

## Quels marqueurs oculaires du (dys)fonctionnement cognitif ?

### **Encadrantes :**

Nathalie Guyader, MCF UGA, GIPSA-lab

Louise Kauffmann, MCF UGA, LPNC

Carole Peyrin, DR CNRS, LPNC

En collaboration avec A. Chauvin, MCF UGA, LPNC

### **Contexte scientifique**

Ce stage participerait au projet « EyeCoG » mené conjointement entre le GIPSA-lab (N. Guyader) et le LPNC (A. Chauvin, L. Kauffmann et C. Peyrin). Ce projet a obtenu en 2018 un financement de NeuroCog (<https://neurocog.univ-grenoble-alpes.fr/>).

Le projet vise à étudier les mouvements oculaires comme marqueurs du (dys)fonctionnement cérébral et cognitif, avec pour objectif principal de mesurer différentes activités oculomotrices chez des individus sains afin d'en extraire des signatures, reflet d'un fonctionnement cognitif normal, et de rechercher des signatures déviantes caractéristiques de différentes pathologies (neurologiques, psychiatriques, oculaires ou développementales).

### **Contexte théorique** *(Les publications des équipes impliquées dans le projet apparaissent en gras)*

Chez l'humain, les yeux sont constamment en mouvement, les mouvements oculaires étant impliqués dans presque toutes les activités humaines. Ils sont une composante intrinsèque de la reconnaissance visuelle, de l'orientation spatiale et de la perception de l'espace, ainsi qu'un facteur essentiel du maintien de la posture et de l'équilibre. En recherche fondamentale, l'étude des mouvements oculaires à l'aide de la technique d'oculométrie (ou « eye-tracking ») constitue non seulement une source d'information extrêmement riche pour comprendre les mécanismes de la reconnaissance visuelle (déterminer, par exemple, les zones d'intérêts d'une scène visuelle), mais aussi un outil privilégié pour évaluer de nombreux processus cognitifs et cérébraux. Ainsi, plusieurs travaux ont montré que les latences des saccades (i.e. mouvements oculaires déclenchés pour orienter le regard vers une cible) étaient influencées par des contraintes cognitives telles que la tâche à réaliser sur une cible (e.g., réaliser une simple saccade vers une cible vs. identifier la cible sur laquelle est faite la saccade ; **Guyader et al., 2009**; Trottier et Pratt, 2005), suggérant que les mouvements oculaires peuvent être de bons indicateurs des processus cognitifs en jeu lors de l'identification d'objet. D'autres travaux utilisent la latence des mouvements oculaires comme mesure plus précise que la latence d'une réponse manuelle motrice pour évaluer la vitesse de reconnaissance d'objets ou de visages dans une scène visuelle (Crouzet et al., 2010; **Guyader et al., 2017**; **Guyader et al., soumis**; Kirchner et Thorpe, 2006). Enfin, les mouvements oculaires sont également couramment utilisés pour évaluer les fonctions exécutives de base, en utilisant par exemple des paradigmes impliquant l'activation ou l'inhibition volontaire de saccades vers une cible (pour une revue Munoz et Everling, 2004).

