

ANNEE 2019

N°

**APPORT DE L'ETUDE DES MOUVEMENTS OCULAIRES PAR EYE TRACKER DANS L'AIDE AU
DIAGNOSTIC DES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES : L'EXPERIENCE DIJONNAISE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 4 octobre 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Mathilde GRABER

Née le 11/06/1990

A Toulouse

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2019

N°

**APPORT DE L'ETUDE DES MOUVEMENTS OCULAIRES PAR EYE TRACKER DANS L'AIDE AU
DIAGNOSTIC DES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES : L'EXPERIENCE DIJONNAISE**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 4 octobre 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Mathilde GRABER

Née le 11/06/1990

A Toulouse

Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Septembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépa to-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépa to-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Ana tomie et cyto logie pathologiques
M.	David	MASSON	Bio chimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hé ma tologie – trans fusion
M.	Marco	MIDULLA	Ra dio logie et imagerie mé dicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhu ma tologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chi rurgie Gé né rale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chi rurgie tho racique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endo cri nologie, dia bète et ma ladies mé ta boliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Gé né tique
M.	Lionel	PIROTH	Ma la dies i nfectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Bi o sta tis tiques, in for ma tique mé dicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Ré a ni ma tion
M.	Patrick	RAY	Mé de cine d'ur gence
M.	Patrick	RAT	Chi rurgie gé né rale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Ra dio logie et imagerie mé dicale
M.	Paul	SAGOT	Gyné co logie-obsté tri que
M	Maxime	SAMSON	Mé de cine in terne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chi rurgie In fan tile
M.	Emmanuel	SIMON	Gyné co logie-obsté tri que
M.	Éric	STEINMETZ	Chi rurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Gé né tique
M.	Benoit	TROJAK	Psy chi atrie d'adultes ; ad dictologie
M.	Pierre	VABRES	Der ma to-vé né ré ologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endo cri nologie, dia bète et ma ladies mé ta boliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chi rurgie ma xillo-fa ciale et s to ma tologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chi rurgie tho racique et car dio vasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psy chi atrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Mé de cine phy si que et ré a da pta tion
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Ma la dies i nfectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségoène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Yannick BEJOT

Membres :

- Professeur Maurice GIROUD
- Professeur Thibault MOREAU
- Docteur Christelle BLANC-LABARRE, Directrice de Thèse

REMERCIEMENTS

A mes maîtres et aux membres de mon jury pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse.

A Monsieur le Professeur Béjot,

Je te remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour ton investissement au quotidien dans notre formation, ton énergie, tes qualités scientifiques et pédagogiques sont un véritable moteur pour moi. Merci également pour ta rigueur, qui associée à ton humour, m'ont permis d'évoluer dans la bonne humeur. Je te prie d'accepter ma reconnaissance et je suis très honorée de pouvoir travailler dans ton équipe.

A Monsieur le Professeur Giroud,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Votre enthousiasme et la passion avec laquelle vous transmettez la neurologie m'ont très vite confortée dans mon choix de faire de la neurologie. J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre savoir immense lors des visites effectuées dans le service. Je vous prie d'accepter ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Moreau,

Merci pour le soutien dont vous m'avez fait part dans la réalisation de ce travail. J'ai pu apprécier votre sens clinique et vos qualités relationnelles auprès des malades. Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail et je vous témoigne tout mon respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Christelle Blanc-Labarre,

J'ai eu la chance de travailler à tes côtés dès le début de mon internat, et de pouvoir bénéficier de tes compétences et de ton dynamisme. Merci pour tes précieux conseils, ta disponibilité et pour m'avoir initiée à la neuro-ophtalmologie, spécialité qui t'est si chère. Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce travail, sois assurée de ma profonde gratitude.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

TABLE DES MATIERES

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	12
Introduction	13
Rappels anatomopathologiques des différents syndromes parkinsoniens	13
Intérêt de l'étude des mouvements oculaires dans les syndromes parkinsoniens	15
Matériel et méthodes	18
Type d'étude.....	18
Sélection des patients	18
Procédure d'Eye Tracking	18
Données recueillies	20
Classification des patients	20
Analyse des données	20
Résultats	21
Données descriptives.....	21
Données de l'Eye Tracking	23
Suivi des patients	25
Discussion	27
BIBLIOGRAPHIE	33
ANNEXES	36
Annexe 1. Aperçu de l'écran lors d'enregistrement de saccades par Eye tracker.	36
Annexe 2. Tracés d'enregistrement de saccades.....	37
Annexe 3. Tableau récapitulatif des principales caractéristiques oculomotrices en fonction des différentes pathologies.....	38

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients en fonction du diagnostic suspecté avant réalisation de l'Eye Tracking.	22
Tableau 2. Anomalies oculomotrices chez les patients pour qui l'Eye Tracking a permis de conforter ou d'orienter le diagnostic.	24

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Principales lésions histologiques visibles dans la PSP après marquage argentique (Gallyas): dégénérescence neurofibrillaire (B), touffes astrocytaires (D) et corps d'oligodendrocytes spiralés (F).	13
Figure 2. Définitions des maladies en lien avec les syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.	14
Figure 3. Organisation anatomique des voies supranucléaires du système des saccades, avec les principaux centres corticaux intervenant dans la genèse des saccades.	16
Figure 4. Représentation graphique d'une saccade (amplitude en fonction du temps).	17
Figure 5. Photographie du dispositif d'enregistrement des mouvements oculaires par Eye Tracker du centre mémoire et recherche (CMRR) du CHU de Dijon.	19
Figure 6. Répartition des patients en fonction de l'hypothèse diagnostique avant réalisation de l'Eye Tracking.	23
Figure 7. Diagnostics en fonction de l'hypothèse initiale, puis après réalisation de l'Eye Tracking, puis en fonction des données du suivi.	26

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

APNF - Aphasie primaire progressive non fluente

CMRR - Centre mémoire ressources et recherche

DCB - Dégénérescence cortico-basale

DS - Démence sémantique

DLFT - Dégénérescence lobaire fronto-temporale

FRPP - Formation réticulée pontique paramédiane

MCL - Maladie à corps de Lewy

MP - Maladie de Parkinson

MIBG - Métaiodobenzylguanidine

AMS - Atrophie multisystématisée

PSP - Paralyse supranucléaire progressive

PSP-P - Paralyse supranucléaire progressive à prédominance parkinsonienne

PSP-PAGF - Paralyse supranucléaire progressive de forme « Pure akinesia with gait freezing »

riFLM - Noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian

Tau 4R - Tubulin-associated unit à quatre domaines de liaison aux microtubules

Introduction :

Rappels anatomopathologiques des différents syndromes parkinsoniens

Un syndrome parkinsonien se définit par la combinaison de trois symptômes clés, l'akinésie, la rigidité extrapyramidale et le tremblement. Parmi les syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative, on distingue la maladie de Parkinson, qui est la cause la plus fréquente, et les syndromes parkinsoniens dits atypiques qui représentent environ 20% des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.¹ Il existe quatre syndromes parkinsoniens atypiques, définis selon leurs caractéristiques anatomopathologiques : la maladie à corps de Lewy (MCL) et l'atrophie multisystématisée (AMS) aussi désignées sous le terme d'alpha-synucléopathies du fait d'une accumulation dans les cellules du système nerveux central (neurones ou cellules gliales) de dépôts de protéine alpha-synucléine anormale, ces dépôts sont aussi retrouvés chez les malades atteints de maladie de Parkinson (MP); la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la dégénérescence cortico-basale (DCB) aussi désignées sous le terme de tauopathies caractérisées sur le plan anatomopathologique par des inclusions de protéine Tau (isoforme 4R) hyperphosphorylée. Chaque entité clinique possède un tableau anatomopathologique bien défini au sein duquel la morphologie des dépôts est différente ainsi que leur topographie préférentielle qui est corrélée aux symptômes cliniques de la maladie. La figure 1 illustre les caractéristiques neuropathologiques visibles dans la PSP qui se répartissent au niveau des noyaux gris centraux (globus pallidum, substance noire et noyau sous thalamique), du mésencéphale, du noyau dentelé et du cortex frontal au niveau de la région périrolandique.²

