibilité entre les groupes a été calculée selon un *test de Wilcoxon*, et définie comme significative pour une p-value $< .05$, sur des périodes glissantes de 30 ms. Pour l'*Object Classifier* nous avons également testé indépendamment les *effets simples* : l'analyse *Animaux vs. Meubles* au sein des essais *NF*, puis au sein des essais *LPF*.

Topographies Les résultats de classification ont permis de modéliser les cartes topographiques d'activations cérébrales lors de la catégorisation sémantique des stimuli visuels. Les *Activation Patterns* ont été calculés selon les méthodes de Haufe et al., (GROOTSWAGERS et al. 2017; HAUFE et al. 2014). Ils représentent l'importance de chaque électrode pour la classification *Animaux vs. Meubles*, et mettent en évidence les différentes régions du scalp impliquées dans la tâche. Les cartes topographiques ont été modélisées pour les fenêtres temporelles d'intérêts, définies par les différences de performance du *Classifier* entre les contrôles et les patients glaucomateux.

5.1.3 Résultats

Données comportementales

Les analyses des pourcentages de réponses correctes montraient une précision significativement plus grande chez les contrôles que chez les patients pour les cibles animales (*Animaux NF*, 96% vs 92% [$\chi^2 = 10.1$, $df = 1$, $p < .001$, $\varepsilon^2 = .35$]; *Animaux LPF*, 93% vs 89%, [$\chi^2 = 4.2$, $df = 1$, $p < .05$, $\varepsilon^2 = .14$]; *Kruskal-Wallis test*), **Figure 5.4a**. Les performances pour les stimuli *Meubles* étaient similaires entre les deux groupes. Les analyses intra-groupes ont révélé un effet des catégories *Object* et *Filter* pour les contrôles appariés

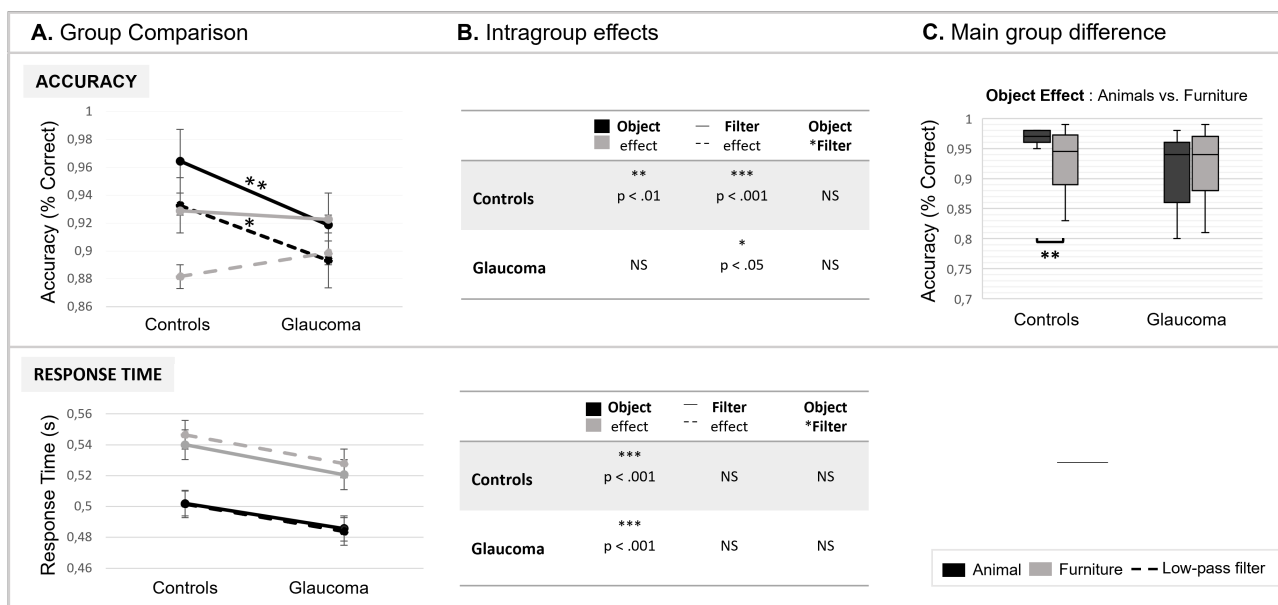


Figure 5.4 – Performances comportementales, par conditions et par groupes. Comparaison des performances entre groupes (A) : sur les pourcentages de réponses correctes, *Accuracy* (*haut*), et les *Response Time* calculés sur la base des essais corrects (*bas*). **Présentation des effets intra-groupes (B) :** effet de la catégorie *Object* (*Animaux/Meubles*), de la catégorie *Filter* (*NF/LPF*) et effet d'interaction (*Object*Filter*). **Mise en évidence des différences majeures entre groupes (C) :** avantage des contrôles pour les stimuli *Animaux*, pour les pourcentages de réponses correctes. Les deux groupes présentaient des performances similaires sur les temps de réponse. *Courbes et boîtes à moustaches noires :* bloc *Animaux*; *Courbes et boîtes à moustaches grises :* bloc *Meubles*; *Traits pleins :* condition *NF*; *Traits en pointillés :* condition *LPF*; ** $p < .01$, * $p < .05$.

en âge (*Object*, $p < .01$ et *Filter*, $p < .001$; *Durbin-Conover multiple comparison, after Friedman test* [$\chi^2 = 30.6$, $df = 3$, $p < .001$]), alors que les performances des patients ont uniquement démontré un effet du filtre ($p < .05$), **Figure 5.4b**. Quel que soit la condition de filtrage, les contrôles appariés en âge ont démontré un avantage pour les stimuli *Animaux* sur les performances d'*Accuracy* ($p < .01$), quand les patients glaucomateux ne présentaient pas de différence comportementale en fonction de l'objet visuel présenté, **Figure 5.4c**.

Les analyses des temps moyens de réponse entre les deux groupes n'ont pas révélé de différence significative, mais une tendance de l'effet du groupe ($F_{1,28} = 3.28$, $p = .08$) avec des temps 20 ms plus courts pour les patients glaucomateux, **Figure 5.4a**. Sur l'ensemble des participants, un effet de la catégorie objet sur les temps de réponse a été mis en évidence ($F_{1,28} = 54.46$, $p < .001$), avec des réponses significativement plus rapides pour les essais animaux comparés aux meubles pour les deux groupes (Contrôles, 0.50 vs 0.54 (s), $p < .001$; Patients, 0.48 vs 0.52 (s), $p < .001$), **Figure 5.4b**. Les résultats ont uniquement montré une tendance de l'effet du filtre sur les temps de réponse ($F_{1,28} = 3.72$, $p = .06$), mais un effet d'interaction objet*filtre significatif ($F_{1,28} = 14.28$, $p < .001$) sur l'ensemble des participants. Le filtre passe-bas impactait uniquement les performances pour les essais *Meubles* (*Meubles NF* vs *Meubles LPF*, $p = .002$). L'effet n'a pas été retrouvé au sein des

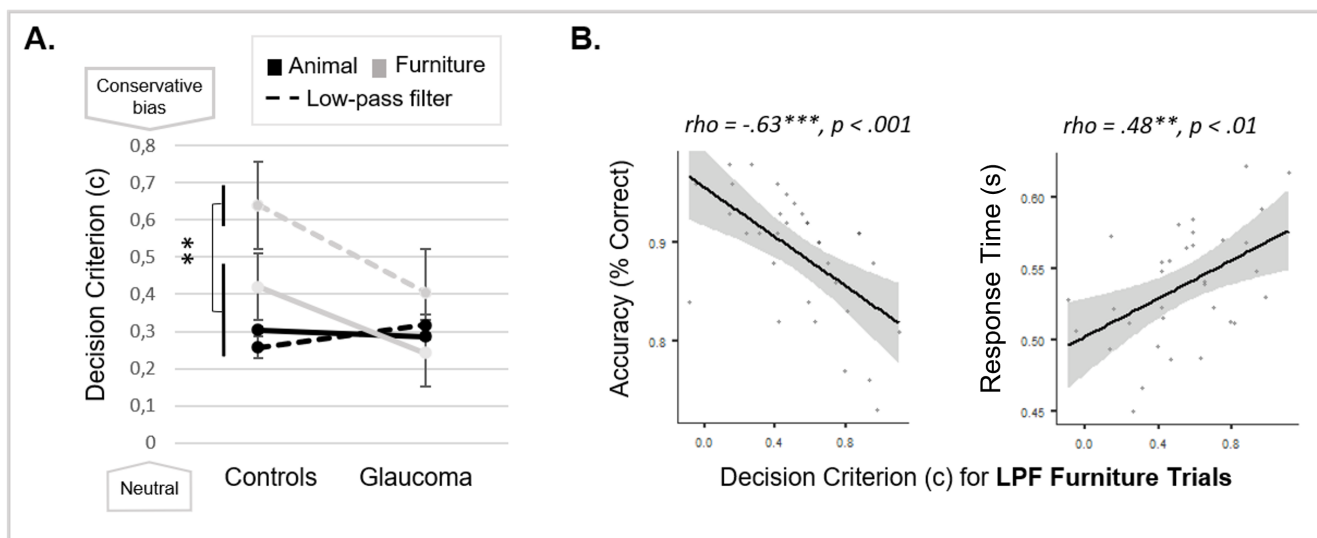


Figure 5.5 – Critères de décision. Comparaison par groupes et par conditions (A) : Le critère c variait entre 0 (comportement neutre) et $c > 0$ (comportement conservateur) dans les populations étudiées. Le critère c est représenté en ordonné, en fonction des groupes contrôles et glaucomes en abscisse, pour les essais *Animaux* (noir), les *Meubles* (gris clair), dans les essais *Non-filtrés* (traits pleins) ou avec un *Low-Pass Filter* (traits pointillés). **Corrélation entre les critères de décision et les performances comportementales (B) :** pour les essais *Meubles LPF* de tous les participants, sur les réponses correctes et les temps de réponse. *Rho de spearman* présenté en haut des graphiques de corrélation; $*** p < .001$, $** p < .01$.

données intra-groupes.

La comparaison des critères moyens de décision par groupe n'indiquait pas de différence significative. Les analyses intra-groupes ont cependant démontré des biais de réponses différents selon les conditions chez les contrôles ($\chi^2 = 15.6$, $df = 3$, $p = .001$; *Friedman test*). Les contrôles présentaient un comportement significativement plus *conservateur* face aux essais *Meubles LPF*, que pour les trois autres catégories (*Meubles LPF*, critère moyen $c = 0.6$, $p < .01$, *Durbin-Conover multiple comparison after Friedman test*), **Figure 5.5a**. Les patients, à l'inverse, n'ont démontré aucun changement de critère décisionnel selon les conditions ($\chi^2 = 4.09$, $df = 3$, $p = .025$; *Friedman test*). Les analyses de corrélation au sein des essais *Meubles LPF* ont mis en évidence que plus un participant présentait un comportement *conservateur* plus sa précision était altérée (*Spearman's rho* = $-.63$, $p < .001$) et plus le temps de réponse était grand (*Spearman's rho* = $.48$, $p < .01$), **Figure 5.5b**.

Classifier à partir des données EEG

Sensibilité du classifieur aux effets Object et Filter Le classifieur a montré une sensibilité significative pour distinguer les signaux EEG *Animaux* des signaux *Meubles* pour les deux groupes, **Figure 5.6a**; quand la sensibilité pour la comparaison des signaux *NF* et *LPF* tend vers le niveau de la chance (0.5), **Figure 5.6b**. Pour l'*Object Classifier*, deux fenêtres de temps semblaient différencier les signaux patients des signaux contrôles :

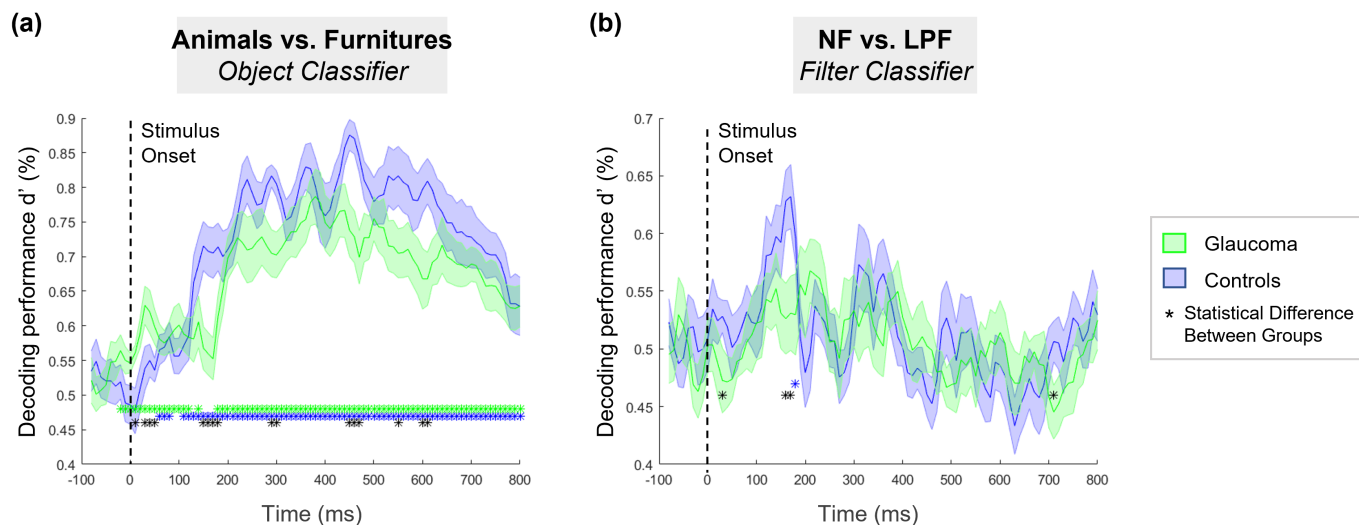


Figure 5.6 – Sensibilité du classifieur aux effets *Object* et *Filter*, à partir des données EEG. L'analyse classifieur a été appliquée par validation croisée de fenêtres de 30 ms. À chaque point de temps t , le graphique montre la sensibilité moyenne $[t-30 \text{ ms}, t]$ du classifieur à distinguer les patterns des signaux EEG en fonction de deux conditions : *Animaux vs. Meubles* (A) ou *NF vs. LPF* (B). Les deux courbes représentent les résultats obtenus sur les données des patients (*courbe verte*) et sur les données contrôles (*courbe bleue*). Les astérisques colorés notifient une sensibilité du classifieur significativement supérieure au hasard théorique (50%), pour chaque groupe. Les astérisques noirs notifient les sensibilités significativement différentes entre les patients et les contrôles.

une *early component* (avant 200 ms) et une *late component* (après 400 ms); avec une sensibilité globalement inférieure du classifieur sur les données glaucomateuses; **5.6a**. Pour le *Filter Classifier*, seul le pic à 65% de sensibilité (*courbe bleue*) était significatif pour les participants contrôles à 180 ms; **Figure 5.6b**. Ce pic significatif de sensibilité suggère des ERPs différents pour *NF* et *LPF* sur la fenêtre temporelle de 180 à 200 ms uniquement chez les contrôles. Ce pic n'était pas présent chez les patients glaucomateux. Cependant, ce pic n'a pas été retrouvé dans les analyses du *Filter Classifier* par sous-catégorie sémantique (*Filter Classifier* pour les essais *Animaux* et *Filter Classifier* pour les essais *Meubles*) : les *Classifier* des contrôles et des patients ne discriminaient aucune différence significative entre les signaux ERPs *NF vs. LPF* par sous-catégories.

Object Classifier Comme le montre la **Figure 5.6**, les ERPs des stimuli *Animaux* et *Meubles* étaient significativement différents puisqu'il était possible pour le *Classifier* de distinguer les patterns des signaux EEG sur toute la fenêtre temporelle d'un essai. Nous avons donc analysé en détails la sensibilité de l'*Object Classifier* séparément en condition *NF*, **Figure 5.7a**, et en condition *LPF*, **Figure 5.7b**. Premièrement, la différence significative d'ERPs des Glaucomes et des Contrôles de la fenêtre *early component* n'a été retrouvée uniquement en condition *NF*, **Figure 5.7a**. Les cartes topographiques calculées sur cette fenêtre temporelle d'intérêt, *early component*, ont mis en évidence une activation

occipitale chez les contrôles, absente chez les patients glaucomateux. La classification pour les signaux *Animaux/Meubles non filtrés* des patients glaucomateux débutait à 150 ms ; soit un délai d'environ 50 ms supplémentaires par rapport aux contrôles. Ce décalage était également présent en *LPF*, mais n'est pas ressorti significatif au test de *Wilcoxon*.

La fenêtre *late component* a révélé des sensibilités de *Classifier* significativement différentes entre contrôles et glaucomes, pour les deux conditions de filtrage. Le pic à 85% de sensibilité de l'*Object Classifier* en condition *NF* suggère une différence importante, entre *Animaux* et *Meubles*, dans les ERPs des participants contrôles entre 400 ms et 600 ms, **5.7a**. Les patients ne présentaient pas ce pic. Dans la condition *LPF*, **5.7b**, la sensibilité du classifieur restait élevée entre 400 ms et 600 ms pour les contrôles, sans présenter de façon nette le même pic. Cette sensibilité, *late component*, restait toutefois supérieure à celle des patients glaucomateux. Les cartes topographiques calculées sur cette fenêtre temporelle d'intérêt, *late component*, ont mis en évidence des activités cérébrales plus diffuses. Toutefois, il est possible d'observer une bande d'activation frontale (bleu) et pariétale (rouge) chez les contrôles en *NF*, **5.7a**. Les patterns d'activation étaient moins saillants chez les patients glaucomateux et présentaient des activités diffuses entre les régions frontales et occipitales. Le même pattern diffus (des patients en condition *NF*) a été retrouvé pour cette composante tardive dans les deux groupes en condition *LPF*.

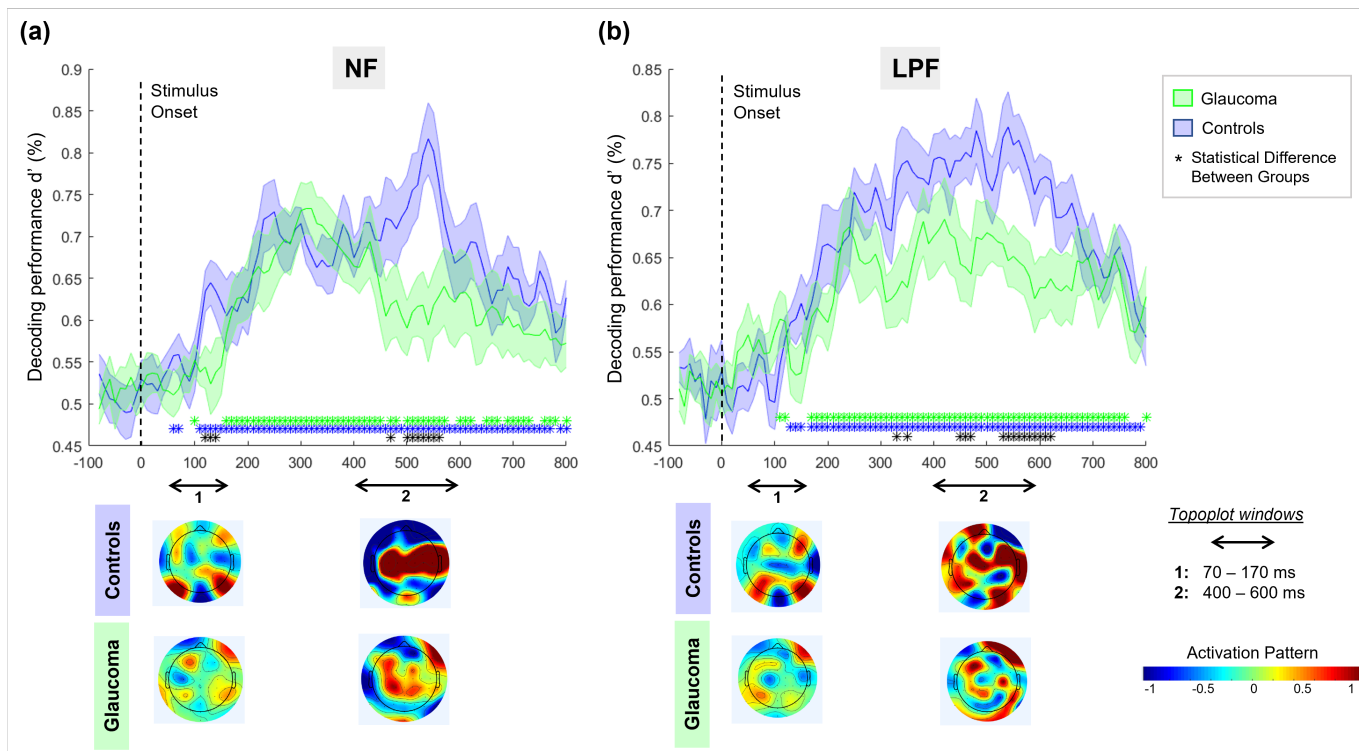


Figure 5.7 – Différence de pattern de classification *Object* et topographie de l'activité cérébrale, en condition *NF* (A) ou *LPF* (B). Pour chaque point de temps t des graphiques (*haut*); les courbes représentent la sensibilité moyenne de l'*Object Classifier* (*Animaux vs. Meubles*): pour les signaux EEG glaucomes (*courbe verte*) et contrôles (*courbe bleue*). Les astérisques colorés notifient une sensibilité du classifieur significativement supérieure au hasard (50%), pour chaque groupe. Les astérisques noirs notifient les sensibilités significativement différentes entre les patients et les contrôles. Les cartes topographiques et les *Activation Patterns* représentent les régions du scalp impliquées dans la classification *Animaux vs. Meubles*. Une valeur positive (*rouge*) renvoie à une zone importante dans la classification des stimuli *Animaux* et une valeur négative (*bleue*) renvoie à une zone importante dans la classification des stimuli *Meubles*. Les zones *vertes* représentent des zones neutres dans la tâche de classification. La vue correspond au sommet de la tête, avec le nez pointant vers le haut (*haut - frontal, milieu - pariétal, bas - occipital*).

5.1.4 Discussion

L'objectif de cette étude était de comparer les dynamiques neuronales dans la représentation des formes globales des objets, dans le vieillissement sain et pathologique du système visuel. Deux variables dépendantes ont été étudiées : la contribution des informations *LSF* et la catégorie sémantique de l'objet visuel. Pour ce faire, un groupe de participants GPAO et un groupe de contrôles appariés en âge ont été recrutés pour réaliser une expérience *ERP* dans laquelle il était demandé de catégoriser des objets (*Animaux/Meubles*) sous différentes fréquences spatiales (*non-filtrés/LPF*). L'analyse comportementale sur la tâche de *go/no go* a permis de scinder deux types de réponses : d'une part, les temps de réponse pour détecter les cibles; d'autre part, la précision des réponses (*Accuracy*) prenant en compte le nombre de cibles correctement catégorisées et les capacités d'inhibition face aux distracteurs. En parallèle, l'analyse des processus cérébraux en *EEG / ERP* auprès de

patients glaucomateux était novatrice au vu de la littérature actuelle. L'approche *Classifier* repose sur l'idée qu'un algorithme supervisé est capable de catégoriser correctement des signaux *ERP* lorsque les patterns neurophysiologiques (et donc les processus associés) diffèrent entre deux conditions expérimentales (CARLSON et al. 2013; DAS et al. 2010; WAMAIN et al. 2021). Dans notre étude, la sensibilité du *Classifier* a été testée selon l'effet *Object*, comparaison des patterns de réponses électrophysiologiques pour les stimuli *Animaux vs. Meubles*; et selon l'effet *Filter*, comparaison des signaux *ERP Non-Filtered vs. Low Pass Filter*.

Influence de la catégorie sémantique et du filtrage *LPF* sur la rapidité de catégorisation

Les patients glaucomateux et les contrôles appariés en âge ont présenté des temps de réponse similaires lors de la détection d'une cible. Les deux groupes ont détecté significativement plus rapidement les stimuli *Animaux*, que les stimuli *Meubles*; et ce, dans les deux conditions de filtrage. Ces résultats sont conformes aux observations précédentes de la littérature : dans des situations *Coarse*, comme la présentation rapide d'objet visuel, les *stimuli* aux caractéristiques sémantiques *Naturel*, *Animé* ou encore *Vivant* ont un effet facilitateur sur les performances visuelles (LENOBLE et al. 2013; VANNUCCI et al. 2001; VIGGIANO et al. 2006). À la différence de ces études, aucun effet du filtrage *LPF* n'a été relevé dans les temps de réponse : les processus engagés lors de la réponse manuelle, rapide et contrainte par le paradigme expérimental, étaient en effet plus ralentis par la catégorie *Meubles*, que par l'absence d'informations *HSF*. L'analyse globale des données neurophysiologiques des deux groupes de participants renvoyait aux mêmes conclusions. Premièrement, l'*Object Classifier* présentait une différenciation significative des signaux *ERPs Animaux vs. Meubles*, sur une large fenêtre temporelle (100 ms à 800 ms). Deuxièmement, la sensibilité du *Filter Classifier* pour différencier les signaux *ERPs Non-Filter vs. Low Pass Filter* était au niveau du hasard théorique sur l'ensemble de la fenêtre temporelle d'un essai. En somme, les signaux EEG présentaient des patterns distincts entre les conditions *Animaux* et *Meubles*, mais étaient similaires entre les conditions *NF* et *LPF*. L'effet du filtre était toutefois présent sur les pourcentages de réponses correctes : les participants démontraient une plus grande précision en condition *non-filtré*, qu'en condition *LPF*. De plus, les participants contrôles présentaient des scores significativement supérieurs aux patients glaucomateux.

Impact du glaucome sur la précision des réponses de catégorisation rapide

Les erreurs enregistrées sur une tâche *go/no go* correspondaient aux oublis ou aux fausses alarmes. Les oublis peuvent représenter un défaut *attentionnel* et/ou un *biais de réponse conservateur*, c'est-à-dire ne pas répondre en cas de doute (plus d'oublis enregistrés que de fausses alarmes). Les fausses alarmes peuvent représenter un défaut d'*inhibition* face aux

distracteurs et/ou un *biais de réponse libéral*, c'est-à-dire répondre même dans le doute (plus de fausses alarmes enregistrées que d'oublis). Le pourcentage de réponses correctes prenait en compte les deux types d'erreurs. Les données des participants contrôles répliquaient les résultats retrouvés dans la littérature chez le sujet sain : la dégradation de l'objet visuel a un impact asymétrique sur les stimuli *Animés* qu'*Inanimés*, (GROOTSWAGERS et al. 2017). En effet, nous avons pu observer l'effet du filtre ($LPF < NF$) et l'effet de l'objet ($Meubles < Animaux$) dans les scores des contrôles. A contrario, les patients glaucomeux ne présentaient pas d'effet de l'objet : les pourcentages de réponses correctes étaient similaires pour les deux catégories sémantiques. De plus, les scores moyens des patients correspondaient aux pourcentages de réponses correctes pour les contrôles « en difficulté », face aux stimuli *Meubles*. Une interprétation possible de ces résultats serait la « perte de spécificité » du système visuel pour les *Animaux* chez les glaucomeux, dû à la dégénérescence du nerf optique touchant majoritairement les cellules ganglionnaires para-sols. En effet, les sujets sains ont démontré un avantage pour traiter les signaux *LSF* pour la reconnaissance visuelle d'*Animaux*, et une nécessité d'un complément d'informations *HSF* pour la reconnaissance visuelle des *Meubles* (VANNUCCI et al. 2001). La tâche de catégorisation parmi les distracteurs a alors pu être facilitée pour les contrôles en présentation flashée pour la catégorie sémantique animale et dans les deux conditions de filtrage ; quand les deux catégories sémantiques représentaient le même niveau de difficulté pour les patients glaucomeux.

La dissociation de résultats entre la précision et les réponses motrices peut alors avoir deux origines : (1) une atteinte plus centrale de la pathologie ou (2) un *biais de réponse* des patients, mis en difficulté par la tâche. Nous avons donc mesuré le *critère de décision c* au sein des deux groupes afin de comprendre l'origine des différences comportementales. En effet, une étude longitudinale a montré que la variance des scores aux champs visuels, d'un bilan ophtalmologique à un autre, s'expliquait majoritairement par un *biais de réponse* des patients glaucomeux (RUBINSTEIN et al. 2021). Les analyses sous le prisme de la *Théorie de la Détection du Signal* ont souligné un comportement à tendance *conservatrice* pour l'ensemble des participants. Ce type de réponses peut s'expliquer par des stimulations dégradées par rapport aux stimulations quotidiennes (*flashage*, *filtre passe-bas*) : la majorité des participants a rapporté ne pas être sûrs de leurs réponses en fin d'expérience. De façon intéressante, seuls les contrôles ont exhibé des biais de réponses différents par condition : ils présentaient un comportement significativement plus conservateur face aux *meubles LPF*. Les analyses de corrélation entre le critère de décision et les performances de catégorisation ont montré que plus ce critère *c* tendait vers un comportement *conservateur*, plus les pourcentages de réponses correctes étaient altérés et les temps de réponse prolongés. L'effet de la catégorie sémantique semble donc être dans le sens d'une facilitation pour les stimuli *Animaux*, mais également une difficulté supplémentaire pour les stimuli *Meubles*. Nous pouvons penser que les propriétés *HSF* recrutées en temps normal pour catégoriser efficacement un meuble d'un autre objet visuel n'étaient plus disponibles dans la condition

LPF, ce qui a eu pour conséquence un changement du *critère de décision* des participants et une augmentation du nombre d'oublis (*miss*) dans le bloc *Meubles*. Par ailleurs, l'absence de changement de critère de décision chez les participants GPAO nous oriente vers l'hypothèse d'un *traitement cognitif haut-niveau différent des contrôles*.

Différence des processus cérébraux engagés dans le déficit visuel

L'analyse *Classifier* des signaux *EEG* a montré dans les deux groupes de participants des dynamiques neuronales significativement différentes entre la catégorisation d'*Animaux* et de *Meubles*. L'avantage des mesures EEG réside dans la précision temporelle de ces dynamiques. La comparaison des performances du *Classifier* sur les données glaucomes et contrôles a mis en évidence deux fenêtres temporelles différentes : **(1)** une composante précoce (*early component*) entre 70 et 170 ms ; et **(2)** une composante tardive (*late component*) entre 400 et 600 ms. Une activation spécifique autour des 100 et 200 ms correspondait aux composantes précoces de la reconnaissance visuelle : *P1* et *N2* ont été documentés comme les marqueurs des processus sensoriels primaires dans les expériences d'*ERP « classiques »* ; (DI RUSSO et al. 2002 ; MARTINOVIC et al. 2008). Une activation plus tardive semblait au contraire représenter les traitements plus *haut-niveau*, rattachés directement à la tâche cognitive réalisée. Craddock et al. ont notamment montré chez le sujet sain une activation occipitale précoce liée aux fréquences spatiales des objets présentés, et une activation fronto-pariétale tardive, la *N350*, liée au traitement sémantique *living/non-living* des stimuli ; (CRADDOCK et al. 2013). L'analyse topographique des différences neurophysiologiques *Animaux vs. Meubles* chez les contrôles nous ont permis de confirmer que, de façon similaire, la composante précoce était occipitale et la composante tardive fronto-centrale.

Early Component La première différence remarquable entre les patients et les contrôles dans les données EEG correspondait à une *latence de la P100*, similaire à celle retrouvée dans les mesures cliniques *VEP* chez les GPAO (GRAHAM et KLITORNER 1998 ; KOTHARI et al. 2014 ; VAEGAN et HOLLOWES 2006). La fenêtre de sensibilité significative du *Classifier* commençait autour des 100 ms pour les contrôles, quand elle commençait 50 ms plus tard pour les patients. En d'autres termes, le cerveau sain est capable de différencier un objet *living vs. non-living* à partir de 100 ms, et la présence d'un glaucome semble induire une latence sur ce délai. L'analyse topographique a montré que sur la fenêtre temporelle de 70 - 170 ms la différence d'activation *Animaux vs. Meuble* était visible en région occipitale, quand aucun changement n'était encore visible chez les glaucomateux. Cette observation est valable pour les stimuli *non-filtrés* et pour les stimuli *LPF*, bien que la performance du *Classifier* contrôle se rapprochait du pattern de celui des patients en condition *LPF*.

Late Component Deuxièmement, l'amplitude des performances du *Classifier* diminuait significativement chez les patients sur la fenêtre temporelle de la composante tardive, com-

parée à celle des contrôles. Autrement dit, la différence des signaux ERPs *Animaux vs. Meubles* était moins importante chez les patients que chez les contrôles sur la composante associée aux traitements *haut-niveau*. Ces résultats corroborent avec les différentes performances comportementales entre les groupes, comme l'absence de facilitation de la tâche pour les stimuli *Animaux* chez les glaucomateux. Par ailleurs, l'amplitude de sensibilité était maximale autour de cette composante pour les participants contrôles, avec un pic des performances *Classifier* entre 400 et 600 ms. Cette fenêtre de temps correspondait notamment aux temps moyens de réponses manuelles. Selon nous, deux processus pouvaient être à l'origine d'un pic de différenciation des ERPs *Animaux vs. Meubles* : **(1)** la différence temporelle de programmation motrice des réponses face aux stimuli *Animaux* et *Meubles* ($RT_{Animaux} < RT_{Meubles}$), ainsi que **(2)** le changement de critère de décision spécifique aux stimuli *Meubles*. Cependant, les temps de réponse étaient comparables entre les deux groupes, et le *changement décisionnel* était présent uniquement dans les performances des sujets contrôles. Nous avons donc formulé l'hypothèse selon laquelle la *composante tardive* représentait la programmation motrice anticipée pour les stimuli *Animaux* dans les deux groupes, majorée par la différence d'activation top-down suscitée par les *Meubles* chez les contrôles. En effet, les réseaux neuronaux frontaux et préfrontaux sont impliqués dans la prise de décision et influent sur la réponse motrice ; (GOLD et SHADLEN 2007 ; PAULUS et al. 2001). Le changement du critère de décision spécifique à la catégorisation des *Meubles* pouvait donc être à l'origine des différences de pattern analysées par le *Classifier* dans la composante tardive. La chute de sensibilité du *Classifier* et des performances de précision chez les patients glaucomateux pourraient donc s'expliquer par des modifications d'activation top-down, afin de compenser les délais de réception de l'information visuelle et réussir la tâche de catégorisation sans biais décisionnel.

En ligne avec les résultats de ces deux composantes, une étude récente en IRMf a démontré l'absence de réorganisation fonctionnelle au niveau du cortex primaire, opposée aux modifications significatives de l'activation des réseaux top-down, des régions frontales au cortex visuel ; (PRABHAKARAN et al. 2021). En effet, l'étude des dynamiques fonctionnelles de V1 a montré des activations aberrantes dans les zones correspondantes aux scotomes du champ visuel (*lesion projection zone*). Le cortex visuel primaire subit les conséquences de la dégénérescence neuronale induite par le glaucome (LAWLOR et al. 2018) et ne semble pas bénéficier de plasticité *bottom-up*, (PRABHAKARAN et al. 2021). La latence de la P100, caractéristique de la pathologie dans les études clinique *VEP* et retrouvée dans la composante précoce notre étude *EEG*, est représentative de ces altérations des premières étapes du traitement de l'information visuelle. Les changements significatifs des processus top-down, soulignés par Prabhakaran et al., peuvent être comparés aux différences retrouvées entre les patients glaucomateux et les contrôles dans la composante tardive de notre expérience. Contrairement à l'absence d'activation occipitale visible dans les topographies de 70 à 170 ms, les topographies de la composante tardive suggèrent en effet des activations fronto-centrales des patients. Les résultats de notre étude suggèrent donc également une

réorganisation fonctionnelle top-down chez les patients glaucomateux.

Limites de l'étude et perspectives

Afin de mesurer les capacités de perception des formes globales, la méthode de cette étude était inspirée de travaux antérieurs (LENOBLE et al. 2016 ; MACÉ et al. 2005) : les stimuli étaient flashés en noir et blanc, durant 28 ms. Un des objectifs était notamment de répliquer les résultats trouvés par Lenoble et al. sur les capacités de catégorisation des patients glaucomateux en vision centrale. Les patients présentaient pour un niveau de contraste medium (50%) des temps de réponse plus longs et des pourcentages de réponses correctes inférieures aux contrôles appariés en âge. Dans notre étude, la difficulté liée à la perte d'information *HSF* affectait les deux groupes de participants, et ne semblait pas spécifique à la pathologie du glaucome hormis pour les stimuli *Animaux*. Une explication possible à cette différence de résultat est une augmentation de la difficulté de la tâche, aux limites des perceptions des participants contrôles. En effet, l'expérience de Lenoble et al. comparait les performances avec une accentuation des contrastes (*high contrast*) et une diminution des contrastes à 50% (*medium contrast*), quand nous avons testé ici une condition « neutre » (*NF*) à une condition sans information *HSF* (*LPF*). La condition « neutre » représentait donc déjà une situation aux caractéristiques *Coarse* du fait de la rapidité de la présentation et du manque d'informations spécifiques à la vision centrale (*HSF* et couleurs des stimuli). McKendrick et al. ont notamment démontré la perte de sensibilité au contraste spécifique aux basses fréquences spatiales due au vieillissement sain, et majoré par la présence d'un glaucome ; (MCKENDRICK et al. 2007). Dans des études futures, l'utilisation de ce paradigme expérimental avec une opposition plus stricte *HSF* et *LSF* pourrait : d'une part, souligner les différences entre les performances des patients et des contrôles selon les stratégies de priorisation des informations *HSF* ; et d'autre part, révéler des signaux *ERPs* différents entre les deux conditions de filtrage. En effet, une des attentes de cette étude était de visualiser l'impact de la présentation de stimuli *LSF* sur les différents processus cérébraux engagés chez les contrôles et les patients. Or, le *filter classifier* n'a pas détecté de différence significative entre les réponses neuronales *NF* et *LSF*. Les travaux de Craddock et al. ont montré chez des sujets sains, d'une moyenne d'âge inférieure à 41 ans, une modification des activations cérébrales précoce selon les conditions *HSF* et *LSF*, (CRADDOCK et al. 2013). L'absence de différence significative dans les signaux *ERPs* *LSF* et *NF* peut donc provenir d'un écart moins important entre les conditions d'affichage que les données de la littérature, mais également, d'une absence de traitement précoce spécifique en fonction des fréquences spatiales, lié au vieillissement sain du système visuel.

L'étude de l'effet du vieillissement sain sur les performances comportementales et cérébrales représentait également un objectif de cette étude. Cependant, les comparaisons de données EEG entre groupes de participants jeunes et âgés ont soulevé des problématiques méthodiques spécifiques. Premièrement, les fluctuations et les bruits présents dans

les signaux EEG sont plus importants dans les enregistrements des groupes de participants âgés, (SLEIMEN-MALKOUN et al. 2015). Deuxièmement, il a été démontré que les signaux cérébraux spontanés des patients glaucomateux sont significativement différents des contrôles, (SAMANCHI et al. 2021). La grande variance de l'état des signaux EEG entre les trois groupes complexifie significativement les étapes de filtrage ou d'analyse des enregistrements. De nouveaux paradigmes sont donc à développer afin de mieux comprendre la scission entre l'impact du vieillissement sain et pathologique du système visuel sur des tâches visuo-cognitives.

5.1.5 Conclusion

En somme, la précision des patients glaucomateux et les contrôles diffèrent sur une tâche de catégorisation, sur la base de perceptions globales d'objets visuels. Alors que les contrôles bénéficient d'un avantage pour les stimuli *Animaux*, les patients glaucomateux montrent des performances indifférentes à la catégorie sémantique. La présence d'un glaucome impacte sur la perception des formes globales des objets visuels pour lesquels les informations *LSF* ont un effet facilitateur chez le sujet sain. Cependant, la perte des informations *HSF* affecte les deux groupes sur le pourcentage global de réponses correctes. À un niveau neurophysiologique, les signaux des patients se distinguent de ceux des contrôles sur une composante précoce, perceptive, et une composante tardive, cognitive. Malgré les précautions à prendre lors des analyses comparatives comportementales et neurophysiologiques, les données suggèrent chez les patients GPAO : d'une part, une altération des premières étapes du traitement visuel, et d'autre part, une compensation de plus haut-niveau pour parvenir à catégoriser des objets aux propriétés dégradées.

5.1.6 Mini-Poster

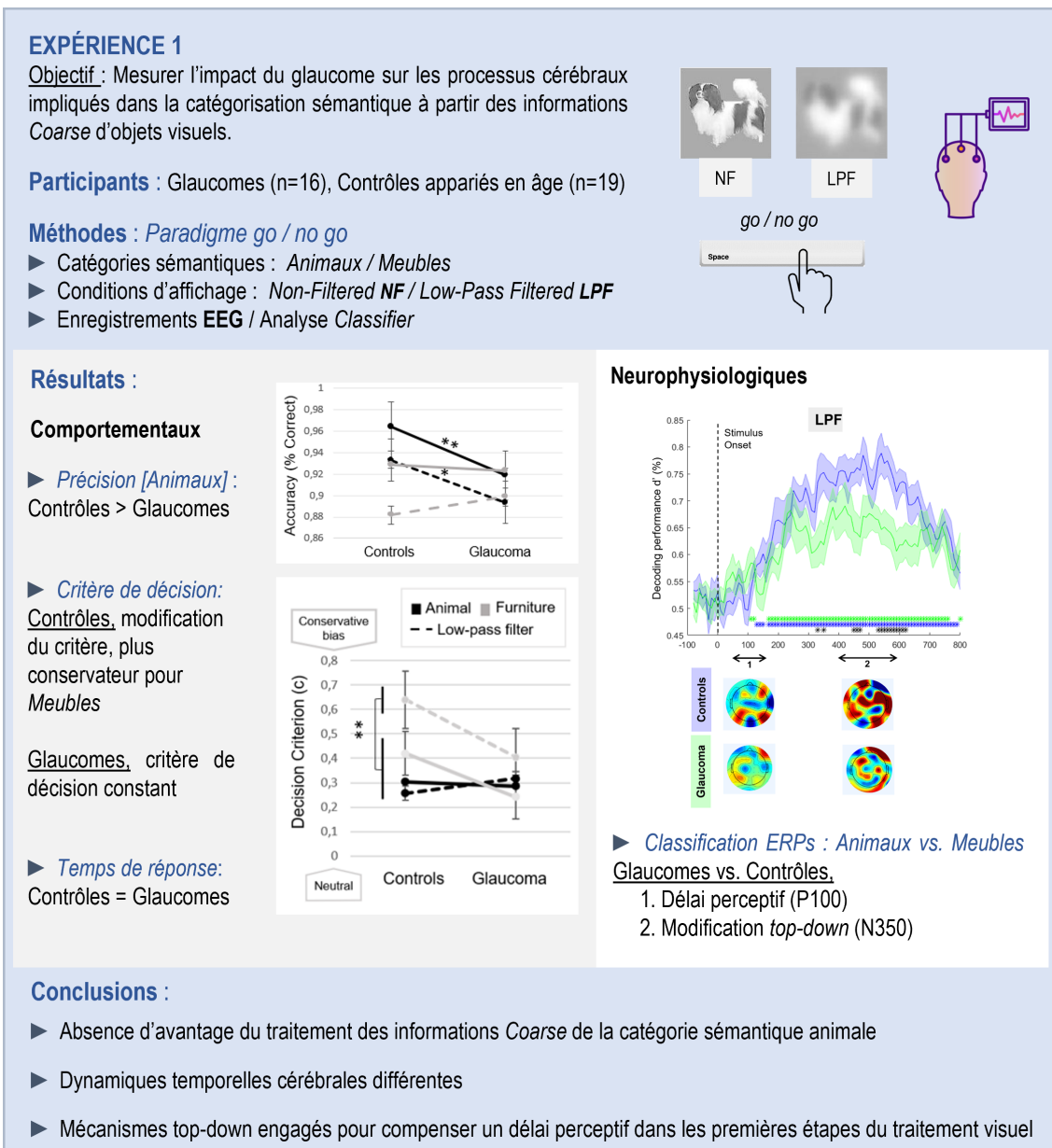


Figure 5.8 – Mini-Poster, Expérience 1

5.2 EXPÉRIENCE 2 : Étude multimodale du système attentionnel chez les patients glaucomateux

Les travaux de cette thèse se sont principalement intéressés à l'impact de la perte sensorielle visuelle sur la cognition. La vision représente par ailleurs la modalité la plus étudiée lorsqu'il est question de mesurer la relation entre les fonctions sensorielles et cognitives. Afin de compléter les analyses auprès de patients porteurs d'atteintes visuelles complexes, l'ouverture de la problématique de l'impact à plus grande échelle de la cognition au travers d'autres modalités sensorielles comme l'audition soulève de nouvelles questions rarement abordées dans la littérature du glaucome.

5.2.1 Introduction et Hypothèses

L'objectif de cette étude exploratoire consistait à mesurer la composante attentionnelle des patients glaucomateux selon deux modalités : dans une tâche d'attention visuelle et une tâche d'écoute dichotique. Le paradigme développé pour tester les capacités visuo-attentionnelles a été monitoré par *Eye-Tracking* afin d'évaluer les potentielles stratégies oculomotrices des participants.

Glaucome et Attention visuelle

Comme développé précédemment, l'attention visuelle des patients glaucomateux a été testée en grande majorité en périphérie, à l'aide de paradigmes liés à la conduite (*i.e.*, l'*UFoV*; Cf **Sous-Section 1.4.2**). L'étude de Tatham et al. a notamment mis en évidence le lien entre le déficit visuel des patients GPAO et l'altération des capacités d'attention divisée (TATHAM et al. 2014). Plus l'atteinte du nerf optique (mesure du *RNFL*) était importante, plus les temps de réponse des patients étaient longs pour détecter des stimuli en périphérie dans une simulation de conduite. Une étude plus récente, en vision centrale, a souligné le lien entre le déclin des performances attentionnelles des patients et l'altération des fonctions exécutives dans un test modifié du *Trail Making Test* (LEE et al. 2020a). Dans cette étude, les patients ont présenté des temps significativement plus longs que les contrôles appariés en âge, mais des performances comparables face à l'augmentation de la difficulté de la tâche (diminution du contraste des cibles, changement de position des cibles au cours de la tâche). Seules les données cliniques, comme la sensibilité au contraste, le score au champ visuel binoculaire, ou la mesure attentionnelle standardisée de l'*UFoV* ont permis d'expliquer les variances des performances des patients. Les auteurs suggèrent que l'altération des fonctions visuelles bas-niveau (sensibilité au contraste) et plus haut-niveau (attention visuelle) impactent significativement sur les fonctions exécutives des patients, de façon généralisable à de nombreuses tâches du quotidien.

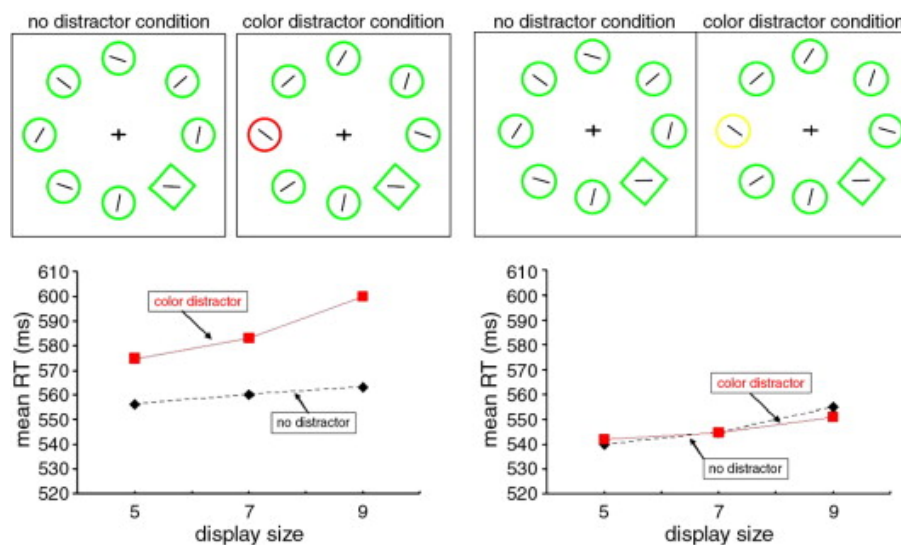


Figure 5.9 – Implications *top-down* et *bottom-up* du système attentionnel sélectif. Paradigme et données extraites de (THEEUWES 1992, 2010). Les participants ont pour consigne de détecter l’orientation de la barre au sein du losange vert (horizontal ou vertical). Dans le premier cas à gauche, le temps de réaction augmente en présence du distracteur saillant (rouge) : représentatif *du temps d’inhibition top-down*. Dans le deuxième cas à droite, les temps de réaction ne diffèrent pas en présence d’un distracteur moins saillant que le losange (jaune). Sur l’ensemble, pour une même tâche, seul le degré de saillance du distracteur impacte le temps de réaction : l’attention sélective semble donc majoritairement orientée par une capture *bottom-up* de l’information.

Au vu de la littérature, de nouvelles études semblent donc nécessaires pour mieux comprendre les stratégies mises en place par les patients glaucomateux sur les tâches d’attention visuelle. En effet, des temps de réponse plus longs et des performances similaires aux contrôles face aux niveaux de difficulté peuvent dépendre de différentes stratégies oculomotrices (DIVE et al. 2016 ; GLEN et al. 2013), ou encore de modification *top-down* de plus haut-niveau (PRABHAKARAN et al. 2021). Les paradigmes expérimentaux développés par Theeuwes chez les sujets sains ont notamment permis d’évaluer les implications *top-down* et *bottom-up* du système attentionnel sélectif, **Figure 5.9**, (THEEUWES 1992, 2010). L’objectif méthodologique de cette étude visait à développer une adaptation du paradigme de *Theeuwes*, selon les contraintes d’expérimentation auprès de patients glaucomateux.

Dans un second temps, le but de l’étude était de compléter l’évaluation des performances attentionnelles visuelles des patients GPAO par la mesure des capacités attentionnelles auditives, afin de tester les capacités cognitives des patients selon une modalité sensorielle préservée.

Études multimodales

Les batteries de tests neuropsychologiques et les paradigmes expérimentaux de psychologie cognitive impliquent majoritairement des stimulations visuelles. La mesure des performances cognitives des patients *basse-vision* soulèvent donc une problématique méthodologique spécifique : quelle est la sensibilité des évaluations cognitives standardisées com-

prenant des items visuels dans des populations *basse-vision* (REISCHIES et GEISELMANN 1997)? La création du MMSE-*blind* découle notamment de cette problématique. Pour exemple, Harrabi et al. ont comparé les performances de patients de différentes cohortes ophtalmologiques (*Dystrophie de la cornée, DMLA, Glaucome, Contrôles*) à l'aide du MMSE-*blind*. Les auteurs ont mis en évidence des scores cognitifs inférieurs aux contrôles pour les trois groupes de patients (HARRABI et al. 2015). Cependant, l'adaptation du MMSE en MMSE-*blind* consiste à retirer les items visuels du test, sans compensation de contenu. Tigchelaar et al. ont récemment testé une batterie de tests neuropsychologiques afin d'étudier le lien entre déficit campimétrique et cognitif, (TIGCHELAAR et al. 2021). Parmi les cinq tests réalisés, une seule évaluation ne comprenait pas d'items visuels, le *Digit Span Test (DST)*. La tâche du *DST* consiste à retenir une série de chiffres exposés oralement par l'investigateur selon différentes conditions (répétition normale, répétition des chiffres dans l'ordre inverse, etc). Les résultats ont démontré des scores inférieurs pour les participants glaucomateux dans les tests incluant des stimulations visuelles et une performance supérieure aux contrôles sur le *DST*. Ces résultats suggèrent, selon les auteurs, le manque de sensibilité des tests cognitifs comprenant des items visuels auprès de la population glaucomateuse. En effet, certaines conclusions tirées des tests neuropsychologiques peuvent s'expliquer majoritairement par le déficit visuel du participant, plutôt que par un réel trouble cognitif.

Deux hypothèses peuvent donc expliquer les différents résultats de la littérature sur l'impact du glaucome sur la cognition. Première hypothèse, les conséquences neuroanatomiques du glaucome sur le système nerveux central ont un impact sur l'ensemble des fonctions cognitives des patients. Cette hypothèse inclus un retentissement global et généralisable aux autres modalités sensorielles (*common cause hypothesis*, (HARRABI et al. 2015; LAWLOR et al. 2018; ROBERTS et ALLEN 2016; YOCHIM et al. 2012)). Deuxième hypothèse, comme le suggère les données de Tigchelaar et al., les conséquences du glaucome mesurées sur les fonctions cognitives s'expliquent majoritairement par la présence d'items visuels dans les protocoles et n'est pas automatiquement généralisable aux performances impliquant d'autres modalités sensorielles (*direct cause hypothesis*, (ROBERTS et ALLEN 2016; TIGCHELAAR et al. 2021)).