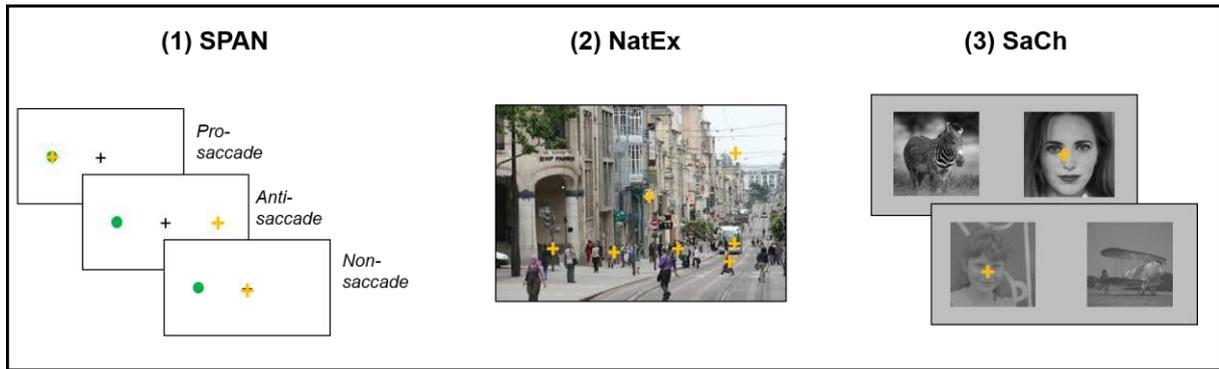
On constate également que de plus en plus d'études cliniques utilisent les activités oculaires à des fins de caractérisation ou de remédiation de troubles neuro-cognitifs, psychiatriques, développementaux ou ophtalmologiques tels que la schizophrénie, les troubles de l'humeur, l'autisme, la dyslexie, le glaucome ou encore de maladies neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson, d'Alzheimer ou de Huntington (Chang et al., 2014; Hicks et al., 2008; Itti, 2015; Munoz and Everling, 2004; Rommelse et al., 2008). Les équipes impliquées dans ce projet ont montré que les performances lors de tâches d'antisaccades (i.e. effectuer une saccade dans la direction opposée à l'apparition d'une cible) pouvaient être des marqueurs d'état de patients bipolaires et des indicateurs de réponse à une thérapie de stimulation magnétique transcrânienne (**Beynel et al., 2014**; **Malsert et al., 2012, 2013**). D'autres travaux suggèrent par ailleurs que les patterns de mouvements oculaires lors de l'exploration visuelle de stimuli naturels (images de scènes, vidéos) pourraient constituer de bons indices de la

présence de troubles développementaux (e.g., trouble autistique ou de l'attention, Tseng et al., 2013; Wang et al., 2015) ou de pathologies oculaires telles que le glaucome (e.g., Lamirel et al., 2012). Enfin, des travaux récents menés au GIN (Pôle CBS) suggèrent un dysfonctionnement du colliculus supérieur chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, et ce dès le stade précoce de la maladie (**Bellot et al., 2016 ; 2017**). Le colliculus supérieur est un noyau sous-cortical situé en haut du tronc cérébral et constitue le nœud vital de la circuiterie saccadique. Une atteinte de cette structure est donc susceptible d'impacter les activités oculomotrices, et ces dernières pourraient alors constituer un marqueur précoce de la maladie de Parkinson. Par ailleurs, le colliculus supérieur constitue également le lieu de convergence des signaux corticaux et sous-corticaux liés aux mouvements oculaires. Il intègre notamment les signaux en provenance du cortex visuel primaire, du cortex pariétal postérieur, ainsi que d'une large partie du cortex frontal (champ oculaire frontal et supplémentaire, cortex préfrontal dorsolatéral) et des ganglions de la base. Ces régions sont connues pour être impliquées dans de nombreuses fonctions cognitives telles que la reconnaissance visuelle, l'attention, l'orientation spatiale, les fonctions exécutives ou encore le contrôle moteur.