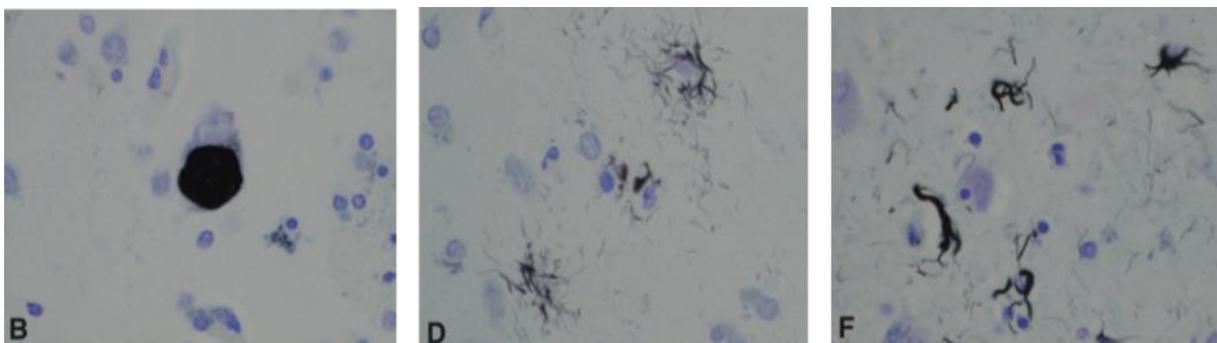


Figure 1. Principales lésions histologiques visibles dans la PSP après marquage argentique (Gallyas): dégénérescence neurofibrillaire (B), touffes astrocytaires (D) et corps d'oligodendrocytes spiralés (F).

D'après Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. Brain Pathol. 2007;17:74-82.

Des études de corrélation anatomo clinique, réalisées à partir de séries autopsiques ont permis la description de différents phénotypes cliniques pour chacune de ces pathologies, qui ont aboutis aux critères diagnostiques de consensus.³⁻⁶ La figure 2 illustre la définition actuelle des maladies en lien avec les syndromes parkinsoniens atypiques d'origine neurodégénérative ainsi que les différentes présentations cliniques possibles, définissant un continuum.

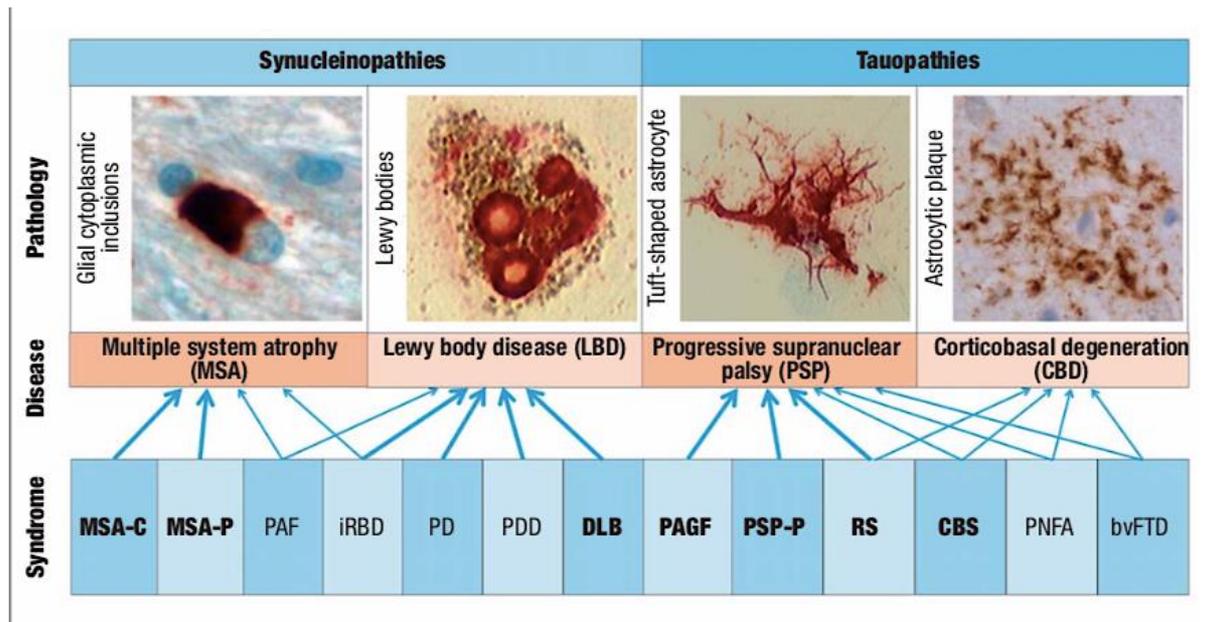


Figure 2. Définitions des maladies en lien avec les syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

Les différents syndromes cliniques comprennent: MSA avec symptômes cérébelleux prédominants (MSA-C), MSA avec symptômes parkinsoniens prédominants (MSA-P), pure autonomic failure (PAF), idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD), Parkinson disease (PD), Parkinson disease with dementia (PDD), dementia with Lewy bodies (DLB), pure akinesia with gait freezing (PAGF), PSP avec symptômes parkinsoniens prédominant (PSP-P), Richardson's syndrome (RS), corticobasal syndrome (CBS), progressive non-fluent aphasia (PNFA), behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD). L'épaisseur des flèches représente la valeur prédictive positive estimée des syndromes cliniques en fonction des caractéristiques neuropathologiques (les flèches en gras correspondent à une valeur prédictive positive élevée, les flèches normales correspondent à une valeur prédictive positive normale ou basse.)

D'après Levin J, Kurz A, Arzberger T et al. *The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. Dtsch Arztebl Int.* 2016 ;113 :61-9.

La distinction entre ces différentes entités cliniques peut parfois constituer un véritable challenge diagnostique, surtout au stade initial de la maladie, lorsque les symptômes cliniques

sont encore discrets. Malgré la révision des critères de consensus diagnostiques récentes pour certaines pathologies telle que la PSP, intégrant les données d'imagerie morphologique et métabolique, le délai moyen de diagnostic reste d'environ 3 ans après le début des premiers symptômes.⁷

Intérêt de l'étude des mouvements oculaires dans les syndromes parkinsoniens

L'oculomotricité permet d'assurer le déplacement ou le maintien stable des deux yeux sur une cible d'intérêt, elle met en jeu plusieurs grandes fonctions oculomotrices telles que les saccades, la poursuite, les réflexes oculo-vestibulaire et optocinétique, la convergence et la fixation oculaire. L'ensemble de ces fonctions fait partie du système oculomoteur efférent qui implique la mise en jeu de réseaux sous corticaux et de régions cérébrales corticales comprenant les ganglions de la base, le tronc cérébral, le cervelet, le cortex, les colliculi supérieurs et les voies et centres vestibulaires.⁸ L'étendue des aires et réseaux cérébraux impliqués dans l'oculomotricité explique pourquoi des troubles oculomoteurs peuvent être retrouvés dans les maladies neurodégénératives. L'identification à l'examen clinique d'anomalies des mouvements oculaires permet d'apporter des éléments d'orientation diagnostiques qui peuvent constituer parfois une aide précoce par exemple dans le cadre des syndromes parkinsoniens atypiques où des patterns spécifiques d'anomalies oculomotrices ont été décrits. Les troubles oculomoteurs peuvent facilement être enregistrés en pratique clinique au moyen d'enregistrements des mouvements oculaires (Eye Tracker) non invasifs, reproductibles,⁹ et quantifiables de manière objective.