Attention auditive dans le vieillissement sain et la pathologie

Tout comme la vue, l'audition connaît une dégradation naturelle due à l'âge (ROBERTS et ALLEN 2016). Humes et al. ont notamment étudié la relation entre les différents changements sensoriels liés à l'âge et l'altération des fonctions cognitives, auprès de 245 adultes de 18 à 87 ans (HUMES et al. 2013). Pour chaque modalité perceptive testée (*vision, audition et toucher*), les auteurs ont évalué le niveau de sensibilité des participants (*threshold sensitivity*) et ont réalisé plusieurs tests psychophysiques complémentaires pour affiner les données perceptives (*temporal gap detection, temporal order identification, temporal masking*). Les capacités cognitives ont été testées à l'aide de la *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)*. Les résultats ont mis en évidence une corrélation significative entre trois

grandes composantes : le déclin avec l'âge du score de traitement perceptif et du score de fonctionnement cognitif. Toutefois, les corrélations partielles de l'étude ont montré une corrélation faible entre l'âge et le fonctionnement cognitif, lorsqu'elles étaient normalisées par l'effet de la composante du traitement perceptif. Leurs résultats vont dans le sens de la *direct cause hypothesis* et ce en prenant compte trois composantes perceptives : vision, audition et toucher. À l'inverse, Gopinath et al. ont récemment mis en évidence l'association entre le déficit visuel, auditif et l'état de santé des personnes âgées (GOPINATH et al. 2021). En effet, l'étude de données cliniques de 1085 participants sur 5 ans suggère que la présence d'une atteinte d'une seule des modalités sensorielles (visuelle ou auditive) réduit fortement les chances de rester en bonne santé générale (sans handicap, symptômes dépressifs, impact cognitif, ou maladie chronique) sur les cinq années suivantes. Une fois de plus, aucun consensus n'a été retrouvé dans la littérature concernant les conséquences directes ou plus globales de la perte sensorielle.

Parmi les tests cognitifs auditifs, la tâche d'écoute dichotique vise à mesurer d'une part, la dominance hémisphérique du langage et d'autre part, les capacités attentionnelles auditives des participants (JÄNCKE et SHAH 2002 ; KIMURA 1961). Le test d'écoute dichotique correspond à une stimulation simultanée de l'oreille gauche (OG) et l'oreille droite (OD) par des stimuli auditifs différents. Par exemple, lors d'un essai, un participant peut entendre simultanément le mot « *sommeil* » dans l'OG et le mot « *bassin* » dans l'OD. La tâche consiste à rapporter l'ensemble des mots entendus lors d'un essai. La réalisation de cette tâche implique l'*attention divisée*, définie par le contrôle, le maintien, et la coordination des processus intégratifs pour traiter plusieurs informations (POSNER et PETERSEN 1990). La complexité attentionnelle de la tâche dépend du substrat neuroanatomique asymétrique de l'audition (JÄNCKE et SHAH 2002) : les régions cérébrales du langage, étant prioritairement traitées dans l'hémisphère gauche, donnent un avantage aux stimulations auditives controlatérales de l'oreille droite (*Right Ear Advantage, REA*). Le biais attentionnel pour l'oreille droite représente donc une composante à inhiber, afin d'extraire correctement l'information distribuée simultanément dans l'oreille gauche (HUGDAHL et al. 2009). Des études d'écoute dichotique en IRMf ont démontré l'implication des régions fronto-pariétales dans la réalisation de la tâche, (JÄNCKE et SHAH 2002). Ce paradigme a été testé comme outil d'étude des interactions hémisphériques chez le sujet âgé, mais également envisagé comme une mesure des mécanismes de compensation attentionnelle ou de réorganisation cognitive au cours du vieillissement normal ou pathologique (HOMMET et al. 2010 ; JÄNCKE et SHAH 2002 ; VANHOUCKE et al. 2013).

Hommet et al. ont étudié l'impact du vieillissement sain sur les performances d'écoute dichotique, (HOMMET et al. 2010). Leur résultats ont mis en évidence un biais attentionnel pour l'oreille droite présent pour le groupe jeune et le groupe âgé, avec une amplification du phénomène pour les participants âgés. Les auteurs suggèrent l'utilisation du test comme mesure du déclin des fonctions exécutives des individus, sur la base de la difficulté de désengagement mesurée lors de l'évaluation du *REA*. Nous nous sommes donc intéressés

à l'application du test d'écoute dichotique au sein de la population glaucomateuse afin de tester deux hypothèses : **(1)** les patients GPAO présentent un déclin attentionnel global (*common cause hypothesis, performances auditives GPAO < contrôles*) ou **(2)** le déclin attentionnel mesuré dans la littérature dépend des stimulations visuelles des paradigmes expérimentaux et du déficit visuel des patients (*direct cause hypothesis, performances auditives GPAO = contrôles*).

En somme, nous avons comparé les performances des patients glaucomateux avec celles des contrôles appariés en âge et des contrôles jeunes, sur une tâche attentionnelle visuelle et auditive. Nos hypothèses de travail étaient les suivantes : **(1)** mesurer l'impact du glaucome sur l'attention visuelle en vision centrale, **(2)** évaluer les stratégies oculomotrices mises en place, **(3)** étudier l'impact de la pathologie sur des performances attentionnelles, indépendantes de stimulations visuelles.

5.2.2 Méthodes

Participants

Au total, 60 participants ont été recrutés pour cette étude au sein du service d'ophtalmologie de l'hôpital Huriez du CHU de Lille : 20 participants GPAO, 20 contrôles appariés en âge et 20 contrôles jeunes. L'intervalle d'âge du recrutement des participants GPAO et des contrôles appariés en âge était fixé entre 45 et 75 ans, et les participants jeunes entre 18 et 35 ans. Parmi les critères d'inclusion, tous les participants devaient présenter une acuité visuelle binoculaire corrigée d'au moins 8/10 (soit 0.1 *logarithme de l'angle minimal de résolution, LogMAR*). Les complications ophtalmologiques (autres que le glaucome pour le groupe patient), les antécédents neurologiques et psychiatriques représentaient des critères d'exclusions lors du recrutement. Une évaluation auditive a été réalisée afin d'écartier la présence d'un déficit auditif sévère, et de vérifier un seuil auditif symétrique pour l'oreille gauche et l'oreille droite. Le protocole comprenait également une évaluation visuelle auprès de chaque participant avant l'expérience. Les mesures binoculaires de l'acuité visuelle et de la sensibilité au contraste ont été évaluées par les échelles de « C » de Landolt avec le logiciel *FrACT*, (*Freiburg Visual Acuity Test*, (BACH 2006)). La mesure binoculaire du champ visuel central a été réalisée avec le logiciel *EyeCatcher* (JONES et al. 2020a, 2019, 2020b). Les participants de plus de 60 ans ont été évalués à l'aide du *Mini Mental State Examination (MMSE)* pour contrôler l'absence de déficit cognitif (score > 26/30).

Les patients GPAO recrutés sont suivis au CHU de Lille et l'évaluation clinique du GPAO comprenait en plus la mesure monoculaire du déficit campimétrique *HFA (Humphrey Field Analyser)*. Les différents stades de la pathologie se réfèrent au score de *Mean Deviation* obtenu au champ visuel *HFA* de l'œil le plus atteint : GPAO pré-périmétrique ($MD > 0$ dB), débutant ($-6 \text{ dB} < MD < 0 \text{ dB}$), modéré ($-12 \text{ dB} < MD < -6.01 \text{ dB}$) et avancé ($MD < -12 \text{ dB}$). Le *flow chart* du recrutement clinique réalisé par Louis Béal, interne en

<i>Participants with POAG</i>	<i>Gender</i>	<i>Age (years)</i>	<i>Visual Acuity (log MAR)</i>	<i>Contrast sensitivity (log CS)</i>	<i>Binocular Central MD (dB)</i>	<i>Worst-Eye HFA MD (dB)</i>	<i>Glaucoma stage</i>
G1	F	59	-0.01	1.96	-1.05	-5.00	Early
G2	M	61	-0.03	1.85	-0.21	-14.44	Severe
G3	F	64	-0.03	1.76	-4.25	-14.50	Severe
G4	M	51	0.01	1.89	-2.09	-15.30	Severe
G5	M	71	0.11	1.57	-1.04	-9.17	Moderate
G6	F	58	0.09	1.61	-0.08	-8.00	Moderate
G7	F	65	-0.03	1.73	-2.05	-9.09	Moderate
G8	F	64	-0.03	1.86	-0.05	-2.48	Early
G10	M	61	-0.03	2.00	0.70	0.82	Preperimetric
G11	F	59	0.09	2.10	-4.80	-7.48	Moderate
G12	F	66	-0.03	1.84	-5.59	-12.25	Severe
G14	F	54	-0.03	2.04	-4.17	-25.22	Severe
G15	F	74	-0.01	1.90	0.16	-5.27	Early
G16	M	58	-0.03	1.98	-2.84	-20.82	Severe
G17	F	72	-0.03	2.09	-0.17	-7.80	Moderate
G18	M	48	-0.03	1.89	1.12	-3.19	Early
G19	M	71	0.03	1.79	-1.71	-3.90	Early
G20	F	62	-0.03	2.08	-0.50	-3.04	Early

Table 5.3 – Données démographiques et cliniques des patients GPAO. Le champ visuel central et binoculaire correspond au score obtenu à l'aide du logiciel *EyeCatcher*. *F*, female ; *M*, male ; *MD* Mean Deviation.

ophtalmologie, est présenté en **Annexe B**. Les données cliniques des patients GPAO sont résumées dans le **Tableau 5.3**. Le protocole a été validé par le comité étiq ue de Lille (N°2020-432-S85) et chaque participant a complété un formulaire de consentement avant l'expérience.

Compte tenu des problèmes techniques rencontrés avec l'*Eye-Tracker*, quatre participants ont été exclus de l'analyse des données. Les résultats présentés concernent donc 56 participants : 18 GPAO (moyenne d'âge 62.1 ± 7.2 ans), 18 contrôles appariés en âge (58.4 ± 7.2 ans) et 20 jeunes témoins (25.7 ± 3.5 ans). La comparaison des données démographiques et cliniques par groupe est présentée dans le **Tableau 5.4**.

Attention visuelle

Matériel L'évaluation visuelle complète a été réalisée sur un ordinateur portable, HP Pavilion x360 convertible, équipé d'un processeur IntelCore I3 de 4.00 GB de RAM (*HP*

Characteristics	Young (n=20)	Age-matched (n=18)	Glaucoma patients (n=18)
Gender (F / M)	12/8	13/5	11/7
Age (*)	25.7*** ± 3.5	58.4 ± 7.2	62.1 ± 7.2
Binocular Visual Acuity, LogMAR (*)	-0.03 ± 0	-0.02 ± 0.04	0.00 ± 0.05
Contrast Sensitivity, LogCS (*)	2.08* ± 0.13	1.98 ± 0.04	1.88 ± 0.15
Binocular Central Visual Field, MD (*)	0.00 ± 0.22	0.08 ± 1.09	-1.59** ± 2.00

Table 5.4 – Données démographiques et cliniques par groupes. *Moyenne ± Ecart-type.* (*) p -value < .05, effet de groupe, *Kruskal-Wallis test*; ** p < .01, *** p < .001, pour les variables significativement différente des deux autres groupes de participants, *test de comparaison par paires*.

Inc., Paolo Alto, California, United States). Les stimuli étaient présentés sur un écran de 15.6 pouces (résolution 1920 x 1080 pixels). Les participants réalisaient en premier lieu la mesure du champ visuel central, en vision binoculaire, sur le logiciel *EyeCatcher* (voir **Section 4.2.1**); suivie par l'échelle des « C » de Landolt sur le Logiciel *FrACT*, (*Freiburg Visual Acuity Test*, (BACH 2006)) pour mesurer leur acuité visuelle et sensibilité au contraste binoculaire.

L'expérience de recherche visuelle a été réalisée sur l'ordinateur Dell Precision M4800 équipé d'un processeur Intel Core I7 et de 16 Go de RAM. Les stimuli étaient affichés de manière synchrone avec l'enregistrement de l'Eye-Tracker grâce au logiciel Experiment Center et à un Eye-Tracker modèle RED-m (250 Hz) de SensoMotoric Instruments (*SMI; GmbH, Teltow, Germany*). La distance par rapport à l'écran (écran de 15,6 pouces; résolution de 1920x1080 pixels) était fixée à 57 cm avec une mentonnière.

Stimuli Le test d'attention visuelle a été développé à partir du paradigme de *Theeuwes* (THEEUWES 1992, 2010). Les stimuli correspondaient à des formes géométriques vertes (carré, triangle, rond), d'une dimension identique de 1.6°x1.6° d'angle visuel, présentées concentriquement sur un rayon de 5° d'angle visuel par rapport à la croix de fixation centrale, **Figure 5.10a**. La cible correspondait au carré vert avec une barre noire centrale verticale, tout au long de l'expérience. Afin de diminuer l'effet d'habituation de la tâche, les distracteurs pouvaient être des ronds ou des triangles, équitablement représentés sur l'ensemble de l'étude. La cible apparaissait le même nombre de fois dans la moitié haute et basse du cercle, tout comme sur la moitié gauche et droite du cercle. Deux conditions augmentaient le niveau de difficulté de la tâche : le nombre de distracteurs (6, 8 ou 10) et la présence ou non d'un distracteur rouge (condition *Red* ou *None*).

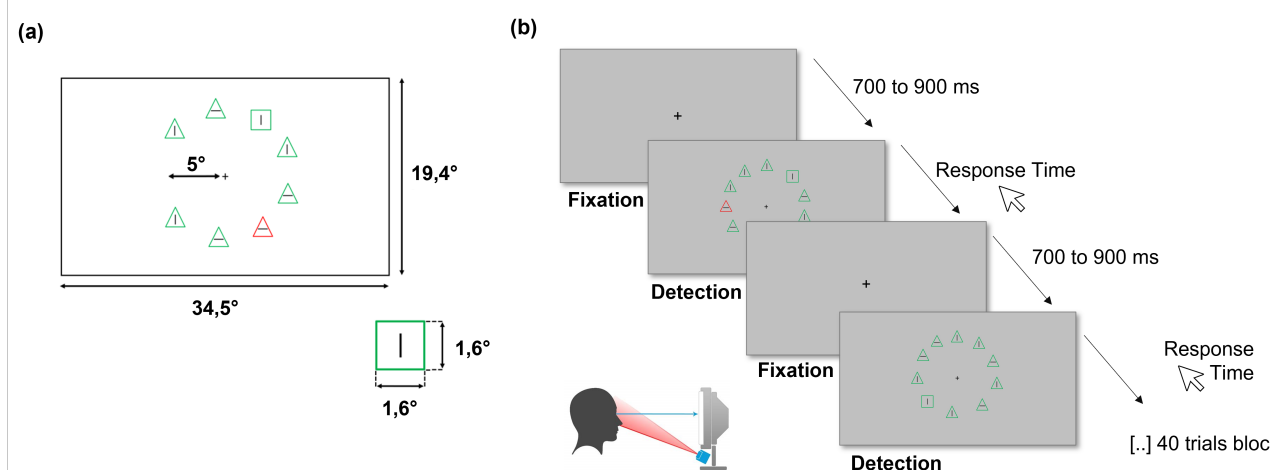


Figure 5.10 – Stimuli et procédure expérimentale. Dimension et excentricité de présentation des stimuli (a) en degré d’angle visuel. Procédure expérimentale monitorée en Eye-Tracking (b) : les participants ont pour consigne de détecter le carré vert parmi les distracteurs. Deux conditions augmentent le niveau de difficulté de la tâche : le nombre de distracteurs (trois blocs de difficultés : 6, 8 ou 10 distracteurs) et l’effet saillant d’un distracteur rouge (pour 20 essais sur 40 au sein d’un bloc).

Procédure Le participant était placé à 57 cm de l’écran d’ordinateur sur la mentonnière. La première étape consistait à calibrer l’*Eye-Tracker* selon une poursuite oculaire d’une cible blanche et la fixation de 4 points aux angles de l’écran d’ordinateur. Après avoir lu les instructions, le participant réalisait quatre essais d’entraînement. Un essai commençait par la présentation de 700 à 900 ms d’une croix de fixation centrale noire. Une fois le stimulus affiché, le curseur de la souris apparaissait au centre de l’écran et il était demandé au participant de cliquer le plus rapidement possible sur le carré vert. L’essai suivant commençait et ainsi de suite, **Figure 5.10b**. L’expérience comprenait trois blocs expérimentaux de 40 essais chacun, soit 120 essais au total. Les blocs correspondaient aux niveaux de difficultés de 6, 8 ou 10 distracteurs (*Bloc 6*, *Bloc 8* et *Bloc 10*). L’ordre des blocs était contre-balancé entre les participants et une courte pause séparait chaque bloc. Au sein d’un même bloc, les formes des distracteurs variaient (20 essais *ronds* / 20 essais *triangles*) et le distracteur rouge apparaissait pour la moitié des essais (20 essais *Red* / 20 essais *None*).

Attention Auditive

L’évaluation auditive et la tâche d’écoute dichotique ont été réalisées en amont du protocole vision, dans la même séance de passation.

Test de l’audition Afin d’écartier un déficit auditif sévère, nous avons réalisé une audiométrie tonale auprès de chaque participant. Les stimuli auditifs présentaient une tonalité de 200 Hz. Le premier seuil testé correspondait à un signal sonore normalisé à 0 dB, équivalent au niveau d’intensité présenté lors de la tâche d’écoute dichotique. Les sept seuils

testés ont ensuite été créés par soustraction de 6 dB (-6 dB, -12 dB, ..., -36 dB, -42 dB). Le dernier seuil à -42dB était quasi inaudible pour un sujet sain jeune. Les sept niveaux ont été testés indépendamment pour chaque oreille (gauche et droite) dans un ordre aléatoire. Les participants avaient pour consigne de rapporter oralement lorsqu'ils entendent un son. Pour pouvoir être inclus dans l'étude : le seuil contrôle de -12 dB devait être entendu par les participants, et l'asymétrie de sensibilité auditive entre l'oreille gauche et l'oreille droite devait être inférieure à 20 dB (ROUP et al. 2006). Les trois groupes ont entendu en moyenne jusqu'au pallier de -36 dB, le minimum perçu par un participant glaucomateux correspondait au pallier de -30 dB pour ses deux oreilles, et aucun participant n'a présenté de scores différents entre l'OG et l'OD.

Écoute dichotique La mesure de l'attention auditive des participants a été réalisée selon une version française du test d'écoute dichotique développée par Christine Moroni, de l'équipe *Interactions, Temps, Émotions et Cognition*, au sein du laboratoire *PSITEC* de Lille. La voix enregistrée était une voix féminine. L'enregistrement audio était diffusé à l'aide d'un ordinateur Dell Precision M4800 et d'un casque Sony MDR-CD 480. L'intensité sonore restait constante durant la tâche et pour chaque participant. Aucun participant n'a rapporté avoir des difficultés sur la tâche à cause du volume sonore. La tâche d'écoute dichotique comprenait 54 essais. Les stimuli correspondaient à 108 mots divisés en deux listes pour : l'oreille gauche (OG) et l'oreille droite (OD) : soit 54 paires de deux mots différents. Les stimuli regroupés par paires démontraient les mêmes caractéristiques linguistiques. Ils comprenaient le même nombre de syllabes et représentaient la même catégorie sémantique (verbe, objet). Un essai consistait à la présentation dichotique et simultanée d'une paire de stimuli : un mot présenté à l'OG et un autre mot présenté à l'OD. Les participants avaient pour consigne de restituer oralement les mots entendus.

Analyses

Attention Visuelle Pour chaque stimuli, deux fenêtres d'intérêt (*Area Of Interest*, *AOI*) ont été analysées : la stimulation globale sur l'écran (19.4° x 34.5°) et la fenêtre cible était délimitée de 2° x 2° d'angle visuel autour du carré cible. Les routines d'identification des mouvements oculaires du logiciel *BeGaze* (SMI) nous ont permis de mesurer les saccades, les durées de fixation, la distance parcourue en pixel et le décours temporel de ces différents évènements en fonction des AOI.

Temps de réponse Les temps de réponse étaient divisés en trois catégories : le temps de réponse global (**Global RT**), soit le délai entre la présentation du stimulus et la localisation de la cible à l'aide la souris ; le temps de réponse visuel (**Visual RT**), soit le délai entre la présentation du stimulus et la première fixation enregistrée dans la fenêtre cible par l'*EyeTracker* ; et le délai supplémentaire entre la première fixation et la réponse motrice correspondait au temps de réponse manuel (**Manual RT**).

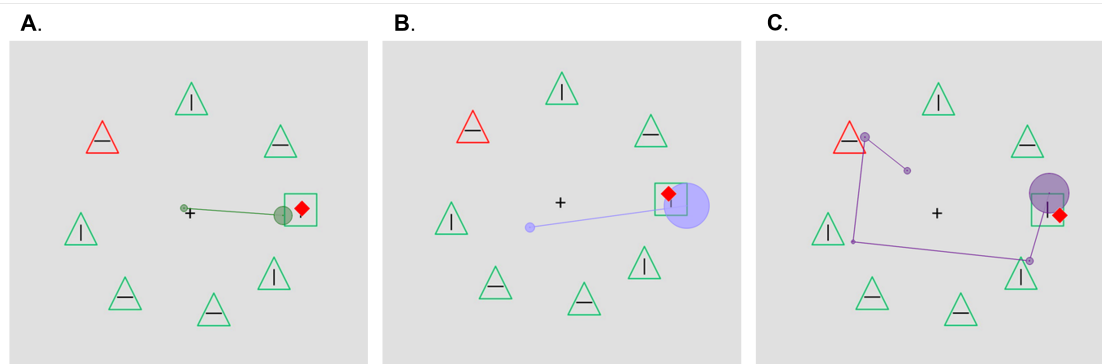


Figure 5.11 – Illustration de la variable *Scanpath* pour un participant par groupe. Le *scanpath* correspond à la distance mesurée par l’EyeTracker, parcourue sur l’écran par le regard lors d’un essai. Le losange rouge symbolise la position du clic de souris du participant. Les points de fixation sont représentés par des ronds, avec un diamètre proportionnel à la durée de cette fixation. La distance parcourue entre deux points de fixation correspond à une saccade, matérialisée par un segment. La somme des segments représente en pixels le *scanpath*. L’enregistrement oculaire est symbolisé ici pour un essai chez un participant jeune (a), un contrôlé âgés (b) et un patient glaucomateux (c), pour un même stimuli.

Mesures Oculomotrices L’*Eye-Tracker* enregistre en continu la position du regard du participant sur l’écran et les mouvements oculaires selon une précision de 250 Hz. Nous avons utilisé le logiciel *BeGaze* pour scinder par essai et par conditions les mesures oculomotrices. En plus du *Visual RT*, nous avons extrait les durées moyennes de fixation par participants (*Mean Fixation Duration*) et la fréquence moyenne de saccades oculaires réalisées au cours d’un essai, en nombre de saccades par secondes (*Saccade Frequency*). L’exploration globale des participants a été évaluée à partir de la distance moyenne parcourue en pixel sur l’écran lors d’un essai (le *Scanpath*) et la vitesse d’exploration en pixel / secondes (*Exploration Velocity*). La mesure du *scanpath* est illustrée **Figure 5.11** sur un essai, pour un représentant par groupe.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel Jamovi (JAMOVİ 2020) et comparent les trois groupes de participants (*patients GPAO*, *contrôles appariés en âge* et *contrôles jeunes*). La majorité des données cliniques et comportementales ne suivaient pas une distribution normale (*Shapiro-Wilk Normality test*; $p < .05$). Pour homogénéiser les analyses statistiques de cette expérience, les comparaisons par groupes ont donc été réalisées par analyses de variances non-paramétrique (*Kruskal-Wallis test*) et des comparaisons paires *Dwass-Steel-Critchlow-Fligner*. Les effets intra-groupe ont été mesurés par une analyse de variance à mesures répétées non-paramétrique par le test de *Friedman*, et des comparaisons par paires *Durbin-Conover*. Des matrices de corrélations non-paramétriques ont été calculées pour (1) comprendre le lien entre temps de réponse et compensation oculomotrice, et (2) étudier les facteurs cliniques prédictifs des modifications des comportements dans des tâches attentionnelles, visuelles et auditives. Les corrélations non-paramétriques de *Spearman* ont été calculées par le coefficient de corrélation ρ et son seuil alpha de significativité fixé à $p < .05$.

L'analyse de l'effet de *difficulté* a été réalisé selon deux axes : par comparaison des performances de temps de réponse par bloc (*Bloc 6 vs. Bloc 8. vs. Bloc 10.*), dépendante de l'augmentation du nombre de distracteurs ; et par comparaison des performances en fonction de la présence ou non d'un distracteur rouge sur l'ensemble des essais (*None vs. Red*). L'analyse *d'attention visuelle globale*, des temps de réponse et des *mouvements oculaires*, porte sur l'ensemble des 120 essais, pour les trois groupes de participants. L'étude du lien entre les *facteurs cliniques* et les performances des participants a été faite sur la base des performances globales des participants.

Attention Auditive L'analyse de la tâche d'écoute dichotique a entraîné l'exclusion des données des participants gauchers de l'étude : soit un participant par groupe (*Témoins jeunes, n=19; Témoins âgés, n=17 et patients GPAO, n=17*). Pour chaque essai, les réponses orales des participants permettaient de mesurer le nombre de mots rapportés provenant d'une stimulation de l'oreille gauche (OG), et ceux provenant de l'oreille droite (OD). Un essai correct correspondait à la retranscription orale des deux mots par le participant. Deux variables ont alors été extraites du test d'écoute dichotique : **(1) Accuracy**, soit le nombre d'essais corrects en pourcentage, et **(2) l'Attentional bias**, soit la différence de mots OD rapportés par rapport aux mots OG, [OD-OG]. Les données suivaient une distribution normale ($p > .05$, *Shapiro-Wilk*), mais présentaient une hétérogénéité significative des variances ($p < .001$; *Levene test*). L'analyse de comparaison entre les groupes a donc été réalisée par une ANOVA avec une correction de *Welch*. Les tests post-hoc correspondaient aux comparaisons par paires en cas d'inégalité des variances entre les groupes : le *games-howell post-hoc test*, (JAMOVI 2020).

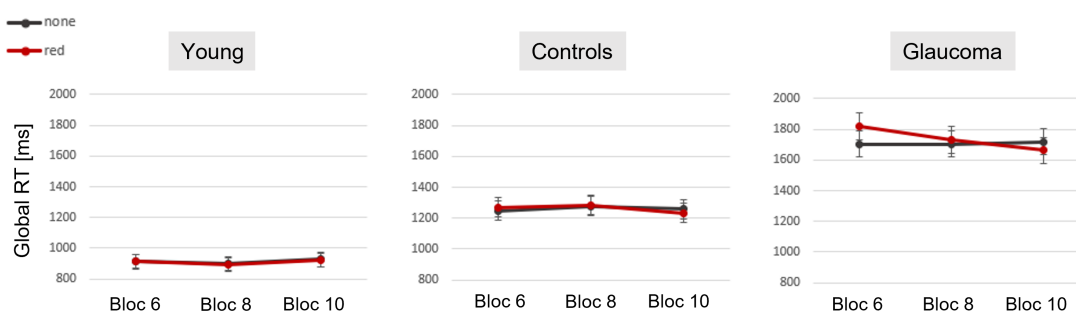


Figure 5.12 – Effet de difficulté sur les performances d’attention visuelle. Les temps de réponse globale (*Global RT*) des trois groupes sont présentés en fonction du niveau de difficulté : selon l’augmentation du nombre de distracteurs (*abscisses* : 6, 8 ou 10 distracteurs), ou selon la présence d’un distracteur rouge (*red / none*). Les différentes conditions de difficulté n’influent pas sur les temps de réponse, alors que l’effet du groupe est significatif.

5.2.3 Résultats

Attention Visuelle

Difficulté L’augmentation du niveau difficulté n’a pas eu d’impact sur les performances de temps de réponse des participants, **Figure 5.12** : selon l’augmentation du nombre de distracteur (*exemple du groupe patients*, $\chi^2 = 1.53$, $df = 2$, $p = .47$; *test de Friedman*) ou la présence d’un distracteur rouge $\chi^2 = 0.06$, $df = 1$, $p = .81$). Cependant, les performances différaient significativement selon les groupes pour le temps de réponse global ($\chi^2 = 31.0$, $df = 2$, $p < .001$, $\varepsilon^2 = .56$; *test de Kruskal-Wallis*, **Figure 5.13b**).

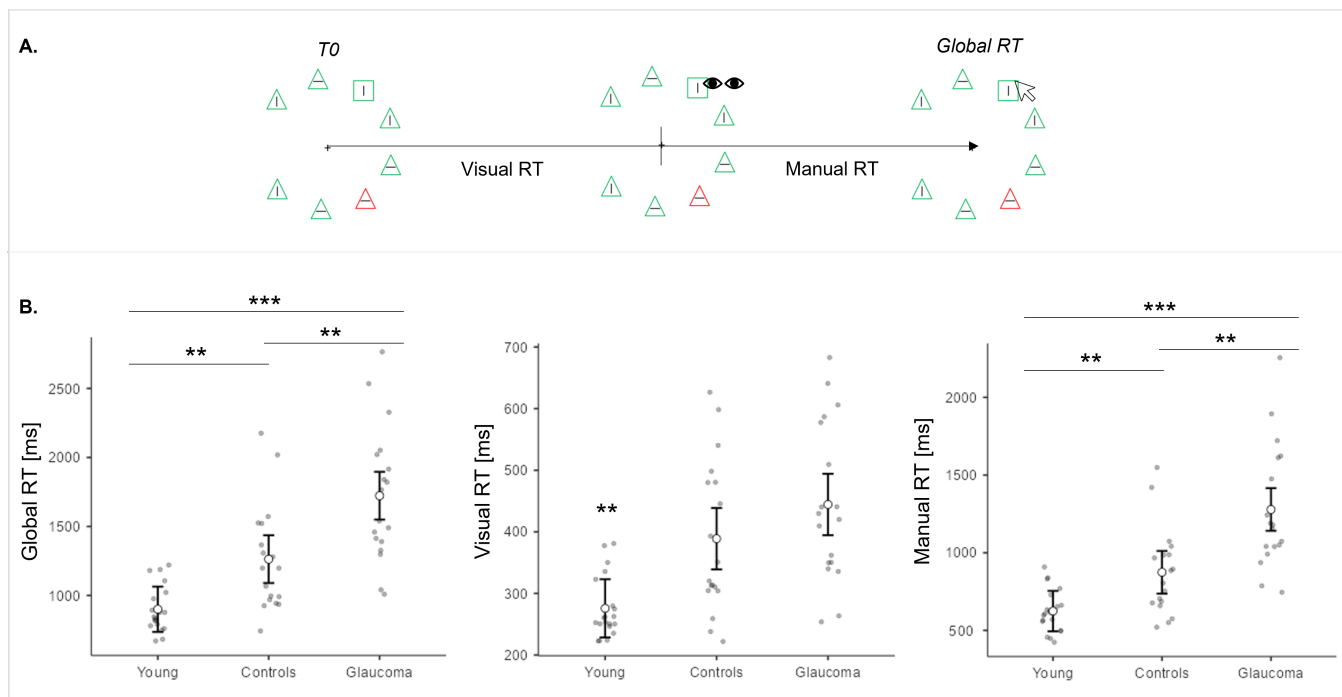


Figure 5.13 – Temps de réponse par groupe sur la tâche d'attention visuelle. Les temps de réponse (*RT* : *Response Time*) sont analysés selon trois variables (a) : le délai total entre la présentation du stimulus et la localisation de la cible correspond au **Global RT** ; la première fixation dans la fenêtre cible correspond à la composante visuelle du temps de réponse **Visual RT** ; et le délai supplémentaire entre la première fixation de la cible et la réponse motrice est catégorisée comme **Manual RT**. Les performances des participants pour chaque composante sont comparées entre les trois groupes (b), de gauche à droite : contrôles jeunes, contrôles âgés et patients glaucomateux. Les cercles blancs et les barres d'erreur représentent les moyennes et l'intervalle de confiance (95%). Les points gris représentent les données individuelles. Les astérisques indépendantes représentent les différences significatives d'un groupe face aux deux autres. *** $p < .001$, ** $p < .01$ et * $p < .05$.

Temps de réponse Le temps global pour localiser la cible était significativement inférieur chez les témoins jeunes comparés au deux autres groupes (900 ± 165 ms en moyenne ; $p < .01$ DSCF pairwise comparison), et les patients glaucomateux ont été significativement plus longs que les contrôles appariés en âge (1723 ± 488 vs. 1263 ± 385 ms en moyenne ; $p < .01$ DSCF pairwise comparison). La décomposition du temps de réponse global en composantes visuelle et motrice a mis en évidence deux résultats. Le même effet de groupe a été retrouvé pour la composante motrice, ($\chi^2 = 31.2$, $df = 2$, $p < .001$, $\varepsilon^2 = .57$, **Figure 5.13b**) : un effet du vieillissement sain a été observé sur le temps de réponse motrice après avoir détecté la cible (874 ± 281 vs. 674 ± 135 ms ; $p < .01$), majoré par l'effet du glaucome significativement différent des deux autres groupes (1278 ± 403 ms ; $p < .01$). L'effet de groupe observé était différent pour la composante visuelle, ($\chi^2 = 20.5$, $df = 2$, $p < .001$, $\varepsilon^2 = .37$, **Figure 5.13b**) : avec une performance des témoins jeunes significativement plus rapide que les deux autres groupes (276 ± 50 ms ; $p < .01$), et des performances comparables pour les contrôles âgés et les patients glaucomateux ($p = .34$).

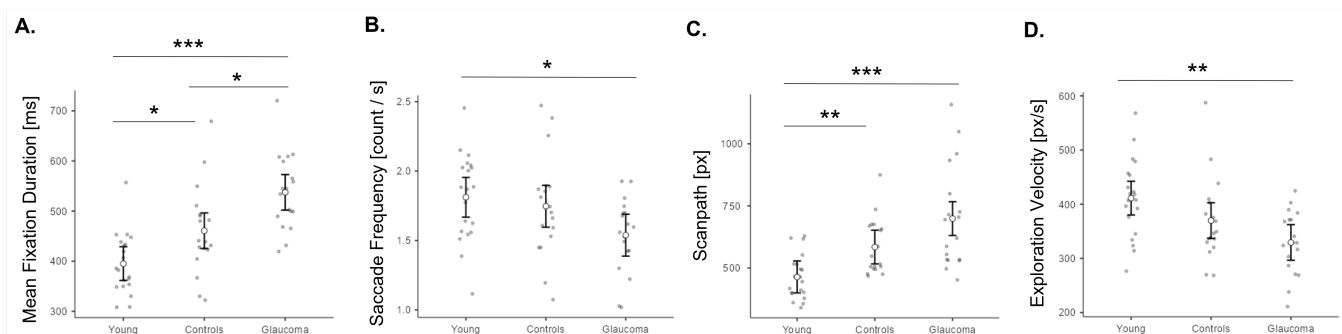


Figure 5.14 – Comparaison des comportements oculomoteurs par groupe. Les durées moyennes de fixation (a), la fréquence moyenne de saccades oculaires (b), la distance moyenne parcourue visuellement en un essai (c), et la vitesse moyenne d’exploration (d) sont présentées pour les trois groupes de participants (de gauche à droite : témoins jeunes, contrôles âgés et patients glaucomateux). Les cercles blancs et les barres d’erreur représentent les moyennes et l’intervalle de confiance (95%). Les points gris représentent les données individuelles. Les astérisques représentent les différences significatives entre les groupes. *** $p < .001$, ** $p < .01$ et * $p < .05$.

Mesures Oculomotrices Les mouvements oculaires ont été mesurés selon les durées moyennes de fixations, la fréquence de saccades oculaires lors d’un essai, la distance parcourue sur l’écran pour réaliser la tâche et la vitesse d’exploration, **Figure 5.14**. Un effet de groupe a été retrouvé pour les durées moyennes de fixation, ($\chi^2 = 23.5$, $df = 2$, $p < .001$, $\varepsilon^2 = .42$, *test de Kruskal-Wallis*) : les durées augmentaient avec l’âge (461 ± 89 vs. 395 ± 60 ms en moyenne ; $p < .05$ DSCF pairwise comparison), et la pathologie (537 ± 75 ms ; $p < .001$ comparé aux témoins jeunes ; $p = .02$ comparé aux contrôles âgés). La taille d’effet de groupe était significative, mais moins importante, pour la fréquence de saccades oculaires réalisées lors d’un essai, ($\chi^2 = 6.72$, $df = 2$, $p = .04$, $\varepsilon^2 = .12$, **Figure 5.14b**) : les patients glaucomateux ont présenté une fréquence de saccade significativement inférieure à celle des témoins jeunes (1.54 ± 0.3 vs. 1.81 ± 0.3 count / s ; $p < .05$). Un effet de groupe a été observé sur les scanpath ($\chi^2 = 21.2$, $df = 2$, $p < .001$, $\varepsilon^2 = .39$, **Figure 5.14c**) : les distances parcourues augmentaient significativement avec l’âge (584 ± 113 vs. 464 ± 90 px en moyenne ; $p < .01$), et de façon tendancielle avec la pathologie (699 ± 206 px ; $p < .003$ comparé aux témoins jeunes ; $p = .11$ comparé aux contrôles âgés). L’effet de groupe sur la vitesse d’exploration ($\chi^2 = 11.7$, $df = 2$, $p = .003$, $\varepsilon^2 = .21$, **Figure 5.14d**) s’expliquait uniquement par une vitesse d’exploration significativement plus lente pour les patients GPAO que pour les témoins jeunes (329 ± 59 vs. 411 ± 72 px/s (GPAO vs Jeunes) ; $p < .01$).

Les compensations oculomotrices ont été évaluées selon le lien entre le temps de la réponse manuelle (*Manual RT*), significativement plus long chez les patients GPAO que chez les contrôles appariés en âge, et les différentes composantes oculomotrices; **Figure 5.15**. Pour le groupe des patients GPAO et le groupe des contrôles appariés en âge, un temps de réponse manuelle plus long était corrélé à de plus longues fixations et une plus longue distance parcourue du regard sur l'écran avant la réponse (*Spearman rho* positif; $p < .05$). À l'inverse, un temps de réponse manuelle plus court était corrélé chez les contrôles une plus grande vitesse d'exploration et une plus grande fréquence de saccades oculaires (*Spearman rho* négatif; $p < .05$). Les corrélations des composantes de vitesse d'exploration et de la fréquence des saccades avec le temps de réponse manuelle n'étaient pas significatives chez les patients glaucomateux.

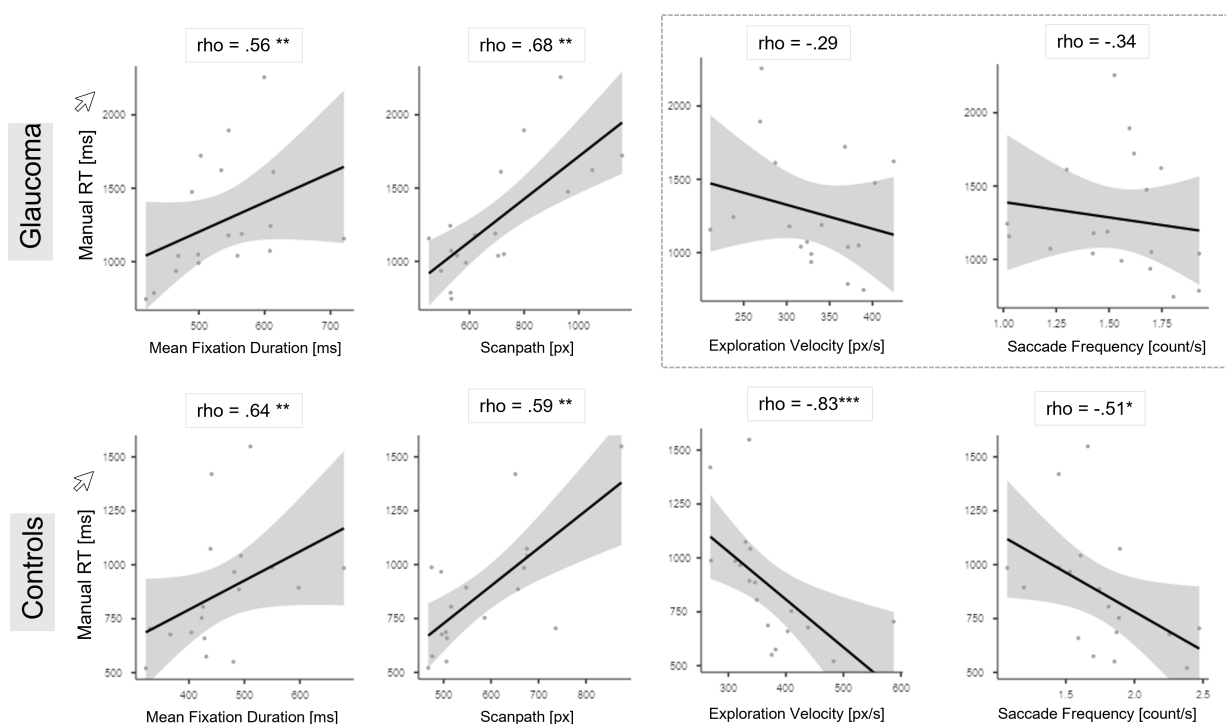


Figure 5.15 – Compensations oculomotrices et délai de réponse manuelle. Les matrices de corrélation sont présentées pour les patients glaucomateux (*Haut*, $n=18$) et les contrôles appariés en âge (*Bas*, $n=18$). Chaque composante oculomotrice est comparée au temps de réponse manuelle (*Manual RT*), correspondant au temps en *ms* entre la première fixation vers la cible et la réponse de localisation de la cible. Les résultats des corrélations de *Spearman* sont représentés par le coefficient *rho* au-dessus de chaque matrice, et les astérisques rapportent le niveau de significativité de ce coefficient *** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$. L'encadré en pointillés gris met en évidence les différences entre les matrices des contrôles et des patients glaucomateux, concernant la vitesse d'exploration visuelle et la fréquence de saccades oculaires.

Attention Auditive

Un effet de groupe a été observé pour les performances de précision ($F_{2,28} = 16.4$, $p < .001$; *Welch's ANOVA*) et de biais attentionnel ($F_{2,31} = 4.01$, $p = .03$), **Figure 5.16**. Les témoins jeunes présentaient des pourcentages de réponses correctes supérieurs aux contrôles âgés (76.8% vs. 62.1%, $p = .004$, *games-howell pairwise comparison*) et aux patients (53.2%, $p < .001$). La différence entre les groupes contrôles âgés et les participants GPAO n'était pas significative ($p = .30$). Les patients GPAO démontraient un biais attentionnel significativement plus grand que les contrôles appariés en âge (7.4 vs 2.8 mots, $p = .03$), et les témoins jeunes (3.35 mots, $p = .03$). La différence entre les groupes contrôles jeunes et âgés n'était pas significative ($p = .91$).

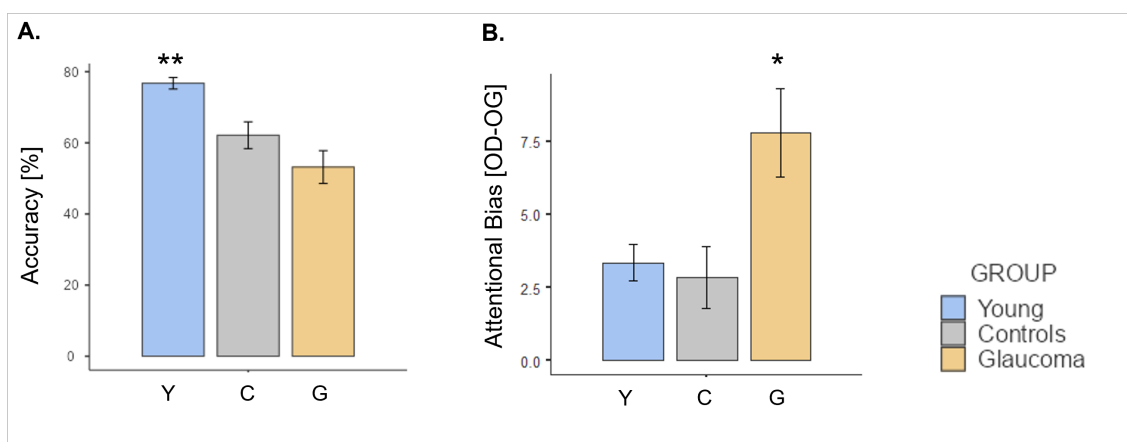


Figure 5.16 – Comparaison par groupe des performances sur la tâche d'attention auditive. La précision moyenne (a) représente le pourcentage d'essais où les deux mots entendus simultanément, dans l'oreille gauche (OG) et l'oreille droite (OD), sont rapportés oralement par les participants. Le biais attentionnel (b), représente la différence de mots rapportés sur l'ensemble de l'expérience entre l'oreille droite et l'oreille gauche [OD-OG]. Les histogrammes représentent les performances des témoins jeunes (*bleu*), des contrôles âgés (*gris*) et des patients glaucomeux (*orange*). Les astérisques représentent la différence significative, comparée aux deux autres groupes de participants ; ** $p < .01$ et * $p < .05$.

Facteurs cliniques

La matrice de corrélations de *Spearman*, présentée **Figure 5.17a**, a permis de mettre en relation au sein du groupe de patients GPAO, les quatre facteurs cliniques d'intérêt (*Age*, *Worst-Eye MD HFA*, *Binocular Central MD*, & *Contrast Sensitivity*) avec les variables principales de l'étude. La perte de sensibilité au contraste était corrélée à un temps de réponse global significativement plus long (Global RT; *Spearman's rho* = -.43, $p < .05$), **Figure 5.17b**, et à un plus grand parcours visuel pour localiser la cible (Scanpath; *Spearman's rho* = -.51, $p < .05$). Une corrélation significative a été observé entre l'âge et la diminution du pourcentage de réponses correctes, **Figure 5.17b**. Par ailleurs, plus l'atteinte du champ visuel central était sévère, plus la précision des patients augmentaient sur la tâche d'écoute dichotique, **Figure 5.17b**.

A.

Correlations GPAO participants (n=18)	Global RT	Visual RT	Manual RT	Fixation Duration	Scanpath	Dichotic Listening Accuracy	Dichotic Listening Attentional Bias
Age	p = .12 rho = .38	p = .49 rho = .17	p = .07 rho = .37	p = .71 rho = -.09	** p = .002 rho = .67	* p = .02 rho = -.54	p = .09 rho = .33
Worst-Eye MD HFA	p = .60 rho = -.13	* p = .03 rho = -.46	p = .63 rho = -.08	p = .32 rho = -.12	p = .24 rho = -.17	* p = .03 rho = -.46	p = .43 rho = .20
Binocular Central MD EyeCatcher	p = .33 rho = -.12	p = .10 rho = -.32	p = .83 rho = -.06	p = .99 rho = .002	p = .78 rho = .07	* p = .01 rho = -.53	p = .09 rho = .33
Contrast Sensitivity LogCS	* p = .03 rho = -.43	* p = .03 rho = -.44	p = .08 rho = -.42	p = .91 rho = .03	* p = .03 rho = -.51	p = .95 rho = .02	p = .18 rho = -.23

B.

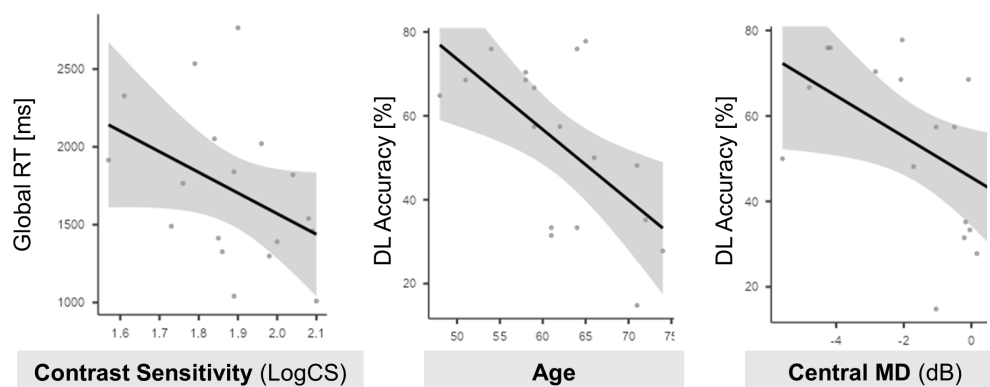


Figure 5.17 – Matrice de corrélation des facteurs cliniques et des données GPAO. La matrice de corrélations (a) de Spearman met en relation 4 facteurs cliniques (*Age*, *Worst-Eye HFA MD*, *Binocular Central MD* et *Contrast Sensitivity*) avec les variables principales de l'étude concernant : les performances visuo-attentionnelles (*Global RT*, *Visual RT*, *Manual RT*), les compensations oculomotrices (*Fixation Duration*, *Scanpath*) et les performances sur la tâche d'attention auditive (*Accuracy*, *Attentional Bias*). Les marques jaunes mettent en évidence les corrélations significatives. Les représentations graphiques (b) des corrélations notables et significatives sont représentées pour *Global RT* dans la tâche visuelle et *Accuracy* dans la tâche auditive.

5.2.4 Discussion

Cette étude comprenait quatre axes de recherche inspirés de la littérature sur le lien entre glaucome et cognition. Afin de prendre également en compte l'impact du vieillissement sain, trois groupes de participants ont été recrutés : 20 patients GPAO, 20 contrôles appariés en âge (entre 45 et 75 ans) et 20 contrôles jeunes (entre 18 et 35 ans). Premièrement, l'objectif était de compléter les travaux réalisés sur l'attention visuelle des patients glaucomateux en vision centrale. Deuxièmement, le paradigme expérimental était monitoré par un *Eye-Tracker* afin de tester nos hypothèses sur les changements oculomoteurs liés aux altérations et/ou aux compensations des patients GPAO lors de la réalisation d'une tâche visuo-attentionnelle. Troisièmement, la mise en place d'un protocole exploratoire sur l'audition avait pour objectif d'ouvrir la problématique de l'évaluation des capacités attentionnelles des patients selon une autre modalité sensorielle. Enfin, le dernier axe de recherche avait pour but de mesurer les corrélations entre les données oculomotrices et attentionnelles, et les marqueurs cliniques de la pathologie du glaucome (âge, score du champ visuel, et sensibilité au contraste).

Attention visuelle et ralentissements oculomoteurs

La comparaison des performances visuo-attentionnelles globales a mis en évidence un ralentissement fonctionnel dû au vieillissement sain, majoré par la présence d'un glaucome. Ces résultats corroborent les précédentes études sur l'altération des capacités attentionnelles des sujets âgés sains (SIÉROFF et PIQUARD 2004) et des patients GPAO en vision périphérique (TATHAM et al. 2014). Aucun effet de l'augmentation *bottom-up* de la difficulté (due au nombre de distracteurs ou à la présence d'un distracteur saillant) n'a été observé parmi les groupes de participants, alors qu'un impact spécifique de ces niveaux de difficulté sur les performances des participants âgés était attendu. Une explication possible à la stabilité des temps de réponse est l'absence de contraintes temporelles. En effet, le stimulus disparaissait uniquement lorsque la localisation de la cible est réalisée ; les temps de réponse pouvaient donc atteindre un plafond dès le premier niveau de difficulté (six distracteurs verts). Ce temps de réponse plafond semble cependant augmenter avec l'âge, et la pathologie visuelle. Les données enregistrées en *Eye-Tracking* consolident cette hypothèse. Les patients GPAO et les contrôles âgés présentaient de plus longues fixations et une exploration significativement plus étendue des stimulus sur l'écran (*Scanpath*). Un parcours visuel significativement plus long pour retrouver une cible au milieu de distracteurs en population âgée peut notamment s'expliquer par des comportements de vérifications supplémentaires (GROTH et ALLEN 2000), quand les témoins jeunes peuvent détecter en une saccade la cible visuelle. De plus, ce ralentissement fonctionnel visible sur les mesures comportementales et oculomotrices était significativement plus important chez les patients glaucomateux.

La décomposition du temps de réponse entre le moment de la première fixation de la cible (*Visual RT*) et la réponse manuelle de localisation de la cible (*Manual RT*) a ajouté un niveau de précision sur les différences comportementales entre les patients et les contrôles du même âge. Le temps de réponse visuelle était similaire entre les deux groupes, alors que le délai de réponse manuelle était significativement plus long pour les patients glaucomateux. Deux facteurs oculomoteurs influençaient les performances des contrôles âgés. L'augmentation des durées moyennes de fixation et la distance parcourue à l'écran étaient significativement corrélées à l'allongement du *Manual RT*. Au contraire, l'augmentation du nombre de saccades et la vitesse d'exploration corrélaient avec des temps de réponse plus courts. Les patients glaucomateux ne démontrent pas ces avantages liés à la fréquence de saccades oculaires et la vitesse d'exploration. Nous pouvons déduire de ces résultats que les patients glaucomateux présentent des comportements compensatoires analogues aux contrôles, avec un ralentissement global amplifié par une altération d'exploration visuelle liée au glaucome. En effet, la revue de Kasneci et al. a montré qu'une majorité des études en *Eye-Tracking* auprès de patients glaucomateux ont mis en évidence des patterns oculomoteurs plus lents, (KASNECI et al. 2017); Cf **Figure 2.8**. De fait, nous pouvons nous demander si l'allongement des temps de réponse des patients dans la tâche visuo-attentionnelle dépend uniquement du ralentissement des comportements oculomoteurs, ou si un déficit attentionnel plus global s'ajoute à celui présenté par les contrôles âgés. La mesure des capacités attentionnelles auditives des patients représente une piste de réponse à cette problématique.