En résumé, les activités oculaires constituent un témoin accessible du fonctionnement cognitif et cérébral. L'oculométrie représente un outil innovant, particulièrement attractif pour évaluer un grand nombre de processus de façon simple, rapide et non-invasive. Cependant, alors que cet outil s'est largement démocratisé en recherche clinique, du fait de sa facilité d'usage et des prix abordables de plusieurs systèmes, les bases de données d'oculométrie chez le sujet sain, pouvant servir de référence pour la détection de profils déviants liés à diverses pathologies font défaut. Il est donc difficile d'établir des marqueurs fiables de dysfonctionnement dans la pathologie tant que les indicateurs oculomoteurs d'un fonctionnement normal chez le sujet sain ne sont pas mieux caractérisés et rendus accessibles à la communauté scientifique. Par ailleurs, la plupart des données existantes chez le sujet sain proviennent d'études réalisées sur de faibles échantillons et en majorité chez le jeune adulte. Ces données rendent donc difficilement compte de la variabilité interindividuelle et des modifications possibles dues à l'âge, limitant de ce fait les comparaisons avec des populations de patients d'âge variable. Enfin, la majorité des travaux en oculométrie visant à identifier les marqueurs du (dys)fonctionnement cognitif ou cérébral se concentrent uniquement sur quelques paramètres oculomoteurs examinés de façon isolée (e.g., latence, exactitude de la saccade ou durée de la fixation). Or, sur les mêmes données oculométriques, l'ensemble de ces paramètres pourraient être extraits et analysés conjointement afin d'obtenir une signature « multidimensionnelle » du fonctionnement du système oculomoteur. Au vu du nombre croissant d'études en oculométrie, de la démocratisation de cette technique dans la recherche fondamentale comme dans la pratique clinique, ainsi que de sa pertinence pour évaluer de façon non-invasive la présence de troubles cognitifs et cérébraux, il apparaît primordial de développer des tests et outils d'analyse en oculométrie permettant d'évaluer différentes fonctions chez une large population, et sur la base desquels des signatures normatives seront définies. Il est également indispensable de mettre à disposition de la communauté scientifique les paradigmes expérimentaux, mais également les données et leurs outils d'analyse fournissant ainsi une base de données standardisées utilisables par l'ensemble des chercheurs intéressés.

### **Objectifs :**

**Dans le cadre du projet EyeCoG** nous avons déjà enregistré un grand nombre de participants (en juillet 2019, 80 participants) de différentes classes d'âge (20-30 ans, 30-40 ans, 40-50 ans, 50-60 ans, > 60 ans) sur 3 paradigmes en oculométrie (figure 1).



**Figure 1 :** Illustration des paradigmes proposés. La croix jaune indique la position du regard en fonction de la tâche

- (1) SPAN (Saccade, Pro-, Anti-, Non-) : Ce paradigme fait intervenir 3 types de saccades : des prosaccades (porter le plus rapidement possible son regard vers une cible apparaissant en périphérie), des antisaccades (porter le plus rapidement possible son regard du côté opposé à l'apparition de la cible périphérique et donc inhiber la tendance réflexe qui consiste à aller fixer la cible) et des non-saccades (maintenir son regard au centre et ignorer l'apparition d'une cible en périphérie). Les paramètres d'intérêt sont les latences des saccades (en ms, temps entre l'apparition de la cible et le début de la saccade), leur précision (en degré angulaire, distance entre la position de fin de la saccade et la position de la cible), ainsi que le pourcentage de saccades erreur dans les tâches d'anti- et non-saccades. Ces mesures constituent un outil psychophysique heuristique pour évaluer les fonctions exécutives de base que sont l'activation et l'inhibition volontaires ainsi que les exécutions réflexes.
- (2) NatEx - Exploration libre de scènes visuelles : Ce paradigme repose sur l'exploration libre d'images au contenu varié (paysages, scènes d'interactions entre humains, etc.) présentées pendant 5 secondes à l'observateur et sans consigne particulière. Plusieurs paramètres seront extraits, tels que la position des fixations oculaires dans la scène, la durée des fixations, l'amplitude des saccades et l'étendue de l'exploration. Ce paradigme nous permettra d'évaluer de façon écologique l'exploration des scènes visuelles, et ainsi d'accéder non seulement aux processus perceptifs de l'analyse de scène (e.g., régions d'intérêt) mais également aux processus cognitifs liés à l'attention visuelle.
- (3) SaCh - Tâche de choix saccadique : Ce paradigme sera adapté d'études réalisées récemment par les équipes impliquées dans le projet (**Guyader et al., 2017, Kauffmann et al. 2019**). L'observateur voit deux images présentées simultanément, une à droite et une à gauche, et doit effectuer le plus rapidement possible une saccade vers l'image contenant un visage. Les paramètres extraits sont ici sont l'exactitude des saccades, leurs latences, ainsi que leur amplitude. Nous avons montré que les saccades vers une image de visage (relativement aux saccades vers les distracteurs) étaient extrêmement rapides avec des latences comprises entre 100 à 130 ms. De façon originale, des résultats obtenus très récemment indiquent également que l'amplitude des saccades correctes est plus grande que celle des saccades incorrectes, ce qui suggère une correction en ligne de la trajectoire de la saccade vers les distracteurs. Une étude récente (Nakano et al., 2013) suggère que cette facilitation pour la reconnaissance ultra-rapide des visages impliquerait spécifiquement la voie rétino-tectale, via laquelle une partie de l'information visuelle est directement transmise de la rétine au colliculus supérieur. Ce paradigme serait donc celui à privilégier pour évaluer le fonctionnement du colliculus supérieur. Nous manipulerons certaines caractéristiques de nos stimuli tels que leur contraste de luminance ou leur