Les saccades correspondent au déplacement rapide des yeux d'une cible à une autre, on distingue les saccades réflexes visuellement guidées, lorsqu'une cible visuelle est présentée soudainement, des saccades volontaires lorsque le patient déplace ses yeux dans une direction donnée sur une consigne verbale. L'examen des saccades s'effectue en demandant au patient de bouger rapidement son regard entre deux cibles visuelles présentées par exemple à droite et à gauche du patient. Les corrélats neuroanatomiques du système des saccades sont bien définis : le contrôle cortical de la genèse des saccades est représenté principalement par deux voies descendantes parallèles et interconnectées : d'une part celle des saccades visuellement guidées, prenant naissance dans le cortex pariétal, et d'autre part celle des saccades volontaires d'origine frontale. Les saccades visuellement guidées sont initiées par une information visuelle afférente provenant du cortex visuel primaire. Les cellules corticales permettent l'initiation et la programmation des saccades, les voies corticales se projettent

ensuite vers les colliculi supérieurs, principaux relais entre les voies supranucléaires et les neurones prémoteurs du tronc cérébral, les voies supranucléaires projettent également vers les ganglions de la base qui empêchent les saccades réflexes inutiles pendant la fixation et aident au contrôle des saccades volontaires et le thalamus qui intervient dans la programmation des saccades. Les colliculi supérieurs envoient des projections vers le réseau neuronal et les neurones prémoteurs du tronc cérébral où se situent les générateurs de saccades du tronc cérébral. D'une manière générale les mouvements verticaux des yeux sont gérés au niveau du mésencéphale par les cellules à bouffées excitatrices du noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian (riFLM), tandis que les mouvements horizontaux au niveau du pont générés par les cellules à bouffées excitatrices de la formation réticulée pontique paramédiane (FRPP)⁸ (Figure 3).

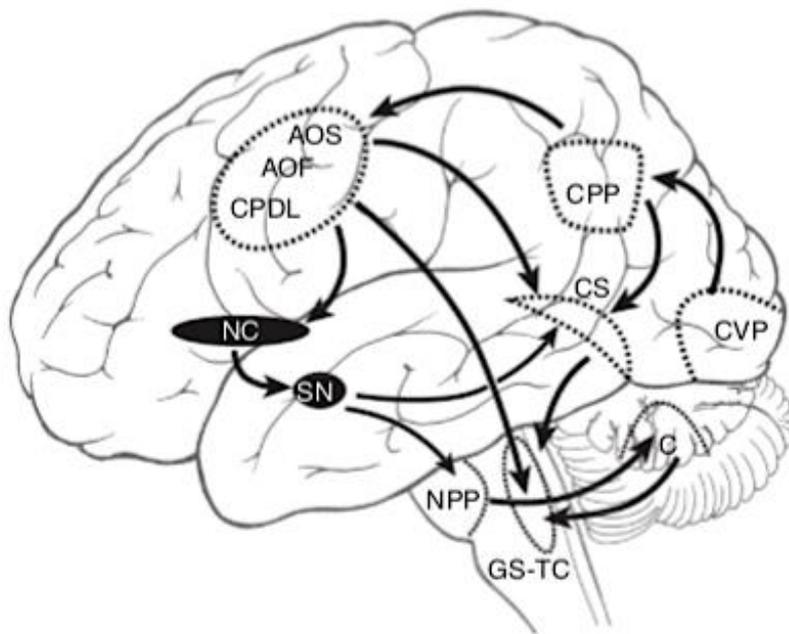


Figure 3. Organisation anatomique des voies supranucléaires du système des saccades, avec les principaux centres corticaux intervenant dans la genèse des saccades.

Légendes : AOF aire oculomotrice frontale; AOS aire oculomotrice supplémentaire; C cervelet; CPDL cortex pré-frontal dorsolatéral; CPP cortex pariétal postérieur; CS colliculus supérieur; CVP cortex visuel primaire; GS-TC générateur saccadique du tronc cérébral; NC noyau caudé; NPP noyaux pontiques précérébelleux; SN substance noire. D'après Cochard-Marianowski C, Lebas-Jacob M, Miléa D, Orssaud C, Touitou V, Vignal-Clermont C. Cours de sciences fondamentales et cliniques Section 5 Neuro-ophtalmologie. Elsevier Masson ; 2010. p40.

L'étude des saccades est d'un intérêt particulier dans les maladies neurodégénératives du fait de leur lien étroit avec l'attention,¹⁰ ce qui fait qu'elles présentent une composante cognitive en plus de la composante purement motrice liée à l'exécution du mouvement, permettant de détecter des anomalies à la fois cognitives et motrices. D'autre part, les saccades peuvent être appréciées en termes de latence (durée entre l'apparition du stimulus et le déclenchement de la saccade), de précision (capacité de diriger une saccade précisément sur la cible), de vitesse et de conjugaison (capacité de mouvement conjoint des deux globes oculaires). Ces différents paramètres sont facilement mesurables par l'Eye Tracker (Figure 4).

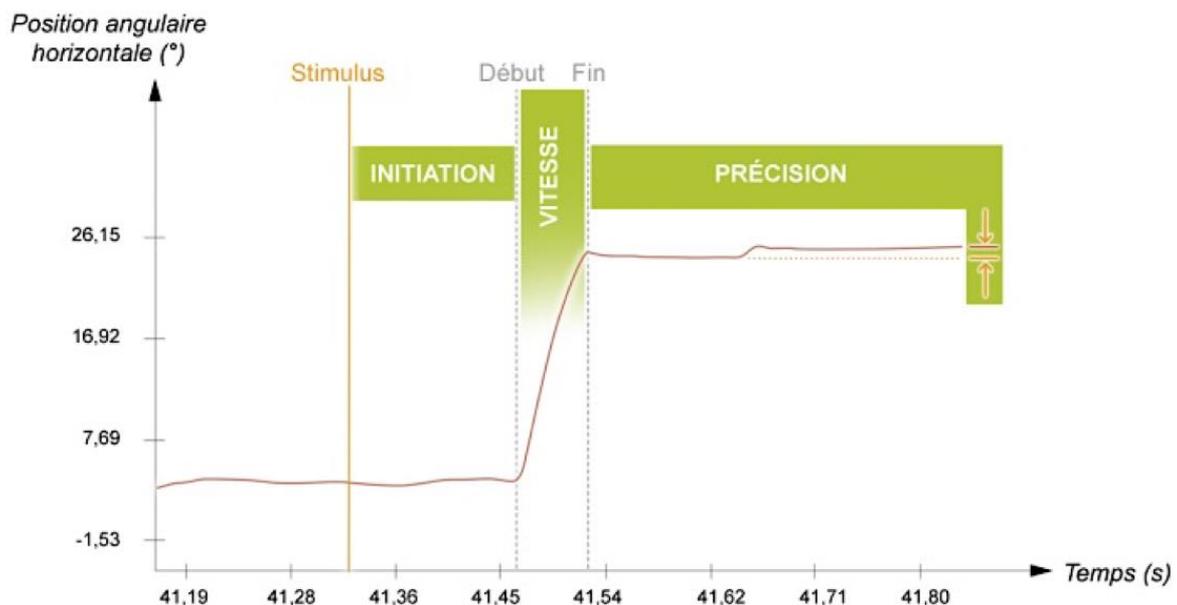


Figure 4. Représentation graphique d'une saccade (amplitude en fonction du temps).

D'après Eye Brain 2011

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'apport de l'étude des mouvements oculaires par Eye Tracker dans l'aide au diagnostic des syndromes parkinsoniens atypiques au CHU de Dijon, dans le but d'améliorer nos pratiques et la prise en charge des patients.

Matériel et méthodes :

Type d'étude

Ce travail est issu d'une étude observationnelle de cohorte rétrospective menée au sein du CHU de Dijon.

Sélection des patients

Nous avons inclus tous les patients présentant un syndrome parkinsonien atypique, suivi au CHU de Dijon et ayant bénéficié d'un examen des mouvements oculaires par Eye Tracker (Eye Tracking), entre le mois de Mars 2017 et Juin 2019. Tous les patients présentaient un syndrome parkinsonien d'aggravation progressive, apparu à l'âge de 50 ans ou plus.

Procédure d'Eye Tracking

Tous les patients ayant bénéficié d'un enregistrement par Eye Tracker étaient adressés par un neurologue du CHU à la suite d'une consultation médicale. L'enregistrement avait lieu au centre mémoire du CHU, dans une salle dédiée, en présence du médecin spécialisé en neuro ophtalmologie. Dans un premier temps, nous avons réalisé un examen clinique neuro ophtalmologique comprenant l'étude de la poursuite oculaire, des saccades volontaires, de la convergence, de la fixation oculaire en position primaire et excentrée du regard et du réflexe oculocéphalique. Le patient bénéficiait ensuite d'un enregistrement des saccades oculaires et antisaccades par Eye Tracker. Le patient était assis en face d'un écran placé à une distance fixe d'environ 80 cm. Un repose-menton fixé sur la table d'enregistrement permettait au patient de positionner sa tête sans qu'il y ait de mouvement pouvant gêner l'interprétation des mesures (Figure 5).