Attention auditive dans le vieillissement sain et la population glaucomateuse

La tâche d'écoute dichotique a ajouté au protocole une mesure exploratoire des capacités d'attention divisée des participants, selon une autre modalité sensorielle que la vision. Les résultats des pourcentages de réponses correctes étaient conformes aux études de la littérature (HOMMET et al. 2010; VANHOUCKE et al. 2013) : nous avons pu observer l'impact du vieillissement sain avec des performances significativement inférieures dans la population glaucomateuse et la population de contrôles âgés, comparés aux témoins jeunes. A contrario, nous n'avons pas répliqué les résultats concernant l'effet de l'âge sur l'amplification du phénomène de *Right Ear Advantage (REA)*. Seul le groupe de patients glaucomateux présentait un biais attentionnel pour l'oreille droite plus important, significativement supérieur aux deux groupes contrôles. Hommet et al. ont formulé deux hypothèses concernant le *REA* : **(1) structural model - bottom up**, l'amplification du biais pour l'oreille droite provient d'une altération de la communication hémisphérique ou **(2) inability to switch attention between channels - top down**, l'avantage pour l'oreille droite est amplifié par un déficit de désengagement attentionnel (HOMMET et al. 2010). Cependant, les pourcentages de réponses correctes des patients restaient identiques aux contrôles âgés malgré cette différence significative entre OD et OG. Un mécanisme de compensation semble donc s'ajouter afin de pouvoir réaliser des performances similaires au groupe du même âge. Nos données

comportementales ne permettent donc pas de statuer sur l'une des deux hypothèses. Des données en imagerie cérébrale permettraient notamment de mesurer les régions impliquées dans la tâche, et de comparer les activations neuronales entre les patients GPAO et les contrôles entre les essais erronés et les essais réussis. Toutefois, l'étude de l'influence des facteurs cliniques sur les performances attentionnelles auditives ajoute des éléments de compréhension à ces résultats.

Facteurs cliniques

Deux facteurs cliniques étaient significativement corrélés avec les capacités attentionnelles auditives des patients GPAO. Premièrement, plus le patient était âgé, plus le pourcentage de réponses correctes diminuait. Nous avons retrouvé un effet de l'âge, observé dans l'analyse comparative des trois groupes de participants, et dans la littérature (HOMMET et al. 2010 ; VANHOUCKE et al. 2013). Deuxièmement, la sévérité de la pathologie, mesurée par l'importance du déficit campimétrique, était également corrélée aux performances de précisions. De façon intéressante, plus le déficit campimétrique (monoculaire en HFA, ou binoculaire en central) était grand, plus le pourcentage de réponses correctes était élevé. De même, nous avons pu observer une tendance entre une atteinte du champ visuel central sévère et une diminution du biais attentionnel pour l'oreille droite. Ces résultats suggèrent un mécanisme de compensation entre la perte de sensibilité visuelle et de meilleures performances attentionnelles auditives. Cette hypothèse renvoie aux données Tigchelaar et al. : sur une batterie de cinq tests neuropsychologiques, les patients présentaient des performances inférieures aux contrôles sur les quatre tests impliquant des items visuels, et des performances supérieures aux contrôles sur le seul test basé sur l'audition (TIGCHELAAR et al. 2021).

La perte de sensibilité au contraste représentait le facteur prédictif le plus important dans la tâche visuo-attentionnelle de cette étude. En effet, plus la perte était importante plus les temps de réponse pour localiser la cible visuellement et manuellement étaient longs. De plus, la perte de sensibilité au contraste était significativement corrélée à l'allongement du parcours visuel moyen sur l'écran lors d'un essai. Ces corrélations peuvent être surprenantes étant donné qu'aucune condition expérimentale de la tâche n'implique un faible niveau de contraste. Cependant, la perte de cette fonction visuelle a déjà été démontrée comme un facteur prédictif du déclin de capacités cognitives de haut-niveau : comme la reconnaissance des visages (GLEN et al. 2012), les fonctions exécutives (LEE et al. 2020a) ou même dans les activités du quotidien (ESHRAHGI et al. 2019).

Limites et perspectives

L'adaptation de la tâche de Theeuwes a été réalisée selon les contraintes d'expérimentation auprès de patients glaucomateux. La tâche a été facilitée et raccourcie afin d'éviter de provoquer une fatigue visuelle chez les patients. Cette nouvelle version semble avoir réduit

l'effet de difficulté *bottom-up* du paradigme initial. À l'image des résultats de Ramzaoui et al., nous nous attendions notamment à la présence d'une sensibilité accrue pour les distracteurs saillants dans la population âgée, entraînant une baisse de performance dans la condition *Red* de notre étude (RAMZAOUI et al. 2021). Cependant, les temps de réponse des participants ne différaient pas significativement malgré l'augmentation du nombre de distracteurs ou l'apparition d'un distracteur saillant. Selon nous, deux hypothèses peuvent expliquer cette absence d'effet. La réponse demandée dans les paradigmes expérimentaux de Theeuwes correspond à l'orientation de la barre dans le carré cible, verticale ou horizontale, par l'utilisation de deux touches claviers différentes (THEEUWES 1992, 2010). D'une part, le processus visuel n'est pas le même entre la catégorisation de l'orientation d'une barre (plus petite), et la localisation spatiale du carré (plus grand). Le niveau de difficulté est notamment plus important avec deux étapes dans la réponse : repérer le carré cible, puis catégoriser l'orientation de la barre. D'autre part, la réponse motrice entre deux touches de clavier est plus rapide comparée à la poursuite oculaire et au bon positionnement du curseur sur la cible dans notre expérience. Le niveau de contrôle inhibiteur requis par l'adaptation de la tâche de notre étude semble donc inférieur au paradigme initial. Une nouvelle étude avec un paradigme plus proche du protocole original pourrait, selon nous, révéler les altérations des capacités attentionnelles des participants âgés et des patients glaucomateux face à l'augmentation de la difficulté de la tâche.

Les résultats de la tâche d'écoute dichotique soulèvent plusieurs questions concernant le système attentionnel global des patients et les modifications des traitements de l'information sur d'autres modalités sensorielles que la vision. Du fait du design expérimental aucune corrélation ou lien direct ne peuvent être établis entre les deux tâches du protocole. La création d'un nouveau paradigme spécifique, développé dans le but de réaliser une même tâche attentionnelle selon différentes modalités sensorielles, permettrait d'affiner l'étude de la relation entre le déficit attentionnel visuel et les capacités auditives des patients glaucomateux. Seli et al. ont par exemple développé une version auditive d'un test d'attention soutenue basé sur des items visuels, le SART (*Sustained Attention to Response Task*), (SELI et al. 2012). Ce test requiert une réponse continue des participants sur touche durant l'observation d'une série de chiffre simple (*de 1 à 9*), sauf pour un chiffre *no-go* pour lequel il faut relâcher la touche (*par exemple, 3*). La présentation initiale de chiffre à l'écran est remplacée par la prononciation de chiffre dans un casque, alors que la tâche et les réponses clavier du test restent les mêmes selon les deux conditions. Cette adaptation représente une piste de paradigme multimodal au travers duquel la comparaison directe entre les performances attentionnelles visuelles et auditives des patients glaucomateux serait réalisable.

5.2.5 Conclusion

Pour conclure, le glaucome altère les délais de réponse sur une tâche visuo-attentionnelle en vision centrale. Ces délais peuvent s'expliquer par un ralentissement fonctionnel dû au

vieillesse saine et oculomotrice dû à la pathologie. Les patients parcouraient notamment plus de distance à l'écran et réalisaient de plus longues fixations pour localiser une cible visuelle parmi des distracteurs. La perte de sensibilité au contraste constitue un facteur clinique prédictif pertinent de ces modifications comportementales. L'ajout de l'évaluation de cette fonction visuelle, rarement comprise dans le bilan ophtalmologique des patients glaucomateux de nos jours, pourrait affiner le suivi des patients sur l'impact cognitif de la pathologie. Enfin, l'étude exploratoire sur l'impact du glaucome lors de la réalisation d'une tâche auditivo-attentionnelle a mis en évidence l'influence de la perte sensorielle visuelle sur les capacités auditives. Les patients porteurs des atteintes les plus sévères du champ visuel central présentaient les meilleurs scores sur la tâche d'écoute dichotique au sein du groupe GPAO. De nouveaux paradigmes expérimentaux sont à développer pour comparer une même composante cognitive selon la modalité visuelle ou auditive ; afin de répliquer, ou non, la présence d'une compensation auditive en réponse au trouble visuel.

EXPÉRIENCE 2

Objectif : Mesurer l'impact du glaucome sur les processus attentionnels visuels et auditif.

Participants : Glaucomes (**G**, n=20), Contrôles appariés en âge (**C**, n=20), Contrôles jeunes (**J**, n=20)

Méthodes : *Paradigmes 1. Theeuwes*

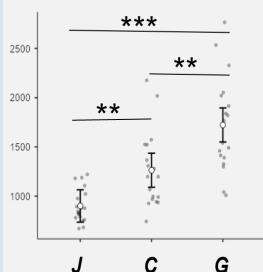


2. Ecoute dichotique (ED)

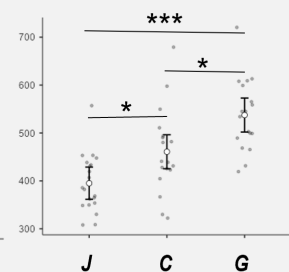


Résultats :

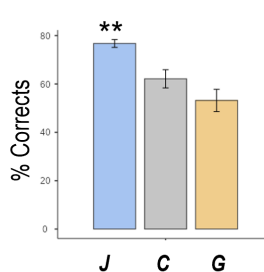
Temps de réponse manuelle [ms]



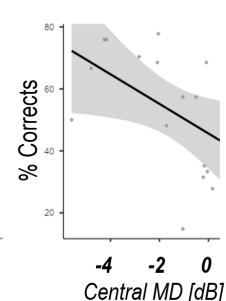
Fixation moyenne [ms]



Essais ED Corrects [%]



Corrélation Déficit Visuel



Conclusions :

- ▶ Ralentissement visuo-attentionnel dû au vieillissement sain, majoré par le glaucome
- ▶ Ralentissements oculomoteurs des patients
- ▶ Atteinte du champ visuel central corrélée avec de meilleurs scores d'écoute dichotique
- ➔ Mécanismes de compensation des patients glaucomateux

Figure 5.18 – Mini-Poster, Expérience 2

5.2.6 Mini-Poster

Chapitre 6

Cadre expérimental II - Approche écologique et appliquée

6.1 Problématique

La deuxième partie de cette thèse avait comme *objectif appliqué* d'évaluer l'impact du glaucome sur l'utilisation des outils numériques, et d'explorer quels paramètres de l'environnement numérique peuvent être modifiés et personnalisés, afin d'adapter les interfaces graphiques aux déficits visuels et faciliter l'utilisation des nouvelles technologies.

6.1.1 Amplification des propriétés visuelles centrales

Le développement d'aides technologiques adressées aux patients *basse-vision* concerne essentiellement la perte de vision centrale (par exemple, la DMLA), (MOSHTAEL et al. 2015). Cependant, les techniques de traitement d'images et les hypothèses fonctionnelles de ces études représentent une base théorique pertinente pour développer des outils dédiés aux patients glaucomateux.

Watson et al. ont notamment testé l'hypothèse selon laquelle des stimuli biaisés vers la vision périphérique peuvent améliorer les performances de patients DMLA, atteints en vision centrale, sur des tâches de lecture ou de reconnaissance des visages, **Figure 6.1**, (WATSON et al. 2012). Les auteurs ont développé des « *jittered stimuli* », soit des objets visuels (textes ou visages) présentés en « tremblant » d'une amplitude inférieure à 2° d'angle visuel ; le mouvement, le faible niveau de contraste et la présence majoritaire de basse fréquences spatiales ciblent les cellules ganglionnaires en périphérie de la rétine, préservées chez les patients DMLA. Les résultats ont montré une amélioration des performances en condition *jitter* pour les patients porteurs d'une atteinte sévère, alors que les patients aux stades modérés présentaient de meilleurs résultats pour les stimuli « stationnaires ».

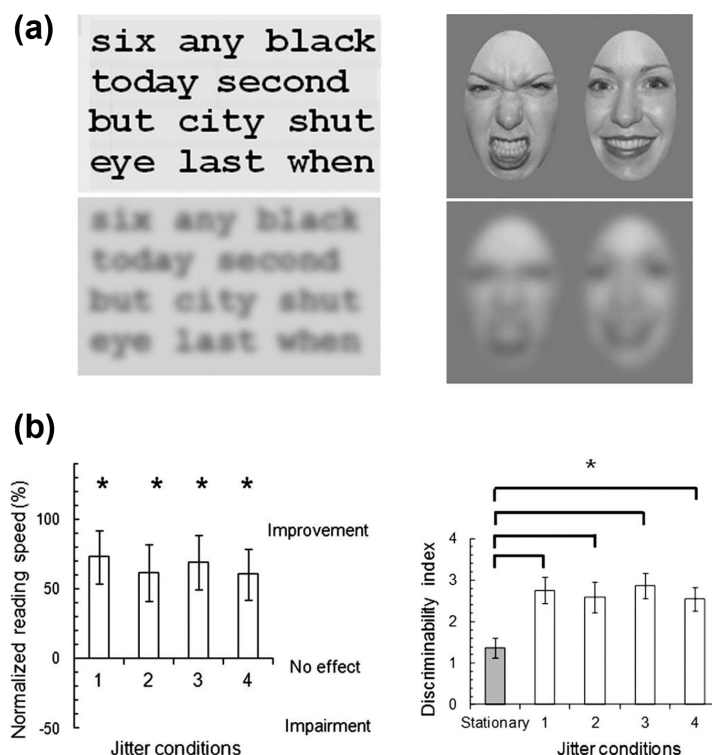


Figure 6.1 – Amélioration des performances des patients DMLA sur la base de traitement d’image spécifique à la vision périphérique, extrait et adapté de (WATSON et al. 2012). Des exemples de stimuli (a) sont représentés sous le prisme d’une vision saine (haut) et d’une vision déficitaire des patients DMLA (bas). Les améliorations des patients en fonctions des degrés de « *Jitter* » sont présentés pour la vitesse de lecture (b, gauche) et pour la sensibilité des patients à discriminer des expressions faciales (b, droite).

Après avoir appliqué le même schéma de réflexion pour la perte de vision périphérique et la problématique de thèse d’adaptation des environnements numériques ; nous avons établi deux hypothèses. Premièrement, la modulation de certains paramètres de l’interface graphique (*IG*), comme l’optimisation du *contraste*, des *couleurs* et de la *luminance*, selon les propriétés spécifiques à la vision centrale, peut améliorer l’expérience perceptive des patients glaucomateux. Deuxièmement, l’augmentation des propriétés de l’*IG* doit être progressive afin de s’adapter aux différents stades du glaucome.

6.1.2 Les mouvements oculaires comme mesures discrètes et indices sensibles aux changements dus au glaucome

L’enregistrement des mouvements oculaires permet de mesurer la qualité d’exploration des scènes visuelles numériques et d’évaluer les stratégies compensatoires des patients glaucomateux (Cf *Section 2.4*). Sans réaliser de tâches visuelles complexes, les mouvements monoculaires des patients GPAO sur un écran d’ordinateur suivent un pattern significativement différent des contrôles (ASFAW et al. 2018). Asfaw et al. ont également prouvé

que ces changements monoculaires sont corrélés aux mesures campimétriques.

Malgré l'accroissement du nombre d'utilisateurs des nouvelles technologies chez les personnes âgées et l'emploi majoritaire des ordinateurs dans les recherches expérimentales auprès des patients glaucomateux, aucune étude de la littérature n'a évalué les composantes subjectives et objectives des patients dans le cadre de l'utilisation des outils numériques. Ce cadre expérimental II visait donc à répondre à ces problématiques actuelles ; premièrement, par le biais d'une approche exploratoire globale (*Expérience 3*), au croisement des mesures subjectives, cliniques et oculomotrices des patients ; et deuxièmement, par l'application concrète des hypothèses de travail sur une tâche écologique sur ordinateur (*Expérience 4*).

6.2 EXPÉRIENCE 3 - Impact du glaucome sur l'utilisation des outils numériques

Dans ce contexte, les objectifs de cette études étaient : **(1)** de combler le manque de connaissances de l'impact possible du glaucome sur l'utilisation des outils numériques, et **(2)** tester l'effet facilitateur de différents niveaux de traitement d'image auprès des patients glaucomateux.

6.2.1 Introduction et hypothèses

La base de données des stimuli de cette étude était constituée de scènes écologiques sur ordinateur, issues de captures d'écran. Ces scènes visuelles informatiques ont ensuite été modulées selon trois niveaux d'intensification (*low*, *medium*, et *high enhancement*) des contrastes et des couleurs, en plus d'un ajustement de luminance. L'hypothèse ici était d'augmenter les propriétés spécifiques à la vision centrale, majoritairement préservée chez les patients, avec des niveaux de contrastes et de couleurs plus élevés que les scènes visuelles écologiques originales. L'ajustement de la luminance pour chaque niveau d'intensité avait pour but de limiter l'éblouissement des patients glaucomateux. Au vu des résultats de (WATSON et al. 2012), un biais trop important vers la voie visuelle résiduelle peut convenir uniquement aux stades les plus sévères de la pathologie. Les différents niveaux d'intensification des stimuli ont été créés afin de répondre aux sensibilités des différents stades de la pathologie. Durant un essai, les quatre versions des scènes informatiques du quotidien étaient présentées simultanément : *originale*, *low*, *medium* et *high enhancement*. Après une exploration libre des quatre versions, les participants avaient pour consigne de sélectionner la version la plus agréable et la plus lisible. Cette tâche en choix forcé (*Preference Task*) était monitorée en *Eye-tracking*, auprès de trois groupes de sujets : un groupe de patients GPAO, un groupe contrôle appariés en âge et un groupe jeune.

Afin de mesurer l'expérience visuelle sur ordinateur et les possibilités d'adaptations adressées aux patients et aux contrôles âgés, nous avons évalué les participants selon quatre

dimensions : l'évaluation subjective des difficultés faces aux outils numériques (*Information Technology Questionnaire, I.T.Q*), les mesures cliniques ophtalmologiques (*sensibilité au contraste, déficit visuel*), les préférences graphiques (*tâche en choix forcé*) et les comportements oculomoteurs (*temps d'exploration, optimisation d'exploration, nombre de revisites par versions*). L'analyse multidimensionnelle a été possible selon une *Analyse par Composante Principale (PCA)*.

Nos hypothèses de travail se divisaient en trois axes : **(1)** observer des scores de difficulté subjective d'utilisation des outils numériques plus importants chez les personnes âgées et les GPAO, **(2)** mesurer une préférence significative des scènes visuelles intensifiées des contrôles âgés et plus importante encore pour les patients glaucomateux, et **(3)** retrouver des patterns oculomoteurs spécifiques aux patients GPAO. Cette étude fait l'objet d'un article publié dans la revue *Ophthalmology Glaucoma*, présenté en **Annexe C**, (GARRIC et al. 2021).

6.2.2 Méthodes

Participants

Quarante-neuf participants ont été recrutés pour cette étude : 16 patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert (GPAO, moyenne \pm ET : 62.7 ± 5.6 ans), 17 participants appariés selon l'âge (moyenne \pm ET : 59.1 ± 8.3 ans) et 16 jeunes témoins (moyenne \pm ET : 23.3 ± 2.1 ans). Tous les participants ont fourni un consentement éclairé, rempli avant l'expérience. Tous les participants devaient présenter une acuité visuelle d'au moins 0.2 *logarithm of the minimum angle of resolutions units (LogMAR)*, aucun antécédent neurologique, et aucune complication ophtalmologique autre que le glaucome. D'après les résultats obtenus au champ visuel (*HFA*) : trois stades de la pathologie ont été définis sur la base du score de la déviation moyenne (*MD*) de l'œil le plus atteint : glaucome débutant (de 0.00 à -6.00 dB), modéré (allant de -6.01 à -12.00 dB) et sévère (inférieur à -12.00 dB). Les données cliniques sont détaillées dans le **Tableau 6.1**. Chaque participant de plus de 60 ans (contrôles et patients glaucomateux) a été évalué sur le plan cognitif à l'aide du *Mini Mental State Examination (MMSE)*, seuls les participants avec un score supérieur à 26/30 ont été inclus dans l'étude. La sensibilité au contraste binoculaire a été évaluée selon le test de *Pelli-Robson* et notée en *LogCS*. Les évaluations cliniques étaient suivies de la procédure expérimentale : le questionnaire sur l'expérience informatique des participants et l'évaluation des difficultés d'utilisation dues à la vision (*I.T. Questionnaire*), la tâche en choix-forcé, ainsi qu'une session de feedback. Ce protocole a été approuvé par notre comité d'éthique institutionnel (VAO 2019-346-S71) et a respecté la Déclaration d'Helsinki.

I.T. Questionnaire

Nous avons créé l'*I.T. Questionnaire* dans le cadre de cette étude, dans le but de mesurer l'expérience globale des participants vis-à-vis des outils numériques, (Questionnaire

Participants with POAG	Gender	Age (years)	Binocular Visual Acuity (log MAR)	Worst Eye HFA [30 -2] MD (dB)	Extent [MO: Monocular BO: Binocular]	Glaucoma stage	Contrast sensitivity (log CS)
G1	M	64	≤ 0.2	-9.79	MO	Moderate	1.65
G2	F	67	≤ 0.2	-10.74	BO	Moderate	1.65
G3	F	57	0	-5.74	BO	Early	1.95
G4	F	68	- 0.1	-24.98	MO	Severe	1.65
G5	M	58	≤ 0.2	-28.18	MO	Severe	1.35
G6	M	59	0	-6.13	MO	Moderate	1.80
G7	F	63	0	-2.03	BO	Early	1.65
G8	F	63	0.1	-9.23	MO	Moderate	1.65
G9	M	62	0.1	-6.42	MO	Moderate	1.65
G10	F	69	0.2	-7.13	BO	Moderate	1.50
G11	F	73	0.1	-4.95	BO	Early	1.80
G12	F	66	0.1	-15.92	MO	Severe	1.35
G13	M	65	≤ 0.2	-18.80	BO	Severe	1.50
G14	M	50	0.1	-4.63	MO	Early	1.80
G15	M	61	≤ 0.2	-13.12	BO	Severe	1.95
G16	F	58	0.1	-4.56	BO	Early	1.65

F, female; M, male.

Table 6.1 – Données démographiques et cliniques des patients GPAO.

disponible en **Annexe D**). L'objectif du questionnaire en neuf items était de recueillir efficacement des informations sur **(1)** le type d'appareils manipulés, la fréquence d'utilisation et le niveau utilisateur (*5 items*); et **(2)** une estimation des difficultés rencontrées due à la vision (*4 items*). Les quatre derniers items étaient axés sur des comportements visuels fréquents durant l'utilisation d'outils numériques (*lecture, recherche d'une icône, sélection d'une icône, etc*) et la gêne rencontrée lors de ces tâches était à évaluer sur une échelle de 5 niveaux allant de *1 - Aucune difficulté* à *5 - Arrêté à cause de la vue*. La mise en place de ces questions et du système d'évaluation en 5 choix s'inspiraient du fonctionnement opéré dans le NEI-VFQ-25, (MANGIONE et al. 2001). Un score moyen de difficulté a été calculé à partir de ces quatre items. Les données démographiques par groupe sont présentées dans le **Tableau 6.2**.

Matériel

Les participants étaient assis dans une pièce avec un éclairage tamisé, d'intensité contrôlée. La distance par rapport à l'écran (écran de 15,6 pouces ; résolution de 1920x1080 pixels) était fixée à 57 cm avec une mentonnière. L'ordinateur utilisé était un Dell Precision M4800 équipé d'un processeur Intel Core I7 et de 16 Go de RAM. Les stimuli étaient affichés de façon synchrone avec l'enregistrement de l'*Eye-Tracker* grâce au logiciel *Experiment*

<i>Characteristics</i>	<i>Young (n=16)</i>	<i>Age-matched (n=17)</i>	<i>Glaucoma patients (n=16)</i>
Gender (F / M)	8 / 8	9 / 8	9 / 7
Age (*)	23.3*** ± 2.1 (20 – 28)	59.1 ± 8.3 (46 – 73)	62.7 ± 5.6 (50 – 73)
Contrast Sensitivity, LogCS (*)	1.93 ± 0.05	1.91 ± 0.1	1.66*** ± 0.2
% of Computer Users	100 %	94 %	94 %
Smartphone Users	100 %	100 %	100 %
Tablet Users (*)	13 %	29 %	62 %
Computer use Frequency (1 : Once a day ; 2 : Once a week ; 3 : Once a month ; 4 : Almost never ; 5 : Use stopped because of visual difficulties)	1.06 ± 0.25	1.06 ± 0.25	1.33 ± 0.81
Estimated user level (1 : Expert ; 2 : Familiar ; 3 : Normal ; 4 : Beginner ; 5 : No skills)	1.9 ± 0.44	2.25 ± 0.57	2.5 ± 0.89
I.T. Difficulty Score due to Vision (*) (1 : not at all ; 2 : A little ; 3 : Moderately ; 4 : A lot ; 5 : Use stopped because of visual difficulties)	1.05 ± 0.11	1.16 ± 0.21	1.35 ± 0.50

Table 6.2 – Données démographiques, mesures cliniques et mesures subjectives par groupe. Moyenne du groupe ± écart type. (*) signifie un effet de groupe, à $p < .05$, expliqué à minima par une différence significative entre le groupe jeune et glaucome ; *** $p < .001$ diffère significativement des deux autres groupes.

Center et à un *Eye-Tracker* modèle *RED-m* (250 Hz) de *SensoMotoric Instruments (SMI)*. Les participants réalisaient toutes les tâches en vision binoculaire, avec leur correction habituelle.

Stimuli

Trente pages web ont été sélectionnées afin de représenter des scènes visuelles informatiques du quotidien (*site météo, recettes, cartes, ...*). En fonction de l'intensité du contraste, de la couleur et de la luminance des scènes informatiques originales, trois niveaux expérimentaux d'intensification de l'image ont été créés à l'aide du *Gnu Image Manipulation Program (GIMP, 2.10.18)*, gratuit et open source. Les images ont été traitées en mode RGB (red-green-blue) par le programme. Les propriétés des pixels en valeurs RGB ont été converties en différents niveaux de pourcentage sur le contraste, la luminance équilibrée et la saturation des couleurs pour chaque image.

Les trois niveaux d'*enhancement* ont été définis tels que : **(1) low enhancement**, correspondait à une faible intensification de l'image originale basée sur l'augmentation des contrastes (moyenne ± ET : 58% ± 25) ; **(2) medium enhancement**, correspondait à la version *low enhancement* couplée avec une saturation des couleurs (moyenne ± SD : 96%

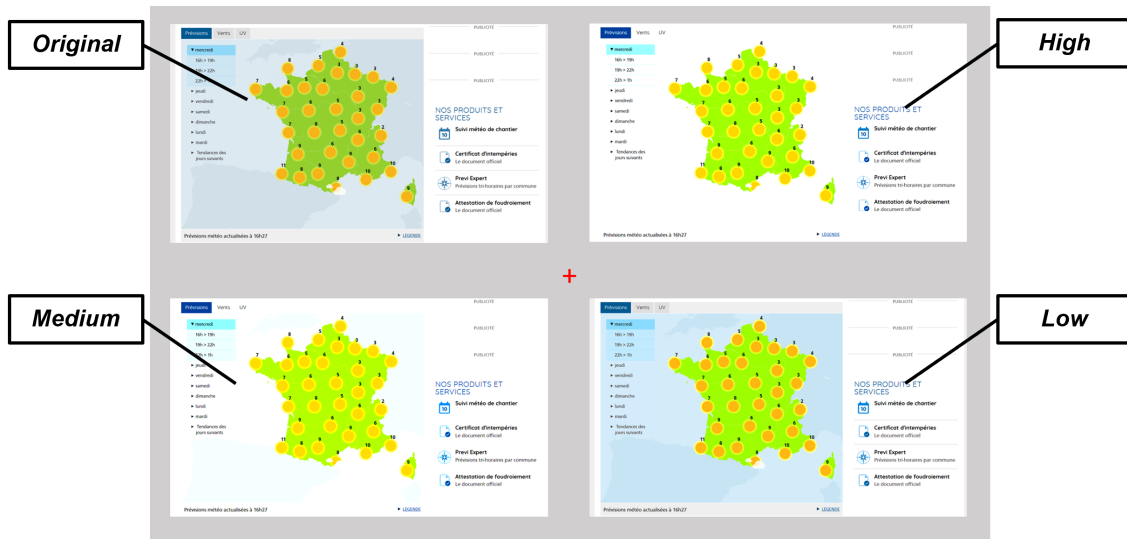


Figure 6.2 – Design expérimental d'un essai sur la tâche en choix-forcé, *Preference Task*. Les quatre versions (*original*, *low*, *medium* & *high enhancement*) d'une capture d'écran étaient présentées en position aléatoire sur les quatre cadrans de l'écran d'ordinateur. Les participants exploraient librement les quatre versions avant de cliquer avec la souris sur la scène visuelle la plus agréable et lisible.

± 26) et un ajustement de la luminance pour limiter l'éblouissement des fonds blancs ; et enfin, (3) *high enhancement*, correspondait à une saturation du contraste et des couleurs sans contre-balancer la luminance. De manière descriptive, les versions *low* représentaient une légère augmentation de contraste, les versions *medium* apparaissaient aux participants comme plus contrastées, et les versions *high* étaient les versions les plus radicalement différentes des originales. Au final, la base de données d'images comprenait 120 stimuli (922×518 pixels), à savoir quatre versions de chacune des 30 captures d'écran, **Figure 6.2** : *original*, *low*, *medium* et *high enhancement*. Pour normaliser l'ensemble des stimuli, les propriétés physiques des 120 stimuli ont été analysées, comparées et corrigées sur GIMP.

Procédure

Évaluation visuelle et I.T. Questionnaire Pour tous les participants, Glaucomes et Contrôles, la sensibilité au contraste a été mesurée en vision binoculaire et un score de déficit visuel a été établi sur une échelle à quatre niveaux : 1-*aucun déficit*, 2-*Vision corrigée (lunettes, lentilles)*, 3-*Glaucome Monoculaire*, 4-*Glaucome Binoculaire*. Après l'évaluation rapide de ces paramètres, les participants étaient invités à répondre au *I.T. questionnaire*, puis à participer à la tâche comportementale en choix-forcé.

Protocole et Session de Feedback La tâche en choix-forcé avait pour but de mesurer le traitement d'image le plus lisible et le plus confortable des scènes informatiques écolologiques pour les différents groupes de participants. Les participants étaient testés en deux

blocs de 30 essais, après le calibrage de l'*Eye-Tracker* et deux essais d'entraînement. La structure des essais commençait par une phase de fixation, allant de 400 ms à 600 ms, avec une croix de fixation rouge au centre de l'écran. La phase de fixation était suivie de l'affichage simultané des quatre versions d'une scène informatique, **Figure 6.2**, et du curseur de souris au centre (sur la croix de fixation rouge). Les participants avaient pour instruction d'observer attentivement les quatre stimuli et de sélectionner manuellement l'affichage le plus lisible et le plus confortable, grâce au curseur à l'écran. L'essai suivant commençait après la sélection d'une des images, sans restriction de temps pour un essai. Les 30 essais de chaque bloc correspondaient aux 30 captures d'écran ordonnées de manière aléatoire. Après la fin du premier bloc et une courte pause, les mêmes stimuli ont été présentés dans un ordre aléatoire différent. Chaque version (*original, low, medium et high enhancement*) était représentée de manière égale au cours des 60 essais sur les quatre parties de l'écran. À la fin des deux blocs, les participants ont répondu à des questions ouvertes de *Feedback* sur l'expérience. Les réponses ont été enregistrées pour permettre aux participants de décrire leurs préférences et leurs choix pendant l'expérience. Les mots clés critiques et les types de préférences ont été analysés pour chacun des 49 participants, puis rassemblés en différentes catégories pour classer leurs réponses sur une échelle de préférence subjective d'*enhancement* sur une échelle de **(1) Préférence pour les versions sans modification** jusqu'à **(5) Préférence pour les versions fortement modifiées**.

Enregistrements oculomoteurs Les comportements oculomoteurs ont été enregistrés en continu lors de la tâche en choix-forcé et analysés essai par essai. Pour un essai, les quatre quarts de l'écran représentaient quatre zones d'intérêt (*Area of interest, AOI*); prédéfinies et marquées en fonction de la version du stimulus présentée (*AOIs : original, low, medium, high*). La programmation de ces zones dans le logiciel *Experiment Center* a permis une analyse des différents comportements oculomoteurs sur la totalité de l'écran (*temps et vitesse d'exploration*) et au sein de chaque *AOI* (*nombre de revisites par AOI, temps total de fixation par AOI, etc...*). Ces données ont ensuite été séparées en deux catégories. *Oculomotor Behavior* regroupait les mesures spécifiques à l'exploration globale et *Preference Measure* regroupait les mesures spécifiques par *AOI*.

Analyses Statistiques

Deux types d'analyses ont été menées. Premièrement, les analyses appelées *Single Variable Analysis* permettaient d'évaluer la relation entre les variables comportementales de la tâche en choix-forcé avec les mesures cliniques et de comparer les résultats par groupes de participants. Deuxièmement, la *Principal Component Analysis (PCA)* regroupait l'ensemble des données subjectives (*Questionnaire, Feedback*), comportementales (*Preference Task*), oculomotrices (*EyeTracking*) et cliniques (*déficit visuel, sensibilité au contraste*) pour comprendre les différentes interactions entre les quatre dimensions de l'étude. Les

analyses ont été réalisées avec le logiciel *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 25)*.

Single Variable Analyses Les comparaisons par groupe des données démographiques et comportementales ont été faites par analyses non-paramétriques (*Kruskal-Wallis*). Une correction de Bonferonni a été appliquée afin de comparer les groupes par paires. Lorsque les données suivaient une distribution normale et présentaient une variance hétérogène : les comparaisons par paires ont été réalisées par des *Welch t-test*. Les corrélations entre les données cliniques et comportementales ont été évaluées par des *Corrélation de Spearman*, avec un coefficient de corrélation *rho* significatif pour $p < .05$.

Principal Component Analysis (PCA) L'analyse en composante principale est une méthode statistique multivariée généralement appliquée pour réduire de très grands ensembles de données comprenant plusieurs dimensions, en groupes de variables interdépendantes appelés *Principal Component (PC)*. La première étape de la PCA consiste à calculer une matrice de covariance de chaque variable. Sur la base de cette matrice, les composantes principales sont formées et définies par une valeur et un vecteur propre. Ces paramètres permettent de trier les composantes par pertinence. Les premières composantes ont la valeur propre la plus élevée, ce qui signifie qu'elles englobent le taux de variation le plus optimisé au vu de l'ensemble des données, et regroupent les données redondantes. Les composantes principales avec une valeur propre inférieure à 1 représente de faibles variances au sein du set de données ; soit moins d'information qu'un traitement individuel des variables (*Kaiser criterion*). Dans nos analyses, seules les composantes principales d'une valeur propre supérieure à 1 ont été retenues. Chaque *PC* est ensuite identifiée et dénommée en fonction des variables qui la composent.

Au sein d'une même composante principale, un *factor loading* est attribué à chacune des variables. Le *factor loading* caractérise le poids et la nature des corrélations d'une variable vis-à-vis des autres variables de la même composante (si le *facteur loading* est < 0 , la variable est corrélée négativement avec les autres variables de la composante, et vice-versa). Le poids du *factor loading* correspond à l'amplitude de sa valeur absolue : plus un factor loading tend en valeur absolue vers 1, plus la variable est fortement corrélée aux autres variable de la composante. Seules les variables avec un coefficient *factor loading* d'une valeur absolue supérieure à 0.5 ont été prises en compte. Parmi les données de sortie d'une *PCA*, il est également possible d'extraire pour chaque composante principale un *factor score* par participant. Ce score indique si le participant correspond au modèle de la composante principale (*factor score positif*) ou non (*factor score négatif*). Une analyse de variance (*one-way ANOVA*) a été appliquée pour calculer les différences de *factor scores* entre les groupes jeunes, contrôles âgés et glaucomes. L'ajustement de Bonferroni pour les erreurs de type 1 était utilisé pour les comparaisons multiples post-hoc.

Classification	Name of Variable	Definition
<i>Visual Assessment</i>	Contrast Sensitivity	Pelli-Robson measure, (<i>LogCS</i>)
	Clinical visual deficit	Deficit score on a four level scale : (1) none, (2) corrected vision, (3) monocular glaucoma, (4) binocular glaucoma.
<i>Oculomotor Behavior</i>	Exploration Time	Average delay between stimuli display and preference decision (<i>second</i>)
	Exploration Velocity	Average scanpath efficiency (<i>pixels explored per second</i>)
	Total revisits	Sum of fixation toward an <i>AOI</i> already visually targeted during a trial (<i>unit</i>)
	Visual Attention Delay	Global dwell time (fixations + saccades) per <i>AOI</i> (<i>second</i>)
<i>Preference Measures</i>	Global Enhancement Preference (<i>GEP</i>)	Odds of selecting an enhanced version over the original (similar methods in (KWON et al. 2012)) : $GEP = \frac{P_{enhanced}}{(1-P_{enhanced})} = \frac{P_{low}+P_{medium}+P_{high}}{P_{original}}$ <i>GEP</i> > 1 : enhanced // <i>GEP</i> = 1 : no preference // <i>GEP</i> < 1 : original
	$P_{original}, P_{low}, P_{medium}$ & P_{high}	Percentage of original, low, medium and high enhancement manually answered on 60 trials (%)
	Visual-oriented Preference [original], [low], [medium] & [high]	Dwell time (fixations + saccades) per <i>AOI</i> (<i>second</i>)
	Subjective enhancement preference	Rank on the subjective enhancement preference scale calculated from the feedback session : from (1) None to (5) Highly augmented pictures preferred.
<i>I.T. Score</i>	Difficulty score due to vision	Mean rate on <i>I.T. Questionnaire</i> items link to difficulty due to vision

Table 6.3 – Classification et définition de l'ensemble des données analysées par *Principal Component Analysis*.

Les quatre dimensions de notre étude ont donc été analysées dans leur ensemble, en incluant : **2** variables *Visual Assessment*, **4** variables *Oculomotor Behavior*, **10** variables *Preference Measures*, et **1** variable *I.T. Experience*. Au total, 17 variables ont été analysées en PCA ; présentées dans le **Tableau 6.3**.

6.2.3 Résultats

Cette étude comptait 49 participants dont 16 patients GPAO, 17 témoins appariés en âge et 16 témoins jeunes. Les caractéristiques démographiques globales sont présentées dans le **Tableau 6.2**. La sensibilité au contraste des patients glaucomateux était significativement plus faible que celle des deux groupes contrôles ($p < .001$; *test de Kruskal-Wallis*; et $p < .001$ *comparaison par paires de Bonferonni*). Aucune différence significative n'a été révélée entre les trois groupes concernant la fréquence d'utilisation d'ordinateur. Néanmoins, un effet de groupe a été observé dans le pourcentage d'utilisateurs de tablette : avec 62% d'utilisateurs chez les glaucomateux, 29% chez les contrôles appariés en âge et 13% chez les témoins jeunes ($p < .05$, *test de Kruskal-Wallis*).

Single Variable Analyses

Quelles sont les préférences d'enhancement par groupe ? Les moyennes des préférences comportementales $P_{original}$, P_{low} , P_{medium} & P_{high} sélectionnées manuellement par les participants sont présentées par groupe; **Figure 6.3**. Un effet de groupe a été retrouvé pour $P_{original}$ et P_{high} (respectivement $p = .008$ et $p = .001$, *test de Kruskal-Wallis*). En moyenne, les témoins jeunes ont sélectionné significativement plus de versions originales et moins de *high-enhancement* que les témoins âgés ($p < .05$; *Welch t-test*) et les patients glaucomateux (respectivement $p = .002$ et $p = .001$; *Welch t-test*). Aucune différence de préférence n'a été observée pour les versions *low* et *medium* ($p > .05$; *Kruskal-Wallis*) entre les trois groupes de participants. De plus, aucune différence significative comportementale n'a été constatée entre les différents groupes de patients (*early, moderate, advanced glaucoma*; **Figure 6.3b**, $p > .05$; *Kruskal-Wallis*).

Quel est l'impact d'une atteinte visuelle sur les préférences graphiques sur ordinateur et les comportements oculomoteurs ? Sur l'ensemble des participants, la sensibilité au contraste et le *Global Enhancement Preference* étaient significativement corrélés. La perte de sensibilité au contraste était significativement corrélée à l'augmentation des choix pour des images *enhanced*, (**Figure 6.4a**, *Spearman's rho* = -0.43 ; $p = .002$). De même, la sensibilité au contraste et l'*Exploration Velocity* étaient significativement corrélés (**Figure 6.4b**, *Spearman's rho* = 0.43 , $p = .002$). Cependant, aucune relation significative n'a été observée dans le groupe de patients entre le déficit campimétrique (*Mean Deviation*) et les données comportementales de préférence graphique (**Figure 6.4c**, *Spearman's rho* = 0.32 , $p = .12$), ou pour les données oculomotrices (**Figure 6.4d**, *Spearman's rho* = 0.05 , $p = .42$).

Principal Component Analysis

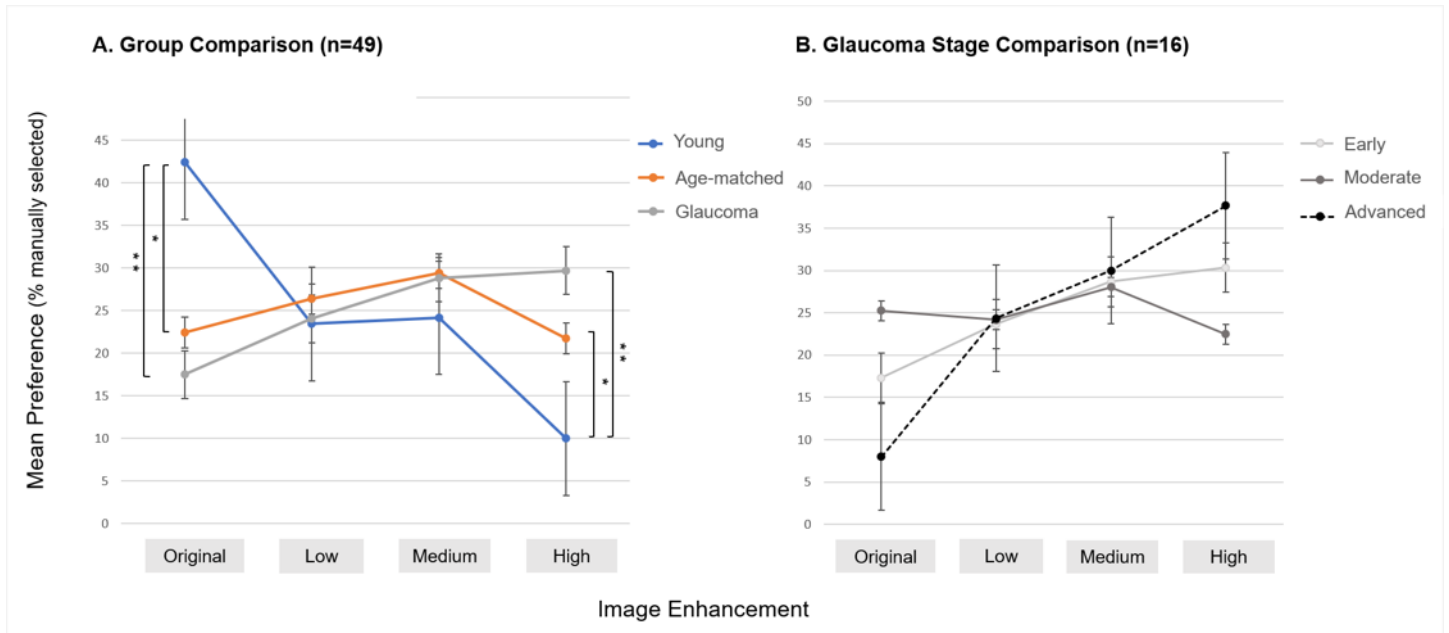


Figure 6.3 – Pourcentage de préférence d’enhancement par groupes. Comparaison des pourcentages de préférence pour les quatre versions d’enhancement, parmi les trois groupes de participants (**A**) : glaucomes (**gris**), contrôles appariés en âge (**orange**) et contrôles jeunes (**bleu**) ; et au sein du groupe GPAO en fonction des différents stades de la pathologie (**B**) : débutant (**gris clair**), modéré (**gris foncé**) et avancé (**ligne en pointillés noire**). * $p < .05$; ** $p < .01$

Existe-t-il un lien entre les données comportementales, oculomotrices, cliniques et subjectives ? La *Principal Component Analysis* a révélé trois *composantes principales*, représentant 72% de la variance totale de l’ensemble des données. La première composante, *PC1*, regroupait 9 *variables* et explique 31% de la variance totale. La deuxième composante, *PC2*, impliquait 4 *variables* et explique 22,7% de la variance totale. Et enfin, la troisième composante, *PC3*, regroupait 4 *variables* et explique 18,3% de la variance totale. La composition de *PC1*, *PC2* et *PC3* sont détaillées **Figure 6.5a**. Les comparaisons par groupes des moyennes de *factor scores*, par composante, sont présentées **Figure 6.5b**.

PC1 comprenait 9 *variables*, dont 6 en faveur d’une préférence pour les images *enhanced* (**Figure 6.5a, colonne PC1**) : un *factor loading* positif pour la préférence globale et subjective pour les images *enhanced*, des préférences comportementales (manuelles et visuelles) pour les versions *high enhancement*, corrélées négativement aux préférences comportementales (manuelles et visuelles) pour les versions *originales*. Cette préférence globale pour les images *enhanced* était également corrélée à 3 autres *variables* : la chute du score au test de *sensibilité au contraste* (*factor loading* négatif), une faible *Exploration Velocity*, ainsi qu’un *score de difficulté vis-à-vis des outils numériques* plus élevé (mesure subjective, *factor loading* positif). De fait, *PC1* a été renommée « *Graphical interface enhancement needed* ». L’analyse des *factor scores* de cette composante a révélé un effet de groupe (**Figure 6.5b, colonne PC1**, $F = 12.16$; $p < .001$) : le score moyen du groupe témoins jeune était négatif et significativement inférieur au score des témoins âgés ($p = .02$) et

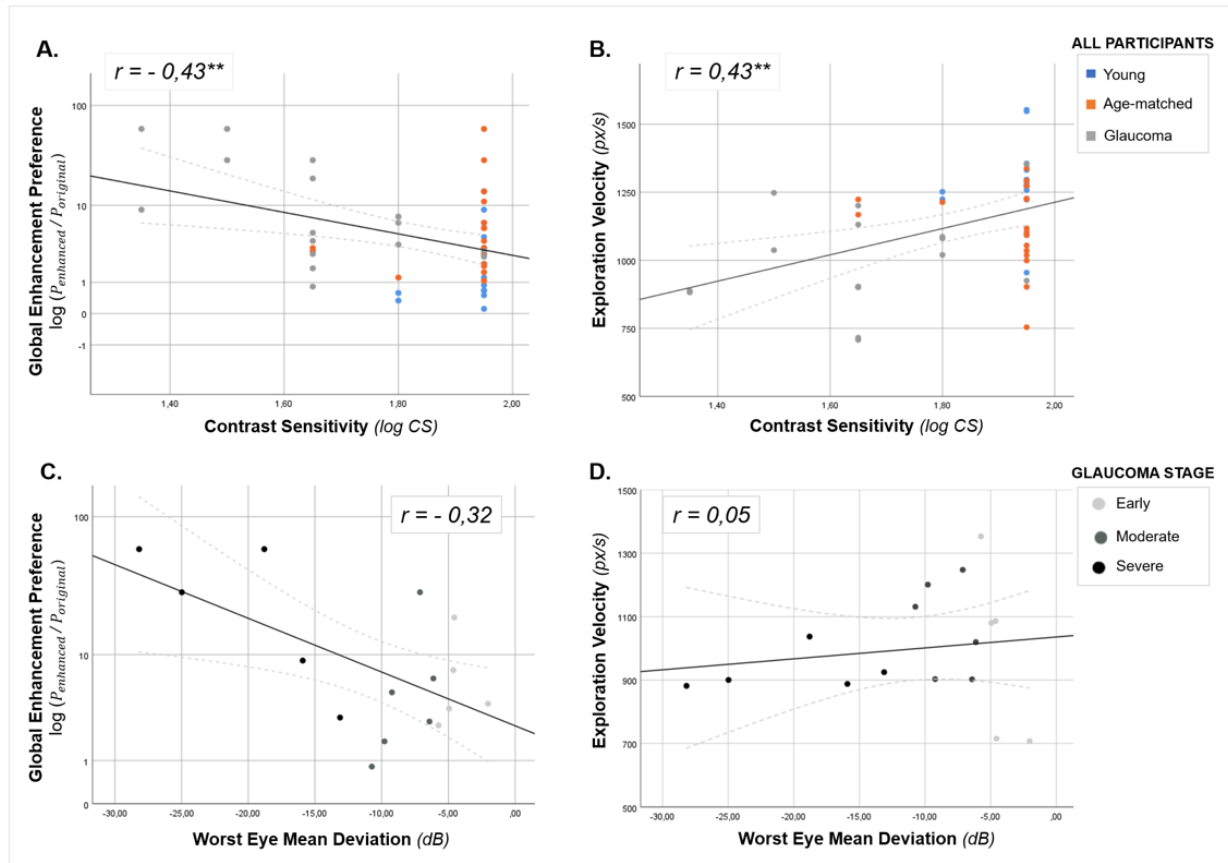


Figure 6.4 – Impact du déficit visuel sur les préférences graphiques et les comportements oculomoteurs. Étude de corrélation : entre la sensibilité au contraste et le score de *Global Enhancement Preference* ($GEP = 1$, aucune préférence ; $GEP > 1$, plus de versions *enhanced* sélectionnées ; $GEP > 10$, quelques ou aucune version(s) originale(s) sélectionnée(s) chez tous les participants (A) ; entre la sensibilité au contraste et l'*Exploration Velocity* (pixel/seconde) chez tous les participants (B) ; entre le déficit campimétrique (*Worst Eye HFA Mean Deviation*, dB) et le *GEP* au sein du groupe de patients glaucomateux atteints à différents stade de la pathologie (C) ; et entre le déficit campimétrique et l'*Exploration Velocity* chez les patients (D). Le coefficient de corrélation de *Spearman* (r) est représenté en haut à gauche des graphiques. $** p < .01$.

des patients glaucomateux ($p < .001$). Le groupe patient démontrait un score supérieur pour **PC1** que les contrôles appariés en âge (tendance statistique à $p = .11$, *Bonferroni post-hoc correction* ; $p = .06$, *t-test comparison*). **PC2**, renommée « *Average stimuli preference* », comprenait uniquement des mesures comportementales avec des corrélations positives entre les réponses manuelles et visuo-attentionnelles de préférence pour les versions *low* et *medium enhancement* (Figure 6.5a, colonne **PC2**). Cette composante ne présentait pas d'effet de groupe ($F = 1.14$, $p = .34$). **PC3**, nommée « *longer oculomotor behavior* » regroupait 4 variables visuelles : un score élevé sur l'échelle du déficit visuel était corrélé positivement à un plus grand nombre total de *Revisits*, à un plus long délai d'observation par AOI (*Visual attention delay*) et un plus long temps d'exploration global (*Exploration Time*), (Figure 6.5a, colonne **PC3**). Un effet de groupe a été observé au sein de cette composante principale ($F = 13.40$, $p < .001$) : le *factor score* moyen du groupe de patients glaucomateux est significativement supérieur à celui des contrôles jeunes ($p <$

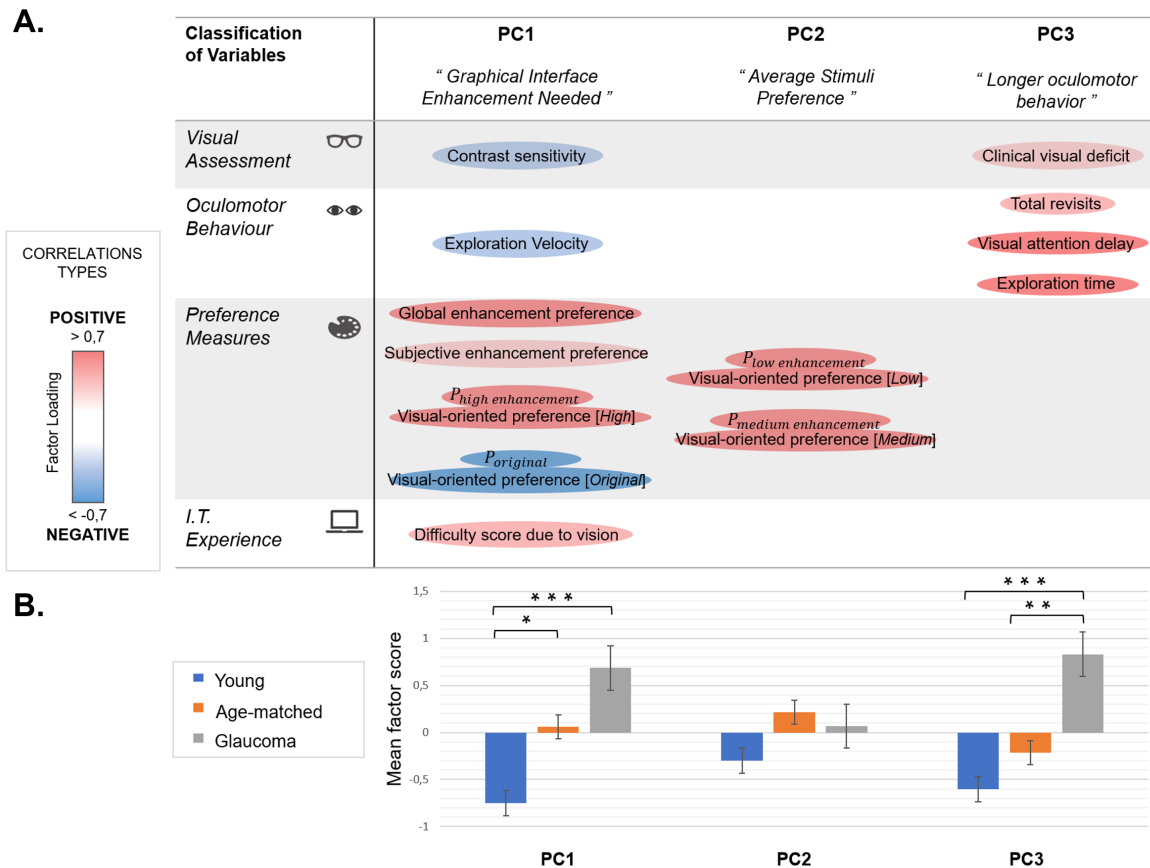


Figure 6.5 – Principal Component Analysis (PCA). Répartition des variables au sein des composantes principales (A) Une colonne représente une PC. Le *factor loading* représente la nature et le poids de la corrélation d’une variable avec les autres variables au sein d’une PC. La nature de la corrélation est représentée en *rouge*, pour des corrélations positives, et *bleu* pour des corrélations négatives. Les variables faiblement corrélées sont *claires* et les variables fortement corrélées sont *foncées*; la valeur absolue du *factor loading* tend vers 1. **Comparaison par groupe du degré de correspondance aux composantes principales (B)** Les *factor score* correspondent aux variations individuelles des participants par rapport au modèle des composantes extrait de la PCA. Un score positif est congruent avec le modèle de la composante, quand un score négatif reflète une dissonance avec le modèle. Les trois groupes sont représentés de gauche à droite pour chaque composante : les témoins jeunes (*bleu*), les témoins âgés (*orange*) et les patients (*gris*). * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

.001) et âgés ($p = .002$), (**Figure 6.5b, colonne PC3**). Le *factor score* négatif du groupe contrôle âgé correspondait à un comportement à l'opposé du modèle de la composante et ne différait pas significativement du groupe contrôle jeune.