contenu en fréquences spatiales afin de stimuler préférentiellement la voie rétino-tectale et le colliculus supérieur.

Les données obtenues grâce à ces différents paradigmes seront utilisées afin d'extraire les signatures oculomotrices d'un fonctionnement normal. Notre objectif est d'établir ces signatures sur la base d'une analyse conjointe des paramètres oculomoteurs mesurés à travers ces différents paradigmes (e.g., durée et position des fixations, latence, amplitude et exactitude des saccades) plutôt que sur une analyse indépendante de chacun de ces paramètres. Nous nous intéresserons également aux liens entre les mesures oculométriques et l'âge des participants afin d'évaluer quelles fonctions sont susceptibles d'être impactées avec le vieillissement et d'établir des marqueurs du déclin cognitif au cours du vieillissement normal.

### **Objectifs:**

Le/la candidat.e au stage devra être intéressé.e par l'analyse de données multidimensionnelles. Il/Elle devra explorer différentes méthodes d'analyse et identifier les plus pertinentes pour extraire des signatures d'un fonctionnement cognitif sain.

Il/Elle participera également aux passations expérimentales et sera formé.e à l'oculométrie.

### **Contacter directement :**

[louise.kauffmann@gmail.com](mailto:louise.kauffmann@gmail.com)

### **Références**

- Bellot, E., Coizet, V., Meoni, S., Pélissier, P., Debu, B., Dojat, M. (2017) The Superior Colliculus is impaired in de novo Parkinson's disease patients. International Congress of Parkinson's disease and movement disorder, Vancouver, Canada.
- Bellot, E., Kauffmann, L., Coizet, V., Meoni, S., Moro, E., Dojat, M. (2016). Abnormal connectivity in Parkinson patients using dynamic causal modelling of fMRI visual responses. Rencontres du GDR-Vision, Toulouse, France.
- Beynel, L., Chauvin, A., Guyader, N., Harquel, S., Bougerol, T., Szekely, D., et al. (2014). What saccadic eye movements tell us about TMS-induced neuromodulation of the DLPFC and mood changes: a pilot study in bipolar disorders. *Front. Integr. Neurosci.* 8, 1–8. doi:10.3389/fnint.2014.00065.
- Chang, L. Y. L., Lowe, J., Ardiles, A., Lim, J., Grey, A. C., Robertson, K., et al. (2014). Alzheimer's disease in the human eye. Clinical tests that identify ocular and visual information processing deficit as biomarkers. *Alzheimer's Dement.* doi:10.1016/j.jalz.2013.06.004.
- Crouzet, S. M., Kirchner, H., and Thorpe, S. J. (2010). Fast saccades toward faces: face detection in just 100 ms. *J. Vis.* 10, 16.1–17. doi:10.1167/10.4.16.
- Gorges, M., Müller, H. P., Lulé, D., LANDSCAPE Consortium, Pinkhardt, E. H., Ludolph, A. C., et al. (2016). The association between alterations of eye movement control and cerebral intrinsic functional connectivity in Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav.* 10, 79–91. doi:10.1007/s11682-015-9367-7.