Figure 5. Photographie du dispositif d'enregistrement des mouvements oculaires par Eye Tracker du centre mémoire et recherche (CMRR) du CHU de Dijon.

Tous les patients ont bénéficié des mêmes tests oculomoteurs toujours réalisés dans le même ordre. Avant de démarrer l'enregistrement, une procédure de calibration était réalisée avant le début de l'étude des saccades horizontales puis avant les saccades verticales. Les consignes étaient expliquées au patient avant chaque test, et étaient répétées en cas d'échec de la consigne au premier essai. Dans un premier temps les paradigmes choisis permettaient l'étude des saccades réactives (prosaccades) horizontales puis verticales. Au cours de ces épreuves le patient devait fixer une croix au centre de l'écran qui restait allumée pendant une durée aléatoire puis à l'extinction de la croix, une cible apparaissait à gauche ou à droite de manière aléatoire à une amplitude fixe de 20° pour le premier test, puis à une amplitude pouvant varier de 12° à 20° pour le deuxième test, puis la cible apparaissait de manière aléatoire en haut ou en bas de l'écran à une amplitude fixe de 12° pour le troisième test. Le patient avait pour instruction de regarder la cible dès qu'elle apparaissait. Le dernier test consistait à l'étude des antisaccades, qui sont des saccades volontaires, le patient devait

regarder dans le sens opposé à la cible qui apparaissait aléatoirement à droite ou à gauche à l'extinction de la croix de fixation au centre.

Données recueillies

Les données ont été recueillies à partir de la relecture des dossiers médicaux des patients, depuis leur première consultation au CHU de Dijon, jusqu'à leur dernière consultation de suivi en date de juillet 2019.

Les données suivantes ont été recueillies : données socio démographiques (âge et sexe), données cliniques (âge de début des symptômes défini par la date d'apparition d'un premier symptôme moteur de type parkinsonien ou cérébelleux ou un premier symptôme cognitif comme défini par les critères de consensus diagnostiques de AMS, PSP, DCB ou MCL,³⁻⁶ délai avant la première consultation en Neurologie au CHU de Dijon, durée d'évolution des symptômes au moment de l'Eye Tracking, durée totale du suivi, symptômes cliniques relevés lors des consultations neurologiques, données du bilan neuropsychologique), données des examens paracliniques (imagerie cérébrale morphologique et métabolique, résultats de l'examen par Eye Tracker, bilan urodynamique).

Classification des patients

L'ensemble des patients était classé dans différentes catégories en fonction de l'hypothèse diagnostique établie par le neurologue référent du patient. Lorsqu'il y avait plusieurs hypothèses diagnostiques pour un même patient, le patient était classé dans le groupe « diagnostics multiples ». Lorsqu'il n'y avait pas d'hypothèse diagnostique précisée, le patient était classé dans le groupe « absence d'hypothèse diagnostique ». Ainsi sept groupes ont été différenciés : PSP, AMS, DCB, MCL, Niemann Pick type C, « diagnostics multiples », « pas d'hypothèse diagnostique ».

Analyse des données

Nous avons réalisé une analyse descriptive de notre population, les variables catégorielles étaient présentées sous forme de fréquences. Les variables quantitatives étaient résumées sous forme de moyenne. Concernant les données de l'Eye Tracking, nous avons réalisé une analyse qualitative des tracés enregistrés afin de rechercher la présence d'ondes carrées ou d'un nystagmus et d'étudier la régularité des tracés (Annexes 1et 2), puis nous avons réalisé une analyse quantitative des paramètres chiffrés enregistrés (latence, gain,

vitesse, pourcentage d'erreurs aux antisaccades et nombre d'erreurs corrigées) en fonction de normes prédéfinies selon l'âge des patients, à l'aide du logiciel « Eye Brain ».

Pour chacun des groupes de patients, nous avons calculé le nombre de sujets pour qui les données de l'Eye Tracking permettaient de conforter l'hypothèse diagnostique émise ou d'orienter le diagnostic, lorsqu'il n'y avait pas d'hypothèse ou plusieurs hypothèses diagnostiques émises par le neurologue référent. Nous avons également calculé le nombre de sujets pour qui les données de l'Eye Tracking étaient concordantes mais insuffisantes pour préciser le diagnostic et ceux pour qui les données de l'Eye Tracking n'avaient pas permis d'orienter le diagnostic ou était discordante avec l'hypothèse diagnostique. Les différentes anomalies oculomotrices discriminatoires pour un type de syndrome parkinsonien étaient définies à partir des connaissances actuelles de la littérature sur ce sujet.¹¹ Les anomalies oculomotrices des syndromes parkinsoniens sont résumées dans le tableau récapitulatif (Annexe 3). Le diagnostic intégrant les données de l'Eye Tracking était confronté avec les données de suivi du patient.

Résultats :

Sur les 27 patients présentant un syndrome parkinsonien atypique et ayant bénéficié d'un Eye Tracking, 24 ont été inclus entre Mars 2017 et juin 2019. Trois patients ont été exclus : un patient présentait un syndrome parkinsonien d'origine vasculaire, un patient présentait un syndrome parkinsonien suspecté d'origine métabolique mitochondriale et pour un patient les données de l'examen par Eye Tracker n'étaient pas interprétables du fait d'une mauvaise coopération du patient pendant l'examen.

Données descriptives

La moyenne d'âge de notre population était de 71 ans. Il y avait 62,5% d'hommes et 37,5% de femmes. Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation au CHU était de 2,4 ans, la durée moyenne d'évolution des symptômes au moment de l'Eye Tracking était de 3,2 ans. La durée du suivi total des patients était en moyenne de 3,8 ans. Les caractéristiques des patients en fonction des groupes sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients en fonction du diagnostic suspecté avant réalisation de l'Eye Tracking.

	PSP	AMS	MCL	DCB	Niemann Pick type C	Pas d'hypothèse diagnostique	Diagnostics multiples
N	6 (25%)	3 (13%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	4 (17%)	7 (29%)
Age (années)	72,5	67,7	76,5	54	77	68,5	72,6
Sexe (H)	5 (83%)	1 (33%)	1 (50%)	1	1	3 (75%)	3 (43%)
Délai avant première consultation au CHU (années)	2,1	2,2	1	0,5	5	3,6	2,4
Durée d'évolution de la maladie au moment de l'Eye Tracking (années)	3,2	2,3	1,25	0,5	5	5,25	3,6
Durée du suivi (années)	3,3	3	1,5	1	5	5,8	4,4
Mauvaise réponse à la L-Dopa	3 (50%)	3 (100%)	0	0	0	2 (50%)	5 (71%)
Dysautonomie	2 (33%)	3 (100%)	1	0	1	3 (75%)	4 (57%)
Ataxie cérébelleuse	0	1 (33%)	0	0	1	2 (50%)	1 (14%)
Signes moteurs axiaux†	6 (100%)	2 (67%)	1 (50%)	1	1	3 (75%)	7 (100%)
Syndrome pyramidal	1 (20%)	1 (33%)	0	1	1	3 (75%)	2 (29%)
Dystonie	0	0	0	1	0	1 (25%)	2 (29%)
Troubles cognitifs	5 (83%)	2 (67%)	2 (100%)	1	1	2 (50%)	7 (100%)
Déficit cortical††	3 (50%)	1 (33%)	1 (50%)	1	1	0	2 (29%)
Hallucinations	1 (17%)	0	2 (100%)	0	0	0	1 (14%)
Fluctuations	0	1 (33%)	1 (50%)	0	0	1 (25%)	1 (14%)
Troubles du comportement en sommeil paradoxal	0	1 (33%)	2 (100%)	0	0	1 (25%)	1 (14%)
Troubles oculomoteurs à l'examen clinique	6 (100%)	1 (33%)	1 (50%)	1	1	2 (50%)	6 (86%)

† Les signes moteurs axiaux comprennent la dysarthrie, les troubles de déglutition, les troubles de la marche à type d'enrayement cinétique (freezing) ou de festination, les troubles de posture et les troubles de l'équilibre postural avec chutes en arrière.