6.2.4 Discussion

Les nouvelles technologies sont de plus en plus présentes dans les activités de la vie quotidienne et nécessitent des traitements d'informations visuelles bas-niveau et haut-niveau. Cette étude exploratoire a mesuré selon quatre dimensions l'impact du glaucome sur l'utilisation d'ordinateur et les adaptations possibles des interfaces graphiques au déficit visuel. Premièrement, cette expérience a permis d'évaluer l'effet d'une *augmentation des propriétés visuelles centrales* sur des scènes informatiques écologiques auprès de patients glaucomateux, de contrôles appariés en âge et de contrôles jeunes. Deuxièmement, les mesures subjectives du confort et de la lisibilité de ces scènes augmentées ont été couplées aux mesures discrètes et objectives des mouvements oculaires des participants durant l'expérience. Troisièmement, les participants ont rempli un nouveau questionnaire sur leur utilisation des outils numériques et les difficultés rencontrées dues au déficit visuel (*I.T. questionnaire*). Et quatrièmement, une évaluation visuelle a permis de cibler quels facteurs cliniques peuvent prédire un changement ou une gêne dans l'utilisation des outils numérique dans la population glaucomateuse. L'utilisation de la méthode statistique de la *Principal Component Analysis*, analyse multifactorielle, a permis de comprendre les interactions entre les quatre dimensions de l'étude, chez les patients GPAO comparés aux populations contrôles. Quatre résultats principaux de l'étude ont été approfondis : **(1)** l'importance de la prise en compte de l'utilisation des outils numériques dans les questionnaires de qualité de vie des patients glaucomateux, **(2)** l'effet bénéfique de l'optimisation des propriétés visuelles centrales des interfaces graphiques chez les personnes âgées et les patients, **(3)** la modification des comportements oculaires et des stratégies d'exploration des patients GPAO devant des scènes informatiques écologiques, et enfin **(4)**, la perte de sensibilité au contraste comme biomarqueur pertinent des compensations oculaires des patients faces aux écrans d'ordinateur et du bénéfice apporté par les scènes visuelles augmentées.

Utilisation des outils numériques

Les données socio-démographiques recueillies lors de l'*I.T. questionnaire* ont démontré que les patients glaucomateux, les témoins appariés en âge et les témoins jeunes utilisaient au moins une fois par jour en moyenne un smartphone et un ordinateur. Étonnamment, la principale différence observée entre les groupes correspondait au nombre d'utilisateurs de tablette. Les patients glaucomateux présentaient le pourcentage le plus élevé avec 62% d'utilisateurs, face à 29% chez les témoins âgés et 13% chez les sujets jeunes. Si l'utilisation complémentaire d'un ordinateur et d'un smartphone convient à la majorité des contrôles,

il semblerait que l'utilisation d'un appareil intermédiaire, tel que la tablette avec un écran plus grand qu'un smartphone, représente un outil numérique pertinent et adapté pour les patients atteints de déficit visuel. De plus, les réponses aux derniers items du questionnaire, spécifiquement axés sur les difficultés dues à la vision et inspirés de la forme des questions du *NEI-VFQ*, différaient entre les groupes. Les patients GPAO présentaient le score moyen de difficulté le plus élevé. Ces résultats suggèrent une appréhension différentes des outils numériques chez les patients glaucomateux et soulignent l'importance d'inclure de nouveaux items aux questionnaires de *qualité de vie* concernant l'utilisation des outils numériques.

Optimisation des interfaces graphiques

Les *Single Variable Analyses* ont mis en évidence une préférence significative des témoins jeunes pour les versions originales des stimuli comparés aux deux autres groupes. À l'inverse, les patients glaucomateux et les contrôles appariés en âge différaient significativement des témoins jeunes avec un pourcentage supérieur de choix des versions *high enhancement*. L'absence de différence significative entre les mesures comportementales des patients et des contrôles peut notamment s'expliquer par une population glaucomateuse majoritairement à des stades modérés de la pathologie (10 patients sur 16 en dessus de -10 dB au champ visuel monoculaire). Elle souligne malgré tout un rôle bénéfique de l'augmentation des propriétés graphiques des personnes âgées, avec ou sans trouble visuel. Ces résultats sont en lignes avec les données des travaux sur le vieillissement normal du système visuel : les fonctions visuelles de bas-niveau connaissent un déclin naturel (LENOBLE et al. 2013 ; MCKENDRICK et al. 2007 ; OWSLEY 2011). Par conséquent, l'optimisation des paramètres physiques des scènes informatiques, tels que le contraste et la couleur, peuvent constituer des pistes de développement d'environnement numériques plus adaptés pour les personnes âgées.

L'objectif du développement de plusieurs niveaux d'optimisation (*low, medium, high enhancement*) était de répondre aux pertes visuelles progressives des différents degrés de sévérité du glaucome. Aucune différence comportementale significative n'a pourtant été observée lors de l'analyse par groupe de patients (stade *débutant, modéré, sévère*). Néanmoins, les pourcentages de versions choisies par les patients présentant une atteinte sévère augmentaient graduellement avec les niveaux d'optimisation. Cette tendance souligne un lien possible entre le degré de perte visuelle et la nécessité d'augmenter les propriétés graphiques des écrans d'ordinateur. Les analyses de corrélations entre la sensibilité au contraste et les mesures comportementales des participants corroboraient cette hypothèse. En effet, plus la sensibilité au contraste était altérée, plus les participants sélectionnaient des versions augmentées des stimuli. Des études du même effet auprès de plus grandes cohortes de patients (permettant de plus grands effectifs par groupe de sévérité) pourraient valider statistiquement la corrélation entre l'augmentation nécessaire des propriétés graphiques d'un écran et la sévérité du trouble visuel.

PCA et Comportements oculomoteurs

La *Principal Component Analysis* a permis d'établir le lien entre mesures objectives, subjectives et cliniques de l'étude. Trois composantes principales résultaient de la *PCA*. **PC1**, nommée « *Graphical Interface Enhancement Needed* », a révélé les corrélations entre la perte de sensibilité au contraste, les difficultés d'utilisation des outils numériques et la préférence (objective et subjective) pour les stimuli les plus augmentés. Nous avons notamment pu observer au sein de la composante **PC1** une corrélation positive des mesures manuelles et attentionnelles pour les versions *high enhancement*, couplée à une corrélation négative des mesures comportementales de préférence envers les versions *originales*. L'analyse par groupe de correspondance au modèle de **PC1** indiquait un score négatif chez les témoins jeunes (à l'opposé du modèle **PC1**), significativement inférieur aux deux autres groupes ; un score neutre pour les contrôles appariés en âge (comportements contre-balancés au sein du groupe), et enfin un score positif pour les patients glaucomateux (correspondent au profil du modèle). Ces résultats confirment un bénéfice commun aux patients et aux contrôles appariés en âge de l'optimisation des propriétés graphiques des écrans d'ordinateurs, et précisent le lien entre la chute de sensibilité au contraste et la préférence pour les stimuli les plus augmentés. **PC2**, dénommée « *Average Stimuli Preference* », présentait une préférence globale des trois groupes pour les versions *low* et *medium enhancement*. Les données de ces deux premières composantes suggèrent qu'une légère augmentation des propriétés visuelles centrales peut convenir à tout type de population, quand à l'inverse, une nette augmentation peut gêner les témoins jeunes, convenir aux contrôles âgés et accommoder les patients glaucomateux.

La troisième composante a mis en évidence des comportements oculomoteurs significativement plus longs chez les patients GPAO. **PC3**, renommée « *longer oculomotor behavior* », regroupait les corrélations entre le déficit visuel, des temps d'exploration plus longs et un plus grand nombre de revisites des stimuli. Seuls les patients glaucomateux présentaient un score de correspondance positif au modèle de **PC3**, significativement supérieur aux deux groupes témoins. Nos résultats suggèrent des comportements oculomoteurs compensatoires des patients GPAO en vision centrale et en situation écologique sur un écran d'ordinateur portable. Afin de mesurer quel facteur clinique impactait la modification des comportements oculomoteurs, nous avons analysé les corrélations entre l'*Exploration Velocity*, la *sensibilité au contraste* et le *déficit campimétrique*. Plus la perte de sensibilité au contraste était importante plus l'optimisation d'exploration était significativement altérée ;. Aucune corrélation entre les mesures comportementales et le déficit campimétrique n'était significative. Ce rôle de facteur prédictif confirme les résultats obtenus par Lin et al. en 2018 : la mesure de sensibilité au contraste constitue un biomarqueur fonctionnel dans le quotidien des patients glaucomateux ; (LIN et al. 2018). De même, la mesure de comportements oculomoteurs compensatoires était similaire à celle mesurée dans d'autres études d'exploration visuelle face à des stimuli écologiques : devant des scènes de trafic urbain (CRABB et al. 2010), devant la télévision (CRABB et al. 2014) ou en mesure monocu-

laire face à des photos de scènes naturelles présentées sur ordinateur (ASFAW et al. 2018). Lenoble et al. ont notamment mesuré des modifications des comportements oculaire lors d'une tâche d'association contextuelle sur tablette tactile, (LENOBLE et ROULAND 2019). Les patients réussissaient la tâche avec des temps d'exploration plus long et une fréquence de mouvements oculaires plus importante. Nos résultats indiquent que les patients atteints de glaucome ont un pattern oculomoteur spécifique bien que la tâche soit réalisée en vision binoculaire et en vision centrale, majoritairement épargnée chez les participants.

Cette étude apporte de nouvelles clés de compréhension de l'expérience informatiques des patients glaucomateux et des personnes âgées. Cependant, certaines limites sont à prendre en compte. La mesure expérimentale principale reposait sur le ressenti subjectif de confort et lisibilité des participants face aux différentes versions d'*enhancement*. Premièrement, la tâche ne comprenait pas de limite de temps : le temps d'exploration et la *prise de décision* subjective sont donc potentiellement confondues dans les mesures de durée. En effet, un patient peut être plus concerné par une amélioration graphique et réaliser la tâche en plus de temps qu'un participant contrôle de façon indépendante à la qualité d'exploration de l'écran d'ordinateur. Par conséquent, nous avons exploré plusieurs types de variables et ajouté des mesures oculomotrices normalisées comme par exemple, *Exploration Velocity* en pixel par seconde ou le nombre de revisites d'une version déjà explorée. En somme, les données de durée et les mesures normalisées ont chacune apporté des informations complémentaires à l'analyse de comportements oculomoteurs. Deuxièmement, en ce qui concerne l'objectif de répondre graduellement aux différents stades de la pathologie et à la perte visuelle progressive associée, aucun effet significatif n'a été retrouvé lorsque nous nous intéressions aux préférences par groupes de patients. Deux explications peuvent répondre à cette absence d'effet. Premièrement, la présentation simultanée des quatre versions des stimuli a pu induire des résultats biaisés par comparaison des versions. Un design expérimental différent avec des présentations individuelles pourrait révéler des préférences indépendamment d'un biais de critère de décision. Deuxièmement, les analyses statistiques par sous-groupes de patients étaient limitées par la taille d'échantillon et nécessitent à l'avenir de plus grandes cohortes de patients pour comparer les stades débutant, modéré et sévère de la pathologie. Dernièrement, la préférence subjective d'*enhancement* peut être différente de l'amélioration effective de l'interface graphique pour les patients GPAO. En effet, la réalisation de tâche comme une recherche visuelle d'icônes, ou d'autres tâches écologiques sur ordinateur, en condition neutre et augmentée permettront d'évaluer la modification ou non des performances visuo-spatiales des patients grâce aux changements des propriétés graphiques.

6.2.5 Conclusion

En somme, nous pouvons conclure sur la base des reports subjectifs des patients glaucomateux, que l'expérience informatique et la difficulté à utiliser les outils numérique à cause des déficits visuels constituent des données importantes à prendre en compte dans

les questionnaires de qualité de vie. L'augmentation des propriétés visuelles centrales sur écran d'ordinateur convenait à tout type de population à de faibles intensités, malgré le fait que la population jeune préférait significativement les versions *originales* des stimuli. La plus haute intensité d'augmentation des propriétés graphiques testée représentait néanmoins une adaptation spécifique au vieillissement normal et pathologique du système visuel. L'analyse en composantes principales a mis en évidence un plus grand besoin d'optimisation de l'interface graphique associé au déficit visuel (perte de sensibilité au contraste, déficit monoculaire ou binoculaire), ainsi que la mise en place de stratégies oculomotrices compensatoires des patients glaucomateux. Enfin, l'étude des facteurs prédictifs cliniques a mis en évidence la perte de sensibilité au contraste comme biomarqueur des modifications comportementales face aux outils numériques. Le glaucome semble donc affecter l'exploration d'écran d'ordinateur en vision centrale, marquée par un pattern plus lent des comportements oculomoteurs. Nos résultats permettent de mieux comprendre l'impact de la perte visuelle glaucomateuse sur les activités quotidiennes, telles que la lecture de pages internet, et donnent des indications importantes pour le développement d'interfaces graphiques informatiques adaptées au vieillissement normal et pathologique du système visuel.

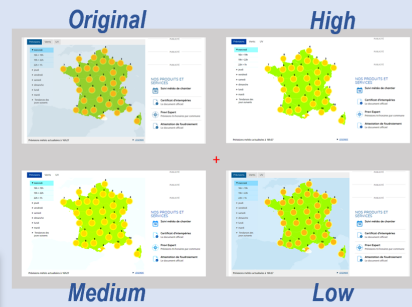
EXPÉRIENCE 3

Objectifs : Mesurer l'impact du glaucome sur l'utilisation des ordinateurs / Tester l'adaptation des interfaces graphiques par l'augmentation des propriétés spécifiques à la vision centrale (contraste, couleurs)

Participants : Glaucomes (G, n=16), Contrôles appariés en âge (C, n=17), Contrôles jeunes (J, n=16)

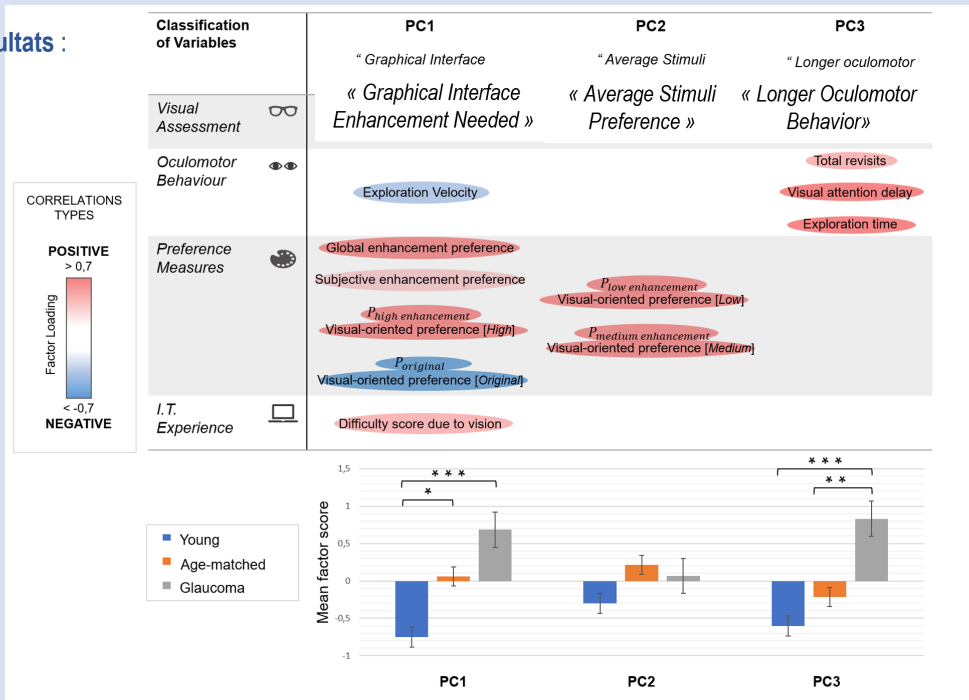
Méthodes : Preference Task & Eye-Tracking

- Explorer et choisir la version la plus lisible (original, low, medium, high)



- **Principal Component Analysis (PCA)**, des données : Préférences subjectives / Mouvements oculomoteurs / Mesures cliniques (sensibilité au contraste)

Résultats :



Conclusions :

- Ralentissement oculomoteurs des patients en condition écologique (informatique)
- Versions *enhanced* bénéfiques subjectivement aux participants âgés (Contrôles & Glaucomes)
- Préférence pour *enhanced* et ralentissements oculomoteurs corrélés à la perte de sensibilité au contraste

Figure 6.6 – Mini-Poster, Expérience 3

6.2.6 Mini-Poster

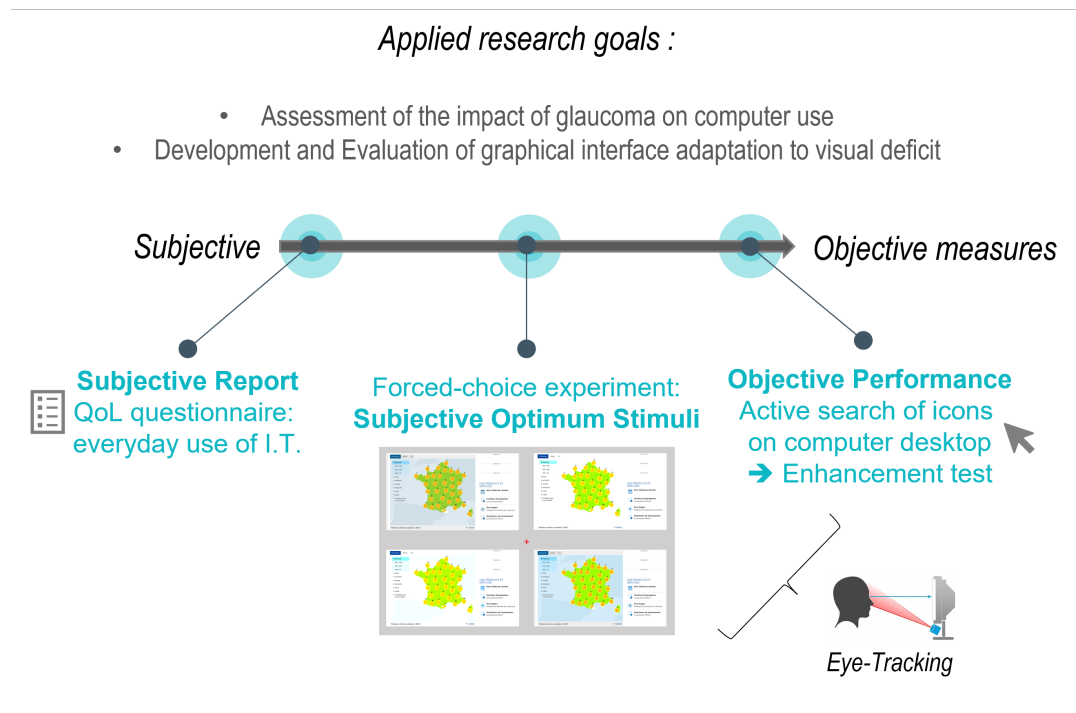


Figure 6.7 – Plan d’ensemble du cadre expérimental II.

6.3 EXPÉRIENCE 4 - Étude des compensations comportementales des patients glaucomateux sur une tâche écologique de recherche d’icône sur ordinateur

L’*Expérience 4* découlait des travaux de l’*Expérience 3*. Dans le but de mesurer l’impact du glaucome sur l’utilisation d’ordinateur, et de développer une interface graphique adaptée au trouble visuel, la démarche globale était de progresser de mesures subjectives aux mesures objectives des capacités visuelles des patients sur ordinateurs. Le plan d’ensemble du cadre expérimental II est présenté **Figure 6.7**.

Les objectifs de l’*Expérience 4* étaient les suivants : **(1)** mesurer l’effet d’amplification des propriétés graphiques sur les performances visuo-spatiales des patients et **(2)** comprendre les limites de l’augmentation de la sensibilité au crowding en vision centrale, en situation écologique.

6.3.1 Introduction et hypothèses

L’amplification des propriétés visuelles centrales représente une technique d’intérêt auprès des participants âgés et des patients glaucomateux pour le confort et la lisibilité de pages internet. Afin de mesurer si ces modifications graphiques ont un réel impact sur la navigation des patients sur ordinateur, le nouveau paradigme vise à tester les participants

dans une tâche de recherche d'icône sur un bureau d'ordinateur : en condition *originale* ou *enhanced*.

Une deuxième problématique résulte de l'état de l'art sur l'augmentation de la sensibilité au *crowding* en vision centrale et son impact sur les capacités de lecture chez les patients glaucomateux (KWON et al. 2017; STIEVENARD et al. 2020), (Cf **Section 3.1.3**). L'utilisation d'ordinateur représente un exemple de « *stimulation encombrée* » en vision centrale. En effet, la navigation sur des sites internet formatés avec des informations principales au centre de l'écran, accompagnées d'annexes multiples en périphérie (menu, pubs, etc.), peut représenter une gêne pour les patients glaucomateux. Chiang et al. ont notamment dressé un bilan des problématiques liées à l'accessibilité des outils numériques pour les personnes atteintes de troubles visuels complexes et rapportent un manque de solutions adaptées aux patients (CHIANG et al. 2005). Ils soulignaient des dispositions spécifiques d'un grand nombre de « *widget* » (éléments graphiques permettant d'accéder à un service sur un bureau virtuel) par page internet, optimisées pour les utilisateurs sans trouble visuel, **Figure 6.8a**. Les bureaux d'ordinateur, selon l'organisation des icônes et le choix du fond d'écran, peuvent également constituer une stimulation visuelle bruitée. Les systèmes d'exploitation actuels (tel que *Windows*) comprennent dans leurs paramètres d'affichage des options dédiées aux utilisateurs atteints de déficit visuel. L'activation de ces options rend le plus souvent les composantes (icônes et textes) plus grandes et isole ces dernières sur fond noir pour augmenter les contrastes, **Figure 6.8b**. Scott et al. ont testé l'impact de l'ensemble de ces changements graphiques sur les performances de patients DMLA, (SCOTT et al. 2002). Les patients porteurs d'atteinte visuelle centrale ont démontré un avantage lié à l'agrandissement des icônes, mais aucune amélioration liée à la couleur du fond d'écran. L'isolation des cibles visuelles et la diminution du bruit global de la scène visuelle semblent en effet représenter des adaptations plus pertinentes pour les patients glaucomateux. Ces changements peuvent répondre notamment à la diminution de sensibilité au contraste des GPAO et à l'augmentation de la sensibilité au *crowding* en vision centrale citée ci-dessus. Cependant, aucune étude à notre connaissance n'a évalué le bénéfice de ces transformations graphiques sur les performances des patients glaucomateux. Nous avons donc testé deux conditions supplémentaires sur la tâche de recherche visuelle : avec (*background*) ou sans fond d'écran (*segmented*). Selon nos hypothèses, la condition optimale de recherche d'icône pour les patients glaucomateux correspondait à un bureau d'ordinateurs avec des cibles/icônes segmentées (fond d'écran uni noir) et des propriétés graphiques augmentées. De plus, les changements des paramètres physiques de l'écran nécessaires dans les deux conditions (augmentation des contrastes et fond d'écran uni) représentent une réhabilitation accessible et facile à mettre en place auprès des patients glaucomateux.

Enfin, les analyses des effets d'*enhancement* et de *segmentation* ont été couplées à l'étude des facteurs prédictifs cliniques de ces effets. L'**Expérience 3** a mis en évidence la perte de sensibilité au contraste comme indice corrélé aux besoins subjectifs d'optimisation de

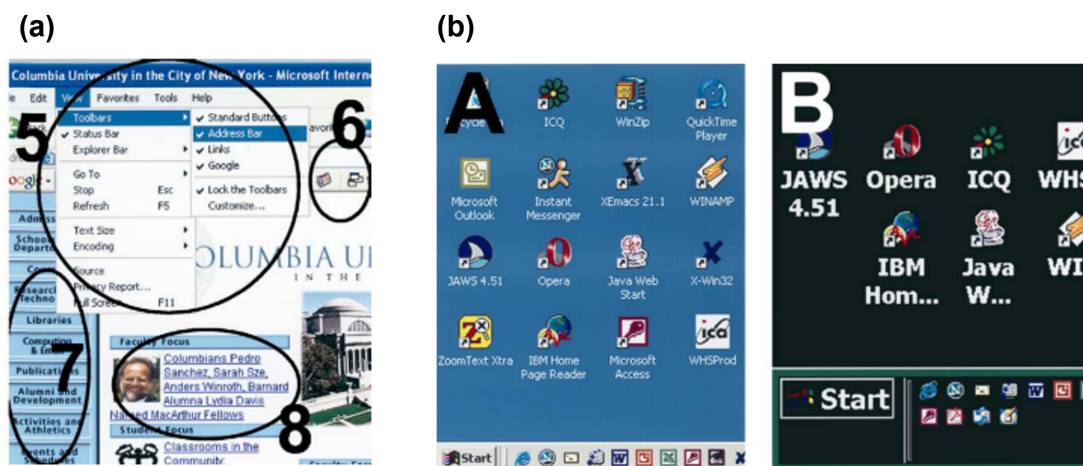


Figure 6.8 – Problématique de l'accessibilité des outils numériques aux patients porteurs de troubles visuels complexes, extrait et adapté de (CHIANG et al. 2005). Représentation d'une page internet, optimisée pour des utilisateurs sans trouble visuel (a) : les cercles et numéros mettent en évidence les différents types de *widget* contenant une information d'un service, lisible pour un utilisateur lambda (5 - système de liste, 6 - icônes, 7 - menu ou 8 - lien hypertexte). Comparaison d'un bureau d'ordinateur avant et après l'application du paramètre d'affichage dédié au déficit visuel sur la majorité des systèmes d'exploitation actuels (b) : ce paramétrage augmente la taille des icônes et les isole sur fond noir.

l'interface graphique sur ordinateur, et comme biomarqueur de changements oculomoteurs dans l'exploration visuelle des patients. Une étude récente de Azoulay-Sebban et al. a mesuré, auprès de 22 patients GPAO et 10 contrôles appariés en âge, les corrélations entre les reports subjectifs des patient (*questionnaire QoL*), des performances sur des simulations d'actions du quotidien (*tâches de mobilité entre des obstacles, et tâche de préhension d'objet*) et l'évaluation de l'altération des différentes fonctions visuelles, (AZOULAY-SEBBAN et al. 2020). Les résultats principaux ont démontré la corrélation entre la gravité du déficit campimétrique monoculaire et la baisse des scores QoL. Cependant aucune corrélation n'a été observé concernant les performances des patients sur les tâches expérimentales écologiques. Une dissociation entre les performances subjectives (**Expérience 3**) et les performances objectives (**Expérience 4**) des patients glaucomateux est donc possible. Dans le but de répliquer ou non le rôle de biomarqueur de la sensibilité au contraste, et d'explorer quelles fonctions visuelles peuvent prédire les difficultés objectives des patients sur ordinateur, nous avons évalué plusieurs fonctions visuelles (*acuité visuelle, sensibilité au contraste, champ visuel HFA monoculaire, champ visuel EyeCatcher central et binoculaire*). En lien avec les études précédemment citées sur les facteurs cliniques prédictifs (voir **Section 4.1.2**), et notamment avec les résultats de Abe et al., la mesure du champ visuel central et binoculaire semble occuper une place importante dans la prédiction des difficultés rencontrées au quotidien par les patients, (ABE et al. 2016). La mesure *EyeCatcher* représente donc un plus dans cette étude, pour pouvoir mesurer l'impact du degré de sévérité de l'atteinte du champ visuel binoculaire central sur les mesures comportementales.

Nos hypothèses de travail auprès de trois groupes de participants (glaucomes, contrôles appariés en âge, jeunes) se divisaient en quatre axes : **(1)** observer un ralentissement global sur la tâche de recherche visuelle dû au vieillissement normal et majoré par une atteinte glaucomateuse, **(2)** mesurer un *pattern* de mouvements oculaires chez les patients glaucomateux significativement différent des deux autres groupes, **(3)** évaluer un bénéfice ou non chez les patients de l'optimisation des propriétés graphiques de présentation des stimuli et la segmentation des cibles visuelles, et **(4)** déterminer quels facteurs cliniques peuvent être corrélés aux performances visuo-spatiales des patients glaucomateux en condition écologique.

6.3.2 Méthodes

Participants

Cette étude comprenait 41 participants : 16 patients GPAO, 11 témoins appariés selon l'âge et 14 témoins jeunes. Tous les participants glaucomateux ont été recrutés dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille. Un examen clinique complet a été effectué pour sélectionner les patients GPAO, ne présentant pas d'autres troubles ophtalmologiques complexes (DMLA, Cataracte, etc...), ni d'antécédents neurologiques. L'acuité visuelle binoculaire des participants devait être égale ou supérieure à 6/10 (équivalent Snellen). La perte du champ visuel de chaque patient a été mesurée en *HFA*, et l'ensemble des participants ont passé une évaluation binoculaire du champ visuel centrale avec le logiciel *EyeCatcher*, (JONES et al. 2019). Les caractéristiques du groupe glaucome sont présentées dans le **Tableau 6.4**. Chaque participant de plus de 60 ans (contrôles et patients glaucomateux) a été évalué sur le plan cognitif par un *MMSE*, seuls les participants avec un score supérieur à 26/30 sont inclus dans l'étude. Une évaluation visuelle a été réalisée auprès de tous les participants en début de protocole, comprenant les mesures : du champ visuel binoculaire et central (*EyeCatcher*), de l'acuité visuelle binoculaire et de la sensibilité au contraste. Les participants avaient pour consigne de garder leur correction optique habituelle durant l'évaluation visuelle et l'expérience. Les sujets ont également répondu au *I.T. Questionnaire* ; le *score I.T.* est calculé en pourcentage (un score proche de 100% correspond à un expert des outils numériques, sans aucune difficulté). Les données récapitulatives des trois groupes sont présentées **Tableau 6.5**. L'ensemble des participants ont fourni un consentement éclairé, rempli avant l'expérience et ce protocole a été approuvé par notre comité d'éthique institutionnel (VAO 2019-346-S71).

Matériel

L'évaluation visuelle complète a été réalisée sur un ordinateur portable, HP Pavilion x360 convertible, équipé d'un processeur IntelCore I3 de 4.00 GB de RAM (*HP Inc., Paolo Alto, California, United States*). L'écran utilisé mesure 15.6 pouces (résolution 1920 x

Participants with POAG	Gender	Age (years)	Binocular Visual Acuity (log MAR)	Contrast sensitivity (log CS)	Left-Eye HFA MD (dB)	Right-Eye HFA MD (dB)	Binocular Central MD (dB)	Glaucoma stage
G1	F	60	-0.03	1.58	-3.04	-2.32	-1.03	Early
G2	M	65	0.23	1.36	-6.59	-8.68	-6.08	Moderate
G3	F	70	0.18	1.90	-4.33	-10.97	-3.57	Moderate
G4	F	60	0.16	1.67	-14.47	-4.98	-4.70	Severe
G5	F	63	0.08	1.67	-1.02	-0.72	0.05	Early
G6	M	57	0.20	1.54	-22.82	-24.27	-15.70	Severe
G7	F	62	0.03	1.63	-14.26	-26.11	-5.95	Severe
G8	F	59	0.09	1.90	-5.3	-10.88	-3.70	Moderate
G9	F	68	-0.03	1.88	-7.9	0.36	-1.41	Moderate
G10	M	68	-0.03	1.82	-18.97	-12.3	-10.62	Severe
G11	M	68	-0.03	1.83	2.28	-11.21	-1.32	Moderate
G12	M	53	-0.03	1.88	0.39	-5.19	-0.54	Early
G13	M	55	-0.03	1.89	0.21	-7.63	-0.75	Moderate
G14	M	60	0.18	2.07	-6.19	-1.44	-0.50	Moderate
G15	M	68	-0.03	1.43	-7.98	-4.49	-6.08	Moderate
G16	F	53	-0.03	1.76	-6.84	0.05	0.21	Moderate

Table 6.4 – Données démographiques et cliniques des patients GPAO. *F*, female; *M*, male; *MD*, Mean Deviation.

Characteristics	Young (n=14)	Age-matched (n=11)	Glaucoma patients (n=16)
Gender (F / M)	8 / 6	7 / 5	8 / 8
Age (*)	24.5*** ± 3.6	62.5 ± 8.2	61.8 ± 5.6
MMSE	NaN	27.5 ± 1.2	28.3 ± 1.7
Contrast Sensitivity, LogCS (*)	2.04* ± 0.06	1.88 ± 0.16	1.74 ± 0.19
Binocular Visual Acuity, LogMAR (*)	-0.03* ± 0.00	0.00 ± 0.05	0.07 ± 0.10
Binocular Central Visual Field, MD (*)	0.01 ± 0.21	0.00 ± 0.37	-3.86*** ± 0.19
I.T. Score	89.5 ± 5.04	74.5 ± 29.2	80.4 ± 23.0

Table 6.5 – Données démographiques et évaluation visuelle des trois groupes de participants. *F*, female; *M*, male; *MMSE*, mini-mental state examination; *MD*, Mean Deviation. (*) *p*-value < .05, group effect explained at least by a significant difference between young controls group and glaucoma patients; * *p* < .05, *** *p* < .001, differ significantly from the two other group.

1080 pixels). Les participants commençaient par réaliser la mesure du champ visuel central en binoculaire à l'aide du logiciel *EyeCatcher* (voir **Section 4.2.1**), puis ont été évalués par l'échelle des « C » de Landolt sur le Logiciel *FrACT*, (*Freiburg Visual Acuity Test*, (BACH 2006)) pour mesurer leur acuité visuelle et sensibilité au contraste binoculaire. L'*I.T. Questionnaire* utilisé correspond à la version développée dans l'étude précédente, (GARRIC et al. 2021), **Annexe C, D**.

L'expérience de recherche visuelle a été réalisée sur l'ordinateur Dell Precision M4800 équipé d'un processeur Intel Core I7 et de 16 Go de RAM. Les stimuli étaient affichés de manière synchrone avec l'enregistrement de l'Eye-Tracker grâce au logiciel Experiment Center et à un Eye-Tracker modèle RED-m (250 Hz) de SensoMotoric Instruments (SMI). La distance par rapport à l'écran (écran de 15,6 pouces ; résolution de 1920x1080 pixels) était fixée à 57 cm avec une mentonnière.

Stimuli

Les stimuli ont été construits pour prendre la forme de bureau d'ordinateur, avec un nombre fixe de 16 icônes : une cible et 15 distracteurs. Les icônes étaient en couleur, et mesurent $2.4^\circ \times 2.4^\circ$ d'angle visuel. Afin d'éviter un biais de lecture, les icônes ne contenaient pas de texte. La distance minimum entre deux icônes correspondait également à 2.4° . La disposition des cibles a été randomisée afin d'être présentée de façon égale dans les quatre cadrans de l'écran d'ordinateur. Deux effets étaient testés au travers des captures d'écran. Premièrement, l'effet de *segmentation* dépendait du fond d'écran de la capture d'écran. La moitié des stimuli présentaient un fond d'écran uni noir (*segmented*) et l'autre moitié, un fond d'écran bruité (*background*) d'un pattern régulier de vagues colorées. Deuxièmement, l'effet d'*enhancement*, dépendait de l'application (*enhanced*) ou non (*originale*) du traitement d'image *high enhancement*, de l'**Expérience 3**. Le traitement d'image a été réalisé à l'aide du logiciel *GIMP*. Pour rappel, la transformation des stimuli était orientée afin d'augmenter les propriétés spécifiques à la vision centrale (contrastes, couleurs, luminance) et le choix de la version *high enhancement* se référait aux résultats optimum obtenus dans l'étude précédente, (GARRIC et al. 2021). En somme, quatre conditions de bureaux d'ordinateur ont été construites, **Figure 6.9** : **(1) *segmented*** (fond noir, en version *original* et *enhanced*), **(2) *background*** (fond bruité, en version *original* et *enhance*), **(3) *original*** (propriétés physiques initiales de l'image, pour les fonds d'écran *segmented* et *background*) et **(4) *enhanced*** (*high enhancement* des propriétés physiques de l'image, pour les fonds d'écran *segmented* et *background*).

Procédure

Après avoir réalisé l'évaluation visuelle et l'*I.T. questionnaire*, les participants étaient installés à 57 cm de l'écran d'ordinateur de l'expérience à l'aide d'une mentonnière. Une distance et une position stable du participant étaient nécessaires pour l'enregistrement des

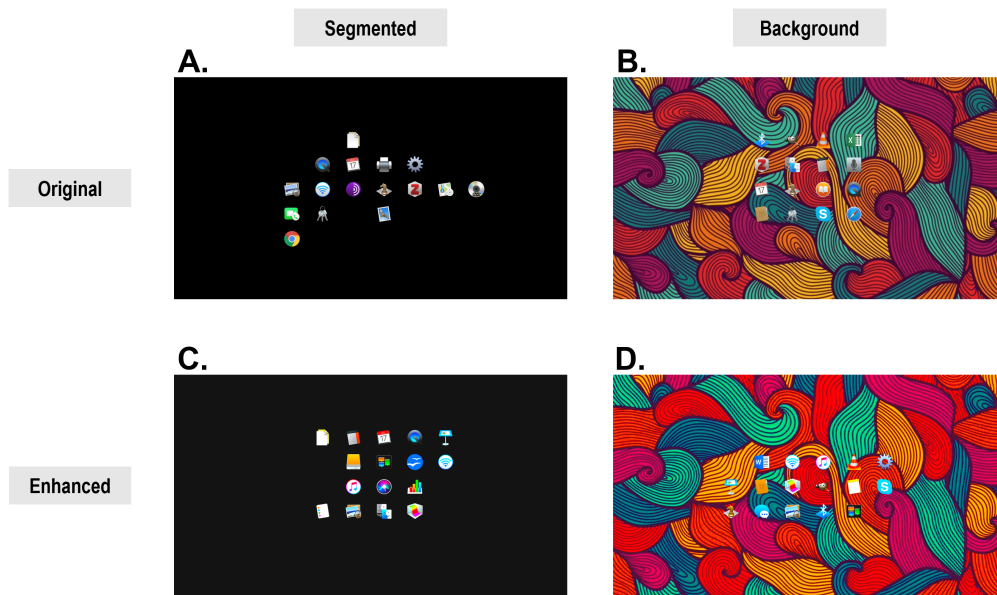


Figure 6.9 – Exemples de stimuli par condition. Les stimuli ont été construits pour correspondre à des versions contrôlées de bureaux d’ordinateur, composés 16 icônes (1 cible pour 15 distracteurs). Quatre modèles d’affichage ont été développés : avec un fond d’écran uni noir et avec les propriétés physiques initiales de l’image (**A**), avec un fond d’écran bruité et avec les propriétés physiques initiales (**B**), avec un fond d’écran uni noir et une augmentation des propriétés physiques *high enhancement* (**C**), avec un fond d’écran bruité et une augmentation des propriétés physiques *high enhancement* (**D**). Chacune des quatre conditions regroupaient deux types de stimuli : *segmented* (fond noir *original* et *enhanced*, **A** et **C**), *background* (fond bruité *original* et *enhanced*, **B** et **D**), *original* (propriétés physiques initiales de l’image, **A** et **B**) et *enhanced* (*high enhancement* des propriétés physiques de l’image, **C** et **D**).

mouvements oculaires et la précision de la taille des stimuli en angle visuel. L’expérience commençait après la calibration de l’*Eye-Tracker* et quatre essais d’entraînement (un par condition). Les sujets étaient testés en deux blocs de 32 essais séparés d’une courte pause. Les 64 stimuli étaient présentés dans un ordre aléatoire et différent pour chaque participant. Un essai était constitué d’une période de fixation au centre de l’écran (de 700 à 900 ms), de la présentation de la cible à mémoriser isolée au centre de l’écran (2000 ms), d’une nouvelle fenêtre de fixation (700 à 900 ms), d’une tâche de détection (le sujet devait appuyer le plus rapidement possible sur espace une fois la cible repérée) et enfin d’une tâche de localisation (effectuer un clic sur la cible à l’aide de la souris) afin de valider l’essai ; **Figure 6.10**.

Analyses

Les analyses étaient séparées en trois parties. La partie *Global Performance* correspondait aux analyses de comparaison des trois groupes de participants sur l’ensemble des essais pour les données comportementales : manuelles et oculaires. La partie *Segmentation and Enhancement Effect* correspondait aux analyses des effets de condition (*segmented*, *background*, *original*, *enhanced*) sur les performances des trois groupes. Enfin, la partie *Clinical*

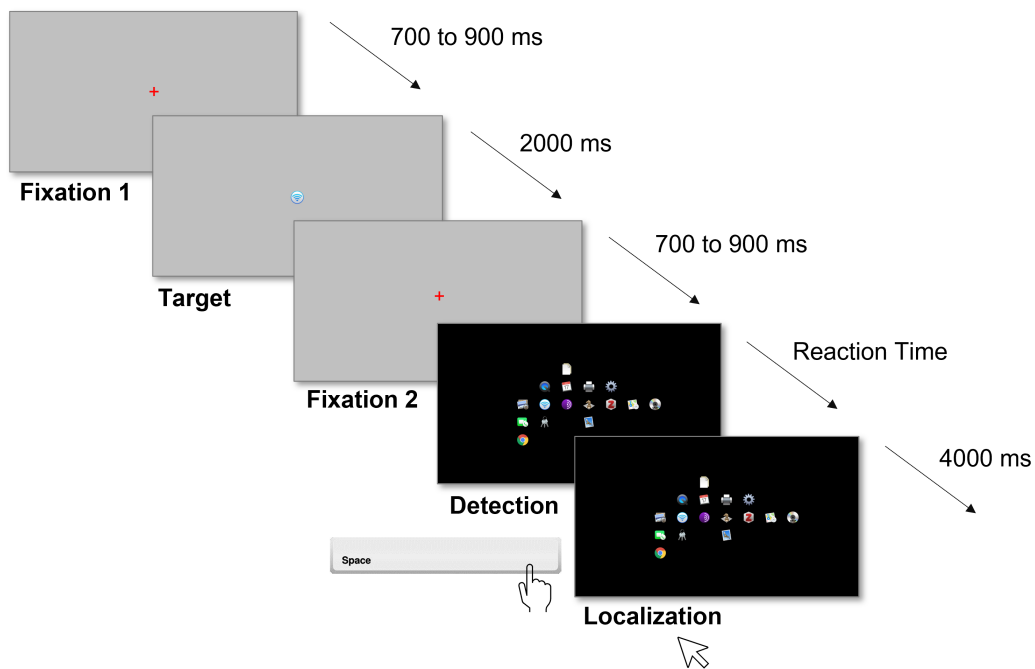


Figure 6.10 – Structure d’un essai. Les participants avaient pour consigne de mémoriser, détecter et localiser l’icône cible du bureau d’ordinateur. Le délai entre l’affichage du stimuli et la détection manuelle sur la barre espace correspondait au temps de réaction des participants. La localisation devait être effectuée avant 4000 ms et assurait la validité d’un essai. Une absence de localisation ou une erreur d’icône comptait comme un essai raté.

Factor Prediction correspondait aux analyses de corrélations entre les données cliniques (*champ visuel binoculaire central, sensibilité au contraste*) et les performances comportementales chez tous les participants, et selon différents sous-groupes de la population glaucomateuse.

Le temps de réaction ont été analysé comme le délai entre la présentation du stimuli et la réponse manuelle sur la barre espace (*Reaction Time*). Un essai était considéré comme correct lorsque le participant clique sur l’icône cible en moins de 4000 ms (*Accuracy*). Un participant du groupe de témoins âgés a été exclu des analyses avec un score d’*Accuracy* aberrant (inférieur à la moyenne de plus de 2 écart-types). Le *Reaction Time* moyen par participant a été calculé sur la base des essais corrects uniquement.

Les mouvements oculaires ont été analysés à partir des routines d’identification BeGaze (SMI) afin d’extraire les caractéristiques des fixations, des saccades et des capacités d’exploration des participants. L’analyse de contrôle du *tracking ratio* (pourcentage de temps sur l’ensemble de l’expérience où la position d’au moins un œil sur l’écran est enregistrée) a révélé des dysfonctionnements d’enregistrement et des données significativement anormales pour 8 participants, exclus des analyses oculomotrices. En somme, 33 participants étaient compris dans les analyses des données *EyeTracking* : 13 témoins jeunes, 9 témoins âgés et 11 patients glaucomateux. Les données oculomotrices d’intérêt de cette étude correspondaient aux durées moyennes de fixation (*ms*), la fréquence de saccade oculaire lors

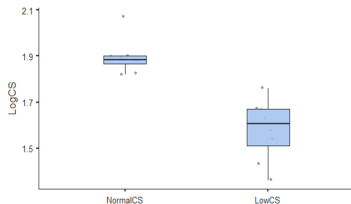
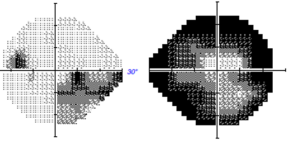
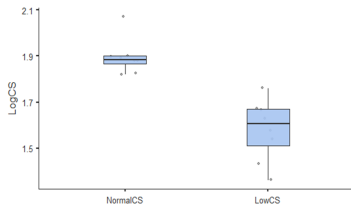
Patients subgroups	Glaucoma Severity		Central Deficit		Contrast Sensitivity	
Sample size	Intermediate (n=8)	Advanced (n=8)	Peripheral (n=8)	Central (n=8)	Normal CS (n=8)	Low CS (n=8)
	Humphrey Field Analyser		EyeCatcher			
Assessment						
Characteristics	MD Worst Eye Threshold = -10 dB		Binocular Central MD Threshold = -3 dB		Contrast Sensitivity Threshold = 1,8 LogCS	

Table 6.6 – Trois modèles de sous-groupes de patients en fonction des atteintes visuelles. Atteinte au champ visuel monoculaire de l’œil le plus atteint mesuré en *HFA* (*colonne 1*); atteinte au champ visuel binoculaire central mesuré en *EyeCatcher* (*colonne 2*); et perte de sensibilité au contraste (*colonne 3*). La répartition des 15 patients glaucomateux de l’étude n’était pas la même selon les modèles.

de l’exploration des scènes visuelles (*count/s*) et l’optimisation d’exploration, *Exploration Velocity* (*px/s*).

Patients Subgroup Models Afin d’étudier le lien entre les fonctions visuelles atteintes et l’impact sur les performances des patients par condition, nous avons créé trois modèles de sous-groupes de patients. Pour chaque modèle, l’objectif était de scinder la population glaucomateuse en deux catégories selon l’atteinte d’une fonction visuelle : pour le déficit campimétrique *HFA*, pour le champ visuel binoculaire central *EyeCatcher* et pour la *sensibilité au contraste*; **Tableau 6.6**. Le calcul des seuils a été établi selon la médiane de chaque variable et par comparaison à la médiane du groupe contrôle apparié en âge. Premièrement, le groupe de patient a été divisé selon la gravité de la pathologie : *Glaucoma severity*. La sévérité est estimée dans la littérature en fonction du déficit campimétrique *HFA* mesuré généralement de façon monoculaire. La comparaison *Glaucoma Severity* opposait donc les patients dont le score *HFA* est inférieur à -10 dB pour l’œil le plus atteint (*Advanced*) et les patients au-dessus de ce seuil (*Intermediate*). Deuxièmement, le groupe a été divisé entre les atteintes en vision centrale au-dessous du seuil de -3dB et les atteintes périphériques au-dessus de -3 dB. La différence de seuil entre les mesures *HFA* et *EyeCatcher* s’explique de façon proportionnelle à la taille du champ visuel testé (24° d’angle visuel pour *HFA*, 15° d’angle visuel pour *EyeCatcher*), ainsi qu’à l’intensité lumineuse maximum testée dans chaque test (respectivement, 33 dB et 21 dB). La comparaison *Contrast Sensitivity* opposait les patients en-dessus et en-dessous du seuil de 1.8 LogCS.

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels Statistica (7.1; *StatSoft, Inc.*) et Jamovi (*JAMOVI 2020*). Les différences démographiques et comportementales par groupe ont été mesurées par analyses non-paramétriques (*Kruskal-Wallis*). Une correction de *Dwass-Steel-*

Critchlow-Fligner (DSCF) a été appliquée afin de comparer les groupes par paires. Les corrélations entre les données cliniques et comportementales ont été évaluées par des *Corrélation de Spearman*, ainsi que des corrélations partielles normalisées par la variable de l'âge des participants. L'analyse des performances par condition a été réalisée par l'utilisation de *Planned Comparison Tests* entre groupes et par *Friedman Tests* pour mesurer les effets intra-groupe (*non-parametric Repeated Measures ANOVA*). L'effet *Segmentation* est testé en regroupant les coefficients des essais sur fond noir vs. les essais sur fond *background* (comprenant dans chacun les versions *originales* et *enhanced*). L'effet *Enhanced* est testé en regroupant les coefficients des essais sur originaux vs. les essais *enhanced* (comprenant dans chacun les versions *segmented* et *background*). La significativité des effets a été testée à un seuil alpha de .05.

6.3.3 Résultats

Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le **Tableau 6.5**. Les témoins jeunes présentaient une moyenne d'âge significativement inférieure au groupe de témoins âgés et au groupe de patients ($p < .05$, *effet de groupe, test de Kruskal-Wallis*; $p < .001$, *comparaison par paires DSCF*). Les témoins âgés et les patients glaucomateux démontraient une sensibilité au contraste significativement inférieure au groupe de témoin jeune (*groupes* : $p < .05$; *paires* : $p < .05$). La différence entre les patients glaucomateux et les contrôles âgés n'était pas significative. A contrario, le déficit campimétrique centra binoculaire était significativement inférieur chez les patients glaucomateux comparés aux deux autres groupes (*groupes* : $p < .001$; *paires* : $p < .01$), similaires entre eux. Les scores obtenus à l'*I.T. Questionnaire* étaient comparables entre les trois groupes.

Global Performances Le groupe jeune était plus précis (*Accuracy*; $p < .001$, *effet de groupe, test de Kruskal-Wallis*; $p < .001$, *comparaison par paires DSCF*) et plus rapide pour détecter les cibles (*Reaction Time*; *groupes* : $p < .001$; *paires* : $p < .001$) que les deux autres groupes, sur l'ensemble de l'expérience; **Figure 6.11a**. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe GPAO et le groupe contrôle apparié en âge, excepté pour les mesures oculomotrices. Les patients ont effectué des fixations plus longues ($p < .001$ avec les témoins jeunes, $p < .05$ avec les témoins âgés), un taux de saccades plus faibles ($p < .001$, avec les témoins jeunes, $p < .05$ avec les témoins âgés) et présentaient une optimisation d'exploration de l'écran d'ordinateur plus basse que les groupes contrôles ($p < .02$, avec les témoins jeunes, $p < .03$ avec les témoins âgés); **Figure 6.11b**. Les contrôles âgés présentaient une durée de fixation moyenne significativement plus longue que celle des contrôles jeunes (*paires* : $p < .05$), alors que les fréquences de saccade oculaire étaient similaires (*paires* : $p = .32$).