- Guyader, N., Breuil, C., Chauvin, A., Boucart, M., Peyrin C., (Soumis). Saccades toward faces are not only faster but also larger. European Conference on Visual Processing.
- Guyader, N., Chauvin, A., Boucart, M., and Peyrin, C. (2017). Do low spatial frequencies explain the extremely fast saccades towards human faces? *Vision Res.* doi:10.1016/j.visres.2016.12.019.
- Guyader, N., Malsert, J., and Marendaz, C. (2009). Having to identify a target reduces latencies in prosaccades but not in antisaccades. *Psychol. Res.* doi:10.1007/s00426-008-0218-7.
- Hicks, S. L., Robert, M. P. A., Golding, C. V. P., Tabrizi, S. J., and Kennard, C. (2008). "Oculomotor deficits indicate the progression of Huntington's Disease," in, 555–558. doi:10.1016/S0079-6123(08)00678-X.
- Itti, L. (2015). New Eye-Tracking Techniques May Revolutionize Mental Health Screening. *Neuron* 88, 442–444. doi:10.1016/j.neuron.2015.10.033.
- Kirchner, H., and Thorpe, S. J. (2006). Ultra-rapid object detection with saccadic eye movements: Visual processing speed revisited. *Vision Res.* 46, 1762–1776. doi:10.1016/j.visres.2005.10.002.
- Lamirel, C., Milea, D., Cochereau, I., Duong, M.-H., and Lorenceau, J. (2012). Impaired Saccadic Eye Movement in Primary Open-angle Glaucoma. *J. Glaucoma* 23, 1. doi:10.1097/IJG.0b013e31825c10dc.
- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Poulet, E., Szekely, D., et al. (2012). Antisaccades as a follow-up tool in major depressive disorder therapies: A pilot study. *Psychiatry Res.* doi:10.1016/j.psychres.2012.05.007.

- Malsert, J., Guyader, N., Chauvin, A., Polosan, M., Szekely, D., Bougerol, T., et al. (2013). Saccadic performance and cortical excitability as trait-markers and state-markers in rapid cycling bipolar disorder: A two-case followup study. *Front. Psychiatry*. doi:10.3389/fpsy.2012.00112.
- Munoz, D. P., and Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 218–228. doi:10.1038/nrn1345.
- Nakano, T., Higashida, N., and Kitazawa, S. (2013). Facilitation of face recognition through the retino-tectal pathway. *Neuropsychologia* 51, 2043–2049. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.018.
- Rommelse, N. N. J., Van der Stigchel, S., and Sergeant, J. A. (2008). A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry. *Brain Cogn.* doi:10.1016/j.bandc.2008.08.025.
- Trottier, L., and Pratt, J. (2005). Visual processing of targets can reduce saccadic latencies. *Vision Res.* 45, 1349–1354. doi:10.1016/j.visres.2004.12.007.
- Tseng, P. H., Cameron, I. G. M., Pari, G., Reynolds, J. N., Munoz, D. P., and Itti, L. (2013). High-throughput classification of clinical populations from natural viewing eye movements. *J. Neurol.* doi:10.1007/s00415-0126631-2.
- Wang, S., Jiang, M., Duchesne, X. M., Laugeson, E. A., Kennedy, D. P., Adolphs, R., et al. (2015). Atypical Visual Saliency in Autism Spectrum Disorder Quantified through Model-Based Eye Tracking. *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.042.