†† Les déficits cognitifs corticaux comprennent une apraxie, aphasie ou des troubles sensitifs.

La figure 6 illustre le nombre de patients dans chacune des sept catégories en fonction de l'hypothèse diagnostique émise par le neurologue référent. Dans le groupe « diagnostics multiples », deux patients avaient comme hypothèses diagnostiques une PSP ou une DCB, trois une PSP ou une AMS, un une MP ou une AMS et un une PSP ou une DCB ou une AMS.

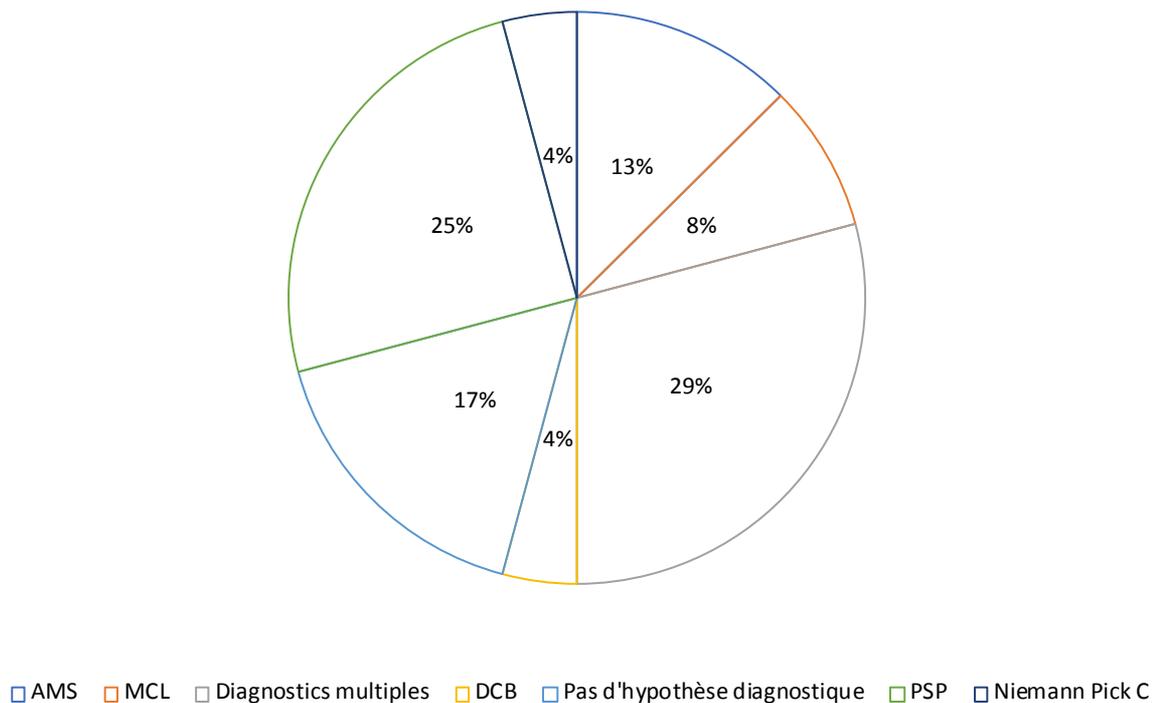


Figure 6. Répartition des patients en fonction de l'hypothèse diagnostique avant réalisation de l'Eye Tracking.

Données de l'Eye Tracking

Au total sur les 24 sujets, l'examen des mouvements oculaires a permis d'orienter ou de conforter l'hypothèse diagnostique pour 14 (58%) patients, en montrant des anomalies discriminantes pour une pathologie. Parmi les 10 (42%) patients pour lesquels l'Eye Tracking n'a pas permis de préciser le diagnostic, 4 (17%) avaient des anomalies concordantes avec le diagnostic suspecté mais n'apportaient pas d'argument suffisants pour orienter vers un diagnostic précis, 3 (13%) patients, 1 du groupe « diagnostics multiples », 1 du groupe « pas d'hypothèse diagnostique » et 1 du groupe AMS avaient un profil oculomoteur compatible avec une AMS ou une MP. Enfin un patient du groupe « pas d'hypothèse diagnostique » n'avait aucune anomalie à l'Eye Tracking, le patient suspect de DCB avait des arguments

concordants avec une DCB ou une PSP sans anomalies discriminatoires et un patient suspect de PSP avait des anomalies à l'Eye Tracking discordante avec ce diagnostic (anomalies de type cérébelleuses).

Le tableau 2 décrit les différentes anomalies retrouvées lors de l'examen des mouvements oculaires ayant permis de conforter ou d'orienter le diagnostic. Les anomalies considérées comme discriminantes étaient le ralentissement des vitesses des saccades verticales prédominant sur les saccades vers le bas pour le diagnostic de PSP, des anomalies de types cérébelleuses (saccades hyper/hypométriques, présence d'un nystagmus en position primaire ou dans les regards excentrés) pour le diagnostic d'AMS, un taux d'erreurs très élevé lors du test des antisaccades pour le diagnostic de MCL et une asymétrie des latences des saccades horizontales avec augmentation des latences dans les saccades dirigées vers l'hémicorps le plus apraxique pour le diagnostic de DCB. L'absence d'anomalie particulière à l'Eye Tracking était considéré comme discriminatoire pour le diagnostic de maladie de Parkinson au stade débutant.

Tableau 2. Anomalies oculomotrices chez les patients pour qui l'Eye Tracking a permis de conforter ou d'orienter le diagnostic.

		PSP (N=6)	AMS (N= 3)	DCL (N=2)	MP (N=2)	PSP-DCB (N=1)
Saccades horizontales	Latence	3 (50%) Latence augmentée	2 (67%) Saccades express	0	0	Latence augmentée de manière asymétrique*
	Vitesse	5 (83%) Vitesse moyenne ralentie	1 (33%) Vitesses ralenties	2 (100%) Vitesse ralentie	0	0
	Gain	5 (83%) Gain diminué	3 (100%) Saccades hyper/hypométriques*	1 (50%) Gain diminué	0	Gain diminué
Saccades verticales	Latence	5 (83%) Latence augmentée	2 (67%) Saccades express	0	0	Latence augmentée
	Vitesse	6 (100%) Vitesse moyenne ralentie surtout sur les saccades vers le bas*	1 (33%) Vitesse ralentie des saccades vers le haut	1 (50%) Vitesse ralentie des saccades vers le haut	0	Vitesse ralentie surtout sur les saccades vers le bas*
	Gain	4 (67%) Gain diminué	0	1 (50%) Gain diminué pour les saccades vers le haut	0	Gain diminué
Antisaccades	Taux d'erreurs	4 (67%) Taux d'erreurs augmenté	0	2 (100%) Taux d'erreurs augmenté dont 1 avec effet de correction*	0	Taux d'erreurs augmenté
Fixation	Anomalies	100% Nombreuses ondes carrées	2 (67%) Nystagmus* 1 (33%) Quelques ondes carrées	1 (50%) Quelques ondes carrées	0	Nombreuses ondes carrées

*Anomalies considérées comme discriminantes

Suivi des patients

En tenant compte du suivi clinique des patients, 11 (46%) patients parmi les 14 pour qui l'Eye Tracking a permis de conforter ou d'orienter le diagnostic, ont une évolution clinique concordante. Le diagnostic de PSP a été retenu pour 6 patients, 2 patients suspects de MP ont un diagnostic de MP qui a été retenu et pour un patient ce diagnostic a pu être renforcé par la réalisation d'une scintigraphie cardiaque au MIBG en faveur de ce diagnostic. Deux des trois patients suspects d'AMS ont un diagnostic en ce sens qui a été retenu, et le diagnostic a été retenu pour un des deux patients suspect de MCL. Deux patients, 1 suspect d'AMS et un patient ayant une forme frontière PSP-DCB, n'ont pas encore eu de suivi après la réalisation de l'Eye Tracking et pour un des patients suspect de MCL, le diagnostic est encore incertain.