Segmentation and Enhancement Effect Aucun effet d'interaction Groupes*Conditions n'a été observé sur l'ensemble des participants, pour l'effet de segmentation (*Planned Com-*

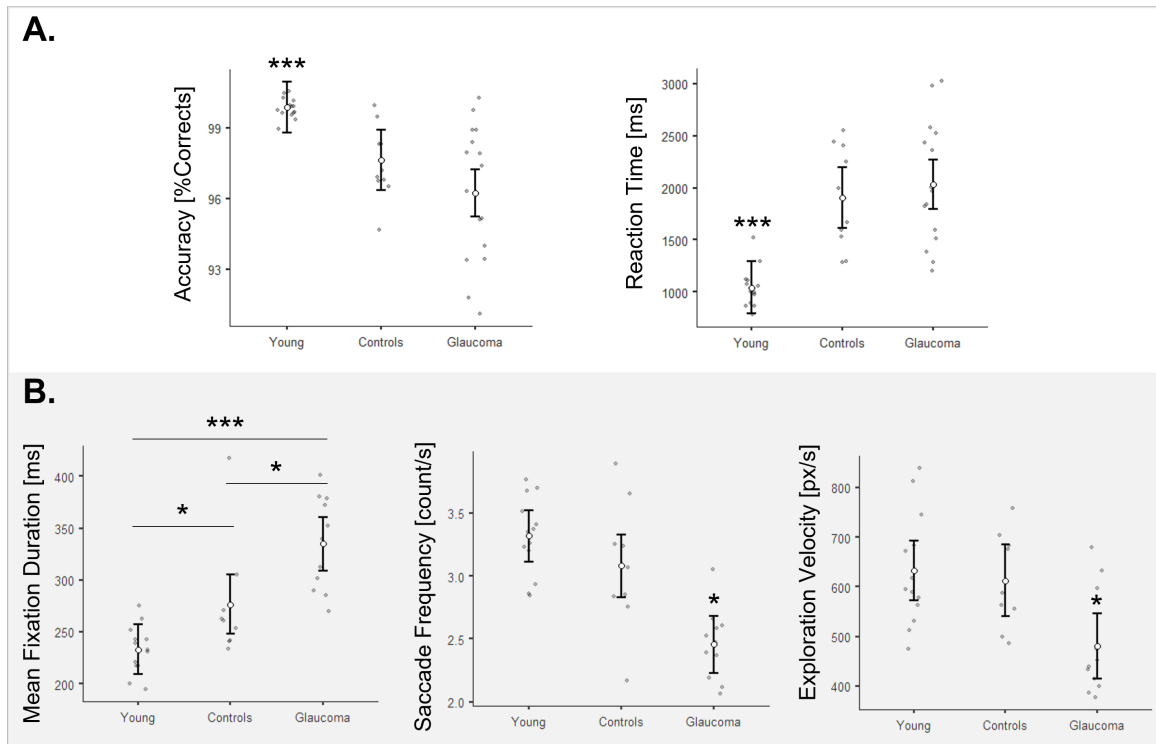


Figure 6.11 – Performances comportementales globales, réponses manuelles et oculomotrices. Les données comportementales manuelles (*Accuracy & Reaction Time*) sont présentées en (A) ; les données oculomotrices (*Fixation Duration, Saccades Frequency & Exploration Velocity*) sont présentées en (B) ; par groupe de sujets, de gauche à droite : contrôles jeunes, contrôles âgés et patients glaucomateux. Les cercles blancs et les barres d'erreur représentent les moyennes et l'intervalle de confiance (95%) ; les points gris représentent les données individuelles et les astérisques indépendantes représentent les différences significatives d'un groupe face aux deux autres. *** $p < .001$, * $p < .05$

parison Test, $p = .87$), ainsi que pour l'effet d'*enhancement* (*Planned Comparison Test*, $p = .49$). Les analyses à mesures répétées intra-groupes révélèrent des temps de réaction similaires en fonction des différentes conditions ($p > .05$, *Friedman non-parametric Repeated Measures ANOVA*) pour les patients glaucomateux et les témoins âgés. Cependant, un effet de condition était présent dans le groupe témoin jeune ($p < .05$) : avec un avantage de recherche visuelle pour les versions *originales* (Original vs. Enhanced : $p < .05$, *pairwise comparison Durbin-Conover*) et pour les versions *segmented* (Segmented vs. Background : $p < .001$).

Patients Subgroup Models Dans le but de mesurer l'impact des effets de *segmentation* et d'*enhancement* en fonction d'atteintes visuelles spécifiques, nous avons analysés les performances des patients GPAO selon trois sous-groupes, **Tableau 6.6** : de sévérité du trouble (mesure *HFA* monoculaire), de l'atteinte en vision centrale (mesure de la MD centrale et binoculaire) et de sensibilité au contraste ; **Figure 6.12**. Aucun effet de condition n'a été retrouvé au sein des sous-groupes de patients regroupés selon la sévérité du trouble, et aucune différence de performance n'apparaissait entre les patients classés *intermediate*

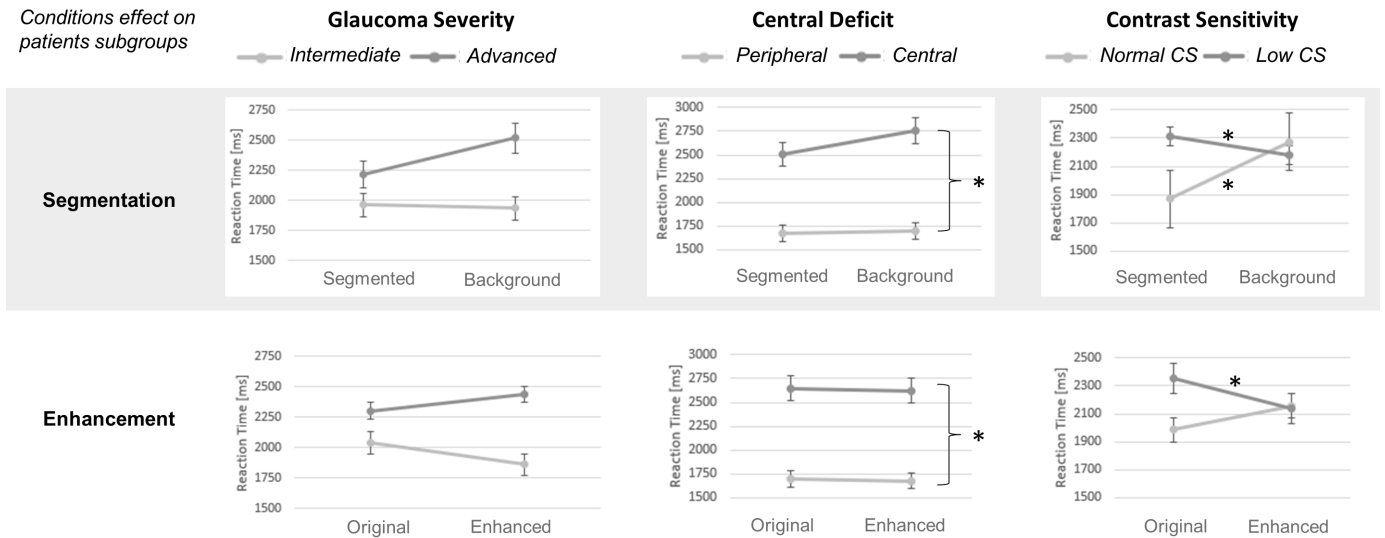


Figure 6.12 – Effet de *segmentation* et d’*enhancement* en fonction des facteurs cliniques prédictifs chez les patients GPAO. Comparaison, par sous-groupe de patients, des temps de réaction selon les quatre conditions expérimentales. *Glaucoma Severity* renvoie au score *HFA* de l’œil le plus atteint (**Intermediate** > -10 dB; **Advanced** < -10 dB). *Central Deficit* correspond au score *EyeCatcher* central et binoculaire (**Peripheral** > -3 dB; **Central** < -3 dB). *Contrast Sensitivity* dépend du score obtenu sur *FRaCT* (**Normal CS** > 1.8 logCS; **Low CS** < 1.8 logCS). Les courbes grises claires représentent les patients les moins atteints et grises foncées les plus atteints. Les astérisques au milieu des courbes symbolisent les différences significatives entre deux conditions pour un même sous-groupe, et les astérisques sur la droite du graphique représentent les différences significatives entre sous-groupes. * $p < .05$

et les patients *advanced*. Au sein du modèle du déficit central binoculaire, les patients dits *central* présentaient des performances significativement inférieures au sous-groupe *peripheral* (*Reaction Time* \approx 1000 ms de différence, $p < .05$, *test de Kruskal-Wallis*). Seuls les performances des sous-groupes classés par degré de perte de sensibilité au contraste étaient sensibles aux conditions d’affichage. Pour les patients *low CS*, nous avons observé un effet facilitateur des présentations *background* (\approx 200 ms de différence, $p < .05$, *Friedman non-parametric Repeated Measures ANOVA*; Segmented vs. Background, $p = .02$ *pairwise comparison Durbin-Conover*) et un effet facilitateur des présentations *enhanced* (\approx 300 ms de différence, $p < .05$; Original vs. Segmented, $p = .02$). L’effet inverse a été retrouvé chez les patients *Normal CS* avec un effet facilitateur des présentations *segmented* (\approx 400 ms de différence, $p < .05$; Segmented vs. Background, $p = .02$), et aucun effet d’*enhancement* n’a été retrouvé au sein de ce sous-groupe. Les performances d’*Accuracy* ont également été testées selon les différents modèles de sous-groupe, pendant aucun effet significatif n’a été observé.

Clinical Factor Prediction Afin d’étudier les facteurs cliniques pertinents affectant les performances globales des participants, nous avons réalisés des régressions linéaires entre les mesures extraites de l’évaluation visuelle et celles extraites du paradigme expérimental. L’ensemble des corrélations sont présentées, **Figure 6.13**. L’âge représentait

Correlations <i>All participants</i>	Binocular Central MD	Contrast Sensitivity	Visual Acuity	Reaction Time	Accuracy	Fixation Duration (n=33)	Saccade Frequency (n=33)	Exploration Velocity (n=33)
Age	*** rho = -.58	*** rho = -.64	** rho = .41	*** rho = .90	*** rho = -.61	*** rho = .75	*** rho = -.64	** rho = -.46
Binocular Central MD <i>(Partial; Control = AGE)</i>	--	** rho = .46	p = .13 rho = -.25	* rho = -.38	p = .10 rho = .27	*** rho = -.63	** rho = .53	* rho = .44
Contrast Sensitivity <i>(Partial; Control = AGE)</i>	--	--	p = .18 rho = -.22	p = .45 rho = -.13	p = .30 rho = .17	p = .50 rho = -.12	p = .64 rho = .09	p = .46 rho = .14
Visual Acuity <i>(Partial; Control = AGE)</i>	--	--	--	p = .07 rho = .69	p = .07 rho = .69	p = .06 rho = .34	p = .20 rho = -.23	p = .12 rho = -.28

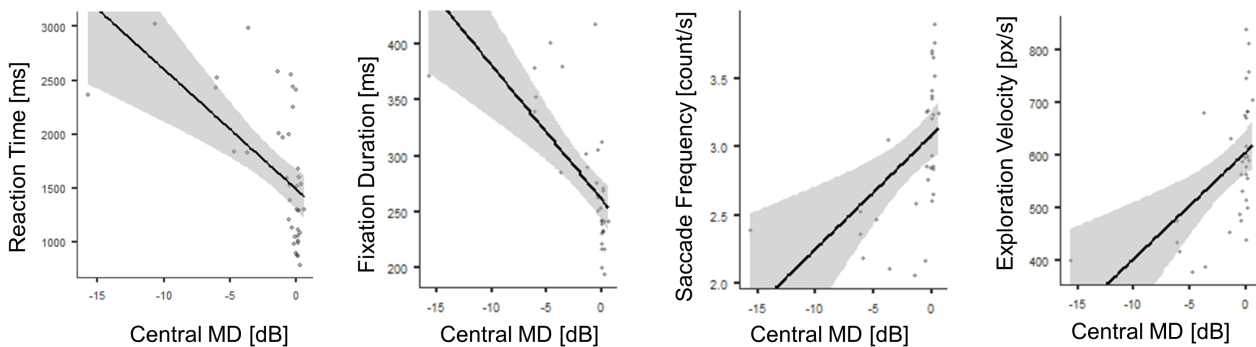


Figure 6.13 – Évaluation des facteurs cliniques prédictifs des altérations des performances comportementales. Tableau de corrélation (**haut**) ; corrélation de Spearman entre l'âge et les variables de l'étude (**ligne 1**) et corrélations partielles normalisées par l'âge des participants (**ligne 2,3,4**) ; Graphique des corrélations partielles significatives entre le déficit campimétrique binoculaire central et les variables principales de l'étude (**bas**).

un facteur prédictif robuste de l'ensemble des mesures : des fonctions visuelles (*Visual Acuity, Contrast Sensitivity et Binocular Central MD*) et des performances expérimentales (*Reaction Time, Accuracy, Fixation Duration, Saccade Frequency, & Exploration Velocity*) ; **Figure 6.13 - ligne 1** du tableau de corrélation ; ($p < .05$, Spearman Correlation). En prenant compte de ce premier résultat, les corrélations des facteurs cliniques, tels que le déficit campimétrique, la sensibilité au contraste et l'acuité visuelle, avec les performances expérimentales ont été réalisées partiellement après correction des variations liées à l'âge, **Figure 6.13 - lignes 2, 3 et 4** du tableau de corrélation. Seul le déficit campimétrique binoculaire central permettait de prédire la chute du temps de réaction et la modification des comportements oculaires, **Figure 6.13 - graphiques** ; ($p < .05$, Partial Spearman Correlations). La MD centrale était également corrélée à la perte de sensibilité au contraste, mais ne présentait pas de relation significative avec l'acuité visuelle et accuracy.

6.3.4 Discussion

Après avoir testé subjectivement les difficultés et les améliorations possibles pour les patients glaucomateux vis-à-vis des environnements numériques dans l'**Expérience 3**, l'objectif de cette étude était d'objectiver sur une tâche écologique informatique l'impact d'optimisation des interfaces graphiques sur les performances des patients en recherche visuelle. Le paradigme a été conçu pour répondre à quatre problématiques : **(1)** Existe-t-il un ralentissement fonctionnel dû au vieillissement sain sur une tâche informatique, majoré par le déficit visuel chez les patients glaucomateux ? **(2)** Les patients ont-ils besoin de mettre en place des stratégies oculomotrices compensatoires en vision centrale ? **(3)** Pouvons-nous améliorer les performances des patients sur une tâche informatique selon des conditions d'enhancement et de segmentation des stimuli ? **(4)** Enfin, quels facteurs cliniques permettent d'établir un pronostic sur les capacités visuo-spatiales sur ordinateur ?

Vieillesse saine et Ralentissement fonctionnel

Les nouvelles générations présentent certains avantages face aux outils numériques : elles bénéficient notamment d'une manipulation de ces outils très tôt dans leur développement. Malgré ce décalage générationnel aucune différence significative n'a été observée pour les scores obtenus sur l'*I.T. Questionnaire* de notre étude. Ce résultat souligne une certaine accoutumance et une fréquence importante d'utilisation des outils numériques de nos jours au sein de la population âgée. Le paradigme de recherche visuelle écologique sur ordinateur a permis d'enregistrer deux types de mesures : le *temps de réaction*, indice du ralentissement du traitement de l'information bas-niveau, et la *précision*, indicateur d'altération cognitive de plus haut-niveau. En effet, les erreurs comptabilisées dans la variable *Accuracy* correspondaient essentiellement aux essais présentant une absence de réponse ; durant lesquels les participants n'avaient pas mémorisé correctement la cible (oubli) ou rapportaient avoir fixé en mémoire la cible de l'essai précédent. Les groupes des patients glaucomateux et des contrôles appariés en âge ont présenté des temps de réaction significativement plus longs, et un nombre d'erreurs global significativement supérieur, comparés aux témoins jeunes. Premièrement, ces résultats soulignent le ralentissement fonctionnel dû au vieillissement sain du système visuel. Comme évoqués précédemment, les cellules réceptrices de la rétine (GAO et HOLLYFIELD 1992) et le traitement global de l'information connaissent un ralentissement fonctionnel avec l'âge (SALTHOUSE 1996). Deuxièmement, les données d'*Accuracy* suggéraient une altération plus centrale, concernant la mémoire de travail et les ressources attentionnelles engagées lors de l'expérience. Cette différence générationnelle peut notamment s'expliquer par l'implication d'une ressource attentionnelle plus importante vis-à-vis des 15 distracteurs autour de la cible ; comme l'expliquent les théories d'altération des systèmes de désengagement chez les personnes âgées, (SIÉROFF et PIQUARD 2004). Ces changements comportementaux d'origine centrale peuvent aussi bien s'expliquer par un impact du vieillissement direct sur le système nerveux central (comme

la dégradation de la matière blanche, par exemple), (STERN et al. 2014); ou bien par une atteinte commune des systèmes périphériques et centraux (*common cause hypothesis*), (ROBERTS et ALLEN 2016). Une modification plus importante des atteintes bas-niveau, comme pour les patients glaucomateux, peut donner des éléments de réponses à ces questions. Or, les patients et les contrôles du même âge ne différaient pas sur les performances de temps de réaction et de précision. Indépendamment des changements bas-niveaux, certaines compensations semblent donc se mettre en place, telles que la modification de la prise d'information au travers des mouvements oculaires.

Glaucome et Compensations oculomotrices

Sur l'ensemble de l'expérience, les patients glaucomateux présentaient des mouvements oculaires significativement différents des groupes contrôles. Nous avons retrouvé des fixations plus longues, une fréquence de saccades oculaires plus basse et enfin une optimisation d'exploration de l'écran d'ordinateur inférieure aux contrôles. Ces résultats sont en ligne avec les travaux en *Eye-Tracking* de la littérature du glaucome, soulignant un pattern oculomoteur différent chez les patients (voir **Section 2.4**). Parmi les similarités que nous pouvons observer entre nos résultats et ceux de la littérature, nous pouvons citer : une mesure globale de comportements oculomoteurs des patients plus lents que les participants contrôles (SMITH et al. 2011), des enregistrements de fixations plus longues chez les patients glaucomateux lors de tâche du quotidien (DIVE et al. 2016); ou encore une réplique des résultats de notre première étude appliquée (**Expérience 3**, (GARRIC et al. 2021)) concernant une altération de l'optimisation d'exploration de l'écran d'ordinateur (*Exploration Velocity*). En effet, les modifications oculomotrices sont vérifiables aussi bien lors d'une exploration libre (**Expérience 3**, tâche subjective) que lors d'une exploration dirigée par la réalisation d'une tâche de recherche visuelle active (**Expérience 4**, tâche objective).

Effet de *segmentation* et *enhancement*

Les impacts du glaucome en vision centrale répertoriés dans la littérature tels que la perte de sensibilité au contraste (LENOBLE et al. 2015; MCKENDRICK et al. 2007; ROUX-SIBILON et al. 2018) et l'augmentation de la sensibilité au crowding (SCHAFER et al. 2018; STIEVENARD et al. 2020), laissent penser qu'une adaptation des environnements numériques spécifique aux patients est possible. Nous avons testé deux axes d'adaptation : d'une part, la *segmentation* des cibles visuelles (comparer les performances sur fond d'écran uni ou bruité) et d'autre part, l'*enhancement* des propriétés physiques des stimuli (augmenter les contrastes, les couleurs et adapter la luminance de l'interface graphique). Les analyses des temps de réaction ont montré aucun effet de *segmentation* et d'*enhancement* sur les performances des patients GPAO et des contrôles appariés en âge. A contrario, les performances des témoins jeunes soulignaient un effet facilitateur des versions *segmented* et une

altération des performances pour les stimuli augmentés. L'absence de facilitation par segmentation des cibles pour les participants âgés et des patients est surprenante. Elle peut néanmoins s'expliquer par la charge cognitive des participants âgés. En effet, il est possible qu'un effet plateau de la charge cognitive soit atteint dès la condition *segmented*, dû à la complexité de la tâche en elle-même. Les scores de précision des participants âgés étaient significativement inférieurs à ceux des témoins jeunes (impact de la charge cognitive de la tâche), mais restaient corrects (plus de 96 % des essais réussis). Les groupes âgés étaient significativement plus lents pour réaliser la tâche (environ 1000 ms de plus que les témoins jeunes). Par ailleurs, les performances sur fond bruité et sur fond noir étaient inchangées. L'effort de mémorisation de la cible s'ajoute au grand nombre de distracteurs présentés lors d'un essai : la réalisation de la tâche apparaît donc comme un coût conséquent et suffisant pour provoquer des délais de réponses lents. La segmentation des cibles ne semble donc pas diminuer le coût d'inhibition vis-à-vis des distracteurs chez les personnes âgées. Les résultats en condition *enhanced* correspondaient aux données récoltées dans l'**Expérience 3** : les participants jeunes ont significativement choisi les versions *originales* des stimuli et ont rapporté une gêne provoquée par les versions *high enhancement*. Nous pouvons noter ici que la population la plus âgée des participants ne présentait ni gêne ni avantage pour des versions augmentées sur une tâche de recherche visuelle sur ordinateur. De façon similaire, l'expérience de Watson et al., sur l'augmentation des propriétés périphériques de stimuli adressés aux patients DMLA atteints en vision centrale, a démontré que les patients présentant une atteinte modérée ne bénéficiaient pas de ce traitement spécifique des images (WATSON et al. 2012). Seules les données des patients présentant une atteinte sévère témoignaient d'une amélioration significative des performances grâce au traitement des images. Nous avons alors comparé les performances des patients par sous-groupes afin d'évaluer si l'atteinte de certaines fonctions visuelles révélait différentes performances selon les effets de *segmentation* et d'*enhancement*.

Facteurs cliniques prédictifs

Au sein de la cohorte de GPAO étudiée, les participants avec le score *HFA* le plus bas ne correspondaient pas automatiquement aux patients les plus atteints en vision centrale binoculaire, ni à la perte de sensibilité au contraste la plus importante. Nous avons donc utilisé trois modèles de sous-groupe pour chacune de ces fonctions visuelles spécifiques (*sévérité de l'atteinte*, score *HFA* ; *déficit central binoculaire*, score *EyeCatcher* ; et *sensibilité au contraste*, *FRaCT*). Nous avons ensuite comparé les performances par condition et par différenciation des fonctions visuelles considérées comme atteintes ou relativement préservées. Le modèle d'analyse par sévérité du glaucome n'a révélé aucune interaction entre sous-groupe et condition. Le modèle d'analyse par déficit central binoculaire a mis en évidence des performances significativement inférieures chez les patients *central*, comparés aux patients *peripheral*. Cependant, aucun effet des conditions d'affichage n'est observé. Seul le modèle d'analyse par perte de sensibilité au contraste révélait

des patterns de réponses différents selon les sous-groupes. Dans nos hypothèses de travail, l'augmentation du contraste de nos stimuli favorise d'une part la vision centrale (épargnée pour la majorité des patients glaucomateux) et peut compenser, d'autre part, la perte de sensibilité au contraste due au vieillissement sain ou à la pathologie. Les résultats des patients *low CS* étaient conformes avec cette théorie, car ils présentaient une facilitation de recherche visuelle en condition *enhanced*, lorsque les performances étaient comparées à celles en condition *originale*. La facilitation en condition *background*, observée dans ce même groupe, était plus surprenante. Notre hypothèse de travail spéculait à l'inverse une facilitation par *segmentation*. Une interprétation possible de ce résultat serait l'observation de l'impact du déficit d'adaptation aux changements de niveau de contraste. Lek et al. ont démontré chez les patients glaucomateux un temps significativement plus long pour s'adapter à un changement de contraste dans leur environnement, probablement à l'origine de leurs éblouissements symptomatiques ; (LEK et al. 2014). L'alternance aléatoire des stimuli *background* et *segmented*, lors de l'expérience, entraînait des situations de changements de contraste drastiques, en très peu de temps (quelques secondes entre chaque essai). Les patients *Low CS* expérimentaient potentiellement des éblouissements lors de la présentation des stimuli *segmented*, selon la condition de l'essai précédent, alors que la régularité de l'ensemble de la scène des stimuli *background* pourrait diminuer cet effet. De plus, l'effet de facilitation par *segmentation* était significatif pour les patients *Normal CS*. Une sensibilité au contraste préservée semble donc permettre de tirer un avantage de fond noir et de limiter les déficits d'adaptation aux changements de niveau de contraste. Toutefois, la scission en sous-groupes de la cohorte de patients ramène à la problématique de la taille des effectifs, citée dans l'étude précédente. La lecture des résultats par condition et par sous-groupe est alors à prendre avec précaution : il semble que le déficit central binoculaire soit un indicateur pertinent d'un ralentissement fonctionnel, quand le niveau de sensibilité au contraste serait un indice de la pertinence, ou non, d'adapter les environnements numériques au déficit visuel.

L'analyse sur l'ensemble des participants, et sur les performances globales de l'étude, apporte des éléments plus robustes statistiquement sur les facteurs cliniques prédictifs. Le premier facteur prédictif déterminant correspondait à l'âge. En effet, les corrélations étaient significatives entre l'âge et l'ensemble des variables : d'évaluation visuelle, de réponses manuelles et de réponses oculomotrices des participants. L'âge représente en effet un des facteurs de risque les plus importants du glaucome (SELLEM et RENARD 2014). D'autre part, ces résultats sont cohérents avec les analyses des performances globales par groupe : nous avons observé un effet dominant du vieillissement sur les capacités visuo-spatiales et cognitives des participants. Enfin, il est intéressant de noter que des comportements oculaires plus lents étaient corrélés avec l'augmentation de l'âge des participants. Les contrôles âgés ont en effet montré des temps de fixation significativement inférieurs à ceux des patients, mais significativement supérieurs à ceux des contrôles jeunes. Plusieurs papiers soulignent d'ailleurs le déclin des capacités oculomotrices lié à l'âge, (pour exemple,

(KERBER et al. 2006)). Nous nous sommes alors posé la question suivante : quelles pertes fonctionnelles relevées dans l'étude résultent du glaucome ? Les analyses de corrélations partielles, normalisées par l'âge, ont révélé un facteur clinique impactant significativement plusieurs variables de l'étude : le *déficit central et binoculaire*. Plus l'atteinte binoculaire et centrale était importante, plus les temps de réaction et les mouvements oculomoteurs des participants étaient lents. Ces résultats font écho aux données des travaux sur les facteurs prédictifs de la chute du niveau de qualité de vie des patients glaucomateux mettant en évidence les facteurs tels que : l'atteinte binoculaire (MCKEAN-COWDIN et al. 2008) et la localisation du scotome des patients (ABE et al. 2016 ; ESHRAGHI et al. 2019). La sensibilité au contraste, également citée dans ces travaux, ne représentait pas un facteur prédictif pertinent des performances globales dans cette étude (corrélations partielles non-significatives) .

Le développement d'un paradigme écologique sur ordinateur, monitoré en *Eye-Tracking*, apportent de nouvelles clefs de compréhension de l'impact du vieillissement sain et pathologique du système visuel face aux outils numériques. Cependant, les résultats non-significatifs d'interaction des groupes et des conditions d'affichage remettent en question les deux modèles d'amélioration des environnements numériques. L'augmentation des propriétés visuelles centrales des stimuli sur ordinateur, bien que plus confortable subjectivement (GARRIC et al. 2021), n'apportait pas de plus-value aux patients glaucomateux lors de la réalisation de recherche visuelle sur ordinateur. Une explication possible est que pour la moitié des stimuli *enhanced*, le fond uni noir n'était pas une zone drastiquement changée par le traitement d'image. En effet, seules les 16 icônes possèdent des contours et des nuances de couleurs. De plus, les comparaisons de performances par condition ont été effectuées sur les temps de réaction des participants, lorsque ces derniers ne différaient pas des contrôles âgés. Les comparaisons des données oculomotrices par conditions seraient plus à même de révéler des modifications comportementales chez les patients, étant donné que les données globales de l'étude soulignent un pattern significativement différent des deux groupes contrôles sur ces composantes. Cependant, les pertes de données dues au dysfonctionnement de l'*Eye-Tracker* au cours des passations de certains participants ne nous ont pas permis d'exploiter ces données par conditions. Enfin, la création d'un paradigme écologique peut également être à l'origine de l'absence de différence significative entre les contrôles et les patients glaucomateux par condition. En effet, les expériences de la littérature manipulent majoritairement des stimuli contrôlés (noir et blanc, filtre de fréquences spatiales) ; souvent au seuil de perception des contrôles et des patients (LENOBLE et al. 2016 ; ROUX-SIBILON et al. 2018). De fait, l'application d'hypothèses fondées sur des résultats de stimulation au seuil de perception peut s'avérer non-appropriée pour des stimulations écologiques, avec des informations visuelles plus complexes, d'une variance plus importante. Ces données sont rassurantes dans le cadre du niveau qualité de vie des patients, rarement exposés au seuil de perception dans les stimulations visuelles du quotidien. Les recherches théoriques sont toutefois nécessaires pour comprendre les spécificités

des atteintes glaucomateuses et leurs impacts sur le fonctionnement central global des patients.

6.3.5 Conclusion

Pour conclure, cette étude a mis en évidence l'influence du vieillissement sain dans une tâche de recherche visuelle écologique sur ordinateur. Les performances du groupe de patients GPAO et des contrôles appariés en âge ont révélé un ralentissement fonctionnel et une altération des capacités attentionnelles, comparés aux témoins jeunes. La présence d'un glaucome ne modifiait pas les performances sur la tâche comportementale. Par ailleurs, le groupe de patients GPAO démontraient des patterns oculomoteurs significativement différents des deux groupes contrôles. En effet, le ralentissement des mouvements oculaires (longues fixations et diminution de la fréquence des saccades) semble correspondre à une stratégie compensatoire du déficit visuel pour explorer des stimuli informatiques écologiques. Contrairement aux hypothèses de travail, les adaptations *segmentation* et *enhancement* des interfaces graphiques n'améliorèrent pas significativement les performances des patients glaucomateux. Des analyses par sous-groupe de patients ont cependant révélé un potentiel bénéfique d'*enhancement* spécifique aux patients présentant une perte importante de sensibilité au contraste. Toutefois, nous n'avons pas observé de corrélation significative des performances globales avec le niveau de sensibilité au contraste sur l'ensemble des participants. À l'inverse, nos résultats ont mis en évidence la sévérité du déficit campimétrique binoculaire central comme facteur clinique prédictif pertinent du ralentissement comportemental et oculomoteur sur la tâche de recherche visuelle. Cette étude révèle la nécessité de tester les capacités des patients glaucomateux en situation écologique afin de mieux comprendre l'impact de la pathologie sur leurs activités au quotidien, et réplique les résultats de la littérature relatifs à la mesure du champ visuel binoculaire central comme biomarqueur du niveau de qualité de vie des patients.

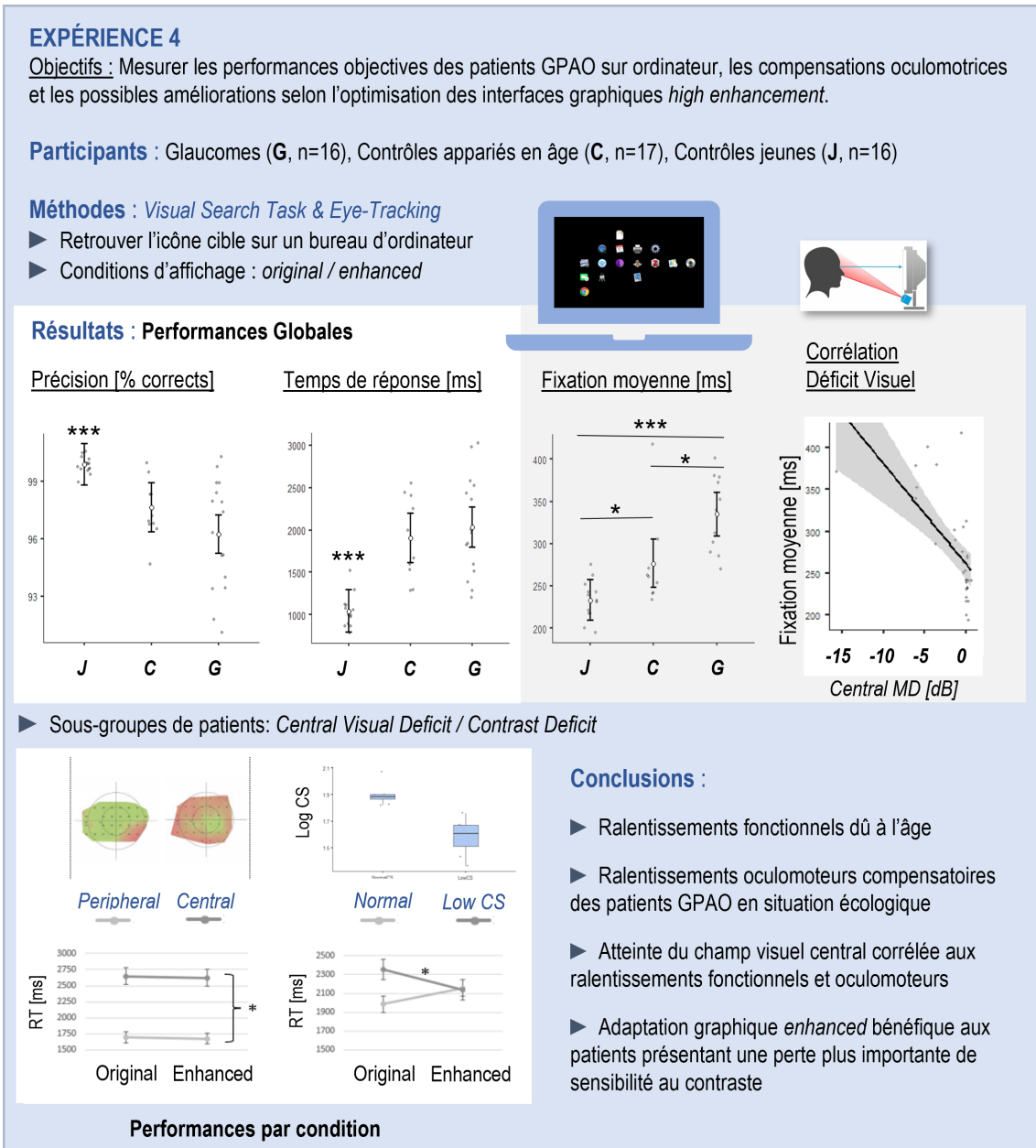


Figure 6.14 – Mini-Poster, Expérience 4

6.3.6 Mini-Poster

Chapitre 7

Discussion Générale

Les travaux de cette thèse ont recouvert deux thématiques spécifiques auprès de la population glaucomateuse. Le premier cadre expérimental théorique a permis d’approfondir la compréhension des liens entre l’atteinte sensorielle, les stratégies compensatoires mises en place et les conséquences cognitives de la pathologie. Le deuxième cadre expérimental appliqué a mis en évidence l’apport des paradigmes écologiques pour évaluer l’impact du glaucome sur une tâche du quotidien, telle que l’utilisation des outils numériques. Nous avons ainsi conceptualisé et testé des premières pistes d’adaptations des interfaces graphiques en fonction du déficit visuel, ouvrant de nouvelles perspectives sur le développement d’outils de réhabilitation numérique.

Nous avons développé dans cette discussion générale : la synthèse des quatre études menées auprès des patients GPAO, les connexions entre les différents résultats principaux, et enfin, les nouvelles perspectives de recherche qu’ils engendrent.

7.1 Synthèse des résultats

Une vue d’ensemble des méthodes et résultats des quatre expériences menées auprès de la population GPAO est présentée dans le **Tableau 7.1**.

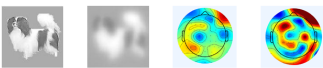



Expériences	Méthodes	Résultats [Patients vs. Contrôles]
CADRE EXPÉRIMENTAL THÉORIQUE		
<p>1 - Étude neurophysiologique de la catégorisation sémantique d'objets visuels</p> <p>GPAO (n=16), Contrôles (n=19)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Catégorisation sémantique Animaux / Meubles • Stimuli Non-Filtré / LPF • Enregistrements EEG, analyses <i>Classifier</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'avantage de la catégorie sémantique en situation <i>Coarse</i> • Latence de la composante précoce : délai de la P100 dans la différenciation entre les ERPs Animaux et Meubles • Diminution de l'amplitude de la composante tardive N350 ▶ Altération bottom-up / Compensation top-down
<p>2 - Étude multimodale du système attentionnel</p> <p>GPAO (n=20), Contrôles (n=20), Jeunes (n=20)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Attention visuelle, Paradigme de <i>Theeuwes</i> • Attention auditive, Écoute dichotique • Enregistrements EyeTracking • Mesures et corrélations des facteurs cliniques 	<ul style="list-style-type: none"> • Ralentissement visuo-attentionnel des 2 groupes âgés • Ralentissements oculomoteurs des patients • Modifications comportementales visuo-attentionnelles corrélées à la perte de sensibilité au contraste • Déficit campimétrique sévère corrélé avec de meilleures performances auditivo-attentionnelles ▶ Altération bottom-up / Compensation top-down
CADRE EXPÉRIMENTAL APPLIQUÉ		
<p>3 - Impact du glaucome sur l'utilisation des outils numériques</p> <p>GPAO (n=16), Contrôles (n=17), Jeunes (n=16)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Exploration de scènes informatiques écologiques • <i>Enhancement</i> par les propriétés de la vision centrale • Enregistrements <i>EyeTracking</i> • Mesures et corrélations des facteurs cliniques • <i>Principal Component Analysis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ralentissement l'exploration de scènes informatiques écologiques • Amélioration de l'expérience perceptive par les versions <i>enhanced</i> chez les contrôles âgés et les patients • Préférence pour <i>enhanced</i> et ralentissement oculomoteur corrélé à la perte de sensibilité au contraste ▶ Pistes d'adaptation des interfaces graphiques
<p>4 - Étude des compensations comportementales sur une tâche écologique sur ordinateur</p> <p>GPAO (n=16), Contrôles (n=17), Jeunes (n=16)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'icône sur un bureau d'ordinateur • Adaptation 1 : <i>Enhanced / Original</i> • Adaptation 2 : <i>Segmented / Background</i> • Enregistrements EyeTracking • Mesures et corrélations des facteurs cliniques 	<ul style="list-style-type: none"> • Ralentissement fonctionnel avec l'âge • Ralentissements oculomoteurs des patients • Modifications comportementales corrélées à l'atteinte du champ visuel central chez les GPAO • Améliorations ciblées dans le groupe <i>low contrast sensitivity</i> ▶ Importance des tests en situations écologiques

Table 7.1 – Synthèse des méthodes et résultats.

Expérience 1

Au niveau comportemental, cette expérience a démontré la capacité des patients glaucomateux à catégoriser des objets visuels à partir de leur forme globale. Les participants GPAO ont notamment réalisé un score moyen de réponses correctes de 90 %. Cependant, contrairement aux contrôles, les patients présentaient un niveau de précision indifférent de la catégorie sémantique animale ou meuble. Selon la littérature, l'identification d'un objet visuel vivant est facilitée en situation *Coarse* par rapport à celle d'objets créés par l'Homme, qui demandent une analyse plus fine des détails (LENOBLE et al. 2013 ; VANNUCCI et al. 2001 ; VIGGIANO et al. 2006). En condition de flashage et de filtrage *LPF* comme dans notre tâche, le traitement des *HSF* est limité. De fait, le niveau de difficulté était théoriquement inférieur pour les essais *Animaux* comparés aux essais *Meubles*. Les

performances des participants contrôles étaient conformes à ce modèle et démontraient un niveau de précision significativement supérieur pour les essais *Animaux*. Contrairement au groupe de patients, nous pouvons penser que les contrôles bénéficiaient d'une facilitation spécifique pour la catégorie animale, véhiculée par les informations *Coarse* (ROUX-SIBILON et al. 2018). La différence de variation du critère de décision entre le groupe contrôle et le groupe patient consolidaient l'hypothèse d'un traitement visuel indifférent de la catégorie sémantique pour le groupe GPAO. Les patients présentaient un critère de décision constant, tandis que les contrôles démontraient un comportement significativement plus conservateur pour les essais *Meubles LPF*. De façon intéressante, la précision des contrôles et des patients étaient similaires pour les essais *Meubles*. Une interprétation possible de ces résultats serait une adaptation top-down du système visuel et décisionnel des patients glaucomateux en situation *Coarse*. En effet, le déficit de traitement perceptif peut être compensé lors des dernières étapes décisionnelles de la catégorisation d'objets visuels, influencées par des processus de plus haut-niveau (*i.e.*, *mécanismes d'inhibition*).

Au niveau neurophysiologique, la comparaison des dynamiques temporelles cérébrales a mis en évidence deux composantes significativement différentes entre les GPAO et les contrôles. L'analyse *Classifier* a en effet révélé des modifications cérébrales chez les patients d'une composante précoce, perceptive, et d'une composante tardive, cognitive. Premièrement, nous avons retrouvé le pattern d'une latence de la P100 chez les GPAO, lié au délai du traitement perceptif. Ce pattern a notamment été observé dans les études cliniques dont le but était de caractériser les différences électrophysiologiques entre les patients glaucomateux et une population contrôle, lors d'une évaluation du champ visuel (GRAHAM et KLITORNER 1998 ; KOTHARI et al. 2014). Les signaux ERPs des contrôles se différenciaient dès 100 ms entre les stimuli *Animaux* et *Meubles*, alors que cette différenciation était impactée d'un délai de 50 ms pour les patients glaucomateux. Selon la littérature chez le sujet sain, la composante tardive correspond à des traitements de plus haut-niveaux, dépendants de la tâche de catégorisation sémantique (N350, (CRADDOCK et al. 2013)). La sensibilité des performances du *Classifier* sur les données GPAO était différente en amplitude sur cette composante vis-à-vis des contrôles. Cette observation, couplée aux activations fronto-pariétales observables dans les données topographiques, suggèrent un traitement haut-niveau différent chez les patients. En lien avec nos hypothèses d'adaptation décisionnelle, la différence observée sur cette composante peut dépendre des comportements présents chez les contrôles et absents chez les patients (*i.e.* le changement du critère de décision uniquement pour les stimuli *Meubles* des contrôles). En somme, cette première étude a mis en lumière des dynamiques temporelles cérébrales différentes chez les patients GPAO lors d'une tâche de catégorisation sémantique, à partir de la forme globale d'objets visuels. L'analyse comparative des données comportementales et neurophysiologiques au sein des deux groupes de participants a permis de mettre en évidence : un délai perceptif dans les premières étapes de la reconnaissance visuelle, et des compensations cognitives de plus haut-niveau dans les dernières étapes de catégorisation sémantique chez

les patients glaucomateux.

Expérience 2

Cette expérience nous a permis de mettre en évidence les différences comportementales des patients GPAO dans des tâches attentionnelles visuelles et auditives. Nous avons en effet observé un impact du glaucome sur les temps de réponse des patients dans la tâche visuo-attentionnelle, tandis que les performances des patients étaient comparables aux contrôles même âge lors de la tâche d'attention auditive. Un effet du vieillissement sain a également été observé dans la réalisation des deux paradigmes expérimentaux (tâche visuelle et tâche auditive). La différence de résultats entre le groupe jeune et les deux autres groupes suggère un ralentissement fonctionnel général dû à l'âge (GAO et HOLLYFIELD 1992 ; SALTHOUSE 1996). L'analyse des mouvements oculomoteurs des participants a permis de montrer un pattern plus lent des patients GPAO, associé à une distance parcourue à l'écran plus grande que les contrôles pour localiser une cible au milieu de distracteurs. Les modifications visuo-cognitives des patients par rapport aux contrôles étaient notamment corrélées à la perte de sensibilité au contraste. Ce facteur clinique a déjà été évalué comme donnée prédictive des capacités cognitives et de la qualité de vie des patients au quotidien (GLEN et al. 2012 ; ICHHPUJANI et al. 2020 ; MCKENDRICK et al. 2007). Notre étude a révélé que de meilleures performances dans la tâche attentionnelle auditive étaient corrélées à la sévérité de l'atteinte du champ visuel central des patients. Nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle le déficit visuel pouvait engendrer des compensations à partir d'autres modalités sensorielles, comme l'audition. En résumé, les patients GPAO présentent une altération des capacités visuo-attentionnelles, corrélée à la perte de sensibilité au contraste. A contrario, les capacités attentionnelles auditives des patients sont similaires aux contrôles, avec de meilleurs scores dans la population de patients la plus atteinte en vision centrale. L'impact du glaucome sur des capacités cognitives telles que l'attention ne semble donc pas généralisable lorsque d'autres modalités sensorielles que la vision entrent en jeu.

Ce cadre expérimental théorique a mis en avant les modifications fonctionnelles et cognitives des patients glaucomateux, illustrées par des dynamiques temporelles cérébrales différentes des contrôles et une plasticité compensatoire des patients face à la perte visuelle, comme les stratégies oculomotrices d'adaptation dans une tâche visuo-attentionnelle ou l'amélioration des performances attentionnelles auditives.

Expérience 3

Cette expérience a permis de questionner pour la première fois l'impact du glaucome sur l'utilisation des outils numériques en situation écologique. Nous avons développé un questionnaire spécifique à l'utilisation de smartphones, tablettes et ordinateurs (*I.T. Questionnaire*) inspiré des questionnaires de qualité de vie présents dans la littérature, tels

que le *NEI-VFQ* (CHE HAMZAH et al. 2011; ESHRAGHI et al. 2019; MANGIONE et al. 2001). Les reports subjectifs des participants ont mis en évidence : d'une part, une utilisation courante des outils numériques dans les deux populations âgées (contrôles âgés et patients GPAO); et d'autre part, un impact du glaucome sur les difficultés visuelles rencontrées face aux outils numériques. Le paradigme expérimental développé pour tester la lisibilité et le confort visuel de scènes informatiques du quotidien a également permis de tester des pistes d'adaptation des interfaces graphiques. L'hypothèse de travail était la suivante : l'augmentation des propriétés spécifiques à la vision centrale (couleurs et hauts contrastes) permet de stimuler la vision résiduelle des patients et d'améliorer leur perception des scènes informatiques. Plusieurs intensités d'*enhancement* ont été testées et seule la plus haute intensité (*high enhancement*) a démontré des avantages spécifiques pour le vieillissement sain et pathologique du système visuel. L'analyse par composante principale a révélé le lien de corrélation entre la perte de sensibilité au contraste, de plus grandes difficultés subjectives mesurées par l'*I.T. questionnaire* et des réponses préférentielles pour les scènes *high enhancement*. Les enregistrements en *Eye-Tracking* ont complété ces données et démontré une modification de l'exploration visuelle des scènes informatiques chez les patients, avec des comportements oculomoteurs plus lents que les deux groupes contrôles. Ces ralentissements avait déjà été observés dans de nombreuses tâches visuelles complexes chez les patients glaucomateux (KASNECI et al. 2017). Nos résultats soulignent qu'il est possible d'observer ce pattern oculomoteur au travers de mesures passives et indirectes face à des stimuli écologiques. En somme, les contrôles âgés et les patients présentaient subjectivement les mêmes préférences envers des scènes informatiques fortement intensifiées graphiquement. Ces préférences semblent être cependant plus importantes auprès des patients présentant une perte de sensibilité au contraste.

Expérience 4

Durant la dernière expérience, nous avons mis en application la piste d'adaptation *high enhancement*, afin d'objectiver, ou non, si le changement des paramètres physiques de l'écran peut améliorer les performances des patients sur ordinateur. La tâche écologique consistait à retrouver une icône cible sur un bureau d'ordinateur, selon des captures d'écran originales ou *enhanced*. L'analyse de l'ensemble des essais a mis en évidence des temps de réponse plus longs, dû au vieillissement sain, ainsi qu'un ralentissement des mouvements oculomoteurs dans le groupe de patients glaucomateux. De plus, l'atteinte binoculaire du champ visuel central était significativement corrélée au ralentissement fonctionnel global et oculomoteur des patients. Les adaptations graphiques n'ont pas démontré d'effet significatif sur les performances de la totalité des participants GPAO, mais ont toutefois amélioré les temps de recherche de cible d'un sous-groupe de patients présentant la perte de sensibilité au contraste la plus importante à l'intérieur du groupe recruté. En résumé, les pistes d'adaptations développées selon l'augmentation des propriétés spécifiques à la vision cen-

trale présentent un potentiel auprès d'une population glaucomateuse plus spécifiquement touchée sur la fonction visuelle de sensibilité au contraste.

Ce cadre expérimental appliqué a permis de comprendre le profil clinique des patients GPAO susceptibles de rencontrer des difficultés visuelles face aux écrans d'ordinateurs. Ce profil semble bénéficier des pistes d'adaptations des interfaces graphiques testées dans nos expériences, et correspond aux patients porteurs d'une atteinte du champ visuel central, doublée d'une perte de sensibilité au contraste. En situation écologique sur ordinateur, nous retrouvons les stratégies compensatoires oculomotrices observées dans l'**Expérience 2** : les patients présentent un ralentissement oculomoteur en vision centrale.

Les travaux de recherche de cette thèse regroupent plusieurs résultats communs. Trois axes de discussion ont été développés : **(1)** les mécanismes de compensation des patients GPAO face au trouble visuel au niveau neurophysiologique et oculomoteur, **(2)** les facteurs cliniques prédictifs des modifications comportementales des patients et enfin, **(3)** l'analyse comparative des paradigmes théoriques et écologiques auprès de la population glaucomateuse.

7.2 Mécanismes de compensation dans le glaucome

7.2.1 Compensations neurophysiologiques

À notre connaissance, l'**Expérience 1** constitue l'une des premières études neurophysiologiques fonctionnelles, pour mesurer des activations cérébrales liées à une tâche cognitive auprès des patients glaucomateux. L'ensemble des études en imagerie cérébrale sont majoritairement axées sur les différences neuroanatomiques des patients (CHEN et al. 2013; HANEKAMP et al. 2021; NUCCI et al. 2020), sur l'organisation rétinotopique du cortex visuel (DUNCAN et al. 2007), ou sur les différences de dynamiques de l'activité cérébrale spontanée chez les patients (BOLA et al. 2015b; LI et al. 2014; SAMANCHI et al. 2021). Ces travaux ont en commun l'absence de réponse ou de tâche active demandée aux patients glaucomateux.

De plus, ces études s'inscrivent pour la majorité dans un modèle théorique du dysfonctionnement central du système nerveux des patients, dû aux anomalies neuronales mesurées au-delà de la dégénérescence du nerf optique. Cependant, la vue d'ensemble de ces études soulève une problématique : *pouvons-nous scinder les changements du système nerveux central à l'origine de dysfonctionnements de ceux à l'origine des mécanismes de compensation des patients, sans mesurer les différences d'activités cérébrales lors de réalisation de tâches cognitives ?*

Récemment, Prabhakaran et al. ont comparé en IRMf l'activité au sein des *lesion projection zone (LPZ, correspondant aux projections dans V1 des zones amputées du champ visuel des patients)* lors d'une tâche visuelle active (catégorisation de mouvements) ou passive

(fixation), (PRABHAKARAN et al. 2021). La comparaison de ces deux conditions a mis en évidence une absence de réorganisation *bottom-up* de ces *lesion projection zone*, mais de possibles activations dépendantes de la tâche à réaliser, provenant de réseaux cérébraux *top-down*. Le paradigme expérimental implique des réponses actives et quantifiables des patients. Ainsi, il permet une évaluation plus fonctionnelle de la modification des réseaux neuronaux.

Les résultats de l'**Expérience 1** apportent des éléments complémentaires à ceux de Prabhakaran et al., à partir de données EEG. Nous avons analysé de façon complémentaire les données ERPs et les performances comportementales des participants sur une tâche de catégorisation sémantique, à partir de la forme globale des objets visuels. Les résultats ont mis en évidence la capacité des patients glaucomateux à réaliser la tâche sans difficulté majeure face aux contrôles. La comparaison des données neurophysiologiques entre les groupes a toutefois mis en évidence des différences significatives : dans les premières étapes perceptives et les dernières étapes décisionnelles de la tâche de catégorisation. L'approche comparative des résultats comportementaux et neurophysiologiques a dirigé les conclusions vers une différence de dynamique cérébrale due à une compensation *top-down* des patients glaucomateux, plutôt qu'un dysfonctionnement cognitif.

Dans la littérature glaucomateuse ciblée sur les changements oculomoteurs, il est également possible de retrouver le raisonnement d'une modification du *SNC* équivalente à un dysfonctionnement (LAMIREL et al. 2014; NAJJAR et al. 2017), sans prendre en compte les potentiels mécanismes de compensation. Les mouvements oculaires ont pour origine des circuits neuronaux réflexes mais également des réseaux neuronaux sous contrôle *top-down* au travers de régions corticales et sous-corticales (comme le *frontal eye field* et les régions préfrontales dorsolatérales), (PIERROT-DESEILLIGNY et al. 2004). Najjar et al. évoquent notamment que les modifications physiologiques dues au glaucome de ces régions semble être à l'origine de dysfonctionnements oculomoteurs (NAJJAR et al. 2017). Une fois de plus, ces modifications peuvent être considérées comme une *détérioration* due aux conséquences de la neurodégénérescence impliquée dans le glaucome (FREZZOTTI et al. 2014; LAWLOR et al. 2018); mais peuvent également dépendre d'un *système d'adaptation top-down* pour compenser le déficit sensoriel (PRABHAKARAN et al. 2021).