Six patients avaient des anomalies concordantes avec le diagnostic évoqué. Parmi ces patients, 3 avaient un profil de troubles oculomoteurs concordants avec une AMS ou une MP, et 3 avaient un profil concordant avec une PSP. Le suivi clinique est en faveur du diagnostic d'AMS pour 2 patients, le troisième évolue vers une MP. Deux des trois patients ayant des anomalies oculomotrices concordantes avec le diagnostic de PSP évoqué par le médecin ont une évolution clinique en ce sens, dont un ayant une forme frontière entre une PSP et une dégénérescence lobaire fronto-temporale (PSP-DLFT), le troisième n'a pas eu de suivi après l'Eye Tracking. Quatre patients n'ont pas de diagnostic précis dont 2 n'ayant pas eu de suivi après l'Eye Tracking: 1 ayant des anomalies oculomotrices discordantes avec l'hypothèse diagnostique émise par le médecin et 1 ayant des anomalies à l'Eye Tracking concordantes avec une DCB ou une PSP. Le troisième patient n'avait aucune anomalie oculomotrice. Enfin, un patient est suspect de maladie de Niemann Pick de type C et avait une atteinte de la verticalité du regard confirmée par l'Eye Tracking mais les examens complémentaires n'ont pas encore permis de confirmer ou non cette hypothèse diagnostique.

La figure 7 illustre les informations apportées par l'examen des mouvements oculaires, confrontées au suivi, pour chaque groupe de patient.

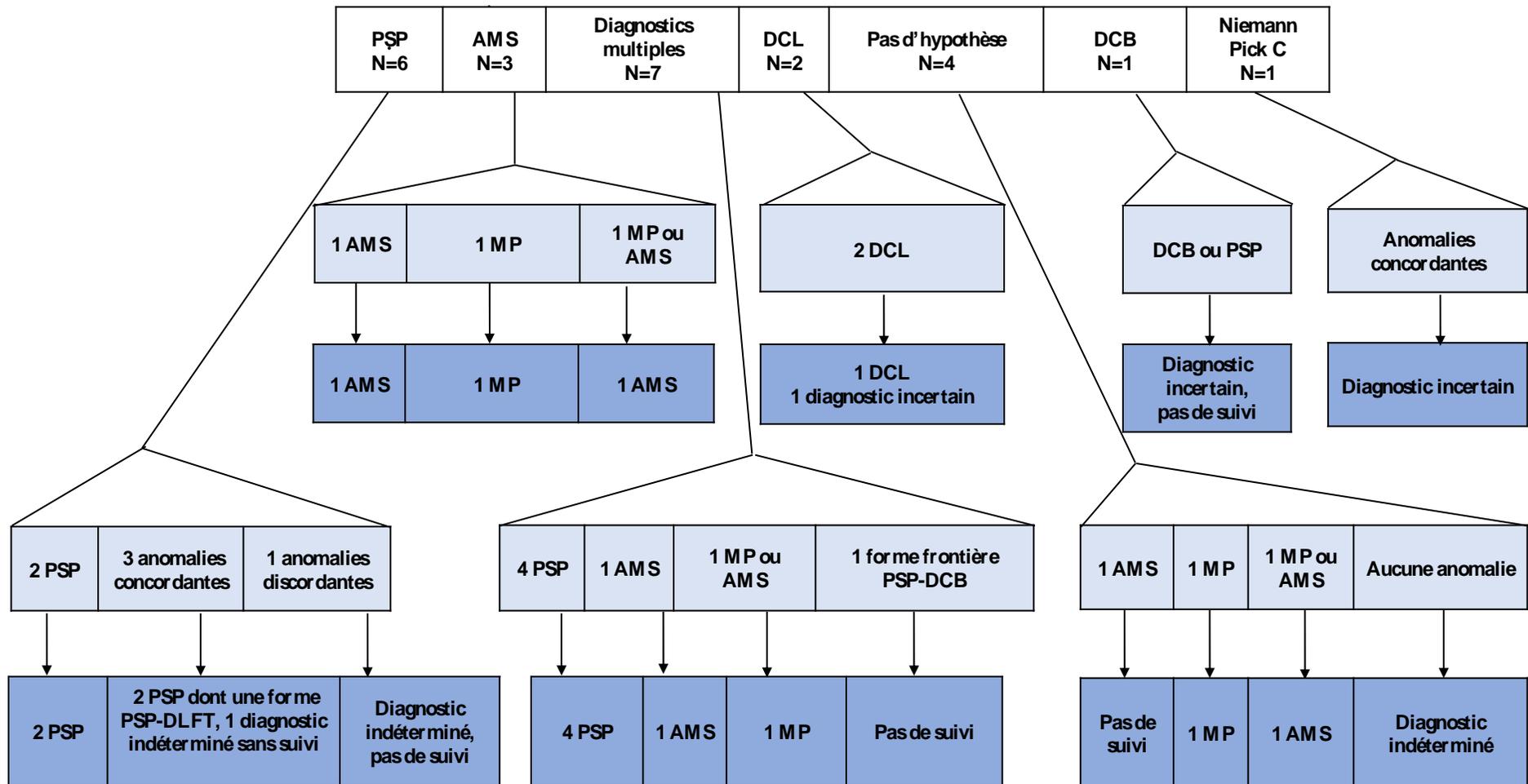


Figure 7. Diagnostics en fonction de l'hypothèse initiale, puis après réalisation de l'Eye Tracking, puis en fonction des données du suivi.

- Hypothèse diagnostique initiale
- Hypothèse après réalisation de l'Eye Tracking
- Diagnostic retenu au cours du suivi

Discussion :

Notre étude conduite à partir d'une analyse rétrospective de 24 patients suivis en Neurologie au CHU de Dijon a montré que l'étude des mouvements oculaires par Eye Tracker a permis de conforter l'hypothèse diagnostique initiale pour 4 patients et d'orienter le diagnostic pour 7 patients. Les 13 autres patients constituaient un groupe hétérogène parmi lequel 6 patients avaient des anomalies oculomotrices concordantes avec le diagnostic évoqué, pour 5 de ces patients le suivi est en faveur de ce diagnostic et 5 patients n'ont pas encore eu de suivi après réalisation de l'Eye Tracking. Pour un seul patient, il existait une discordance entre l'hypothèse émise par le neurologue et les données de l'examen des mouvements oculaires, ce patient n'a pas eu de suivi après l'examen par Eye Tracker. Les différentes situations seront détaillées par la suite.

Chez les patients pour qui l'examen par Eye Tracker a permis de conforter ou d'orienter le diagnostic, le diagnostic le plus fréquent était celui de PSP (6 sur 11 patients avaient un diagnostic de PSP retenu). La présence d'une paralysie oculomotrice supranucléaire verticale ou d'un ralentissement des vitesses des saccades prédominant au niveau des saccades verticales est un élément clé du diagnostic de PSP, dans sa forme dite classique aussi appelée syndrome de Richardson, et fait partie des critères de consensus diagnostiques actuels.⁴ L'atteinte oculomotrice peut être visible à l'examen clinique, l'analyse des saccades réactives à l'Eye Tracker permet de confirmer ou de mettre en évidence, lorsque les troubles oculomoteurs sont débutants, un ralentissement des saccades verticales vers le bas et vers le haut, plus marqué que les saccades horizontales, associé à une augmentation des latences de ces mêmes saccades verticales.¹² L'importance du ralentissement des saccades verticales est corrélée au volume du mésencéphale.¹³ Une autre caractéristique oculomotrice retrouvée est la présence d'anomalie de la fixation oculaire avec un taux plus important d'intrusions saccadiques à type d'ondes carrées comparé aux autres syndromes parkinsoniens.¹⁴⁻¹⁵ L'examen par Eye tracker permet également de mettre en évidence un pourcentage élevé d'erreurs à l'épreuve des antisaccades ce qui n'est pas le cas dans le cadre d'une MP ou d'une AMS débutantes.¹⁶⁻¹⁷

Les 2 patients pour qui le diagnostic d'AMS suspecté après examen par Eye Tracker a été retenu présentaient des anomalies oculomotrices de type cérébelleuses : présence d'un nystagmus dans les regards excentrés (gaze-evoked nystagmus) ou dans le regard vers le bas, présence d'une dysmétrie saccadique et d'une poursuite oculaire altérée.³ La présence d'un

nystagmus est retrouvée dans environ 30% des cas d'AMS, y compris en l'absence d'autre manifestation cérébelleuse clinique,¹⁸⁻¹⁹ ce qui était le cas pour un de nos patients.