7.2.2 Compensations oculomotrices

Ajustements oculomoteurs en vision périphérique et centrale

Au cours de cette thèse, trois études sur quatre ont été monitorées en *Eye-Tracking* auprès des patients GPAO. Malgré un grand nombre de différences entre les tâches expérimentales, les données oculomotrices récoltées ont mis en évidence un pattern commun en vision centrale des patients glaucomateux. En condition théorique (*forme géométrique et test d'attention*), écologique (*capture d'écran de pages internet ou bureau d'ordinateur*), active

(*recherche d'une cible*) ou passive (*préférence subjective*); les patients présentaient un ralentissement global des comportements oculomoteurs. Nous avons notamment mesuré de plus longues fixations, une fréquence de saccades oculaires réduite, un ralentissement de la vitesse d'exploration sur l'écran et enfin, plus de distance parcourue visuellement à l'écran pour réaliser les tâches expérimentales comparés aux groupes contrôles.

Certaines études de la littérature présentent au contraire une augmentation significative de la fréquence des mouvements oculaires (CRABB et al. 2010; DIVE et al. 2016; KÜBLER et al. 2015; LAMIREL et al. 2014). Toutefois, ces études ont en commun de stimuler le système visuel magnocellulaire au travers de cibles en mouvement (LAMIREL et al. 2014) ou de sollicitations en périphérie. L'intensification de la fréquence des mouvements oculaires a pu être observée par exemple, dans des exercices de conduite (KASNECI et al. 2014; KÜBLER et al. 2015) ou de manipulation d'objets (DIVE et al. 2016).

Les stratégies oculomotrices des patients semblent donc dépendantes des zones de stimulation et des tâches à réaliser. Les patients GPAO présentent un ralentissement et une diminution des mouvements face aux stimuli fixes et centraux (ASFAW et al. 2018; GARRIC et al. 2021; SMITH et al. 2012); et à l'inverse, une augmentation des saccades et une diminution des temps de fixation face aux stimuli périphériques et/ou en mouvement, cités ci-dessus. Dans une expérience immersive de conduite, Kasneci et al. ont mis en évidence chez des patients glaucomateux des mouvements lents et de longues fixation en vision centrale, et de nombreuses saccades rapides en direction des zones déficitaires en périphérie, (KASNECI et al. 2014). Les auteurs ont souligné les stratégies adaptatives oculaires des patients pour augmenter la prise d'information visuelle en périphérie et compenser leur déficit.

Le ralentissement global en vision centrale peut alors être considéré comme un impact collatéral des efforts oculomoteurs à réaliser en périphérie (**hypothèse 1**), mais également une adaptation et optimisation de la prise d'information dans la zone saine du champ visuel (**hypothèse 2**). De façon intéressante, selon les conditions de mesures théoriques ou écologiques, les résultats peuvent être interprétés selon les deux hypothèses. Le ralentissement oculomoteur semble pénaliser les patients lors de la réalisation de paradigmes expérimentaux théoriques, alors que les résultats des expériences en contexte écologique soulignent l'adaptation oculomotrice des patients pour réaliser des tâches du quotidien. Pour illustrer cette observation, des résultats non-exhaustifs de la littérature et des travaux de thèse à ce sujet sont synthétisés dans le **Tableau 7.2**.

D'après les données de la littérature et l'apport de nos résultats, les mouvements oculaires des patients semblent s'adapter en fonction d'une stimulation en vision centrale épargnée (*ralentissements, basse fréquence*) ou en vision périphérique dans les zones déficitaires (*accélération, haute fréquence*). Selon la tâche à réaliser, ce ralentissement central peut être interprété comme une perturbation pour ainsi diminuer les performances des patients (plus fréquemment en contexte expérimental théorique), ou, au contraire, leur permettre de réaliser des performances similaires aux contrôles (contextes écologiques).

	Contexte Théorique	Contexte Écologique
Travaux de Thèse	— Expérience 2 : corrélation du ralentissement oculomoteur avec l'altération des performances visuo-attentionnelles comparés aux contrôles (<i>recherche de cible géométrique</i>)	— Expérience 4 : ralentissement oculomoteur et performances visuo-attentionnelles similaires aux contrôles (<i>recherche d'icône sur un bureau d'ordinateur</i>)
Littérature	<ul style="list-style-type: none"> — (NAJJAR et al. 2017) : de plus grandes latences pour effectuer une saccade chez les patients GPAO (<i>mesures de saccades d'un point de fixation à une cible géométrique de 5° à 20° d'excentricité</i>) — (LAMIREL et al. 2014) : augmentation du nombre de saccades pour suivre un objet en mouvement comparés aux témoins (<i>poursuite oculaire d'un point blanc à l'écran</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> — (DIVE et al. 2016) : performances similaires aux contrôles avec de plus longues fixations en vision centrale (<i>manipulation d'objets pour préparer un sandwich</i>) — (KASNECI et al. 2014) : meilleures performances des patients avec un ralentissement des mouvements oculomoteurs en vision centrale, et une intensification des saccades dans la zone visuelle déficitaire périphérique (<i>test de conduite</i>)
Conclusions	Perturbations oculomotrices	Adaptations oculomotrices

Table 7.2 – Dissociation des interprétations du ralentissement des mouvements oculomoteurs chez les patients GPAO en vision centrale.

Les deux contextes expérimentaux représentent des avancées importantes dans la compréhension de la pathologie. D'une part, nous avons des méthodes permettant de scinder la population de patients et de contrôles au travers de tests normalisés, ce qui souligne la qualité de **marqueur clinique** des comportements oculomoteurs en vision centrale. D'autre part, les méthodes plus écologiques permettent d'approfondir le rôle potentiel de ces changements, comme des stratégies compensatoires du trouble visuel lors de la réalisation de tâches du quotidien.

L'oculomotricité comme marqueur clinique

La détection précoce du glaucome est complexe du fait de l'absence de symptômes clairs dans les premières étapes de la pathologie. Les patients ne sont généralement pas conscients de la progression de la perte visuelle de la vision périphérique à la vision centrale. Ainsi, de nouveaux outils de mesure sensibles à l'évolution de la pathologie en vision centrale sont nécessaires pour le dépistage clinique.

Un avantage majeur de l'enregistrement des mouvements oculaires comparé aux mesures pro-actives est la possibilité de développer des tests « indirects » sans influence de biais de réponse des patients (RUBINSTEIN et al. 2021). Crabb et al. ont notamment mesuré différents patterns oculomoteurs entre un groupe de patients glaucomateux et des

contrôles durant le visionnage d'un film (CRABB et al. 2014). Les mesures oculomotrices de l'**Expérience 3** répliquent ces résultats face à un écran d'ordinateur, dans l'exploration de scènes informatiques du quotidien. L'évaluation des troubles oculomoteurs correspond par ailleurs à de nouvelles pistes de mesures de stades précoces de nombreuses pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, (BIOTTI et VIGHETTO 2014). L'étude de Najjar et al. a notamment mis en évidence des patterns de saccades spécifiques dans une population de patients GPAO pré-périmétriques, c'est-à-dire sans atteinte du champ visuel aux évaluations cliniques (NAJJAR et al. 2017). Thepass et al. ont également montré dans plusieurs stades de la pathologie (glaucome débutant, modéré, et sévère) que les modifications oculomotrices étaient présentes dans les zones visuelles épargnées et précédaient l'altération sensorielle mesurée par la périmétrie standardisée HFA du champ visuel (THEPASS et al. 2021). Ce décalage temporel entre l'apparition des modifications oculomotrices et le déficit campimétrique des patients explique potentiellement pourquoi les résultats de la littérature n'établissent pas de conclusions communes quant à la corrélation entre la sévérité du glaucome et l'apparition des altérations oculomotrices. Asfaw et al. ont notamment relevé des résultats contradictoires de la littérature, validant ou invalidant l'influence du score au champ visuel sur la modification des mouvements oculaires mesurés (ASFAW et al. 2018). La mesure du champ visuel monoculaire ne semble donc pas suffisante afin de prédire les modifications oculomotrices des patients GPAO. De fait, une problématique commune à plusieurs de nos études était d'évaluer de nouveaux facteurs cliniques prédictifs, tels que la sensibilité au contraste ou le champ visuel central binoculaire.

7.3 Facteurs cliniques prédictifs

La compréhension des paramètres permettant de prédire les altérations comportementales et cognitives des patients glaucomateux représente un enjeu clinique important. Nous avons plus spécifiquement étudié trois facteurs cliniques au cours des **Expériences 2, 3 et 4** : l'impact du vieillissement sain (recrutement d'un groupe témoin jeune), la sensibilité au contraste et le champ visuel central binoculaire. La synthèse des résultats liés aux facteurs cliniques de la thèse est présentée dans le **Tableau 7.3**.

7.3.1 Vieillissement sain du système visuel

La majorité des études sur le glaucome comprend un groupe témoin apparié à l'âge des patients GPAO, et plus rarement un groupe témoin jeune pour évaluer l'effet de l'âge sur les capacités testées. Les travaux de cette thèse et plus généralement ceux de l'équipe tentent d'associer systématiquement un groupe de témoin jeune afin de prendre en compte le vieillissement sain du système visuel dans la compréhension du glaucome.



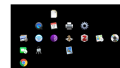
Experiences / Clinical Factors	Experience 2 	Experience 3 	Experience 4 
Normal Aging Effect (Young vs. Elder participants)			
Age	<ul style="list-style-type: none"> • Global RT ↗ • Fixation duration ↗ • Scanpath ↗ • Dichotic Listening Accuracy ↘ 	<ul style="list-style-type: none"> • Global Enhancement Preference ↗ 	<ul style="list-style-type: none"> • Global RT ↗ • Accuracy ↘ • Fixation duration ↗ • Exploration Velocity ↗
Predictive Factor in Glaucoma (Glaucoma groups)			
Monocular HFA MD [dB]	<ul style="list-style-type: none"> • Visual RT ↗ • Dichotic Listening Accuracy ↗ 	None	None
Binocular Central MD [dB]	<ul style="list-style-type: none"> • Dichotic Listening Accuracy ↗ 	∅ No measure	<ul style="list-style-type: none"> • Global RT ↗ • Fixation duration ↗ • Exploration Velocity ↗
Contrast Sensitivity [LogCS]	<ul style="list-style-type: none"> • Global RT ↗ • Visual RT ↗ • Scanpath ↗ 	<ul style="list-style-type: none"> • Subjective Difficulty Score [I.T] ↗ • Global Enhancement Preference ↗ • Exploration Velocity ↗ 	Low CS Group (n=8) <ul style="list-style-type: none"> • RT Enhanced < RT Original

Table 7.3 – Synthèse des variables expérimentales corrélées aux facteurs cliniques. Les facteurs cliniques ont été analysés dans les *Expériences 2, 3 et 4* représentées par les 3 colonnes du tableau. La première partie du tableau répertorie les variables impactées par le vieillissement sain et la deuxième partie les modifications majorées par la présence d'un glaucome. Les corrélations pour lesquelles le facteur clinique corrèle avec une dégradation des performances sont marquées en rouge. Les symboles verts indiquent une amélioration des performances.

Le déclin naturel du vieillissement sain a été présenté dans le *Chapitre 1* de cette thèse. Les modifications physiologiques des cellules rétinienne partagent de nombreux points communs avec les atteintes causées par un glaucome au stade précoce (OWSLEY 2011). Notamment, certaines études ont mis en évidence l'effet de l'âge sur les modifications fonctionnelles du système magnocellulaire (MCKENDRICK et al. 2007; WILLIS et ANDERSON 2000). Ces changements physiologiques ont des répercussions bas niveau, sur la sensibilité au contraste des personnes âgées (YAN et al. 2017), sur les perceptions des basses fréquences spatiales (OWSLEY 2011; ZANLONGHI et al. 1992); et de plus haut-niveau sur des performances visuo-cognitives (LENOBLE et al. 2013; MUSEL et al. 2012; RAMANOËL et al. 2015; SKEEL et al. 2006). Dans l'ensemble de nos expériences, l'allongement des temps de réaction et d'exploration visuelle corrobore l'hypothèse d'un ralentissement fonctionnel global lié au vieillissement sain (GAO et HOLLYFIELD 1992; SALTHOUSE 1996; SIÉROFF et PIQUARD 2004), **Tableau 7.3, ligne 1**.

À l'image des résultats de Willis et al., les patients glaucomateux et les témoins appariés en âge ont présenté des performances similaires sur certaines tâches expérimentales de nos travaux (WILLIS et ANDERSON 2000). Ces résultats analogues entre les groupes de participants soulignent la difficulté pour dissocier l'impact du vieillissement sain du système visuel de celui de la pathologie. Pour citer quelques exemples, les performances des patients étaient similaires aux contrôles :

- **Expérience 1** : dans les temps de réponse manuelles pour catégoriser des objets visuels à partir des formes globales,
- **Expérience 2** : dans les temps de détection visuelle de la cible dans la tâche visuo-attentionnelle,
- **Expérience 3** : dans les préférences subjectives d’interfaces optimisées d’écran d’ordinateur,
- **Expérience 4** : dans les temps de réaction et la précision des réponses de recherche d’icône sur un bureau d’ordinateur.

Ces résultats mettent en évidence l’importance des changements induits par le vieillissement naturel du système visuel dans la population glaucomateuse. Ils reflètent également le maintien de certaines capacités cognitives malgré le déficit visuel, telles que : la préservation d’un certain niveau d’attention visuelle, ou encore, l’absence de grandes difficultés dans des conditions écologiques d’utilisation des ordinateurs.

Afin de prendre en compte la frontière étroite entre le vieillissement sain et la pathologie visuelle, l’âge était considéré comme un facteur clinique à contrôler et normaliser dans nos analyses. Nous avons notamment réalisé des corrélations partielles entre les variables comportementales et les autres facteurs cliniques testés, de façon à corriger les variations induites par l’âge des participants glaucomateux. L’étude des influences liées au champ visuel monoculaire *HFA*, au champ visuel binoculaire central et à la sensibilité au contraste des patients n’apportent pas les mêmes éléments de réponses.

7.3.2 Champ visuel monoculaire, *HFA*

Le niveau de sévérité du déficit visuel d’un patient GPAO est généralement déterminé par le score de *Mean Deviation (MD)* obtenu à l’évaluation *HFA* du champ visuel (œil le plus atteint). Les différents stades de la pathologies suivent les normes suivantes : glaucome débutant ($-6 \text{ dB} < MD < 0 \text{ dB}$), modéré ($-12 \text{ dB} < MD < -6.01 \text{ dB}$) et avancé ($MD < -12 \text{ dB}$) (MILLS et al. 2006). Dans l’**Expérience 2** du cadre expérimentale théorique, cette mesure du déficit campimétrique était significativement corrélée à un temps de détection visuelle plus longs dans la tâche visuo-attentionnelle (*Visual RT*), mais également à une meilleure performance au test d’écoute dichotique d’attention auditive (*Dichotic Listening Accuracy*); **Tableau 7.3, ligne 2**. En lien avec de meilleures performances auditives, Tigchelaar et al. ont évalué les capacités cognitives des patients glaucomateux et de contrôles à partir d’une batterie de tests neuropsychologiques, comprenant cinq tests dont un exclusivement auditif (TIGCHELAAR et al. 2021). Les patients ont présenté des scores inférieurs au groupe témoin quand le test comprenait des items visuels. Seul le test auditif a révélé un avantage des patients par rapport aux contrôles. Cependant, dans leur étude, aucune corrélation n’a été retrouvée entre les performances cognitives testées et la sévérité du trouble (*MD HFA*). De même, aucune performance du cadre expérimental appliqué n’était corrélée au *MD HFA* dans les **Expériences 3 et 4**, en contexte plus écologique.

De notre point de vue, le champ visuel monoculaire *HFA* représente une mesure clinique nécessaire pour établir l'avancée monoculaire de la pathologie, mais n'apparaît pas comme le facteur prédictif prédominant pour estimer les capacités des patients lors de la réalisation de tâches quotidiennes. Certaines études montrent toutefois le lien entre le niveau de qualité de vie et l'avancée du déficit campimétrique (MCKEAN-COWDIN et al. 2008 ; YANG et al. 2019). Néanmoins, cette mesure connaît selon nous certaines limites telles que : l'absence de mesure de la compensation réalisée en vision binoculaire, ou encore la perte de sensibilité du test auprès des personnes plus âgées (HONJO et al. 2017). De fait, nous pensons que d'autres variables cliniques peuvent être plus sensibles aux variations du niveau de qualité de vie des patients glaucomateux.

7.3.3 Champ visuel central binoculaire, *EyeCatcher*

L'outil *EyeCatcher* sur ordinateur portable a été développé afin de proposer une solution à domicile pour mesurer le champ visuel des patients (JONES et al. 2019). La tâche à réaliser est similaire au champ visuel *HFA* : il est demandé aux utilisateurs de détecter des flashes lumineux de différentes intensités sur une grille du champ visuel. La réalisation du champ visuel *EyeCatcher* est plus courte en moyenne qu'un champ visuel *HFA* et optimisée à l'aide d'un algorithme entraîné pour reconnaître des réponses aléatoires. Jones et al. ont réalisé des études cliniques permettant de valider la faisabilité du test auprès de la population glaucomateuse et de retrouver des résultats homogènes avec les déficits mesurés en *HFA* (JONES et al. 2020a,b). De plus, les paramètres de l'outil permettent de tester les patients de façon monoculaire ou binoculaire. L'évaluation du champ visuel central en binoculaire à partir du logiciel *EyeCatcher* a pu être ajoutée aux protocoles des **Expériences 2** et **4** de la thèse ; **Tableau 7.3, ligne 3**. L'hypothèse de travail derrière ce facteur clinique repose sur une prédiction au plus proche des conditions de la vie de tous les jours : sur une zone du champ visuel majoritairement épargnée chez les patients et bénéficiant des compensations naturelles de la vision binoculaire.

Dans l'**Expérience 2**, le *MD* binoculaire central ne présentait aucune corrélation significative avec les variables visuo-attentionnelles et oculomotrices. Cependant, les patients les plus atteints en vision centrale présentaient les meilleures performances dans la tâche d'écoute dichotique, d'attention auditive. Ce résultat suggère un lien robuste entre la perte visuelle et la compensation auditive, car cette relation est vérifiée aussi bien au niveau monoculaire qu'au niveau binoculaire et central. Dans l'**Expérience 4**, le ralentissement mesuré dans les temps de réponse et les mouvements oculaires était significativement corrélé à l'atteinte en vision centrale et binoculaire des patients sur une tâche attentionnelle écologique. De plus la séparation en sous-groupe *Peripheral* et *Central* à partir des scores *EyeCatcher* a mis en évidence en moyenne 1000 ms de plus pour localiser l'icône cible sur le bureau d'ordinateur dans le groupe *Central*. Ces résultats corroborent notre hypothèse d'un facteur clinique prédictif plus spécifique aux performances des patients au quotidien. Les travaux de Odden et al. ont mis en évidence la différence de sensibilité des

mesures périphériques ou centrales du déficit selon les domaines fonctionnels étudiés chez les patients glaucomateux (ODDEN et al. 2020). La majorité des difficultés rencontrées par les patients étaient corrélées aux dommages centraux du champ visuel. Ces difficultés comprenaient notamment des composantes considérées comme dépendante de la vision périphérique comme la peur de la chute. Toutefois, malgré des tailles d'effet plus importantes pour la mesure du déficit central, les deux composantes (*périphérique et centrale*) étaient corrélées à de nombreuses variables de l'étude. La mesure du déficit périphérique était notamment plus sensible que les mesures en vision centrale pour détecter des altérations spécifiques de la marche des patients (*i.e. espacement entre deux pas*).

Les résultats prédictifs obtenus à partir du déficit binoculaire central soulignent une spécificité plus importante de cette mesure pour estimer l'impact du glaucome sur les activités quotidiennes. En effet, un patient présentant un champ visuel central épargné ou porteur d'un glaucome monoculaire ne rencontre pas les mêmes difficultés au quotidien qu'un patient atteint sévèrement en vision binoculaire centrale. De plus, les données de l'**Expérience 4** ont mis en évidence la corrélation entre la chute du *MD EyeCatcher* et la perte de sensibilité au contraste (**Figure 6.13**). Cette mesure a été considérée dans nos travaux comme la deuxième fonction visuelle sensible d'influencer les performances des patients dans les activités du quotidien.

7.3.4 Sensibilité au contraste

La revue de Ichhpujani et al. centralise les différentes études ayant démontré l'impact de la perte de sensibilité au contraste (*CS*) sur les performances visuelles des patients glaucomateux (ICHHPUJANI et al. 2020). Ils citent notamment :

- une dégradation de la *CS* dans les zones épargnées du champ visuel,
- le potentiel rôle de biomarqueur dans les étapes précoces du glaucome,
- le lien entre la perte de *CS* et les symptômes d'éblouissement et de difficulté à s'adapter au changement de luminosité, ou encore,
- la corrélation entre la dégradation visuelle et les scores *QoL*.

Tout comme la mesure binoculaire du champ visuel des patients, nous nous sommes intéressés aux corrélations des performances expérimentales théoriques et écologiques en fonction de ce facteur clinique.

La perte de sensibilité au contraste des patients glaucomateux était corrélée à de nombreuses mesures sur l'ensemble des travaux de thèse, **Tableau 7.3, ligne 4**. Dans les **Expériences 2** et **3**, en contexte théorique ou écologique, ce déficit visuel représentait un facteur prédictif du ralentissement fonctionnel et oculomoteur des patients GPAO. L'analyse multidimensionnelle réalisée à partir d'une *Principal Component Analysis* dans l'**Expérience 3** a mis en évidence la perte de *CS* au sein de la première composante expliquant la plus grande variance entre les variables de l'étude. Parmi les variables présentes dans la *Principal Component 1*, le score subjectif de difficulté face aux outils numériques

est notamment corrélé à la perte de *CS*. Cette observation est cohérente avec les résultats du test d'adaptation des interfaces graphiques, de l'**Expérience 4** : seuls les patients glaucomateux catégorisés comme *LowCS* ($\text{LogCS} < 1.8$) ont présenté une amélioration de leurs performances sur des bureaux d'ordinateurs *enhanced* comparés aux temps de réponse devant des stimuli non-modifiés.

Nos résultats corroborent les données de la littérature : la perte de sensibilité au contraste influe à de multiples niveaux sur les performances de la population glaucomateuse. La perte de *CS* peut notamment être corrélée aux difficultés du quotidien rapportées subjectivement ou aux performances objectives des patients en vision centrale. À l'image des résultats de Lin et al., la sensibilité au contraste semble en effet interagir avec de nombreuses variables expérimentales, des différents paradigmes de nos études. Cette mesure apparaît comme un facteur prédictif majeur des capacités visuelles des patients glaucomateux (LIN et al. 2018). Dans le cadre du développement d'un réel environnement numérique de réhabilitation adressé aux patients GPAO, nos expériences suggèrent que la sensibilité au contraste correspondrait à un seuil de référence pour définir le besoin d'adaptation du patient.

7.4 Apport de l'approche écologique

La création de paradigmes écologiques représente un challenge afin de développer une tâche réaliste (au plus proche du quotidien) et contrôlée. Le design de l'expérience était notamment modulé pour être compatible aux mesures en *Eye-Tracking* ou encore, prendre en compte des facteurs indépendants pouvant interagir avec les performances des participants. Nous avons par exemple créé dans l'**Expérience 4** des bureaux d'ordinateurs de sorte que l'icône cible apparaisse équitablement dans les quatre cadrans de l'écran (haut gauche, haut droit, bas gauche, bas droit). L'adaptation du paradigme en fonction des cadrans de l'écran d'ordinateur permet de ne pas pénaliser les patients porteurs d'un scotome dans un cadran spécifique sur l'ensemble de la tâche. Cependant, le nombre d'essais rend la tâche expérimentale moins réaliste. En effet, nous ne recherchons pas 60 fois consécutives une icône sur un écran d'ordinateur. La balance entre l'optimisation des mesures selon l'hypothèse de recherche testée et le réalisme de la tâche est donc difficile à trouver. Toutefois, nous pensons qu'il est indispensable de compléter les résultats d'expériences théoriques avec des expériences écologiques afin de mesurer de réelles difficultés rencontrées au quotidien.

L'objectif du cadre expérimental appliqué de cette thèse était d'une part, d'évaluer les patients en vision centrale dans des tâches informatiques du quotidien et d'autre part, de conceptualiser et tester des adaptations des interfaces graphiques des ordinateurs en fonction des connaissances théoriques sur le déficit visuel. Notre hypothèse de travail s'inspirait des travaux de Watson et al. et s'appuyait sur l'optimisation de la vision « *résiduelle* » des patients (WATSON et al. 2012). Dans le cas du glaucome, la vision *résiduelle* correspond

à la vision centrale : spécifique à la perception des détails, des couleurs et de niveaux de contraste élevés.

7.4.1 Développement d'outils numériques adaptés au déficit visuel : *Premiers pas*

À l'aide de logiciel de traitement d'images, nous avons créé des scènes informatiques écologiques selon différents degrés d'augmentation des propriétés spécifiques à la vision centrale (*low, medium, high*). Nous avons ensuite testé subjectivement le niveau de lisibilité et de confort des patients face aux différentes versions, **Expérience 3**. Les résultats ont mis en évidence une préférence subjective des participants âgés (contrôles et glaucomateux) pour les versions optimisées les plus intenses (*high enhancement*). Au sein du groupe de patients GPAO, plus la perte de sensibilité au contraste était importante, plus cette préférence pour les versions *high enhancement* était significative. L'étape suivante était de mesurer des performances objectives, pour pouvoir évaluer si l'optimisation des écrans entraîne des modifications positives des capacités visuelles des patients sur ordinateurs, **Expérience 4**. Cependant, aucune interaction n'a été retrouvée entre les performances des participants et la condition d'affichage à l'écran (optimisée ou non). Seul le sous-groupe de patients présentant une perte significative de la sensibilité au contraste semblait bénéficier de l'adaptation *high enhancement*.

Nous pouvons conclure de ces expériences exploratoires que les adaptations numériques testées semblent améliorer le confort visuel des personnes âgées, sans pour autant améliorer leurs performances sur des tâches informatiques. L'augmentation des contrastes et des couleurs des écrans d'ordinateurs peuvent néanmoins représenter une adaptation spécifique à une perte significative de la sensibilité au contraste dans la population glaucomateuse. Dans le cadre d'un développement d'une solution concrète proposée aux patients, une étape de calibration pourrait comprendre la mesure de sensibilité au contraste afin de moduler le degré d'intensité de l'optimisation des paramètres physiques de l'écran.

Toutefois, la majorité des patients concernés par l'utilisation des outils numériques ne rapportait pas de difficultés majeures au quotidien. En effet, la problématique d'outils numériques adaptés semble concerner une population clinique réduite, des glaucomes les plus sévères. Nous pensons néanmoins qu'il reste important de poursuivre les travaux de cette problématique. Le nombre de personnes touchées par le glaucome augmente avec le vieillissement global de la population (THAM et al. 2014) et les générations accoutumées aux outils numériques dans leur vie professionnelle et personnelle pourront bénéficier d'aides technologiques adaptées au déficit visuel.

L'absence de résultat pour la population « moyenne », porteuse d'un glaucome débutant à modéré, peut notamment s'expliquer par un décalage entre : la problématique fondée sur des résultats de paradigmes théoriques et les capacités des patients en condition écologique.

7.4.2 Résultats complémentaires aux expériences théoriques

Nous l'avons évoqué précédemment, les expériences dites théoriques testent majoritairement les patients glaucomateux au seuil de perception, à partir de stimuli transformés par rapport aux sollicitations visuelles du quotidien. Les tests psychophysiques impliquent notamment des stimuli en noir et blanc, flashés, avec des conditions de filtrage des fréquences spatiales ou encore de faible niveau de contraste (LENOBLE et al. 2016; PRABHAKARAN et al. 2021; ROUX-SIBILON et al. 2018; WATSON et al. 2012; WILLIS et ANDERSON 2000). Les stimuli sont ainsi contrôlés pour tester des fonctions spécifiques du système visuel. Lors de la réalisation de tâche du quotidien, l'ensemble des fonctions visuelles sont stimulées et intégrées afin d'optimiser la prise d'information. L'application d'hypothèses fondées sur des résultats de stimulation au seuil de perception peut alors s'avérer non-appropriée pour des stimulations écologiques, avec des informations visuelles plus complexes, d'une variance plus importante.

La comparaison des **Expériences 2 et 3** en témoigne. Les participants recherchaient dans les deux paradigmes une cible visuelle au milieu de distracteurs en vision centrale, sans contrainte temporelle. Dans l'**Expérience 2**, les stimuli ont été créés à partir du paradigme de Theeuwes et de formes géométriques (THEEUWES 1992); et dans l'**Expérience 4**, les cibles étaient des icônes de bureau d'ordinateur. L'analyse comparative des performances entre les patients glaucomateux et le groupe contrôle apparié en âge démontraient des temps de réponse plus longs chez les patients GPAO dans l'**Expérience 2** et des performances similaires dans l'**Expérience 4**. Ces résultats mettent en évidence la difficulté de généraliser à trop grande échelle des conclusions tirées de paradigmes expérimentaux théoriques auprès des patients glaucomateux, et le rôle complémentaire de mise en situation écologique.

Comme l'illustre l'exemple des modifications oculomotrices en fonction des contextes théoriques et appliqués, ces deux cadres expérimentaux sont complémentaires. D'une part, les paradigmes théoriques mesurent les limites fonctionnelles des patients et permettent de développer des outils de dépistage de la pathologie (NAJJAR et al. 2017). D'autre part, les situations écologiques évaluent les capacités d'adaptation des patients lors de la réalisation de tâches du quotidien (KASNECI et al. 2014).

7.5 Perspectives de recherche et implications cliniques

Cette thèse apporte des éléments de compréhension de la pathologie du glaucome et ouvre de nouvelles perspectives de recherche à plusieurs niveaux : neurophysiologique, cognitif, oculomoteur, théorique et appliqué.

Les études en imagerie cérébrale auprès des patients glaucomateux comptent très peu de recherches visant à mesurer l'activité neuronale au cours d'une tâche cognitive active. En

effet, les travaux actuels en EEG ou IRMf ciblent essentiellement l'évaluation des modifications neuroanatomiques. Cependant, les mesures de la carte rétinotopique dans le cortex visuel ou de l'intégrité de la matière blanche des patients n'informent pas de l'impact de la pathologie sur les dynamiques spatio-temporelles des patients engagés dans une tâche visuo-cognitive. Nos résultats ont soulevé l'hypothèse d'une plasticité réduite du cortex visuel primaire dans les premières étapes de la perception, compensée par une plasticité plus importante dans les dernières étapes dépendante de la tâche cognitive, comme la prise de décision dans la tâche de catégorisation. La reproduction et réplification de ces résultats selon différentes tâches visuo-cognitives sont nécessaires afin de valider cette hypothèse. Certains paradigmes expérimentaux de la littérature, comme les études sur les capacités de reconnaissance des visages des patients glaucomateux, peuvent représenter des tâches pertinentes pour analyser le décalage perceptif et décisionnel à un niveau neurophysiologique.

L'analyse des comportements oculomoteurs dans la majorité des expériences de cette thèse apporte des éléments de compréhension sur les stratégies compensatoires visuelles des patients au quotidien. De façon indépendante du paradigme expérimental (théorique/appliqué; mesures subjectives/objectives), les patients ont démontré un ralentissement oculomoteur en vision centrale. L'analyse comparative des travaux de la littérature et des travaux de thèse soulignent un pattern de compensation chez les patients glaucomateux. Ils présentent en vision centrale un ralentissement et une réduction des mouvements oculaires. A contrario, la rapidité et la fréquence de ces mouvements augmentent en périphérie, envers les zones visuelles déficitaire. Ces résultats apportent, selon nous, de nouvelles perspectives de recherche et des implications cliniques importantes. Les perspectives de recherche concernent le développement de paradigmes expérimentaux pour tester l'hypothèse du ralentissement central et de l'intensification périphérique. Les avancées technologiques en réalité virtuelle permettraient notamment de coupler la création d'un environnement complet (DAGA et al. 2017; DINIZ-FILHO et al. 2015) et les mesures en *Eye-Tracking*. Nous pouvons imaginer, par exemple, un parcours à mémoriser avec des indices visuels périphériques et centraux. L'hypothèse adaptative pourrait alors être testée à partir de la comparaison des mouvements oculaires envers les indices centraux et périphériques. Un protocole expérimental similaire chez le sujet âgé sain a notamment été réalisé sur un parcours réel, sans réalité virtuelle, avec des lunettes équipées d'un système d'*Eye-Tracking* (BÉCU et al. 2020). Cette catégorie de paradigmes expérimentaux représente une source d'inspiration afin de tester leur faisabilité auprès de patients glaucomateux, et de développer de nouveaux outils de mesure écologiques, nécessaires pour la compréhension des stratégies compensatoires des patients.

L'implication clinique, liée à la connaissance de ces stratégies oculomotrices, repose sur l'évaluation des ralentissements oculomoteurs en vision centrale comme mesure robuste pour le dépistage clinique précoce du glaucome. Outre la reproduction et réplification du pattern oculomoteur spécifique aux patients en vision centrale dans nos études, Najjar

et al. ont notamment mesuré des latences de saccades rallongées chez les patients pré-périmétriques (glaucome précoce sans déficit campimétrique), (NAJJAR et al. 2017). Thepass et al. ont également répliqué les résultats de modifications oculomotrices centrales précoces, en complétant l'évaluation clinique du champ visuel par une mesure d'une « *Eye Movement Perimetry (EMP)* », (THEPASS et al. 2021). À l'heure actuelle, les patients pré-périmétriques sont dépistés à partir des mesures de l'augmentation la pression oculaire et de l'atteinte du nerf optique. Cependant, à ce stade de la pathologie, il reste difficile de prédire l'aggravation des symptômes campimétriques. Le développement d'un outil clinique d'*Eye-Movement Perimetry* permettrait selon nous d'affiner le diagnostique et le dépistage des stades précoces du glaucome.

Enfin, le cadre expérimental appliqué de cette thèse visait à évaluer les difficultés des patients en situation informatique écologique, mais également à conceptualiser et tester des adaptations des interfaces graphiques en fonction du déficit visuel. La proposition d'adaptation réalisée dans nos travaux n'a ciblé qu'une partie de la population glaucomateuse, porteuse d'une perte significative de la sensibilité au contraste. Cependant, d'autres pistes sont à explorer. Pour citer un exemple, l'objectif de diminution du *crowding central* exploré dans l'**Expérience 4** peut notamment être amélioré avec de nouveaux tests basés sur le changement d'espacement entre les icônes du bureau d'ordinateur. En effet, si les patients sont sensibles au *crowding* en vision centrale, les performances des patients sont susceptibles de changer en fonction du nombre d'icônes, de leur taille, et de l'espace entre des icônes cibles et des distracteurs (OGATA et al. 2019 ; SCHAFER et al. 2018). Il est possible selon nous qu'une adaptation axée sur la diminution des caractéristiques de *crowding* des scènes informatiques puisse cibler une plus grande partie de la population glaucomateuse et améliorer l'expérience numérique des patients. Une deuxième perspective de recherche serait de tester la version *enhanced* des interfaces graphiques proposée dans nos travaux, auprès d'une population de patients porteurs de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Cette pathologie oculaire complexe impacte en premier lieu la vision centrale des patients au travers de lésions maculaires. Nous pensons qu'il est alors possible d'activer les cellules déficitaires de la macula, ainsi que les cellules épargnées par la lésion, par de plus fortes stimulations spécifiques à la vision centrale (*high enhancement*). Si cela est possible, l'adaptation *enhanced* des interfaces graphiques pourrait convenir à la population de patients DMLA et optimiser leur expérience perceptive des outils numériques.

Pour conclure, ces travaux de thèse explorent la pathologie visuelle complexe du glaucome à travers plusieurs méthodologies : en imagerie cérébrale, en *Eye-Tracking*, selon des paradigmes visuo-cognitifs théoriques ou écologiques. La vue d'ensemble des résultats et l'analyse des points communs représentent la force de ces travaux. Cette nouvelle approche en recherche fondamentale et appliquée a permis de mieux comprendre l'impact du glaucome sur la cognition et ses conséquences dans le quotidien des patients.

Annexe A

Dynamics of low pass filtered object categories : an approach in classifier on ERP recordings

Wamain, Y, Garric C & Lenoble Q (2021). "Dynamics of low pass filtered object categories : an approach in classifier on ERP recordings". *Submitted in Biological Psychology*,

- Classifier analysis is used on ERP recordings during object categorization task
- Behavioral performance decrease for LSF pictures of pieces of furniture only
- LDA classifier is able to categorize living/non-living item as early as 130ms
- Filtering delays by 30ms the living/non-living classification
- Categorization for living is done independently and earlier than filtering process

Dynamics of low pass filtered object categories: an approach in classifier on ERP recordings

Yannick Wamain^{1*}, Clémentine Garric², Quentin Lenoble²

*1. Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, France

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

***Corresponding author:**

Dr. Yannick Wamain
Cognitive and Affective Sciences Laboratory,
University of Lille - SHS
BP 60149
59653 Villeneuve d'Ascq, France.
Tel:+33 320 416 989
Fax:+33 320 416 036
Email: yannick.wamain@univ-lille.fr

Word count total (including: abstract, main text, figures, tables, footnotes): 6967

Word count (abstract): 143

Word count (title page): 14

Dynamics of low pass filtered object categories: an approach in classifier on ERP recordings

Yannick Wamain, Clémentine Garric, Quentin Lenoble

Abstract: Rapid analysis of Low Spatial Frequencies (LSF) in brain conveys the global shape of the object and allows rapid expectations about the visual input. Evidences suggest that LSF processing differed as a function of the semantic category to identify. The present study sought to specify the neural dynamics of the LSF contribution in the rapid object representation of living compared to non-living objects. We used an ERP experiment in which seventeen participants had to categorize object displaying at different spatial frequencies (LSF or non-filtered display). Behavioral results show an advantage for living objects, and a decrease in performance for LSF pictures of pieces of furniture only. Moreover, despite difference observed on classification performance between LSF and normal picture for living items, the behavioral performance was maintained, suggesting that categorization can be done independently and likely earlier than filtering process for this specific category.

Keyword: Living object, manufactured object; Coarse-to-fine, Classifier.

1. Introduction

Two anatomically and functionally distinct pathways compose the visual system in the brain: a ventral pathway (occipitotemporal) dedicated to object perception-recognition and a dorsal pathway (occipitoparietal) devoted to movement, spatial localization (Ungerleider & Mishkin, 1982) and visually guided action (Goodale & Milner, 1992). Nevertheless, many studies challenge a purely dichotomous distinction and suggest that fast activation in the dorsal pathway can process object representation regardless of early ventral pathway functioning (Bracci, Daniels, & Op de Beeck, 2017; Freud, Ganel, et al., 2017; Freud, Culham, Plaut, & Behrmann, 2017; Freud, Plaut, & Behrmann, 2016; Konen & Kastner, 2008; Theys, Romero, van Loon, & Janssen, 2015). For instance, by using the global shape of the object, the coarse information conveyed by low spatial frequencies (LSF) into the dorsal stream produce a minimal set of possible interpretations within a specific category; this fast process significantly reduces the duration and computation required for object categorization or recognition (Bar, 2003). However, many aspects of object representations have been explored behaviorally but little is known about the temporality of the neural mechanism to achieve a dissociation between different items based on global shape category specificity (LSF content).

1.1. Coarse to Fine and Fine to Coarse computations in object representation.

In lines with models including interactions between LSF and high spatial frequency (HSF) information through the visual system (Bar, 2003), the extraction of sensory visual inputs activates a Coarse-to-fine processing scheme, where LSF represents the global

information about the shape and orientation of the stimulus. HSF, resulting in finer spatial resolution, corresponds to configural information and details. The global shape of an object is rapidly conveyed through the dorsal pathway from the visual cortex to the prefrontal cortex (PFC) and the parahippocampal cortex, where it can activate a scene schema. This coarse representation generates in the PFC expectations about the “most likely” interpretations of the visual input, which are then back-projected as an “initial guess” to the temporal cortex to be integrated with the bottom-up analysis. The top-down process facilitates recognition of the object by substantially limiting the number of candidate representations. However, the anterior areas (likely the PFC) do not accomplish the “initial guesses of the stimulus” on the basis of a coarse information but need more physical information.

Indeed, the perceptual properties of object (shape, finer detail, spatial frequency content) seem to have significant role in the dissociation and identification of a particular category; e.g. for the discrimination between a living item and a non-living item (Price & Humphreys, 1989; Vannucci & Viggiano, 2000).

1.2. Semantic Category and Specific Sensitivity to Coarse Information.

Steadiness of the categorization performance (above chance level) in difficult condition (low contrast, LSF, simulation of dusk or dawn, color suppression, large eccentricities) suggests that object representations underlying behavioural performance are very coarse (Boucart et al., 2016; Delorme, Richard, & Fabre-Thorpe, 2000; Lenoble, Bordaberry, Delord, Rougier, & Boucart, 2013; Macé, Thorpe, & Fabre-Thorpe, 2005; Vannucci, Viggiano, & Argenti, 2001). Macé et al. (2005) recorded event-related potentials (ERPs) during the presentation of achromatic photographs of natural scenes in which the original contrast (N) of each photograph was divided in a range of 4 to 32 times. The residual contrast levels were at 25%, 12.5%, 10%, 8.3%, 7.1%, 6.2%, and 3.1%. They found that

participants still scored significantly above chance in a categorization task with photographs in which 6–7% of the original contrast was left. Associated ERPs analysis on target and distractor showed a differential effect whose amplitude and peak latency were correlated respectively with task accuracy and mean reaction times. Contrast reduction was correlated with a decrease in amplitude which may reflect the fact that less and less information is available to discriminate targets from distractors. The authors concluded that information in the dorsal stream could play a role in ventral functions for object recognition at very low contrast isolating coarse information only.

In a study using functional magnetic resonance imaging (fMRI), Levy et al. (2001) explored brain activations for objects presented from 0° to 16° of eccentricity and showed that different object categories might have specific eccentricity biases. The cortical representation of the central visual field was associated with objects whose recognition depends on the analysis of finer details (e.g. manufactured items); objects whose recognition results from coarse integration (e.g. living items) would activate regions associated with the cortical representation of the peripheral visual field. In another study, by manipulating the eccentricity and contrast of the stimuli, Lenoble et al. (2013) showed that participants categorized animal targets with high accuracy at 21° eccentricity but there was a slight decrease in performance for pieces of furniture as targets. The authors suggested an advantage for living items due to the intra-global shape similarity of this specific category. Other studies also manipulated the spatial frequency content of the pictures to explore whether a semantic category can be more easily identified on the basis of coarse information. Vannucci, Viggiano, and Argenti (2001) and Viggiano, Righi, and Galli (2006), showed that natural objects can be categorized at lower level of spatial frequency (based on their global shape and coarse information) compared to manmade objects, which require finer levels of detailed analysis. The authors suggested that living items had a more homogeneous configuration, with a classical global shape including a body, legs, head. This interpretation is in line with an account based on the

relevance of coarse information to identify a specific category; indeed, the global shape of the different animals is more similar compared to the disparity of global shape created by man-made object. The nature of category representations differs in the two pathways: ventral areas represent object animacy and dorsal areas represent object action properties. According to Bracci et al. (2016), representations of shape and category independently coexist, but at the same time they are closely related throughout the visual hierarchy. Shape information evolved from low-level pixel-based to high-level perceived shape following a posterior-to-anterior gradient similar to the shape-to category emergence.

Studies lead by Grootswagers et al. (2017, 2019) assessed the contribution of mid-level features to conceptual category decoding using EEG. The set of stimuli was composed in these experiments by object pictures from the animate (e.g., animal) and inanimate categories (e.g., piece of furniture). A scrambled version of the stimuli was built in order to control low level features without being recognizable. The author manipulated different periodic rate of the stimuli display (Grootswagers et al. 2019) and assessed whether the object categorization can be predicted by representational distance between animate and inanimate stimuli (Grootswagers et al. 2017). According to distance-to-bound models (Pikes, 1976; Ashby & Maddox, 1994), evidence close to a decision boundary is more equivocal, reflecting higher difficulty in categorization, whereas evidence far from the decision boundary is less equivocal with regard to specific semantic category; for instance, objects that are faster categorized should be neurally represented as further from the classifier decision boundary (Ritchie & Carlson, 2016). Results from Grootswagers et al. (2017) suggested an asymmetry in the representation of animate and inanimate object categories in the human brain. The authors found that only degraded versions of animate, but not inanimate, objects had systematically shifted toward the classifier decision boundary when they looked at the distance to the classifier boundary during the peak correlation between brain and behavior.

It remains to be determined whether a rapid representation of the object based on LSF and flashed stimuli can be built and what is the temporal dynamics in ERPs during the category specific dissociation of living and non-living items.

1.3. Overview of the current paradigm

The present study sought to investigate the respective contribution of LSF/HSF in the rapid object representation of living compared to non-living items. We suggested that living items based on their specific global shape structural similarity can be dissociated faster in brain (ERPs recordings) and with better behavioral performance than non-living items particularly in condition isolating the coarse information of the picture (LSF) with briefly flashed stimuli. To assess our hypothesis, in addition to behavioral measure, we used a data driven approach, based on naïve Bayes implementation of Linear Discriminant Analysis (LDA; Duda, Hart, & Stork, 2001) to do a single trial classification. We used a method which trained a classifier to discriminate response pattern elicited by stimulus categories before testing it on each point of the time-series. Given that we want to specify whether and when LSF/HSF information change object processing, we compute a decoding performance between non-filtered and LSF pictures for each object category separately. Similar procedure was done in order to compute a decoding performance between Animal and Furniture categories for each presentation condition separately (non-filtered and LSF).

2. Method

2.1. *Participants*

Seventeen participants were recruited, three were discarded due to loss of EEG signals during the recording. A total of fourteen young healthy participants, aged 22.1 ± 3.1 years on average (18 to 35 years, 8 females) and right-handed as indicated by the Edinburgh

Handedness Inventory (Oldfield, 1971) participated in the experiment. They self-reported normal or corrected-to-normal vision and none of them reported any sensory, motor or neurologic deficits. They were recruited as volunteers after having provided written informed consent and were all naïve about the purpose of the experiment. Before recruiting the participants, the method and procedure of the study were approved by the ethical committee of Lille University (number 2016-4-S46) and the experiment was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Stimuli and Apparatus

Stimuli consisted in grayscale photographs of 400 different objects without background: 100 images of animals, 100 images of furniture, 100 images of tools and 100 images of vegetable. Images were downloaded from the internet and their resolution were 512 x 512 pixels covering 5° of visual angle at a viewing distance of 57cm. The images had similar mean size and mean luminance. The mean relative luminance was at 30.08cd/m² per pixel (SD = 1.45) and mean Michelson contrast at 55% (SD = 0.8%). There was no difference between contrast categories ($F_{3,297} = 2.48$, $p = 0.061$).

Two versions were built for each picture: non-filtered versus low pass filtering (LSF condition). In the non-filtered condition, pictures were presented without any spatial filtering. In the LSF version, pictures were built by multiplying the Fourier transform of the non-filtered condition with Gaussian filters. We removed the spatial frequency content above 3 cycles per degree of visual angle (Figure 1). We use FSIM algorithm (Zhang et al., 2011) in order to measure the perceptual similarity between filtered and non-filtered pictures. In particular, an index of perceptual similarity was assessed for each object category. FSIM scores revealed that filter procedure affects differently quality of pictures as a function of object category. Similarity computed between filtered and non-filtered pictures is higher for animal category than for furniture category ($t_{198} = 3.83$, $p < 0.001$).

Pictures were presented on a 27" computer screen (1920 x 1080 pixels, sampling rate: 75Hz). Responses were recorded with the keyboard. The sequence of images displayed, response recording and interface with EEG recording were controlled by custom software using Matlab (Psychtoolbox, Brainard, 1997; Kleiner, Brainard, & Pelli, 2007).

2.3. Procedure

After completion of written consent, participants were comfortably seated at 57 cm of the screen. Participants had to perform two different blocks of a go/nogo task. They were instructed to answer as fast as possible each time the target category appeared on the screen. Responses were given by a key press with the right hand on the space bar of the keyboard. A trial started with a black fixation cross displayed for 500ms, followed by an object picture (a target or a distractor) centrally displayed for 28ms. After image presentation, the black fixation cross re-appeared during the inter-trial interval lasting 2000ms (Figure 1). In the first block, participants had to respond as fast as possible to target animals and to refrain from responding to vegetables and tools (distractors). Pictures of each object categories equiprobable. In each block the filtered and non-filtered versions of each picture were randomly and equally represented. In the second block, participants had to respond to pieces of furniture as targets within among vegetables and tools as distractors. Block order was counterbalanced across participants. The experiment involved 1200 trials (2 blocks x 300 pictures -100 targets and 200 distractors- x 2 presentation conditions – non-filtered and LSF). The experiment lasted about 50 minutes.

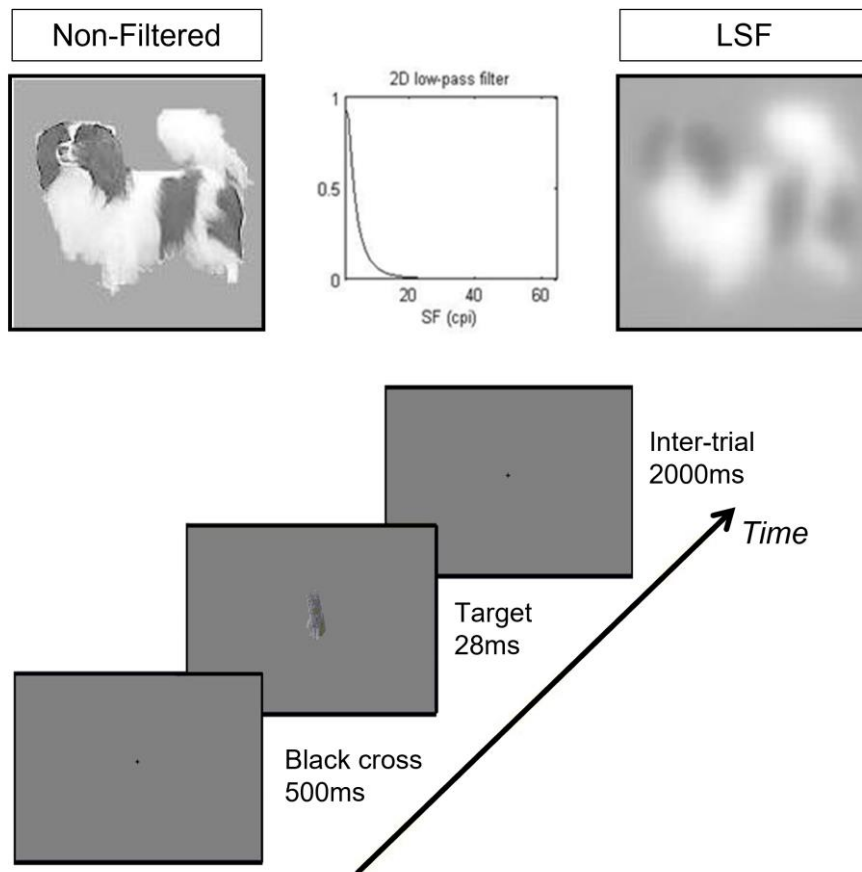


Figure 1: (Top) an example of stimuli used (here, a dog) in the non-filtered and the LSF version. (Bottom) the sequence of a trial.

2.4. Data recording and analysis

2.4.1. Behavioral data

Only performance on target trials were considered for analysis. Response times (RTs) inferior to 200ms and superior to 2000ms (less than 1%) were excluded from the analyses. In accordance with the main goal of the study, we want to investigate whether LSF/HSF information differently affect object categorization of living and non-living items. With a priori planned comparison, we studied if the Percentage of Correct Responses (% CR) and

Mean RTs for each Object Category (animal, furniture) differed as a function of Presentation Conditions (Non-filtered, LSF).

2.4.2. EEG recording and analysis

EEG data were continuously collected with 64 Ag/AgCl electrodes mounted according to the 10-20 layout system (<http://www.biosemi.com>) at a sampling rate of 512Hz using the ActiView software. Electrode caps covering the whole head with equidistant layout were used. Electrode offset was kept below 20mV. The offset values were the voltage difference between each electrode and the CMS-DRL reference. Two additional electrodes were placed at lateral canthi and below the eyes to monitor eye movements and blinks.

For offline analysis performed with EEGLAB (version 13.6.5b) on Matlab 2014b (MathWorks, Natick, MA, USA), the continuous EEG signal was re-referenced based on the average reference after interpolation of noisy electrodes (Delorme & Makeig, 2004). The signal was then filtered (1-30Hz) with two successive Basic FIR filters: a high-pass filter (order: 1691 points, transition band width: 1Hz) followed by a low-pass filter (order: 227 points, transition band width: 7.5Hz). The choice of a relatively restrictive high-pass filter of 1 Hz was constrained by the ICA procedure used to correct for blink artefacts (see below). After the filtering procedure, the signal was inspected visually to remove periods with excessive noise artefacts. Then, ICA-based artefact correction (run ICA algorithm) was used to correct for blink artefacts (Delorme, Sejnowski, & Makeig, 2007).

EEG data analysis was performed only on target trials with behavioral response. The EEG signals were segmented into periods of 1200ms around target onset (200ms pre-stimulus and 1000ms post-stimulus), and ERP were built using the activity -200 to 0ms as baseline. Epochs still contaminated by muscular contractions or excessive deflection near stimuli presentation were detected and excluded (total exclusion mean 31%, SD = 10%). Finally, a Laplacian filter was used to increase the spatial and temporal resolution of the signal. This

was done with Perrin et al.'s (1989) method and implemented in custom Matlab code. The order of the spline used was set to 20, and the smoothing constant was set to 10^{-5} (λ parameter).

Then, we used a data driven approach, based on naïve Bayes implementation of Linear Discriminant Analysis (LDA: Duda, Hart & Stork, 2001) to do a single trial classification. Thus, after signal pre-processing, ERP data were downsampled to 100Hz and submitted to a LDA classifier (Carlson, Tovar, Alink, & Kriegeskorte, 2013). This approach allowed us to train a classifier to discriminate response pattern elicited by stimuli condition before testing it on each point of the time-series. Generalization of the classifier performance was evaluated using 10-fold cross validation (ratio 9 folds of training to 1 test fold). For instance, individual data (trials) were randomly divided into ten subsets. Nine of these subsets were used to train the classifier while one was used to test it. This procedure was repeated ten times such that each subset was tested once. For each participant, we computed the decoding result (d') as the average decoding accuracy across trials on a sliding window of three successive points (30 ms). Given that we want to specify whether and when LSF/HSF information change object processing, two types of analyses were carried out in parallel. First, we compute a decoding performance between Non-filtered and LSF pictures for each object category separately. Second, we compute a decoding performance between Animal and Furniture categories for each presentation condition separately (non-filtered and LSF). Decoding performances were compared to theoretical chance level (50%) using Wilcoxon tests at each time point. The p value was corrected for multiple comparisons with the False Discovery Rate (FDR) proposed by Benjamini & Hochberg (1995).

Finally, in order to precise the ties between neural and behavioral data collected in the experiment, we conducted correlation analyses between decoding performance based on EEG signal, behavioral performances and/or stimuli properties. The first issue was to understand whether the similarity measured by FSIM between filtered and non-filtered stimuli could

explain the difference of RTs. For each stimuli category, we correlated the FSI score (comparison between filtered and non-filtered stimuli) with the average RT difference ($RT_{\text{filtered stimuli}} - RT_{\text{non-filtered stimuli}}$) at the item level. In addition, we also investigated whether advantage observed at the neurophysiological level for a condition can translate into a difference in response time. For each condition of interest (Object category, Condition of presentation), we identified at individual level, the latency of the decoding performance peak in a 300 ms time-window centered on the maximum observed at group-level. Then, we correlate the difference of latency for the maximum decoding performance identified at individual level with the corresponding RT difference. For instance, at the behavioral level, we computed the advantage for animal pictures by subtracting the individual mean RT in animal condition from mean RT in furniture condition. Such advantage was then correlate to advantage for animal pictures observed at neurophysiological level. It was assessed by the difference of timing for the maximum decoding performance for furniture pictures minus the timing for animal pictures. The exact same procedure was done to quantify the advantage for non-filtered presentation type in comparison to LSF pictures. Individual/items outliers were removed from correlation analysis when value was below/above 2SD. Given that data normality was not achieved, only Spearman's correlations were performed.

3. Results

3.1. Behavioral data

The performance (RT and accuracy) in the LSF condition decreased for Furniture only (planned comparison between LSF and Non-filtered presentation: +13ms, $F_{1,13} = 11.77$, $p < 0.01$ and -2.4% CR, $F_{1,13} = 7.48$, $p < 0.05$; see in Figure 2). In comparison, the decrease in performance associated with picture filtering did not reach statistical significance for Animals (-2ms, $F_{1,13} = 0.28$, $p = 0.60$ and -0.02% CR, $F_{1,13} = 0.15$, $p = 0.70$). This difference of pattern of results as function of object category was revealed by interaction between Object category

and Condition of Presentation on ANOVAs performed on RTs ($F_{1,13} = 8.13, p < 0.05$) and accuracy ($F_{1,13} = 4.54, p = 0.052$).

Note otherwise that ANOVA revealed a main effect of Object Category: Participants were faster to discriminate Animals than pieces of Furniture (457ms vs. 514ms; $F_{1,13} = 28.11, p < 0.001$). No main effect of Object category was observed on Accuracy ($F_{1,13} = 2.52, p = 0.13$). The main effect of Condition of Presentation (Non-filtered or Low pass filtered) was significant for Accuracy and RTs, ($F_{1,13} = 6.4, p < 0.05$ and $F_{1,13} = 6.82, p < 0.05$, respectively). Participants were faster and more accurate to discriminate Non-filtered pictures (483ms; 96.9% of correct response-CR) than Low pass filtered pictures (489ms; 95.5% CR).

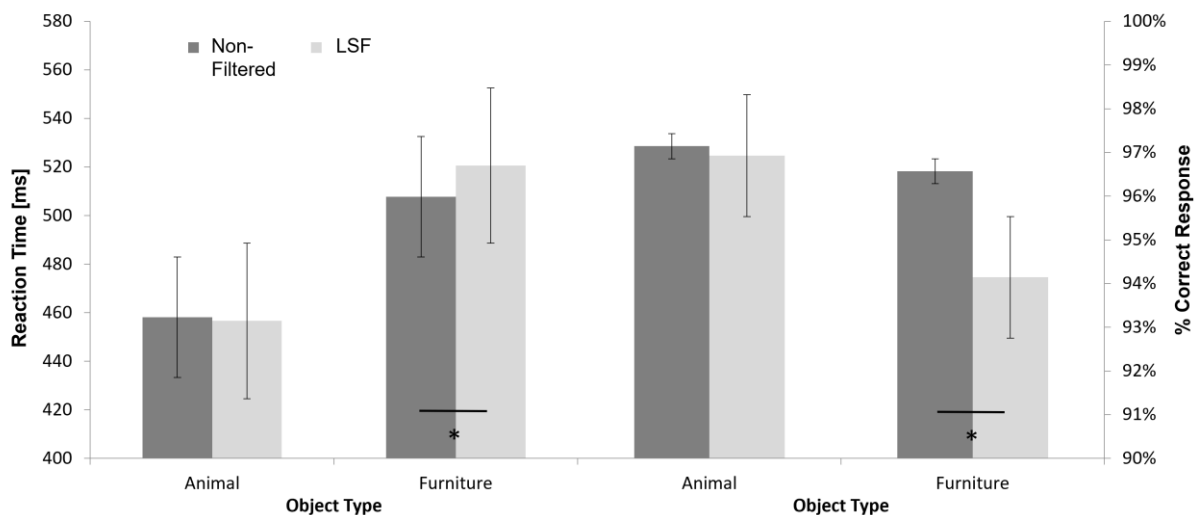


Figure 2: Mean response times (on the left y axis; RT in ms) and mean percentages of correct responses (on the right y axis; %CR) for non-filtered pictures and LSF pictures as a function of Object category (Animal or Furniture). Stars indicate significant differences (planned comparison by contrast). Bars refer to standard deviation.

3.2. EEG data

3.2.1. Decoding performance between non-filtered and LSF pictures for each object category

As presented of the Figure 3, LDA classifier did not manage to correctly classify between non-filtered and LSF pictures when furniture category was presented. By contrast, for animal category, the decoding performance reached the significance between 130-150 ms suggesting that ERPs differed between non-filtered and LSF pictures.

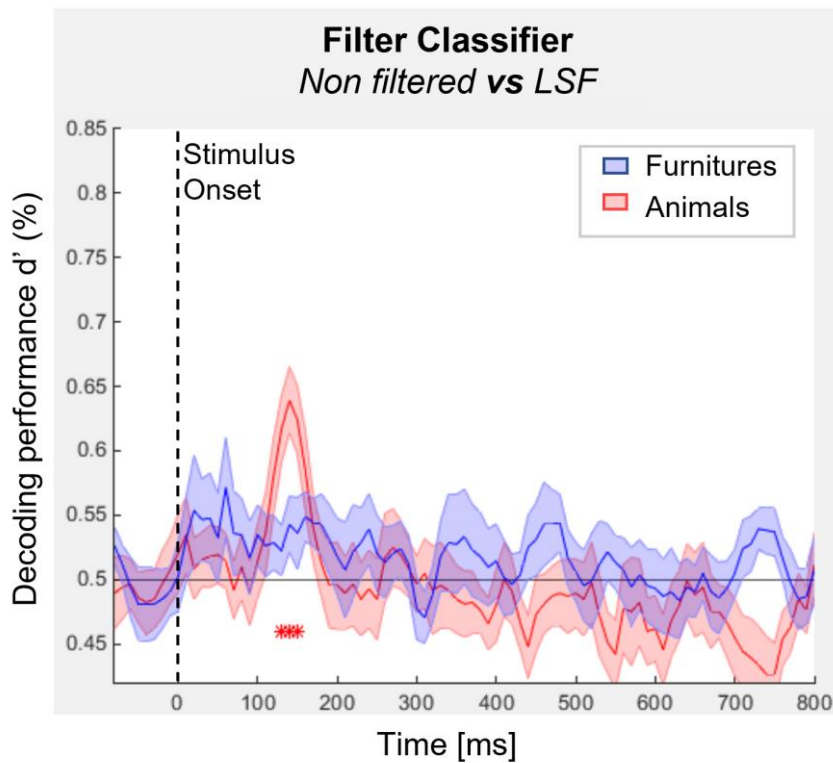


Figure 3: Evolution of decoding performance (d') between non-filtered pictures and LSF pictures across time as a function of object category considered (animal in red and furniture in blue). At each time point, the graph shows the mean classifier accuracy over participants at the window $[t-30 \text{ msec}, t]$. Shaded areas show standard error between participants. Stars indicate significant differences in comparison to chance level (50%).

3.2.2. Decoding performance between object category for non-filtered and LSF pictures

As presented of the Figure 4, LDA classifier manage to correctly classify between Animal and Furniture pictures for both LSF and non-filtered condition. However, the decoding performance reached the significance earlier for non-filtered stimuli (130 ms) in comparison to LSF stimuli (160 ms). This delay suggests that in LSF condition, ERPs difference between

Animal and Furniture appeared later than in non-filtered condition. We also observed that decoding performance reached the significance on a shorter time window (until 570 ms)

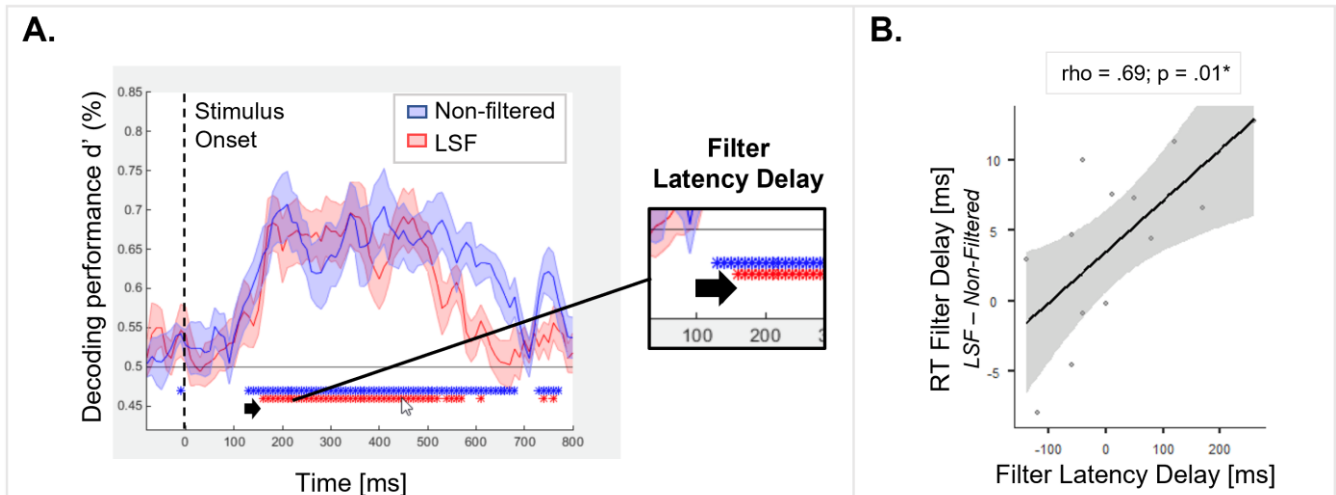


Figure 4: (A) Evolution of decoding performance (d') between object category (Animal vs Furniture) across time as a function of condition of presentation considered (LSF condition in red and non-filtered condition in blue). At each time point, the graph shows the mean classifier accuracy over participants at the window $[t-30 \text{ msec}, t]$. Shaded areas show standard error between participants. Blue/Red Stars indicate respective significant differences in comparison to chance level (50%). (B) Spearman correlations on individual data between Filter delay (LSF-Non-filtered) on RT as a function of the Filter Latency delay (difference of timing for the maximum decoding performance for LSF pictures minus the timing for Non-filtered pictures)

3.3. Correlation Analysis between Neurophysiological, behavioral measurements

The Spearman correlation analyses conducted on picture similarity (measured by FSIM) and difference in response time between LSF and non-filtered condition did not reveal any significant correlation, neither for animal ($\rho = .02, p = .86$) nor for furniture category ($\rho = -.07, p = .46$). At the item level, picture alteration due to the remove of HSF does not refer to

to a systematic increase in response time.

If we considered the advantage for animal categorization observed at both neurophysiological and behavioral level, the Spearman correlation did not reveal significant relation between the difference of RT and the difference of latency in the maximum decoding performance computed at the individual level ($\rho = -.50, p = .083$).

By contrast, when we considered the advantage for non-filtered condition of presentation at both neurophysiological and behavioral level, the Spearman correlation reveal a significant positive relation between the difference of RT and the difference of latency in the maximum decoding performance computed at the individual level ($\rho = .68, p < .05$). Such result suggest that later was the peak of decoding performance and longer was RT.

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate whether similar perceptual processes (described by the Coarse-to-fine model) were at stake during categorization of different object categories. Especially, we wanted to specify the neural dynamics of the contribution of LSF in the rapid object representation of living compared to non-living categories. In order to specify this temporal dynamic, we used an ERP experiment in which participants had to categorize between object displaying different spatial frequencies (Low Spatial Frequencies or non-filtered pictures).

Behavioral data revealed that the decrease in performance for LSF pictures was confined to pieces of furniture. These behavioral results were associated to a series of neurophysiological observations analyzed via an LDA classifier (Duda, Hart & Stork, 2001) and constituted the key finding of the present paper. First, we observed that LDA classifier failed to correctly perform the LSF/non-filtered classification for pieces of furniture only, corroborating the special status of non-living pictures for rapid categorization task compared to living items. In addition, even if the classifier manages to correctly classify between Animal and Furniture

pictures for both LSF and non-filtered condition, the decoding performance reached the significance earlier for non-filtered stimuli (130 ms) in comparison to LSF stimuli (160 ms). This delay suggests that in LSF condition, ERPs difference between Animal and Furniture appeared later than in non-filtered condition. Finally, correlation analysis performed between RT and classifier performance revealed that later appeared the difference between conditions and longer was RT.

At behavioral level, results are in line with previous findings (Boucart et al., 2016; Lenoble et al., 2013; Macé et al., 2005; Vannucci et al., 2001). First, we confirmed that humans perceive object differently as a function of category. We found that performance in discrimination was better (shorter RTs) for living objects in comparison to non-living objects. Such advantage for living objects has already been reported for different categories like faces (Collin, 2006; Flevaris, Robertson, & Bentin, 2008; Gold, Bennett, & Sekuler, 1999) or animals (Vannucci et al., 2001). Proverbio et al. (2007) provided evidence of differential response time and specific brain activation (on ERPs) during visual categorization of items belonging to animal and manufactured categories. In addition to the category effect, we also found that categorization performance decreased for LSF pictures (longer RTs and lower accuracy). Here again, this result is consistent with previous observations (Lenoble et al., 2013; Macé et al., 2005; Vannucci et al., 2001) and indicates that the lack of HSF in a picture alters that quality of the visual discrimination. Nevertheless, the magnitude of this alteration (named the spatial-frequency effect) was limited to a spatial filter at 3 cycles per degree on the pictures. Indeed, we observed that discrimination in our paradigm was still possible despite the absence of HSF information (like outline, contours for instance). Finally, we also replicated the spatial frequency effect (i.e. alteration of performance for LSF pictures) but it was observed only for the pieces of furniture category (Vannucci et al., 2001). The results showed a deficit of +13ms and -2.4% CR for LSF pieces of furniture while no similar impact was been observed for animals (+2ms and -0.02% of CR). The selective spatial-frequency effect observed for pieces

of furniture could be the consequence of the use of HSF by the human brain to discriminate objects in that specific category. These effects were obtained while several strict procedures were applied in order to match the categories of pictures used in terms of low levels features like contrast and luminance. Nevertheless, the selective spatial-frequency effect for pieces of furniture could be explained by the fact that categorization of these objects needed deeper perceptual process than living items on HSF in order to identify fine details. In contrast, the need for HSF was not required to categorize living object (like animals) for which perception of global shape seemed to be sufficient.

Taking into account our correlation analysis between RT and picture similarity measured by FSIM, there was no difference in response time between LSF and non-filtered pictures neither for animal nor for furniture category. In other words, FSIM analysis showed that the physical similarity between filtered and non-filtered pictures cannot give an advantage on response time for any particular semantic category. The FSIM analysis was based on graphical properties of the pictures and did not reflect the brain processing for specific category as living items for instance. However, studies with neurophysiological recordings demonstrated the specific category processing in brain for living items (Proverbio et al. 2007; Costanzo et al. 2013). Our entire behavioral and neurophysiological analyses support the hypothesis that our brain is able to detect the change lead by the filtering of the pictures (with the processing of coarse information) while differences in low level features are subtle.

Neurophysiological correlates of these effects were assessed by an original approach in classifier (Carlson et al., 2013; Grootswagers, Wardle, & Carlson, 2017; Petras, ten Oever, Jacobs, & Goffaux, 2019). The rationale behind the analyses rests on the following idea. If the supervised classifier has been able to correctly categorize ERP signals across stimulus categories, then the neurophysiological response (and so, the associate processes) differed in the specific time window.

First, classifier results revealed that neurophysiological responses to animal pictures category differed as function of HSF presence between 130 and 150 ms after stimulus presentation. Such results suggest that HSF information were processed as early as 130 ms during fast object categorization task. The 130-170ms time window effect could rely on visual picture processing. Temporality of the observed effect was compatible with P1 or N2 components that are typically considered as a marker of the sensory and perceptual processes (Martinovic, Gruber, & Müller, 2008; Schendan & Kutas, 2003, 2007). This finding indicates that, despite our caution to match picture categories on low-level visual features, LSF and non-filtered pictures were processed differentially as early as 130ms. This suggests that HSF were integrated to visual processing on this specific time-window (Petras et al., 2019) while LSF were likely processed earlier according to the Coarse-to-fine model (Bar, 2003). However, we observed that in comparison to animal pictures, the LDA classifier failed to correctly perform the LSF/Non-filtered classification for pieces of furniture suggesting that HSF presence did not induce different neurophysiological response for non-living object. These results were a priori counter-intuitive with the selective impact of HSF removing in categorization performance for non-living object, observed at the behavioral level (Vannucci et al., 2001). Some may argue that the pattern of result could evidence some low-level differences between pictures categories. For instance, LSF and non-filtered pictures could be more or less similar in a given category and induce different level of difficult in the categorization task. Nevertheless, even if we effectively observed an impact different of filtering procedure for each category, FSIM computation revealed that animal category is more similar between LSF and Non-filtered pictures in comparison to pieces of furniture. The failure to classify between LSF and non-filtered picture for pieces of furniture could not be explained by low level similarity features but probably by a lower ability in brain to discriminate the LSF filtering of a picture for manufactured objects compare to living items. The reasons why classification performance differs depending on the picture image remains unclear and will need to be

investigated in more detail in future experiments. Note also that these future experiments will also focus on understanding why the classification performance is so low (65%, although significant) and appears in a transient time window (130-150 ms).

Second, the classifier analysis also revealed that ERPs differed as a function of the picture category as early as 130ms, suggesting that neurophysiological responses differed between animals and pieces of furniture from this moment. Interestingly, similar classification performed on LSF pictures revealed similar pattern of result with a clear correct classification performance. However, the classification performance overtakes that chance level later (170 ms) and during a shorter time window (up to 570 ms in comparison to 700 ms for non-filtered picture). These results are in line with previous observation made on similar protocol using classifier on neurophysiological signal (Grootswagers et al., 2017; Isik et al., 2014). They evidenced that classification between animacy and non-animacy pictures starts before 100 ms in clear condition and was delayed when stimuli were degraded. However, we did not observe a similar dynamic in classification performance. Indeed, they found an early peak in classification at 100 ms in clear condition suggesting that low level visual information could allow to discriminate between stimuli category. In our implementation, classification performance start to significantly differs from chance level around 130 ms after stimuli presentation with a maximum of classification performance at 200 ms. Reasons of this discrepancy probably rely to stimuli composition, time exposure and the fact that our categorization task is not similar with previous experiments led in this literacy (living/non-living in separate bloc vs. animate/non-animate). Altogether, the delay observed to start to correctly classify living and non-living object in degraded condition (or LSF condition of presentation) revealed an early integration of HSF information (around 130 ms). This result is in line with previous results showing that fast object categorization can be accomplished on

global shape information (VanRullen & Thorpe, 2001) with an advantage for living objects that are categorized faster than non-living objects.

To conclude, the present study replicates previous studies and allows us to understand how living and non-living pictures are visually categorized. Results revealed that, in addition to an advantage to categorize living objects in comparison to non-living ones, we found a decrease in performance limited to LSF pictures of pieces of furniture. Such finding suggests a higher HSF dependence of the categorization process for non-living objects in comparison to living ones. This evidence is supported by neurophysiological correlates allowing us to specify the temporal dynamic of categorization. Performance in classification revealed that HSF information were processed as early as 130 ms. Moreover, despite difference observed on classification performance between LSF and non-filtered picture for living items, the behavioral performance was maintained, suggesting that categorization can be done independently and likely earlier than filtering process for this specific category.

5. Acknowledgments

This work was funded by the French National Research Agency (ANR-11-EQPX-0023), supported by European funds (FEDER SCV-IrDIVE).

6. References

Ashby, F. G., & Maddox, W. T. (1994). A response time theory of separability and integrality in speeded classification. *Journal of Mathematical Psychology*, *38*, 423–466.

Bar, M. (2003). A cortical mechanism for triggering top-down facilitation in visual object recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*(4), 600–609.

<https://doi.org/10.1162/089892903321662976>

Boucart, M., Lenoble, Q., Quettelart, J., Szaffarczyk, S., Desprez, P., & Thorpe, S. J. (2016).

- Finding faces, animals, and vehicles in far peripheral vision. *Journal of Vision*, *16*(2).
<https://doi.org/10.1167/16.2.10>
- Bracci, S., Daniels, N., & Op de Beeck, H. (2017). Task Context Overrides Object- and Category-Related Representational Content in the Human Parietal Cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *27*(1), 310–321. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw419>
- Bracci, S., & Op de Beeck, H. (2016). Dissociations and associations between shape and category representations in the two visual pathways. *Journal of Neuroscience*, *36*, 432–444.
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, *10*(4), 433–436.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9176952>
- Carlson, T., Tovar, D. A., Alink, A., & Kriegeskorte, N. (2013). Representational dynamics of object vision: The first 1000 ms. *Journal of Vision*, *13*(10).
<https://doi.org/10.1167/13.10.1>
- Collin, C. A. (2006). Spatial-frequency thresholds for object categorisation at basic and subordinate levels. *Perception*. <https://doi.org/10.1068/p5445>
- Costanzo, M. E., McArdle, J. J., Swett, B., Nechaev, V., Kemeny, S., Xu, J., & Braun, A. R. (2013). Spatial and temporal features of superordinate semantic processing studied with fMRI and EEG. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 293.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00293>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*(1), 9–21. Retrieved from
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027003003479>
- Delorme, A., Richard, G., & Fabre-Thorpe, M. (2000). Ultra-rapid categorisation of natural scenes does not rely on colour cues: A study in monkeys and humans. *Vision Research*, *40*(16), 2187–2200. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(00\)00083-3](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(00)00083-3)

- Delorme, A., Sejnowski, T., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *NeuroImage*, *34*(4), 1443–1449. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906011098>
- Duda, R. O., Hart, P. E., & Stork, D. G. (2001). Pattern classification. *New York: John Wiley, Section, 10*, 1.
- Flevaris, A. V., Robertson, L. C., & Bentin, S. (2008). Using spatial frequency scales for processing face features and face configuration: An ERP analysis. *Brain Research*, *1194*, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.11.071>
- Freud, E., Culham, J. C., Plaut, D. C., & Behrmann, M. (2017). The large-scale organization of shape processing in the ventral and dorsal pathways. *ELife*, *6*. <https://doi.org/10.7554/eLife.27576>
- Freud, E., Ganel, T., Shelef, I., Hammer, M. D., Avidan, G., & Behrmann, M. (2017). Three-Dimensional Representations of Objects in Dorsal Cortex are Dissociable from Those in Ventral Cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *27*(1), 422–434. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv229>
- Freud, E., Plaut, D. C., & Behrmann, M. (2016). ‘What’ Is Happening in the Dorsal Visual Pathway. *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.08.003>
- Gold, J., Bennett, P. J., & Sekuler, A. B. (1999). Identification of band-pass filtered letters and faces by human and ideal observers. *Vision Research*, *39*(21), 3537–3560. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(99\)00080-2](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(99)00080-2)
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)
- Grootswagers, T., Wardle, S. G., & Carlson, T. A. (2017). Decoding dynamic brain patterns from evoked responses: A tutorial on multivariate pattern analysis applied to time series neuroimaging data. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *29*(4), 677–697.

https://doi.org/10.1162/jocn_a_01068

- Grootswagers, T., Ritchie, J. B., Wardle, S. G., Heathcote, A., & Carlson, T. A. (2017). Asymmetric Compression of Representational Space for Object Animacy Categorization under Degraded Viewing Conditions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *29*(12), 1995–2010. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01177
- Grootswagers, T., Robinson, A.K., Shatek, S.M., Carlson, T.A. (2019). Untangling featural and conceptual object representations. *NeuroImage*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116083>.
- Kleiner, M., Brainard, D., & Pelli, D. (2007). What's new in Psychtoolbox-3? *Perception ECVF Abstract*, *36*. <https://doi.org/10.1068/v070821>
- Konen, C. S., & Kastner, S. (2008). Two hierarchically organized neural systems for object information in human visual cortex. *Nature Neuroscience*, *11*(2), 224–231. <https://doi.org/10.1038/nn2036>
- Kopp, B., Tabeling, S., Moschner, C., & Wessel, K. (2007). Temporal dynamics of selective attention and conflict resolution during cross-dimensional go-nogo decisions. *BMC Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-68>
- Lavro, D., Ben-Shachar, M. S., Saville, C. W. N., Klein, C., & Berger, A. (2018). Testing the bottleneck account for post-error slowing beyond the post-error response. *Biological Psychology*, *138*, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.08.010>
- Lenoble, Q., Bordaberry, P., Delord, S., Rougier, M. B., & Boucart, M. (2013). Influence of Visual Deficits on Object Categorization in Normal Aging. *Experimental Aging Research*, *39*(2), 145–161. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2013.761910>
- Lenoble, Q., Tran, T. H. C., Szaffarczyk, S., & Boucart, M. (2015). Categorization task over a touch screen in age-related macular degeneration. *Optometry and Vision Science*, *92*(10), 986–994. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000694>
- Levy, I., Hasson, U., Avidan, G., Hendler, T., & Malach, R. (2001). Center-periphery

- organization of human object areas. *Nature Neuroscience*, 4(5), 533–539.
<https://doi.org/10.1038/87490>
- Macé, M. J. M., Thorpe, S. J., & Fabre-Thorpe, M. (2005). Rapid categorization of achromatic natural scenes: How robust at very low contrasts? *European Journal of Neuroscience*, 21(7), 2007–2018. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04029.x>
- Martinovic, J., Gruber, T., & Müller, M. M. (2008). Coding of visual object features and feature conjunctions in the human brain. *PLoS ONE*, 3(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003781>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(2), 184–187. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90180-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90180-6)
- Petras, K., ten Oever, S. ten, Jacobs, C., & Goffaux, V. (2019). Coarse-to-fine information integration in human vision. *NeuroImage*, 186, 103–112.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.086>
- Pike, R. (1973). Response latency models for signal detection. *Psychological Review*, 80, 53–68.
- Price, C. J., & Humphreys, G. W. (1989). The Effects of Surface Detail on Object Categorization and Naming. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 41(4), 797–828. <https://doi.org/10.1080/14640748908402394>
- Proverbio, A. M., Del Zotto, M., Zani, A. (2007). The emergence of semantic categorization in early visual processing: ERP indices of animal vs. artifact recognition. *BMC Neurosci.* 2007;8:24. Published 2007 Apr 5. doi:10.1186/1471-2202-8-24
- Ritchie, J. B., & Carlson, T. A. (2016). Neural decoding and “inner” psychophysics: A distance-to-bound approach for linking mind, brain, and behavior. *Frontiers in*

Neuroscience, 10, 190.

- Schendan, H. E., & Kutas, M. (2003). Time course of processes and representations supporting visual object identification and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(1), 111–135. <https://doi.org/10.1162/089892903321107864>
- Schendan, H. E., & Kutas, M. (2007). Neurophysiological evidence for the time course of activation of global shape, part, and local contour representations during visual object categorization and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(5), 734–749. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.5.734>
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2008). Movement-related potentials in the Go/NoGo task: The P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 704–714. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.042>
- Theys, T., Romero, M. C., van Loon, J., & Janssen, P. (2015). Shape representations in the primate dorsal visual stream. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9(APR). <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00043>
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. *Analysis of Visual Behavior*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.1353746>
- Vannucci, M., & Viggiano, M. P. (2000). Category effects on the processing of plane-rotated objects. *Perception*, 29(3), 287–302. <https://doi.org/10.1068/p3003>
- Vannucci, M., Viggiano, M. P., & Argenti, F. (2001). Identification of spatially filtered stimuli as function of the semantic category. *Cognitive Brain Research*, 12(3), 475–478. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(01\)00086-6](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(01)00086-6)
- VanRullen, R., & Thorpe, S. J. (2001). The time course of visual processing: From early perception to decision-making. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(4), 454–461. <https://doi.org/10.1162/08989290152001880>
- Viggiano, M. P., Righi, S., & Galli, G. (2006). Category-specific visual recognition as affected by aging and expertise. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 42(3), 329–

338. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.08.003>

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no conflicts of interest.

Annexe B

Flow Chart, Expérience 2

EXPÉRIENCE 2 : Étude multimodale du système attentionnel chez les patients glaucomateux Illustration des étapes et des chiffres du recrutement clinique pour un groupe expérimental de 20 patients, réalisé par Louis Béal, interne en Ophtalmologie au sein de l'hôpital Huriez.

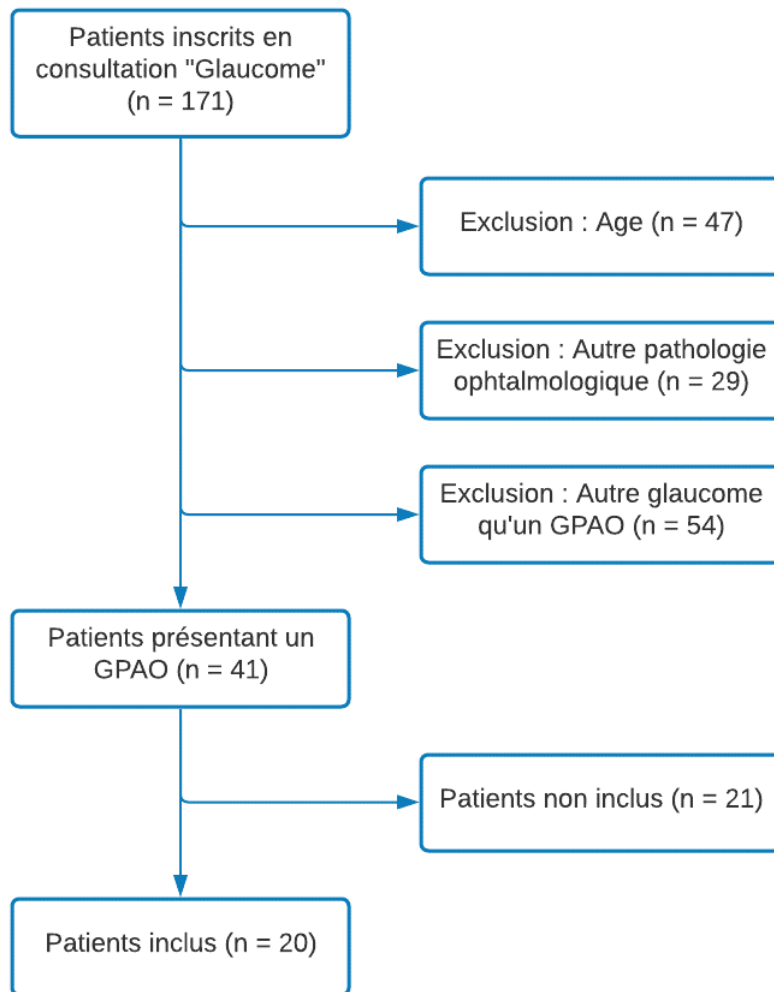


Figure B.1 – Flow Chart, recrutement d’une cohorte de patients GPAO. Âge requis entre 45 et 75 ans; Refus de l’expérience pour 21 patients sur 41 GPAO respectant les critères d’inclusions.

Annexe C

Glaucoma and Computer Use : do contrast and color enhancements improve visual comfort in patients ?

Garric C, Rouland J-F & Lenoble Q (2021) : Glaucoma and Computer Use : do contrast and color enhancements improve visual comfort in patients ? *Ophthalmol Glaucoma* 1–10.

Annexe D

I.T. Questionnaire

I.T. questionnaire - développé dans le cadre de cette thèse et de l'étude (GARRIC et al. 2021)

Questionnaire

Vision et Adaptation des Outils Numériques

Profil Participant.e

Sexe : M F

Latéralité : G D

Vue :

- Normale
- Vision normale corrigée (lunette, lentille, cataracte opérée, ...)
- Glaucome Monoculaire
- Glaucome Binoculaire
- Autre :

Traitement pour la vue :

- Aucun
- Autre : _____

Durée du traitement :

.....

I – Environnement Numérique

Les questions suivantes portent sur votre utilisation des outils numériques, et sur les difficultés rencontrées au quotidien :

Utilisez-vous un des appareils suivants :

- Un téléphone
- Une tablette
- Un ordinateur
- Aucun à cause de la vue
- Aucun pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt

Tableau d'utilisation [Ordinateur, Smartphone, Tablette] :

Questions	ORDINATEUR	SMARTPHONE	TABLETTE
1. A quelle fréquence estimez-vous utiliser votre ordinateur ?	Au moins 1 fois / jour (1)	1	1
	Au moins 1 fois / semaine (2)	2	2
	Au moins 1 fois / mois (3)	3	3
	Quasiment jamais (4)	4	4
	Arrêté de le faire à cause de votre vue (5)	5	5
2. Vous jugeriez votre niveau d'utilisateur comme :	Expert	1	1
	Habitué	2	2
	Normal	3	3
	Débutant	4	4
	N'utilise aucun des appareils cités	5	5
3. Quelle fonctionnalité utilisez-vous le plus ? (Ou utiliseriez-vous le plus si elle était adaptée à votre vue) :			
4. Rencontrez-vous des difficultés à utiliser votre (Device) à cause de votre vue ?	Pas du tout (1)	1	1
	Un peu (2)	2	2
	Moyennement (3)	3	3
	Enormément (4)	4	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue (5)	5	5
5. Avez-vous des difficultés à lire du texte sur votre écran d'	Pas du tout (1)	1	1
	Un peu (2)	2	2
	Moyennement (3)	3	3
	Enormément (4)	4	4
	Arrêté de le faire à cause de la vue (5)	5	5

6. Avez-vous du mal à repérer la touche sur l'écran sur laquelle cliquer ?	Jamais (1) Rarement (2) Quelques fois (3) Très souvent (4) Constamment (5)	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
7. Avez-vous du mal à sélectionner la touche	... avec la souris d'ordinateur ? Jamais (1) Seulement les petits boutons (2) Quelques fois (3) Très souvent (4) Constamment (5)	... avec votre doigt ? Jamais (1) Seulement les petites touches [ex, lettres] (2) Quelques fois (3) Très souvent (4) Constamment (5)	... avec votre doigt ? 1 2 3 4 5
8. Autre(s) difficulté(s) (différence d'utilisation avant/après le développement de la pathologie) ?			
9. Utilisez-vous des réglages pour améliorer votre utilisation des téléphones / tablettes / ordinateurs (luminosité, taille, etc) ? Quelles améliorations pourrait faciliter votre utilisation ?			

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION

REFERENCES :

- ² Questions inspirées/tirées du *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire / VFQ-25 / GENERAL HEALTH AND VISION*

Bibliographie

- ABE, Ricardo Y., Alberto DINIZ-FILHO, Vital P. COSTA, Carolina P.B. GRACITELLI, Saif BAIG et Felipe A MEDEIROS (2016). “The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma”. In : *Ophthalmology* 123.3, p. 552-557. ISSN : 01616420. DOI : [10.1016/j.ophtha.2015.10.046](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.046).
- AL-ATABANY, Walid I., Tzyy TONG et Patrick A. DEGENAAR (2010). “Improved content aware scene retargeting for retinitis pigmentosa patients”. In : *BioMedical Engineering OnLine* 9.1, p. 52. ISSN : 1475-925X. DOI : [10.1186/1475-925X-9-52](https://doi.org/10.1186/1475-925X-9-52).
- ANDERSON, Andrew J., Phillip A. BEDGGOOD, Yu Xiang GEORGE KONG, Keith R. MARTIN et Algis J. VINGRYS (2017). “Can Home Monitoring Allow Earlier Detection of Rapid Visual Field Progression in Glaucoma ?” In : *Ophthalmology* 124.12, p. 1735-1742. ISSN : 15494713. DOI : [10.1016/j.ophtha.2017.06.028](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.06.028).
- ASFAW, Daniel S., Pete R. JONES, Laura A. EDWARDS, Nicholas D. SMITH et David P. CRABB (2020). “Using eye movements to detect visual field loss : a pragmatic assessment using simulated scotoma”. In : *Scientific Reports* 10.1, p. 9782. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/s41598-020-66196-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-66196-2).
- ASFAW, Daniel S., Pete R. JONES, Vera M. MÖNTER, Nicholas D. SMITH et David P. CRABB (2018). “Does Glaucoma Alter Eye Movements When Viewing Images of Natural Scenes ? A Between-Eye Study”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 59.8, p. 3189. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.18-23779](https://doi.org/10.1167/iovs.18-23779).
- ASPINALL, Peter A., Zoe K. JOHNSON, Augusto AZUARA-BLANCO, Alicia MONTARZINO, Roger BRICE et Adrian VICKERS (2008). “Evaluation of Quality of Life and Priorities of Patients with Glaucoma”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 49.5, p. 1907. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.07-0559](https://doi.org/10.1167/iovs.07-0559).
- AZOULAY-SEBBAN, Line et al. (2020). “Correlations Between Subjective Evaluation of Quality of Life, Visual Field Loss, and Performance in Simulated Activities of Daily Living in Glaucoma Patients”. In : *Journal of Glaucoma* 29.10, p. 970-974. ISSN : 1057-0829. DOI : [10.1097/IJG.0000000000001597](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001597).
- BABILONI, Claudio et al. (2011). “Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimers Disease : Electroencephalographic evidence”. In : *Journal of*

- Alzheimer's Disease* 26.SUPPL. 3, p. 201-214. ISSN : 18758908. DOI : [10.3233/JAD-2011-0051](https://doi.org/10.3233/JAD-2011-0051).
- BACH, Michael (2006). "The Freiburg Visual Acuity Test-Variability unchanged by post-hoc re-analysis". In : *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 245.7, p. 965-971. ISSN : 0721832X. DOI : [10.1007/s00417-006-0474-4](https://doi.org/10.1007/s00417-006-0474-4).
- BACH, Michael et Charlotte M. POLOSCHKE (2013). "Electrophysiology and glaucoma : Current status and future challenges". In : *Cell and Tissue Research* 353.2, p. 287-296. ISSN : 0302766X. DOI : [10.1007/s00441-013-1598-6](https://doi.org/10.1007/s00441-013-1598-6).
- BALL, K., C. OWSLEY, M. E. SLOANE, D. L. ROENKER et J. R. BRUNI (1993). "Visual attention problems as a predictor of vehicle crashes in older drivers". In : *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 34.11, p. 3110-3123. ISSN : 01460404.
- BALLAE GANESHRAO, Shonraj et al. (2021). "Comparison of Saccadic Eye Movements among the High-tension Glaucoma, Primary Angle-closure Glaucoma, and Normal-tension Glaucoma". In : *Journal of Glaucoma* 30.3, e76-e82. ISSN : 1536481X. DOI : [10.1097/IJG.0000000000001757](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001757).
- BAYER, A. U., F. FERRARI et C. ERB (2002). "High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease". In : *European Neurology* 47.3, p. 165-168. ISSN : 00143022. DOI : [10.1159/000047976](https://doi.org/10.1159/000047976).
- BEACKER, Ron, Kate SELLEN, Sarah CROSSKEY, Veronique BOSCARD et Barbara BARBOSA NEVES (2014). "Technology to reduce social isolation and loneliness". In : *Proceedings of the 16th international ACM SIGACCESS conference on Computers & accessibility - ASSETS '14*. New York, New York, USA : ACM Press, p. 27-34. ISBN : 9781450327206. DOI : [10.1145/2661334.2661375](https://doi.org/10.1145/2661334.2661375).
- BÉCU, Marcia et al. (2020). "Age-related preference for geometric spatial cues during real-world navigation". In : *Nature Human Behaviour* 4.1, p. 88-99. ISSN : 23973374. DOI : [10.1038/s41562-019-0718-z](https://doi.org/10.1038/s41562-019-0718-z).
- BENJAMINI, Yoav et Yosef HOCHBERG (1995). "Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing". In : *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Methodological)* 57.1, p. 289-300. ISSN : 00359246. DOI : [10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x](https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x). arXiv : [95/57289](https://arxiv.org/abs/95/57289) [0035-9246].
- BENTLEY, Sharon A., Raymond P. LEBLANC, Marcelo T. NICOLELA et Balwantray C. CHAUHAN (2012). "Validity, reliability, and repeatability of the useful field of view test in persons with normal vision and patients with glaucoma". In : *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 53.11, p. 6763-6769. ISSN : 01460404. DOI : [10.1167/iovs.12-9718](https://doi.org/10.1167/iovs.12-9718).
- BIEDERMAN, Irving, Robert J. MEZZANOTTE et Jan C. RABINOWITZ (1982). "Scene perception : Detecting and judging objects undergoing relational violations". In : *Cognitive Psychology* 14.2, p. 143-177. ISSN : 00100285. DOI : [10.1016/0010-0285\(82\)90007-X](https://doi.org/10.1016/0010-0285(82)90007-X).
- BIERINGS, R.A.J.M., T. OVERKEMPE, C.M. van BERKEL, M. KUIPER et N.M. JANSONIUS (2019). "Spatial contrast sensitivity from star- to sunlight in healthy subjects and pa-

- tients with glaucoma”. In : *Vision Research* 158.March 2018, p. 31-39. ISSN : 00426989. DOI : [10.1016/j.visres.2019.01.011](https://doi.org/10.1016/j.visres.2019.01.011).
- BIOTTI, D et A VIGHETTO (2014). “Troubles de l’oculomotricité au cours des principales maladies neurodégénératives”. In : *La Lettre du neurologue* 18.2, p. 46-52. ISSN : 1276-9339.
- BLANKS, Janet C., Yasuhiro TORIGOE, David R. HINTON et Robert H.I. BLANKS (1996). “Retinal pathology in Alzheimer’s disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina”. In : *Neurobiology of Aging* 17.3, p. 377-384. ISSN : 01974580. DOI : [10.1016/0197-4580\(96\)00010-3](https://doi.org/10.1016/0197-4580(96)00010-3).
- BOLA, Michał, Carolin GALL et Bernhard A. SABEL (2015a). “Disturbed temporal dynamics of brain synchronization in vision loss”. In : *Cortex* 67, p. 134-146. ISSN : 00109452. DOI : [10.1016/j.cortex.2015.03.020](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.03.020).
- (2015b). “Disturbed temporal dynamics of brain synchronization in vision loss”. In : *Cortex* 67, p. 134-146. ISSN : 00109452. DOI : [10.1016/j.cortex.2015.03.020](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.03.020).
- BONNEL, Sébastien, Saddek MOHAND-SAID et José-Alain SAHEL (2003). “The aging of the retina”. In : *Experimental Gerontology* 38.8, p. 825-831. ISSN : 05315565. DOI : [10.1016/S0531-5565\(03\)00093-7](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00093-7).
- BOUCART, Muriel, Valentin BACHET, Xavier CORVELEYN, Pascal BACCHETTI et Jean François ROULAND (2020). “A Saccadic Choice Task for Target Face Detection at Large Visual Eccentricities in Patients with Glaucoma”. In : *Optometry and Vision Science* 97.10, p. 871-878. ISSN : 1538-9235. DOI : [10.1097/OPX.0000000000001586](https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001586).
- BOUCART, Muriel, Christine MORONI, Sebastien SZAFFARCZYK et Thi Ha Chau TRAN (2013). “Implicit processing of scene context in macular degeneration”. In : *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 54.3, p. 1950-1957. ISSN : 01460404. DOI : [10.1167/iovs.12-9680](https://doi.org/10.1167/iovs.12-9680).
- BOUMA, H. (1970). “Interaction Effects in Parafoveal Letter Recognition”. In : *Nature* 226.5241, p. 177-178. ISSN : 0028-0836. DOI : [10.1038/226177a0](https://doi.org/10.1038/226177a0).
- BRAINARD, D H (1997). “The Psychophysics Toolbox.” In : *Spatial vision* 10.4, p. 433-6. ISSN : 0169-1015.
- BRICOLO, Emanuela, Carola SALVI, Marialuisa MARTELLI, Lisa S. ARDUINO et Roberta DAINI (2015). “The effects of crowding on eye movement patterns in reading”. In : *Acta Psychologica* 160, p. 23-34. ISSN : 00016918. DOI : [10.1016/j.actpsy.2015.06.003](https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2015.06.003).
- BROWN, Melissa M., Gary C. BROWN, Sanjay SHARMA, Jennifer LANDY et Jeff BAKAL (2002). “Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration”. In : *Archives of Ophthalmology* 120.4, p. 481-484. ISSN : 00039950. DOI : [10.1001/archophth.120.4.481](https://doi.org/10.1001/archophth.120.4.481).
- BULLIER, Jean (2001). “Integrated model of visual processing”. In : *Brain Research Reviews* 36.2-3, p. 96-107. ISSN : 01650173. DOI : [10.1016/S0165-0173\(01\)00085-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00085-6).
- BURTON, Robyn, Nicholas D. SMITH et David P. CRABB (2014). “Eye movements and reading in glaucoma : observations on patients with advanced visual field loss”. In :

- Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 252.10, p. 1621-1630. ISSN : 0721-832X. DOI : [10.1007/s00417-014-2752-x](https://doi.org/10.1007/s00417-014-2752-x).
- BUSSE, Anja, Astrid SONNTAG, Jeannette BISCHKOPF, Herbert MATSCHINGER et Matthias C ANGERMEYER (2002). "Adaptation of dementia screening for vision-impaired older persons". In : *Journal of Clinical Epidemiology* 55.9, p. 909-915. ISSN : 08954356. DOI : [10.1016/s0895-4356\(02\)00449-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00449-3).
- CARLSON, Thomas, David A. TOVAR, Arjen ALINK et Nikolaus KRIEGESKORTE (2013). "Representational dynamics of object vision : The first 1000 ms". In : *Journal of Vision* 13.10, p. 1-19. ISSN : 15347362. DOI : [10.1167/13.10.1](https://doi.org/10.1167/13.10.1).
- CHE HAMZAH, Jemaima, Jennifer M. BURR, Craig R. RAMSAY, Augusto AZUARA-BLANCO et Maria PRIOR (2011). "Choosing appropriate patient-reported outcomes instrument for glaucoma research : A systematic review of vision instruments". In : *Quality of Life Research* 20.7, p. 1141-1158. ISSN : 09629343. DOI : [10.1007/s11136-010-9831-1](https://doi.org/10.1007/s11136-010-9831-1).
- CHEN, Wei W. et al. (2013). "Structural Brain Abnormalities in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma : A Study with 3T MR Imaging". In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 54.1, p. 545. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.12-9893](https://doi.org/10.1167/iovs.12-9893).
- CHIANG, Michael F., Roy G. COLE, Suhit GUPTA, Gail E. KAISER et Justin B. STARREN (2005). "Computer and World Wide Web accessibility by visually disabled patients : Problems and solutions". In : *Survey of Ophthalmology* 50.4, p. 394-405. ISSN : 00396257. DOI : [10.1016/j.survophthal.2005.04.004](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.04.004). arXiv : [arXiv:1011.1669v3](https://arxiv.org/abs/1011.1669v3).
- CRABB, David P., Nicholas D. SMITH, Fiona C. GLEN, Robyn BURTON et David F. GARWAY-HEATH (2013). "How does glaucoma look ? : Patient perception of visual field loss". In : *Ophthalmology* 120.6, p. 1120-1126. ISSN : 01616420. DOI : [10.1016/j.ophtha.2012.11.043](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.11.043).
- CRABB, David P., Nicholas D. SMITH et Haogang ZHU (2014). "What's on TV ? Detecting age-related neurodegenerative eye disease using eye movement scanpaths." In : *Frontiers in aging neuroscience* 6, p. 312. ISSN : 1663-4365. DOI : [10.3389/fnagi.2014.00312](https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00312).
- CRABB, David P. et al. (2010). "Exploring Eye Movements in Patients with Glaucoma When Viewing a Driving Scene". In : *PLoS ONE* 5.3. Sous la dir. de Sheng HE, e9710. ISSN : 1932-6203. DOI : [10.1371/journal.pone.0009710](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009710).
- CRADDOCK, Matt, Jasna MARTINOVIC et Matthias M. MÜLLER (2013). "Task and Spatial Frequency Modulations of Object Processing : An EEG Study". In : *PLoS ONE* 8.7, p. 1-12. ISSN : 19326203. DOI : [10.1371/journal.pone.0070293](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070293).
- DAGA, Fábio B. et al. (2017). "Wayfinding and Glaucoma : A Virtual Reality Experiment". In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 58.9, p. 3343. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.17-21849](https://doi.org/10.1167/iovs.17-21849).
- DAS, Koel, Barry GIESBRECHT et Miguel P. ECKSTEIN (2010). "Predicting variations of perceptual performance across individuals from neural activity using pattern classifiers". In : *NeuroImage* 51.4, p. 1425-1437. ISSN : 10538119. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2010.03.030](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.030).

- DAVENPORT, Jodi L. (2007). "Consistency effects between objects in scenes". In : *Memory and Cognition* 35.3, p. 393-401. ISSN : 0090502X. DOI : [10.3758/BF03193280](https://doi.org/10.3758/BF03193280).
- DE GRAEF, Peter, Dominie CHRISTIAENS et Géry D'YDEWALLE (1990). "Perceptual effects of scene context on object identification". In : *Psychological Research* 52.4, p. 317-329. ISSN : 03400727. DOI : [10.1007/BF00868064](https://doi.org/10.1007/BF00868064).
- DELORME, Arnaud, Makoto MIYAKOSHI, Tzzy-Ping JUNG et Scott MAKEIG (2015). "Grand average ERP-image plotting and statistics : A method for comparing variability in event-related single-trial EEG activities across subjects and conditions". In : *Journal of Neuroscience Methods* 250, p. 3-6. ISSN : 01650270. DOI : [10.1016/j.jneumeth.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.10.003).
- DELORME, Arnaud, Terrence SEJNOWSKI et Scott MAKEIG (2007). "Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis". In : *NeuroImage* 34.4, p. 1443-1449. ISSN : 10538119. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2006.11.004](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.004).
- DEYOE, E.A. et D.C. VAN ESSEN (1988). "Concurrent processing streams in monkey visual cortex". In : *Trends in Neurosciences* 11.5, p. 219-226. ISSN : 01662236. DOI : [10.1016/0166-2236\(88\)90130-0](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90130-0).
- DI RUSSO, Francesco, Antígona MARTÍNEZ, Martin I. SERENO, Sabrina PITZALIS et Steven A. HILLYARD (2002). "Cortical sources of the early components of the visual evoked potential". In : *Human Brain Mapping* 15.2, p. 95-111. ISSN : 10659471. DOI : [10.1002/hbm.10010](https://doi.org/10.1002/hbm.10010).
- DINIZ-FILHO, Alberto, Lisa DELANO-WOOD, Fábio B. DAGA, Sebastião CRONEMBERGER et Felipe A. MEDEIROS (2017). "Association Between Neurocognitive Decline and Visual Field Variability in Glaucoma". In : *JAMA Ophthalmology* 135.7, p. 734. ISSN : 2168-6165. DOI : [10.1001/jamaophthalmol.2017.1279](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1279).
- DINIZ-FILHO, Alberto et al. (2015). "Evaluation of Postural Control in Patients with Glaucoma Using a Virtual Reality Environment". In : *Ophthalmology* 122.6, p. 1131-1138. ISSN : 01616420. DOI : [10.1016/j.opththa.2015.02.010](https://doi.org/10.1016/j.opththa.2015.02.010).
- DIVE, Stéphanie, Jean F. ROULAND, Quentin LENOBLE, Sebastien SZAFFARCZYK, Allison M. MCKENDRICK et Muriel BOUCART (2016). "Impact of peripheral field loss on the execution of natural actions : A study with glaucomatous patients and normally sighted people". In : *Journal of Glaucoma* 25.10, e889-e896. ISSN : 1536481X. DOI : [10.1097/IJG.0000000000000402](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000402).
- DUDA, Richard O., Peter E. HART et David G. STORK (1974). *Pattern Classification and Scene Analysis*. Sous la dir. de NEW YORK : WILEY. T. 3. DOI : [10.2307/2344977](https://doi.org/10.2307/2344977).
- DUNCAN, Robert O., Pamela A. SAMPLE, Robert N. WEINREB, Christopher BOWD et Linda M. ZANGWILL (2007). "Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma : Comparing fMRI measurements of cortical function with visual field loss". In : *Progress in Retinal and Eye Research* 26.1, p. 38-56. ISSN : 13509462. DOI : [10.1016/j.preteyeres.2006.10.001](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.10.001).