Le diagnostic de maladie de Parkinson à un stade débutant a été retenu pour 2 patients qui n'avaient pas d'anomalie oculomotrice. Dans la littérature les anomalies oculomotrices retrouvées dans la maladie de Parkinson restent discrètes et leur présence surtout au début de l'évolution de la maladie doivent faire évoquer la possibilité d'un syndrome parkinsonien atypique. L'enregistrement des saccades permet de mettre en évidence des saccades modérément hypométriques notamment pour les saccades volontaires en particulier verticales, qui peuvent être présentes dès le stade initial de la maladie et la présence d'ondes carrées occasionnelles.^{11,20} A un stade plus avancé de la maladie, on peut observer une augmentation des latences des saccades prédominant sur les saccades volontaires et un taux d'erreurs à l'épreuve des antisaccades augmenté en cas de troubles cognitifs associés à la MP.²¹⁻²²

Enfin un patient pour qui le diagnostic de MCL a été retenu avait un taux d'erreurs à l'épreuve des antisaccades augmenté. Peu d'études dédiées à l'étude de l'oculomotricité dans la maladie à corps de Lewy ont été réalisées, les anomalies décrites sont similaires à celles observées dans la démence associée à la maladie de Parkinson à savoir une augmentation des latences des saccades horizontales et un taux d'erreurs plus important dans les tâches d'antisaccades.²⁰ Un taux d'erreur augmenté à l'épreuve des antisaccades est peu spécifique et retrouvé dans un grand nombre de pathologie neurodégénérative avec troubles cognitifs.²³ Une diminution de la vitesse et de la précision des saccades horizontales et verticales peuvent également être présentes.²⁴

Dans le groupe de 12 patients restants, 3 patients avaient un examen oculomoteur compatibles avec une AMS ou une MP, 2 ont un diagnostic d'AMS retenu, le troisième évolue vers une MP. Les manifestations oculomotrices dans l'AMS sont proches de celles observées dans la MP en dehors des cas où des anomalies oculomotrices de types cérébelleuses sont observées.²⁰ Dans les formes d'AMS à prédominance parkinsonienne les seules distinctions avec les anomalies oculomotrices observées dans la MP sont une tendance aux saccades plus nettement hypométriques et l'intrusion plus fréquente d'ondes carrées,^{14,25} dont l'évaluation du nombre reste subjective par l'examineur.

Trois patients avaient des anomalies concordantes avec le diagnostic de PSP, le diagnostic de PSP a été retenu pour 2 des 3 patients, et un patient n'a pas de diagnostic précis posé. Tous les 3 avaient de nombreuses ondes carrées lors de la fixation, un patient avait en plus un taux

d'erreur augmenté à la tâche des antisaccades et un patient un gain diminué pour les saccades horizontales, mais aucun n'avait de ralentissement des saccades verticales qui est le critère discriminant de cette pathologie. Dans de rares cas de présentations atypiques de PSP telles que la PSP à prédominance parkinsonienne (PSP-P) ou la forme PSP « Pure akinesia with gait freezing » (PSP-PAGF), l'atteinte oculomotrice de la verticalité du regard peut apparaître à un stade tardif de la maladie voire être totalement absente.²⁶⁻²⁷ Parmi ces 2 patients, un a pour diagnostic retenu une forme frontière entre une PSP et une démence lobaire fronto-temporale (DLFT). Trois phénotypes de DLFT sont actuellement décrits : la démence sémantique (DS), l'aphasie primaire progressive non fluente (APNF) et le variant comportemental de DLFT. Le phénotype de DLFT peut également être retrouvé chez les patients atteints de PSP, DCB ou de sclérose latérale amyotrophique associée à une DLFT. Concernant les anomalies oculomotrices retrouvées dans les DLFT, une augmentation des latences des saccades visuellement guidées peut être observée dans la forme comportementale de DLFT et un taux d'erreur augmenté à l'épreuve des antisaccades est retrouvé pour tous les variants de DLFT sauf pour la DS.^{23,28} Un élément intéressant à rechercher est la capacité de correction après rappel de la consigne lors de l'épreuve des antisaccades, en effet les patients ayant un phénotype de DLFT sont capables de corriger leurs erreurs au rappel de la consigne, ce qui n'est pas le cas pour les patients présentant un phénotype de DCB, PSP ou de maladie d'Alzheimer.²³

Un patient avait un examen oculomoteur compatible avec une DCB ou une PSP et un patient était suspect d'une forme frontière PSP-DCB. Ces deux patients n'ont pas encore eu de suivi après réalisation de l'Eye Tracking. En plus de la dégénérescence cortico basale, différentes pathologies peuvent se présenter avec un phénotype de syndrome cortico basal telles que la PSP, la maladie d'Alzheimer, la MCL et la DLFT. Sur une série de 209 cas confirmé de DCB, 33% des patients avaient des anomalies oculomotrices au stade initial de la maladie et 60% lorsqu'on considérait la durée totale d'évolution.⁵ Le symptôme oculomoteur clé observé dans le syndrome cortico basal est une apraxie des saccades qui se manifeste par une augmentation des latences des saccades dirigées vers l'hémicorps le plus apraxique.²⁹ Un taux d'erreur important aux antisaccades avec peu d'autocorrections traduit un dysfonctionnement frontal associé.²³ Un patient suspect d'AMS présentait des anomalies de type cérébelleuses mais n'a pas encore eu de suivi permettant de confirmer cette hypothèse, un patient suspect de maladie de Niemann Pick avait un tableau d'ophtalmoparésie avec une atteinte prédominante sur la verticalité du regard confirmée par l'Eye Tracking, les examens biologiques complémentaires

n'ont pas encore confirmé ce diagnostic. Trois patients n'ont pas de diagnostic précis posé dont un patient suspect de MCL et ayant des anomalies oculomotrices concordantes, un patient n'ayant aucune anomalie à l'Eye Tracking et un tableau d'apathie isolée et un patient suspect de PSP et ayant des anomalies discordantes avec cette hypothèse.

Les limites de notre étude sont d'une part qu'il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective avec un faible échantillon et d'autre part que nous ne disposons pas de preuve anatomopathologique du diagnostic établi, qui repose sur des données cliniques et paracliniques avec un temps de suivi relativement faible (en moyenne de 3,8 ans).

A notre connaissance il n'existe pas d'étude dans la littérature quantifiant l'apport de l'examen oculomoteur par Eye Tracker dans l'aide au diagnostic des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative. Après analyse de nos pratiques, l'Eye Tracking apparaît comme un outil simple, non invasif et fiable d'aide pour le clinicien, notamment dans les diagnostics à un stade précoce, lorsque les anomalies oculomotrices sont difficilement détectables à l'examen clinique, et aussi en apportant des critères discriminants pour une pathologie en cas de doute diagnostique entre différentes pathologies. Aujourd'hui bien que les explorations de l'oculomotricité commencent à être largement utilisées (par exemple dans les syndromes parkinsoniens), il existe peu de données dans la littérature permettant de préciser si les anomalies oculomotrices associées aux maladies neurodégénératives sont assez sensibles et spécifiques pour être utilisées à visée diagnostique.

THESE SOUTENUE PAR Mme Mathilde GRABER

CONCLUSIONS

La distinction entre les différentes entités cliniques des syndromes parkinsoniens atypiques peut consister un véritable challenge pour le clinicien. L'enregistrement des troubles oculomoteurs représente un marqueur clinique du fonctionnement cérébral pouvant être une aide au diagnostic. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'apport de l'étude des mouvements oculaires par Eye Tracker dans l'aide au diagnostic des syndromes parkinsoniens atypiques dans le but d'améliorer nos pratiques et la prise en charge des patients.

Notre étude a été réalisée à partir du recueil de données rétrospectives d'une cohorte de 24 patients présentant un syndrome parkinsonien atypique, suivi au CHU de Dijon, classés selon l'hypothèse diagnostique initiale du Neurologue, et ayant bénéficié d'un examen des mouvements oculaires par Eye Tracker (Eye Tracking), entre le mois de Mars 2017 et Juin 2019. Cet examen a permis de conforter l'hypothèse diagnostique initiale pour 4 patients et d'orienter le diagnostic pour 7 patients. Parmi le groupe hétérogène des 13 autres patients, 5 patients ayant des anomalies oculomotrices concordantes avec le diagnostic évoqué ont un diagnostic qui évolue en ce sens, et 5 patients n'ont pas encore eu de suivi après réalisation de l'Eye Tracking. Pour un seul patient, il existait une discordance entre l'hypothèse émise par le neurologue et les données de l'examen des mouvements oculaires, ce patient n'a pas eu de suivi après l'examen par Eye Tracker.