- EDWARDS, Jerri D. et al. (2006). "The useful field of view test : Normative data for older adults". In : *Archives of Clinical Neuropsychology* 21.4, p. 275-286. ISSN : 08876177. DOI : [10.1016/j.acn.2006.03.001](https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.03.001).
- EKICI, Feyzahan et al. (2015). "Relationships between measures of the ability to perform vision-related activities, vision-related quality of life, and clinical findings in patients with glaucoma". In : *JAMA Ophthalmology* 133.12, p. 1377-1385. ISSN : 21686165. DOI : [10.1001/jamaophthalmol.2015.3426](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3426).
- ESHRAHGI, Hamoon et al. (2019). "Measuring Contrast Sensitivity in Specific Areas of Vision - A Meaningful Way to Assess Quality of Life and Ability to Perform Daily Activities in Glaucoma". In : *Ophthalmic Epidemiology* 26.5, p. 301-310. ISSN : 0928-6586. DOI : [10.1080/09286586.2019.1616773](https://doi.org/10.1080/09286586.2019.1616773).
- FOLSTEIN, Marshal F., Susan E. FOLSTEIN et Paul R. MCHUGH (1975). "Mini-mental state' - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". In : *Journal of Psychiatric Research* 12.3, p. 189-198. ISSN : 00223956. DOI : [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6). arXiv : [arXiv:1011.1669v3](https://arxiv.org/abs/1011.1669v3).
- FREEMAN, Ellen E., Beatriz MUÑOZ, Sheila K. WEST, Henry D. JAMPEL et David S. FRIEDMAN (2008). "Glaucoma and Quality of Life". In : *Ophthalmology* 115.2, p. 233-238. ISSN : 01616420. DOI : [10.1016/j.ophtha.2007.04.050](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.04.050).
- FREZZOTTI, Paolo et al. (2014). "Structural and Functional Brain Changes beyond Visual System in Patients with Advanced Glaucoma". In : *PLoS ONE* 9.8. Sous la dir. de Pablo VILLOSLADA, e105931. ISSN : 1932-6203. DOI : [10.1371/journal.pone.0105931](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105931).
- GANGEDDULA, Viswa, Maud RANCHET, Abiodun E. AKINWUNTAN, Kathryn BOLLINGER et Hannes DEVOS (2017). "Effect of cognitive demand on functional visual field performance in senior drivers with glaucoma". In : *Frontiers in Aging Neuroscience* 9.AUG, p. 1-9. ISSN : 16634365. DOI : [10.3389/fnagi.2017.00286](https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00286).
- GANIS, Giorgio et Marta KUTAS (2003). "An electrophysiological study of scene effects on object identification". In : *Cognitive Brain Research* 16.2, p. 123-144. ISSN : 09266410. DOI : [10.1016/S0926-6410\(02\)00244-6](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(02)00244-6).
- GAO, H. et J. G. HOLLYFIELD (1992). "Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells." In : *Investigative ophthalmology & visual science* 33.1, p. 1-17. ISSN : 0146-0404.
- GARRIC, Clementine, Jean-François ROULAND et Quentin LENOBLE (2021). "Glaucoma and Computer Use : do contrast and color enhancements improve visual comfort in patients?" In : *Ophthalmology Glaucoma*, p. 1-10. ISSN : 25894196. DOI : [10.1016/j.ogla.2021.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ogla.2021.01.006).
- GITTINGS, Neil S. et James L. FOZARD (1986). "Age related changes in visual acuity". In : *Experimental Gerontology* 21.4-5, p. 423-433. ISSN : 05315565. DOI : [10.1016/0531-5565\(86\)90047-1](https://doi.org/10.1016/0531-5565(86)90047-1).
- GLASS, Jennifer M. (2007). "Visual function and cognitive aging : Differential role of contrast sensitivity in verbal versus spatial tasks." In : *Psychology and Aging* 22.2, p. 233-238. ISSN : 1939-1498. DOI : [10.1037/0882-7974.22.2.233](https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.2.233).

- GLEN, Fiona C., David P. CRABB, Nicholas D. SMITH, Robyn BURTON et David F. GARWAY-HEATH (2012). “Do Patients with Glaucoma Have Difficulty Recognizing Faces?” In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53.7, p. 3629. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.11-8538](https://doi.org/10.1167/iovs.11-8538).
- GLEN, Fiona C., Nicholas D. SMITH et David P. CRABB (2013). “Saccadic eye movements and face recognition performance in patients with central glaucomatous visual field defects.” In : *Vision research* 82, p. 42-51. ISSN : 1878-5646. DOI : [10.1016/j.visres.2013.02.010](https://doi.org/10.1016/j.visres.2013.02.010).
- GOH, Joshua O.S., Chun Siong SOON, Denise PARK, Angela GUTCHESS, Andy HEBRANK et Michael W.L. CHEE (2004). “Cortical areas involved in object, background, and object-background processing revealed with functional magnetic resonance adaptation”. In : *Journal of Neuroscience* 24.45, p. 10223-10228. ISSN : 02706474. DOI : [10.1523/JNEUROSCI.3373-04.2004](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3373-04.2004).
- GOH, Rachel L.Z., Yu Xiang George KONG, Colm MCALINDEN, John LIU, Jonathan G. CROWSTON et Simon E. SKALICKY (2018). “Objective assessment of activity limitation in glaucoma with smartphone virtual reality goggles : A pilot study”. In : *Translational Vision Science and Technology* 7.1. ISSN : 21642591. DOI : [10.1167/tvst.7.1.10](https://doi.org/10.1167/tvst.7.1.10).
- GOLD, Joshua I. et Michael N. SHADLEN (2007). “The neural basis of decision making”. In : *Annual Review of Neuroscience* 30, p. 535-574. ISSN : 0147006X. DOI : [10.1146/annurev.neuro.29.051605.113038](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.113038).
- GOPINATH, Bamini, Gerald LIEW, George BURLUTSKY, Catherine M. MCMAHON et Paul MITCHELL (2021). “Association between vision and hearing impairment and successful aging over five years”. In : *Maturitas* 143.November 2020, p. 203-208. ISSN : 18734111. DOI : [10.1016/j.maturitas.2020.10.015](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.015).
- GRACITELLI, Carolina P.B. et al. (2015). “Predicting risk of motor vehicle collisions in patients with glaucoma : A longitudinal study”. In : *PLoS ONE* 10.10, p. 1-14. ISSN : 19326203. DOI : [10.1371/journal.pone.0138288](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138288).
- GRAHAM, Stuart L. et Alexander KLITORNER (1998). “Electrophysiology : A review of signal origins and applications to investigating glaucoma”. In : *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* 26.1, p. 71-85. ISSN : 0814-9763. DOI : [10.1046/j.1440-1606.1998.00082.x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1606.1998.00082.x).
- GREENE, Henry A. et David J. MADEN (1987). “Adult Age Differences in Visual Acuity, Stereopsis, and Contrast Sensitivity”. In : *Optometry and Vision Science* 64.10, p. 749-753. ISSN : 1040-5488. DOI : [10.1097/00006324-198710000-00006](https://doi.org/10.1097/00006324-198710000-00006).
- GROOTSWAGERS, Tijn, J. Brendan RITCHIE, Susan G. WARDLE, Andrew HEATHCOTE et Thomas A. CARLSON (2017). “Asymmetric Compression of Representational Space for Object Animacy Categorization under Degraded Viewing Conditions”. In : *Journal of Cognitive Neuroscience* 29.12, p. 1995-2010. ISSN : 0898-929X. DOI : [10.1162/jocn_a_01177](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01177).
- GROTH, Karen E et Philip A ALLEN (2000). “Visual Attention and Aging”. In : *Frontiers in Bioscience* 5 3, p. D284-D297.

- GUPTA, N., L-C ANG, L NOËL DE TILLY, L BIDAISEE et Y H YÜCEL (2006). “Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex.” In : *The British journal of ophthalmology* 90.6, p. 674-8. ISSN : 0007-1161. DOI : [10.1136/bjo.2005.086769](https://doi.org/10.1136/bjo.2005.086769).
- HANEKAMP, Sandra et al. (2021). “White matter alterations in glaucoma and monocular blindness differ outside the visual system”. In : *Scientific Reports* 11.1, p. 1-16. ISSN : 20452322. DOI : [10.1038/s41598-021-85602-x](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85602-x).
- HARRABI, H. et al. (2015). “Age-Related Eye Disease and Cognitive Function”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56.2, p. 1217-1221. ISSN : 0146-0404. DOI : [10.1167/iovs.14-15370](https://doi.org/10.1167/iovs.14-15370).
- HAUFE, Stefan et al. (2014). “On the interpretation of weight vectors of linear models in multivariate neuroimaging”. In : *NeuroImage* 87, p. 96-110. ISSN : 10959572. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2013.10.067](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.067).
- HAYHOE, Mary et Dana BALLARD (2005). “Eye movements in natural behavior”. In : *Trends in Cognitive Sciences* 9.4, p. 188-194. ISSN : 13646613. DOI : [10.1016/j.tics.2005.02.009](https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.02.009).
- HOMMET, Caroline et al. (2010). “Central auditory processing in aging : The dichotic listening paradigm”. In : *Journal of Nutrition, Health and Aging* 14.9, p. 751-756. ISSN : 17604788. DOI : [10.1007/s12603-010-0097-7](https://doi.org/10.1007/s12603-010-0097-7).
- HONJO, Megumi, Jiro NUMAGA, Tadashi HARA et Ryo ASAOKA (2017). “The association between structure-function relationships and cognitive impairment in elderly glaucoma patients”. In : *Scientific Reports* 7.1, p. 1-9. ISSN : 20452322. DOI : [10.1038/s41598-017-07714-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-07714-7).
- HUGDAHL, Kenneth, René WESTERHAUSEN, Kimmo ALHO, Svyatoslav MEDVEDEV, Matti LAINE et Heikki HÄMÄLÄINEN (2009). “Attention and cognitive control : Unfolding the dichotic listening story : Cognition and Neurosciences”. In : *Scandinavian Journal of Psychology* 50.1, p. 11-22. ISSN : 00365564. DOI : [10.1111/j.1467-9450.2008.00676.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2008.00676.x).
- HUMES, Larry E., Thomas A. BUSEY, James CRAIG et Diane KEWLEY-PORT (2013). “Are age-related changes in cognitive function driven by age-related changes in sensory processing ?” In : *Attention, Perception, & Psychophysics* 75.3, p. 508-524. ISSN : 1943-3921. DOI : [10.3758/s13414-012-0406-9](https://doi.org/10.3758/s13414-012-0406-9).
- ICHHPUJANI, Parul, Sahil THAKUR et George L. SPAETH (2020). “Contrast Sensitivity and Glaucoma”. In : *Journal of Glaucoma* 29.1, p. 71-75. ISSN : 1057-0829. DOI : [10.1097/IJG.0000000000001379](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001379).
- JAMOVI (2020). *The jamovi project*. DOI : <https://www.jamovi.org>.
- JÄNCKE, L. et N. J. SHAH (2002). “Does dichotic listening probe temporal lobe functions ?” In : *Neurology* 58.5, p. 736-743. ISSN : 00283878. DOI : [10.1212/WNL.58.5.736](https://doi.org/10.1212/WNL.58.5.736).
- JONES, Pete R, Dan LINDFIELD et David P CRABB (2020a). “Using an open-source tablet perimeter (Eyecatcher) as a rapid triage measure for glaucoma clinic waiting areas”. In : *British Journal of Ophthalmology*, *bjophthalmol-2020-316018*. ISSN : 0007-1161. DOI : [10.1136/bjophthalmol-2020-316018](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316018).

- JONES, Pete R, Nicholas D. SMITH, Wei BI et David P. CRABB (2019). "Portable Perimetry Using Eye-Tracking on a Tablet Computer - A Feasibility Assessment". In : 8.1.
- JONES, Pete R et al. (2020b). "Glaucoma home-monitoring using a tablet-based visual field test (Eyecatcher) : An assessment of accuracy and adherence over six months". In : May. DOI : [10.1101/2020.05.28.20115725](https://doi.org/10.1101/2020.05.28.20115725).
- KANWISHER, Nancy, Josh McDERMOTT et Marvin M. CHUN (1997). "The Fusiform Face Area : A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception". In : *The Journal of Neuroscience* 17.11, p. 4302-4311. ISSN : 0270-6474. DOI : [10.1523/JNEUROSCI.17-11-04302.1997](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-11-04302.1997).
- KAPLAN, Ehud (2004). "The M, P and K pathways in the primate visual system". In : *The New Visual Neuroscience*. January 2003, p. 481-494.
- KASNECI, Enkelejda, Alex A. BLACK et Joanne M. WOOD (2017). "Eye-Tracking as a Tool to Evaluate Functional Ability in Everyday Tasks in Glaucoma". In : *Journal of Ophthalmology* 2017, p. 1-10. ISSN : 2090-004X. DOI : [10.1155/2017/6425913](https://doi.org/10.1155/2017/6425913).
- KASNECI, Enkelejda et al. (2014). "Driving with binocular visual field loss ? A study on a supervised on-road parcours with simultaneous eye and head tracking". In : *PLoS ONE* 9.2. ISSN : 19326203. DOI : [10.1371/journal.pone.0087470](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087470).
- KERBER, Kevin A., Gail P. ISHIYAMA et Robert W. BALOH (2006). "A longitudinal study of oculomotor function in normal older people". In : *Neurobiology of Aging* 27.9, p. 1346-1353. ISSN : 01974580. DOI : [10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.009](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.009).
- KIMURA, Doreen (1961). "Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli." In : *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie* 15.3, p. 166-171. ISSN : 0008-4255. DOI : [10.1037/h0083219](https://doi.org/10.1037/h0083219).
- KOTHARI, Ruchi, Pradeep BOKARIYA, Ramji SINGH, Smita SINGH et Purvasha NARANG (2014). "Correlation of pattern reversal visual evoked potential parameters with the pattern standard deviation in primary open angle glaucoma". In : *International Journal of Ophthalmology* 7.2, p. 326-329. ISSN : 22274898. DOI : [10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.24](https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.24).
- KÜBLER, Thomas C. et al. (2015). "Driving with glaucoma : Task performance and gaze movements". In : *Optometry and Vision Science* 92.11, p. 1037-1046. ISSN : 15389235. DOI : [10.1097/OPX.0000000000000702](https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000702).
- KWON, Mi Young, Rong LIU, Bhavika N. PATEL et Christopher GIRKIN (2017). "Slow reading in glaucoma : Is it due to the shrinking visual span in central vision?" In : *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 58.13, p. 5810-5818. ISSN : 15525783. DOI : [A](https://doi.org/10.1167/16.13.5810).
- KWON, Miyoung, Chaithanya RAMACHANDRA, Premnandhini SATGUNAM, Bartlett W. MEL, Eli PELI et Bosco S. TJAN (2012). "Contour Enhancement Benefits Older Adults with Simulated Central Field Loss". In : *Optometry and Vision Science* 89.9, p. 1374-1384. ISSN : 1040-5488. DOI : [10.1097/OPX.0b013e3182678e52](https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182678e52).

- LAMIREL, Cédric, Dan MILEA, Isabelle COCHEREAU, Minh-Hanh DUONG et Jean LORENCEAU (2014). “Impaired Saccadic Eye Movement in Primary Open-angle Glaucoma”. In : *Journal of Glaucoma* 23.1, p. 23-32. ISSN : 1057-0829. DOI : [10.1097/IJG.0b013e31825c10dc](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31825c10dc).
- LAWLOR, Mitchell, Helen DANESH-MEYER, Leonard A. LEVIN, Indran DAVAGNANAM, Enrico DE VITA et Gordon T. PLANT (2018). *Glaucoma and the brain : Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection*. DOI : [10.1016/j.survophthal.2017.09.010](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.09.010).
- LEE, Samantha Sze-Yee, Joanne M. WOOD et Alexander A. BLACK (2020a). “Impact of glaucoma on executive function and visual search”. In : *Ophthalmic and Physiological Optics*, p. 1-10. ISSN : 02755408. DOI : [10.1111/opo.12679](https://doi.org/10.1111/opo.12679).
- LEE, Seung Hyen, Ji Won HAN, Eun Ji LEE, Tae Woo KIM, Hyunjoong KIM et Ki Woong KIM (2020b). “Cognitive impairment and lamina cribrosa thickness in primary open-angle glaucoma”. In : *Translational Vision Science and Technology* 9.7, p. 1-13. ISSN : 21642591. DOI : [10.1167/tvst.9.7.17](https://doi.org/10.1167/tvst.9.7.17).
- LEK, Jia Jia, Algis J. VINGRYS et Allison M. MCKENDRICK (2014). “Rapid Contrast Adaptation in Glaucoma and in Aging”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 55.5, p. 3171. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.13-13229](https://doi.org/10.1167/iovs.13-13229).
- LENOBLE, Quentin, Pierre BORDABERRY, Marie-Bénédicte ROUGIER, Muriel BOUCART et Sandrine DELORD (2013). “Influence of Visual Deficits on Object Categorization in Normal Aging”. In : *Experimental Aging Research* 39.2, p. 145-161. ISSN : 0361-073X.
- LENOBLE, Quentin, Jia Jia LEK et Allison M MCKENDRICK (2016). “Visual object categorisation in people with glaucoma”. In : *British Journal of Ophthalmology* 100.11, p. 1585-1590. ISSN : 0007-1161. DOI : [10.1136/bjophthalmol-2015-308289](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-308289).
- LENOBLE, Quentin et Jean-François ROULAND (2019). “Context Association in Glaucoma Patients Using a Touch Screen”. In : *Journal of Glaucoma* 28.8, p. 737-743. ISSN : 1057-0829. DOI : [10.1097/IJG.0000000000001297](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001297).
- LENOBLE, Quentin, Thi Ha Chau TRAN, Sébastien SZAFFARCZYK et Muriel BOUCART (2015). “Categorization Task over a Touch Screen in Age-Related Macular Degeneration”. In : *Optometry and Vision Science* 92.10, p. 986-994. ISSN : 1040-5488. DOI : [10.1097/OPX.0000000000000694](https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000694).
- LESTER, Adam W., Scott D. MOFFAT, Jan M. WIENER, Carol A. BARNES et Thomas WOLBERS (2017). “The Aging Navigational System”. In : *Neuron* 95.5, p. 1019-1035. ISSN : 10974199. DOI : [10.1016/j.neuron.2017.06.037](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.037).
- LEVI, Dennis M. (2008). “Crowding-An essential bottleneck for object recognition : A mini-review”. In : *Vision Research* 48.5, p. 635-654. ISSN : 00426989. DOI : [10.1016/j.visres.2007.12.009](https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.12.009).
- LI, Fei et al. (2020). “Development and clinical deployment of a smartphone-based visual field deep learning system for glaucoma detection”. In : *npj Digital Medicine* 3.1, p. 123. ISSN : 2398-6352. DOI : [10.1038/s41746-020-00329-9](https://doi.org/10.1038/s41746-020-00329-9).

- LI, Ting et al. (2014). “Altered amplitude of low-frequency fluctuation in primary open-angle glaucoma : A resting-state fMRI study”. In : *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 56.1, p. 322-329. ISSN : 15525783. DOI : [10.1167/iovs.14-14974](https://doi.org/10.1167/iovs.14-14974).
- LIN, Stephanie et al. (2018). “Predicting visual disability in glaucoma with combinations of vision measures”. In : *Translational Vision Science and Technology* 7.2. ISSN : 21642591. DOI : [10.1167/tvst.7.2.22](https://doi.org/10.1167/tvst.7.2.22).
- LIU, Rong, Bhavika N. PATEL et Mi Young KWON (2017). “Age-related changes in crowding and reading speed”. In : *Scientific Reports* 7.1, p. 1-10. ISSN : 20452322. DOI : [10.1038/s41598-017-08652-0](https://doi.org/10.1038/s41598-017-08652-0).
- MACÉ, Marc J.M., Simon J. THORPE et Michèle FABRE-THORPE (2005). “Rapid categorization of achromatic natural scenes : How robust at very low contrasts?” In : *European Journal of Neuroscience* 21.7, p. 2007-2018. ISSN : 0953816X. DOI : [10.1111/j.1460-9568.2005.04029.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04029.x).
- MACMILLAN, Neil A. et C DOUGLAS CREELMAN (2005). *Detection Theory, A user's Guide*. TeAM YYEPG. ISBN : 0805842306.
- MADDEN, David J. (1990). “Adult age differences in attentional selectivity and capacity”. In : *European Journal of Cognitive Psychology* 2.3, p. 229-252. ISSN : 0954-1446. DOI : [10.1080/09541449008406206](https://doi.org/10.1080/09541449008406206).
- (2007). “Aging and Visual Attention”. In : *Current Directions in Psychological Science* 16.2, p. 70-74. ISSN : 0963-7214. DOI : [10.1111/j.1467-8721.2007.00478.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00478.x).
- MANASSI, Mauro et David WHITNEY (2018). “Multi-level Crowding and the Paradox of Object Recognition in Clutter”. In : *Current Biology* 28.3, R127-R133. ISSN : 09609822. DOI : [10.1016/j.cub.2017.12.051](https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.051).
- MANGIONE, C M et al. (2001). “Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire.” In : *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 119.7, p. 1050-8. ISSN : 0003-9950.
- MARTINOVIC, Jasna, Thomas GRUBER et Matthias M. MÜLLER (2008). “Coding of visual object features and feature conjunctions in the human brain”. In : *PLoS ONE* 3.11. ISSN : 19326203. DOI : [10.1371/journal.pone.0003781](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003781).
- MAURANO, Stephanie Toledo Piza, Delson José da SILVA, Marcos P. ÁVILA et Leopoldo MAGACHO (2018). “Cognitive evaluation of patients with glaucoma and its comparison with individuals with Alzheimer’s disease”. In : *International Ophthalmology* 38.5, p. 1839-1844. ISSN : 15732630. DOI : [10.1007/s10792-017-0658-4](https://doi.org/10.1007/s10792-017-0658-4).
- MCCOSKEY, Makayla et al. (2018). “Association between Primary Open-Angle Glaucoma and Cognitive Impairment as Measured by the Montreal Cognitive Assessment”. In : *Neurodegenerative Diseases* 18.5-6, p. 315-322. ISSN : 1660-2854. DOI : [10.1159/000496233](https://doi.org/10.1159/000496233).
- MCKEAN-COWDIN, Roberta, Ying WANG, Joanne WU, Stanley P. AZEN et Rohit VARMA (2008). “Impact of Visual Field Loss on Health-Related Quality of Life in Glaucoma”. In : *Ophthalmology* 115.6, 941-948.e1. ISSN : 01616420. DOI : [10.1016/j.ophttha.2007.08.037](https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2007.08.037). arXiv : [15334406](https://arxiv.org/abs/15334406).

- MCKENDRICK, Allison M., David R. BADCOCK et William H. MORGAN (2005). "The Detection of both Global Motion and Global Form Is Disrupted in Glaucoma". In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46.10, p. 3693. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.04-1406](https://doi.org/10.1167/iovs.04-1406).
- MCKENDRICK, Allison M., Geoff P. SAMPSON, Mark J. WALLAND et David R. BADCOCK (2007). "Contrast Sensitivity Changes Due to Glaucoma and Normal Aging : Low-Spatial-Frequency Losses in Both Magnocellular and Parvocellular Pathways". In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48.5, p. 2115. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.06-1208](https://doi.org/10.1167/iovs.06-1208).
- MCKINNON, Stuart J. (2012). "The Cell and Molecular Biology of Glaucoma : Common Neurodegenerative Pathways and Relevance to Glaucoma". In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53.5, p. 2485. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.12-9483j](https://doi.org/10.1167/iovs.12-9483j).
- MILLS, Richard P. et al. (2006). "Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease". In : *American Journal of Ophthalmology* 141.1, p. 24-30. ISSN : 00029394. DOI : [10.1016/j.ajo.2005.07.044](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.07.044).
- MOSHTAEL, Howard, Tariq ASLAM, Ian UNDERWOOD et Baljean DHILLON (2015). "High Tech Aids Low Vision : A Review of Image Processing for the Visually Impaired". In : *Translational Vision Science & Technology* 4.4, p. 6. ISSN : 2164-2591. DOI : [10.1167/tvst.4.4.6](https://doi.org/10.1167/tvst.4.4.6).
- MUSEL, Benoit, Alan CHAUVIN, Nathalie GUYADER, Sylvie CHOKRON et Carole PEYRIN (2012). "Is Coarse-to-Fine Strategy Sensitive to Normal Aging?" In : *PLoS ONE* 7.6. Sous la dir. de Claude ALAIN, e38493. ISSN : 1932-6203. DOI : [10.1371/journal.pone.0038493](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038493).
- NAJJAR, Raymond P. et al. (2017). "Disrupted Eye Movements in Preperimetric Primary Open-Angle Glaucoma". In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 58.4, p. 2430. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.16-21002](https://doi.org/10.1167/iovs.16-21002).
- NASREDDINE, Ziad S. et al. (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA : A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment". In : *Journal of the American Geriatrics Society* 53.4, p. 695-699. ISSN : 00028614. DOI : [10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x).
- NELSON, Patricia, Peter ASPINALL et Colm O'BRIEN (1999). *Patients' perception of visual impairment in glaucoma : a pilot study*. Rapp. tech., p. 546-552.
- NGUYEN, Angeline M., Suzanne W. van LANDINGHAM, Robert W. MASSOF, Gary S. RUBIN et Pradeep Y. RAMULU (2014). "Reading ability and reading engagement in older adults with glaucoma". In : *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 55.8, p. 5284-5290. ISSN : 15525783. DOI : [10.1167/iovs.14-14138](https://doi.org/10.1167/iovs.14-14138).
- NICHOLAS, Julian J., Charles A. HEYWOOD et Alan COWEY (1996). "Contrast sensitivity in one-eyed subjects". In : *Vision Research* 36.1, p. 175-180. ISSN : 00426989. DOI : [10.1016/0042-6989\(95\)00119-K](https://doi.org/10.1016/0042-6989(95)00119-K).
- NUCCI, Carlo et al. (2020). "Diffusional Kurtosis Imaging of White Matter Degeneration in Glaucoma". In : *Journal of Clinical Medicine* 9.10, p. 3122. ISSN : 2077-0383. DOI : [10.3390/jcm9103122](https://doi.org/10.3390/jcm9103122).

- ODDEN, Jamie L., Aleksandra MIHAJLOVIC, Michael V. BOLAND, David S. FRIEDMAN, Sheila K. WEST et Pradeep Y. RAMULU (2020). “Assessing Functional Disability in Glaucoma : The Relative Importance of Central Versus Far Peripheral Visual Fields”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 61.13, p. 23. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.61.13.23](https://doi.org/10.1167/iovs.61.13.23).
- OGATA, Nara G., Erwin R. BOER, Fábio B. DAGA, Alessandro A. JAMMAL, James M. STRINGHAM et Felipe A. MEDEIROS (2019). “Visual Crowding in Glaucoma”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 60.2, p. 538. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.18-25150](https://doi.org/10.1167/iovs.18-25150).
- ORDY, J. M., T M WENGENACK et W P DUNLAP (1991). “Visual Acuity, Aging, and Environmental Interactions : A Neuroscience Perspective”. In : *The Effects of Aging and Environment on Vision*. Boston, MA : Springer US, p. 1-12. DOI : [10.1007/978-1-4615-3758-8_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3758-8_1).
- OWSLEY, Cynthia (2011). “Aging and vision”. In : *Vision Research* 51.13, p. 1610-1622. ISSN : 00426989. DOI : [10.1016/j.visres.2010.10.020](https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.10.020).
- (2016). “Vision and Aging”. In : *Annual Review of Vision Science* 2.1, p. 255-271. ISSN : 2374-4642. DOI : [10.1146/annurev-vision-111815-114550](https://doi.org/10.1146/annurev-vision-111815-114550).
- PAN, Pinglei, Yang ZHANG, Yi LIU, He ZHANG, Dening GUAN et Yun XU (2017). “Abnormalities of regional brain function in Parkinson’s disease : A meta-analysis of resting state functional magnetic resonance imaging studies”. In : *Scientific Reports* 7.December 2016, p. 1-10. ISSN : 20452322. DOI : [10.1038/srep40469](https://doi.org/10.1038/srep40469).
- PARKER, Denis M., J. Roly LISHMAN et Jim HUGHES (1996). “Role of coarse and fine spatial information in face and object processing.” In : *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance* 22.6, p. 1448-1466. ISSN : 1939-1277. DOI : [10.1037/0096-1523.22.6.1448](https://doi.org/10.1037/0096-1523.22.6.1448).
- PATODIA, Yogesh, Elizabeth GOLESIC, Alex MAO et Cindy HUTNIK (2017). “Clinical effectiveness of currently available low-vision devices in glaucoma patients with moderate-to-severe vision loss”. In : *Clinical Ophthalmology* Volume 11, p. 683-687. ISSN : 1177-5483. DOI : [10.2147/OPHT.S128425](https://doi.org/10.2147/OPHT.S128425).
- PAULUS, Martin P. et al. (2001). “Prefrontal, parietal, and temporal cortex networks underlie decision-making in the presence of uncertainty”. In : *NeuroImage* 13.1, p. 91-100. ISSN : 10538119. DOI : [10.1006/nimg.2000.0667](https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0667).
- PERRIN, F, J PERNIER et O BERTRAND (1989). “Spherical splines for scalp potential and current density mapping [10.1016/0013-4694\(89\)90180-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90180-6) : Electroencephalography and Clinical Neurophysiology | ScienceDirect.com”. In : *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 72, p. 184-187.
- PETERSEN, Steven E. et Michael I. POSNER (2012). “The Attention System of the Human Brain : 20 Years After”. In : *Annual Review of Neuroscience* 35.1, p. 73-89. ISSN : 0147-006X. DOI : [10.1146/annurev-neuro-062111-150525](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525). arXiv : [NIHMS150003](https://arxiv.org/abs/NIHMS150003).

- PETRAS, Kirsten, Sanne ten OEVER, Christianne JACOBS et Valerie GOFFAUX (2019). “Coarse-to-fine information integration in human vision.” In : *NeuroImage* 186, April 2018, p. 103-112. ISSN : 1095-9572. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2018.10.086](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.086).
- PEYRIN, Carole et al. (2010). “The Neural Substrates and Timing of Top-Down Processes during Coarse-to-Fine Categorization of Visual Scenes : A Combined fMRI and ERP Study”. In : *Journal of Cognitive Neuroscience* 22.12, p. 2768-2780. ISSN : 0898-929X. DOI : [10.1162/jocn.2010.21424](https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21424).
- PIERROT-DESEILLIGNY, Charles, Dan MILEA et René M. MÜRI (2004). “Eye movement control by the cerebral cortex”. In : *Current Opinion in Neurology* 17.1, p. 17-25. ISSN : 13507540. DOI : [10.1097/00019052-200402000-00005](https://doi.org/10.1097/00019052-200402000-00005).
- POSNER, Michael I et Steven E PETERSEN (1990). “The Attention System of the Human Brain”. In : *Annual Review of Neuroscience* 13.1, p. 25-42. ISSN : 0147-006X. DOI : [10.1146/annurev.ne.13.030190.000325](https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325).
- PRABHAKARAN, Gokulraj T., Khaldoon O. AL-NOSAIRY, Claus TEMPELMANN, Markus WAGNER, Hagen THIEME et Michael B. HOFFMANN (2021). “Functional Dynamics of Deafferented Early Visual Cortex in Glaucoma”. In : *Frontiers in Neuroscience* 15, July, p. 1-13. ISSN : 1662453X. DOI : [10.3389/fnins.2021.653632](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.653632).
- PREA, Selwyn Marc et al. (2018). “Six-month Longitudinal Comparison of a Portable Tablet Perimeter With the Humphrey Field Analyzer”. In : *American Journal of Ophthalmology* 190, p. 9-16. ISSN : 18791891. DOI : [10.1016/j.ajo.2018.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.009).
- RABIN, Laura A., William B. BARR et Leslie A. BURTON (2005). “Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada : A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members”. In : *Archives of Clinical Neuropsychology* 20.1, p. 33-65. ISSN : 08876177. DOI : [10.1016/j.acn.2004.02.005](https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.02.005).
- RAMANOËL, Stephen, Marion DURTESTE, Marcia BÉCU, Christophe HABAS et Angelo ARLEO (2020). “Differential Brain Activity in Regions Linked to Visuospatial Processing During Landmark-Based Navigation in Young and Healthy Older Adults”. In : *Frontiers in Human Neuroscience* 14, p. 1-42. ISSN : 16625161. DOI : [10.3389/fnhum.2020.552111](https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.552111).
- RAMANOËL, Stephen, Louise KAUFFMANN, Emilie COUSIN, Michel DOJAT et Carole PEYRIN (2015). “Age-Related Differences in Spatial Frequency Processing during Scene Categorization”. In : *PLOS ONE* 10.8. Sous la dir. d’Andrea ANTAL, e0134554. ISSN : 1932-6203. DOI : [10.1371/journal.pone.0134554](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134554).
- RAMULU, Pradeep (2009). “Glaucoma and disability : which tasks are affected, and at what stage of disease?” In : *Current opinion in ophthalmology* 20.2, p. 92-8. ISSN : 1531-7021. DOI : [10.1097/ICU.0b013e32832401a9](https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32832401a9).
- RAMZAOU, Hanane, Sylvane FAURE et Sara SPOTORNO (2021). “Top-down and bottom-up guidance in normal aging during scene search.” In : *Psychology and Aging* 36.4, p. 433-451. ISSN : 1939-1498. DOI : [10.1037/pag0000485](https://doi.org/10.1037/pag0000485).

- RANDALL, H G, D J BROWN et L L SLOAN (1966). "Peripheral visual acuity." In : *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 75.4, p. 500-4. ISSN : 0003-9950. DOI : [10.1001/archophth.1966.00970050502011](https://doi.org/10.1001/archophth.1966.00970050502011).
- RAPHANEL, Marine, Gabrielle SHAUGHNESS, William H. SEIPLE et Angelo ARLEO (2018). "Current Practice in Low Vision Rehabilitation of Age-related Macular Degeneration and Usefulness of Virtual Reality as a Rehabilitation Tool". In : *Journal of Aging Science*. ISSN : 23298847. DOI : [10.4172/2329-8847.1000194](https://doi.org/10.4172/2329-8847.1000194).
- REISCHIES, Friedel M. et Bernhard GEISELMANN (1997). "Age-related cognitive decline and vision impairment affecting the detection of dementia syndrome in old age". In : *British Journal of Psychiatry* 171.NOV. P. 449-451. ISSN : 00071250. DOI : [10.1192/bjp.171.5.449](https://doi.org/10.1192/bjp.171.5.449).
- RENARD, Jean-Paul et A.F. MARILL (2014). "Chap 19. Prise en charge adaptée". In : *Glaucome Primitif à Angle Ouvert*, p. 663-669.
- RIVA, Ivano et al. (2019). "Vision-related quality of life and symptom perception change over time in newly-diagnosed primary open angle glaucoma patients". In : *Scientific Reports* 9.1, p. 6735. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/s41598-019-43203-9](https://doi.org/10.1038/s41598-019-43203-9).
- ROBERTS, Katherine L. et Harriet A. ALLEN (2016). "Perception and Cognition in the Ageing Brain : A Brief Review of the Short- and Long-Term Links between Perceptual and Cognitive Decline". In : *Frontiers in Aging Neuroscience* 8.MAR, p. 1-7. ISSN : 1663-4365. DOI : [10.3389/fnagi.2016.00039](https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00039).
- ROUP, Christina M., Terry L. WILEY et Richard H. WILSON (2006). "Dichotic Word Recognition in Young and Older Adults". In : *Journal of the American Academy of Audiology* 17.04, p. 230-240. ISSN : 1050-0545. DOI : [10.3766/jaaa.17.4.2](https://doi.org/10.3766/jaaa.17.4.2).
- ROUX-SIBILON, Alexia, Audrey TROUILLOU, Louise KAUFFMANN, Nathalie GUYADER, Martial MERMILLOD et Carole PEYRIN (2019). "Influence of peripheral vision on object categorization in central vision". In : *Journal of Vision* 19.14, p. 7. ISSN : 1534-7362. DOI : [10.1167/19.14.7](https://doi.org/10.1167/19.14.7).
- ROUX-SIBILON, Alexia et al. (2018). "Scene and human face recognition in the central vision of patients with glaucoma". In : *PLOS ONE* 13.2. Sous la dir. de Mark Alexander WILLIAMS, e0193465. ISSN : 1932-6203. DOI : [10.1371/journal.pone.0193465](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193465).
- RUBINSTEIN, Nikki J., Andrew TURPIN, Jonathan DENNISS et Allison M. MCKENDRICK (2021). "Effects of criterion bias on perimetric sensitivity and response variability in glaucoma". In : *Translational Vision Science and Technology* 10.1, p. 1-12. ISSN : 21642591. DOI : [10.1167/tvst.10.1.18](https://doi.org/10.1167/tvst.10.1.18).
- SALTHOUSE, Timothy A. (1996). "The processing-speed theory of adult age differences in cognition." In : *Psychological Review* 103.3, p. 403-428. ISSN : 1939-1471. DOI : [10.1037/0033-295X.103.3.403](https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403).
- SAMANCHI, Rupesh, Suriya PRAKASH MUTHUKRISHNAN, Tanuj DADA, Ramanjit SIHOTA, Simran KAUR et Ratna SHARMA (2021). "Altered spontaneous cortical activity in mild glaucoma : A quantitative EEG study". In : *Neuroscience Letters* 759, p. 136036. ISSN : 03043940. DOI : [10.1016/j.neulet.2021.136036](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136036).

- SCHAFFER, Audrey, Jean François ROULAND, Carole PEYRIN, Sebastien SZAFFARCZYK et Muriel BOUCART (2018). “Glaucoma Affects Viewing Distance for Recognition of Sex and Facial Expression”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 59.12, p. 4921. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.18-24875](https://doi.org/10.1167/iovs.18-24875).
- SCOTT, Ingrid U., William J. FEUER et Julie A. JACKO (2002). “Impact of graphical user interface screen features on computer task accuracy and speed in a cohort of patients with age-related macular degeneration”. In : *American Journal of Ophthalmology* 134.6, p. 857-862. ISSN : 00029394. DOI : [10.1016/S0002-9394\(02\)01795-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01795-6).
- SELI, Paul, James Allan CHEYNE, Kevin R. BARTON et Daniel SMILEK (2012). “Consistency of sustained attention across modalities : Comparing visual and auditory versions of the SART”. In : *Canadian Journal of Experimental Psychology* 66.1, p. 44-50. ISSN : 11961961. DOI : [10.1037/a0025111](https://doi.org/10.1037/a0025111).
- SELLEM, Eric ; et Jean-Paul RENARD (2014). “Glaucome primitif à angle ouvert”. In : *Encyclopedie médico chirurgicale : ophthalmologie. ...*, p. 1-805.
- SENGER, Cassia, Renata MORETO, Sung E.S. WATANABE, Alexis G. MATOS et Jayter S. PAULA (2020). “Electrophysiology in Glaucoma”. In : *Journal of Glaucoma* 29.2, p. 147-153. ISSN : 1536481X. DOI : [10.1097/IJG.0000000000001422](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001422).
- SHABANA, Noor, Valérie Cornilleau PÉRÈS, Andrew CARKEET et Paul T.K CHEW (2003). “Motion Perception in Glaucoma Patients”. In : *Survey of Ophthalmology* 48.1, p. 92-106. ISSN : 00396257. DOI : [10.1016/S0039-6257\(02\)00401-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(02)00401-0).
- SIÉROFF, Eric et Ambre PIQUARD (2004). “Attention and aging”. In : *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement* 2.4, p. 257-69. ISSN : 1760-1703.
- SILVESTRE, Daphné, Angelo ARLEO et Rémy ALLARD (2019). “Healthy Aging Impairs Photon Absorption Efficiency of Cones”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 60.2, p. 544. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.18-25598](https://doi.org/10.1167/iovs.18-25598).
- SIVAK, Jeremy M. (2013). “The aging eye : Common degenerative mechanisms between the Alzheimer’s brain and retinal disease”. In : *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 54.1, p. 871-880. ISSN : 01460404. DOI : [10.1167/iovs.12-10827](https://doi.org/10.1167/iovs.12-10827).
- SKEEL, Reid L., Christian SCHUTTE, Wendy van VOORST et Ayesha NAGRA (2006). “The Relationship Between Visual Contrast Sensitivity and Neuropsychological Performance in a Healthy Elderly Sample”. In : *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28.5, p. 696-705. ISSN : 1380-3395. DOI : [10.1080/13803390590954173](https://doi.org/10.1080/13803390590954173).
- SLEIMEN-MALKOUN, Rita et al. (2015). “Brain dynamics of aging : Multiscale variability of EEG signals at rest and during an auditory oddball task”. In : *eNeuro* 2.3. ISSN : 23732822. DOI : [10.1523/ENEURO.0067-14.2015](https://doi.org/10.1523/ENEURO.0067-14.2015).
- SMITH, Nicholas D., David P. CRABB et David F. GARWAY-HEATH (2011). “An exploratory study of visual search performance in glaucoma.” In : *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 31.3, p. 225-32. ISSN : 1475-1313. DOI : [10.1111/j.1475-1313.2011.00836.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2011.00836.x).

- SMITH, Nicholas D., Fiona C. GLEN et David P. CRABB (2012). "Eye movements during visual search in patients with glaucoma". In : *BMC Ophthalmology* 12.1, p. 45. ISSN : 1471-2415. DOI : [10.1186/1471-2415-12-45](https://doi.org/10.1186/1471-2415-12-45).
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE DU GLAUCOME (2011). "117e congrès". In.
- STAMPER, R. L. (1984). "The effect of glaucoma on central visual function." In : *Transactions of the American Ophthalmological Society* 82, p. 792-826. ISSN : 0065-9533.
- STANISLAW, Harold et Natasha TODOROV (1999). "Calculation of signal detection theory measures". In : *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 31.1, p. 137-149. ISSN : 0743-3808. DOI : [10.3758/BF03207704](https://doi.org/10.3758/BF03207704). arXiv : [arXiv:1011.1669v3](https://arxiv.org/abs/1011.1669v3).
- STERN, Peter, Pamela J. HINES et John TRAVIS (2014). "The Aging Brain". In : *Science* 346.6209, p. 566-567. ISSN : 0036-8075. DOI : [10.1126/science.346.6209.566](https://doi.org/10.1126/science.346.6209.566).
- STIEVENARD, Aymeric, Jean François ROULAND, Carole PEYRIN, Aude WARNIEZ et Muriel BOUCART (2020). "Sensitivity to Central Crowding for Faces in Patients with Glaucoma". In : *Journal of Glaucoma* Publish Ah. ISSN : 1057-0829. DOI : [10.1097/IJG.0000000000001710](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001710).
- TATHAM, Andrew J. et al. (2014). "Glaucomatous retinal nerve fiber layer thickness loss is associated with slower reaction times under a divided attention task". In : *American Journal of Ophthalmology* 158.5, 1008-1017.e2. ISSN : 18791891. DOI : [10.1016/j.ajo.2014.07.028](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.028).
- THAM, Yih-Chung, Xiang LI, Tien Y. WONG, Harry A. QUIGLEY, Tin AUNG et Ching-Yu CHENG (2014). "Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040". In : *Ophthalmology* 121.11, p. 2081-2090. ISSN : 01616420. DOI : [10.1016/j.ophtha.2014.05.013](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013).
- THEEUWES, Jan (1992). "Perceptual selectivity for color and form". In : *Perception & Psychophysics* 51.6, p. 599-606. ISSN : 0031-5117. DOI : [10.3758/BF03211656](https://doi.org/10.3758/BF03211656).
- (2010). "Top-down and bottom-up control of visual selection". In : *Acta Psychologica* 135.2, p. 77-99. ISSN : 00016918. DOI : [10.1016/j.actpsy.2010.02.006](https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.02.006).
- THEPASS, Gijs, Hans G. LEMIJ, Koenraad A. VERMEER, Johannes van der STEEN et Johan J. M. PEL (2021). "Slowed Saccadic Reaction Times in Seemingly Normal Parts of Glaucomatous Visual Fields". In : *Frontiers in Medicine* 8.August, p. 1-12. DOI : [10.3389/fmed.2021.679297](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.679297).
- TIGCHELAAR, Iris, Dick WAARD, Nomdo M. JANSONIUS et Markku T. LEINONEN (2021). "Exploring the effect of glaucomatous visual field defects of current drivers on a neuropsychological test battery". In : *Acta Ophthalmologica*, p. 1-7. ISSN : 1755-375X. DOI : [10.1111/aos.14975](https://doi.org/10.1111/aos.14975).
- TOLBA, A. S., A. H. EL-BAZ et A. A. EL-HARBY (2006). "Face Recognition : A Literature Review". In : *International Journal of Signal Processing* 2.2, p. 88-103.
- VAEGAN et F. C. HOLLOWES (2006). "Visual-evoked response, pattern electroretinogram, and psychophysical magnocellular thresholds in glaucoma, optic atrophy, and dyslexia". In : *Optometry and Vision Science*. ISSN : 10405488. DOI : [10.1097/01.opx.0000225920.97380.62](https://doi.org/10.1097/01.opx.0000225920.97380.62).

- VANHOUCKE, Elodie, Emilie COUSIN et Monica BACIU (2013). “Hemispheric asymmetry modulation for language processing in aging : meta-analysis of studies using the dichotic listening test”. In : *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 11.1, p. 57-64. ISSN : 1760-1703. DOI : [10.1684/pnv.2013.0385](https://doi.org/10.1684/pnv.2013.0385).
- VANNUCCI, Manila, Maria P. VIGGIANO et Fabrizio ARGENTI (2001). “Identification of spatially filtered stimuli as function of the semantic category”. In : *Cognitive Brain Research* 12.3, p. 475-478. ISSN : 09266410. DOI : [10.1016/S0926-6410\(01\)00086-6](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(01)00086-6).
- VIGGIANO, Maria Pia, Stefania RIGHI et Giulia GALLI (2006). “Category-specific visual recognition as affected by aging and expertise”. In : *Archives of Gerontology and Geriatrics* 42.3, p. 329-338. ISSN : 01674943. DOI : [10.1016/j.archger.2005.08.003](https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.08.003).
- VISWANATHAN, Ananth C., Andrew I. MCNAUGHT, Luigi FONTANA, David P. CRABB, Fred W. FITZKE et Rodger A. HITCHINGS (1999). “Severity and Stability of Glaucoma”. In : *Archives of Ophthalmology* 117.4, p. 450. ISSN : 0003-9950. DOI : [10.1001/archophth.117.4.450](https://doi.org/10.1001/archophth.117.4.450).
- WALSH, D. A. (1976). “Age Differences in Central Perceptual Processing : a Dichoptic Backward Masking Investigation”. In : *Journal of Gerontology* 31.2, p. 178-185. ISSN : 0022-1422. DOI : [10.1093/geronj/31.2.178](https://doi.org/10.1093/geronj/31.2.178).
- WAMAIN, Yannick, Clementine GARRIC et Quentin LENOBLE (2021). “Dynamics of low pass filtered object categories : an approach in classifier on ERP recordings”. In : *Biological Psychology*, Submitted.
- WATSON, Lynne M., Niall C. STRANG, Fraser SCOBIE, Gordon D. LOVE, Dirk SEIDEL et Velitchko MANAHILOV (2012). “Image Jitter Enhances Visual Performance when Spatial Resolution Is Impaired”. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53.10, p. 6004. ISSN : 1552-5783. DOI : [10.1167/iovs.11-9157](https://doi.org/10.1167/iovs.11-9157).
- WEBER, Arthur J, Hao CHEN, William C HUBBARD et Paul L KAUFMAN (2000). “Number in the Primate Lateral Geniculate Nucleus”. In : *Investigative ophthalmology & visual science* 41.6, p. 1370-1379.
- WILLIS, Alexandra et Stephen J ANDERSON (2000). “Effects of glaucoma and aging on photopic and scotopic motion perception.” In : *Investigative ophthalmology & visual science* 41.1, p. 325-35. ISSN : 0146-0404.
- WU, Zhichao, Luke J. SAUNDERS, Fábio B. DAGA, Alberto DINIZ-FILHO et Felipe A. MEDEIROS (2017). “Frequency of Testing to Detect Visual Field Progression Derived Using a Longitudinal Cohort of Glaucoma Patients”. In : *Ophthalmology* 124.6, p. 786-792. ISSN : 15494713. DOI : [10.1016/j.ophtha.2017.01.027](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.01.027).
- YAN, Fang-Fang, Fang HOU, Zhong-Lin LU, Xiaopeng HU et Chang-Bing HUANG (2017). “Efficient Characterization and Classification of Contrast Sensitivity Functions in Aging”. In : *Scientific Reports* 7.1, p. 5045. ISSN : 2045-2322. DOI : [10.1038/s41598-017-05294-0](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05294-0).
- YANG, Li, Xuefeng SHI et Xin TANG (2019). “Associations of subjective and objective clinical outcomes of visual functions with quality of life in Chinese glaucoma patients :

- a cross-sectional study”. In : *BMC Ophthalmology* 19.1, p. 166. ISSN : 1471-2415. DOI : [10.1186/s12886-019-1176-0](https://doi.org/10.1186/s12886-019-1176-0).
- YOCHIM, Brian P., Anne E. MUELLER, Katherine D. KANE et Malik Y. KAHOOK (2012). “Prevalence of Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety Symptoms Among Older Adults With Glaucoma”. In : *Journal of Glaucoma* 21.4, p. 250-254. ISSN : 1057-0829. DOI : [10.1097/IJG.0b013e3182071b7e](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182071b7e).
- YÜCEL, Yeni H., Qiang ZHANG, Robert N. WEINREB, Paul L. KAUFMAN et Neeru GUPTA (2003). “Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma”. In : *Progress in Retinal and Eye Research* 22.4, p. 465-481. ISSN : 13509462. DOI : [10.1016/S1350-9462\(03\)00026-0](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(03)00026-0).
- ZANLONGHI, X (2014). “Chap 10. Caractéristiques cliniques du GPAO - Tests fonctionnels non périmétriques P 292-296”. In : *Glaucome Primitif à Angle Ouvert*, p. 292-296.
- ZANLONGHI, X, J CHARLIER et N CHEVALIER (1992). “Sensibilité au contraste spatial et âge”. In : *Bull. Soc. Opht. France* 10, p. 921-929.

IMPACT DE L'ATTEINTE VISUELLE SUR LA COGNITION :

APPLICATION DES CONNAISSANCES THÉORIQUES POUR LE DÉVELOPPEMENT D'OUTILS NUMÉRIQUES ADAPTÉS AUX PATIENTS GLAUCOMATEUX

Manuscrit de thèse | Clémentine Garric | 2021

Résumé : Le glaucome est une pathologie visuelle définie par une atteinte du nerf optique et une perte progressive de la vision périphérique vers la vision centrale. Les études en imagerie cérébrale montrent que l'atteinte du nerf optique implique des modifications à plus grande échelle dans le cerveau. Les conséquences de ces modifications sur les capacités cognitives des patients restent aujourd'hui peu documentées. Afin de mieux comprendre l'impact du glaucome sur la cognition et sur le quotidien des patients, cette thèse se compose d'études théoriques et appliquées. Le cadre théorique a permis de mettre en évidence des activités cérébrales différentes chez les patients, associées notamment à des mécanismes de compensation face au trouble visuel. Le cadre appliqué de cette thèse a ouvert de nouvelles pistes de développement d'aides technologiques pour les patients, pour augmenter la lisibilité des écrans d'ordinateurs et adapter les outils numériques au déficit visuel.

Impact of visual impairment on cognition :

Filling the gap between theoretical studies of glaucoma and applied rehabilitation tools

Abstract : Glaucoma is a complex visual disorder clinically defined by the optic nerve degeneration and progressive loss of peripheral to central vision. Brain imaging studies have shown that damage to the optic nerve involves larger-scale changes in the brain. The consequences of these changes on the cognitive abilities of patients remain poorly documented. In order to better understand the impact of glaucoma on cognition and on the daily life of patients, this thesis is divided into theoretical and applied studies. The theoretical framework highlighted different neuronal activities in patients, associated in particular with adaptation mechanisms to compensate for the visual disorder. The applied framework opened new perspectives for the development of technological aids for patients, to increase the readability of computer screens and to adapt digital tools to the visual deficit.