Il n'existe pas d'étude dans la littérature quantifiant l'apport de l'examen oculomoteur par Eye Tracker dans l'aide au diagnostic des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative. Après analyse de nos pratiques, l'Eye Tracking apparaît comme un outil simple, non invasif et fiable d'aide pour le clinicien, notamment dans les diagnostics à un stade précoce, lorsque les anomalies oculomotrices sont difficilement détectables à l'examen clinique, et aussi en

apportant des critères discriminants pour une pathologie en cas de doute diagnostique entre différentes pathologies.

Le Président du jury,



Pr. Yannick BEJOT

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 3 SEPTEMBRE 2013
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. Schwarz C, Henchcliffe C. Parkinsonian syndromes. In: Squire LR, editor. *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press. 2009.p453-459.
2. Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol*.2007;17:74-82.
3. Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71:670–6.
4. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853-864.
5. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80:496-503.
6. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2017;89:88-100.
7. Respondek G, Roeber S, Kretzschmar H, et al. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2013;28:504-509.
8. Cochard-Marianowski C, Lebas-Jacob M, Miléa D, Orssaud C, Touitou V, Vignal-Clermont C. *Cours de sciences fondamentales et cliniques Section 5 Neuro-ophtalmologie*. Elsevier Masson; 2010. p40.
9. Roy-Byrne P, Radant A, Wingerson D et al. Human oculomotor function: reliability and diurnal variation. *Biol.Psychiatry*.1995;38:92-97.
10. Deubel H, Schneider WX. Delayed saccades, but not delayed manual aiming movements, require visual attention shifts. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 1004:289-296.
11. Biotti D, Vighetto A. Oculomotor disturbances during major neurodegenerative diseases. *La lettre du neurologue*. 2014;18:46-52.
12. Chen AL, Riley DE, King SA et al. The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis. *Front Neurol*. 2010;1:147.
13. Boxer AL, Garbutt S, Seeley WW et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012; 69:509-

517.

14. Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M et al. Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:599-602.
15. Altiparmak UE, Eggenberger E, Coleman A et al. The ratio of square wave jerk rates to blink rates distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson disease. *J Neuroophthalmol*. 2006;26:257-259.
16. Rivaud-Péchoix S, Vidailhet M, Brandel JP et al. Mixing pro- and antisaccades in patients with parkinsonian syndromes. *Brain*. 2007;130:256-264.
17. Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N et al. Saccades and antisaccades in parkinsonian syndromes. *Adv Neurol*. 1999;80:377-382.
18. Anderson T, Luxon L, Quim N et al. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. *Mov Disord*. 2008;23:977-984.
19. Lee JY, Lee WW, Kim JS et al. Perverted head-shaking and positional downbeat nystagmus in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009;24:1290-1295.
20. Anderson TJ. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:74-85.
21. MacAskill MR, Graham CF, Pitcher TL et al. The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2012;50:3338-3347.
22. Mosimann UP, Müri RM, Burn DJ et al. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2005;128:1267-1276.
23. Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J. et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain*. 2008; 131:1268-1281.
24. Kapoula Z, Yang Q, Vernet M et al. Spread deficits in initiation, speed and accuracy of horizontal and vertical automatic saccades in dementia with Lewy bodies. *Front Neurol*. 2010;1:138.
25. Linder J, Wenngren BI, Stenlund H et al. Impaired oculomotor function in a community-based patient population with newly diagnosed idiopathic parkinsonism. *J Neurol*. 2012;259:1206-1214.
26. Williams DR, De Silva R, Paviour DC et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-Parkinsonism. *Brain*. 2005;128:1247-1258.
27. Williams DR, Holton JL, Strand K et al. Pure akinesia with gait freezing: a third

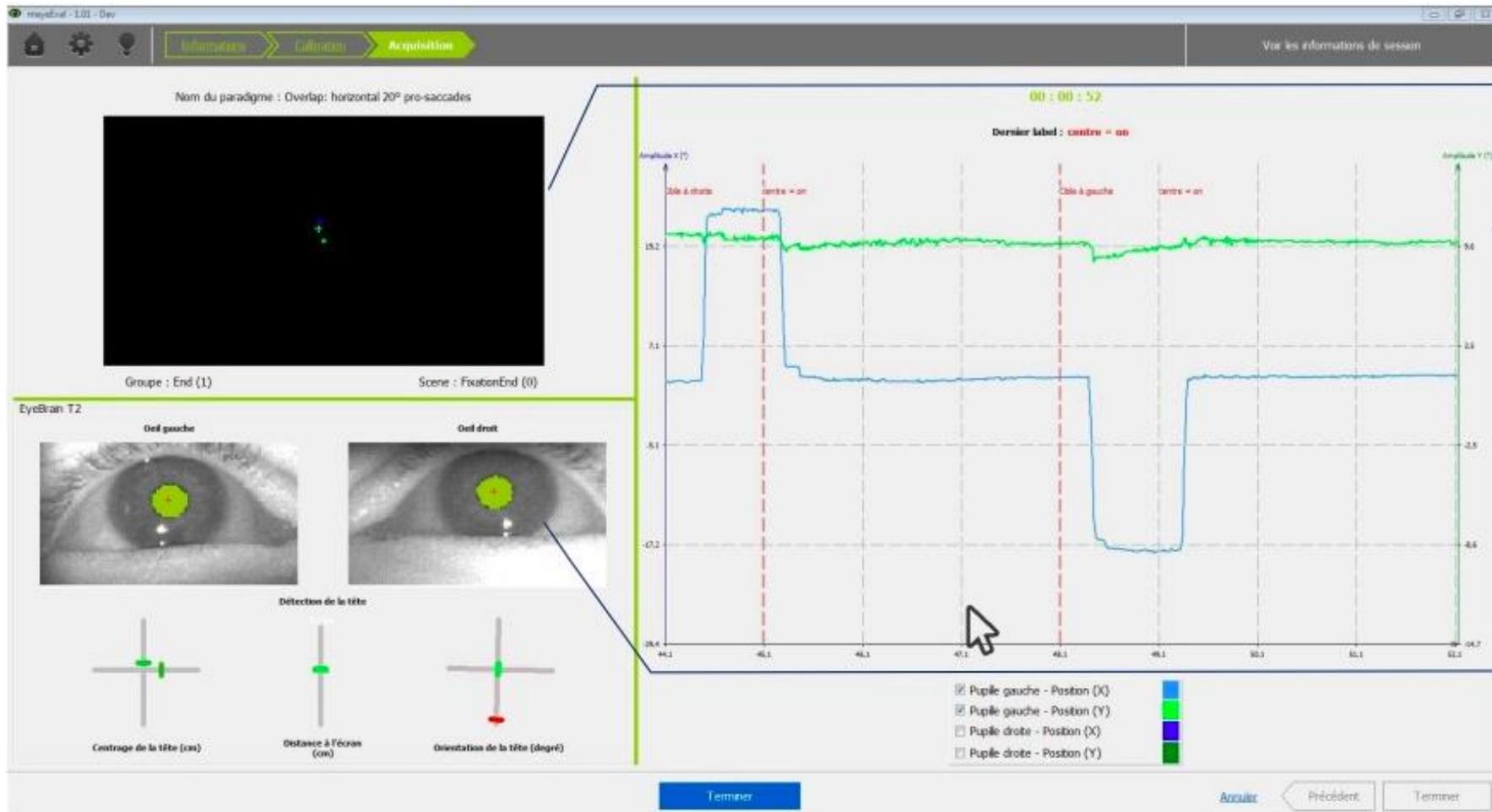
clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2007;22:2235-2241.

28. Burell JR, Hornberger M, Carpenter RH et al. Saccadic abnormalities in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2012. 78:1816-1823.
29. Rivaud-Péchox S, Vidailhet M, Gallouedec G et al. Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2000;54:1029-1032.

ANNEXES

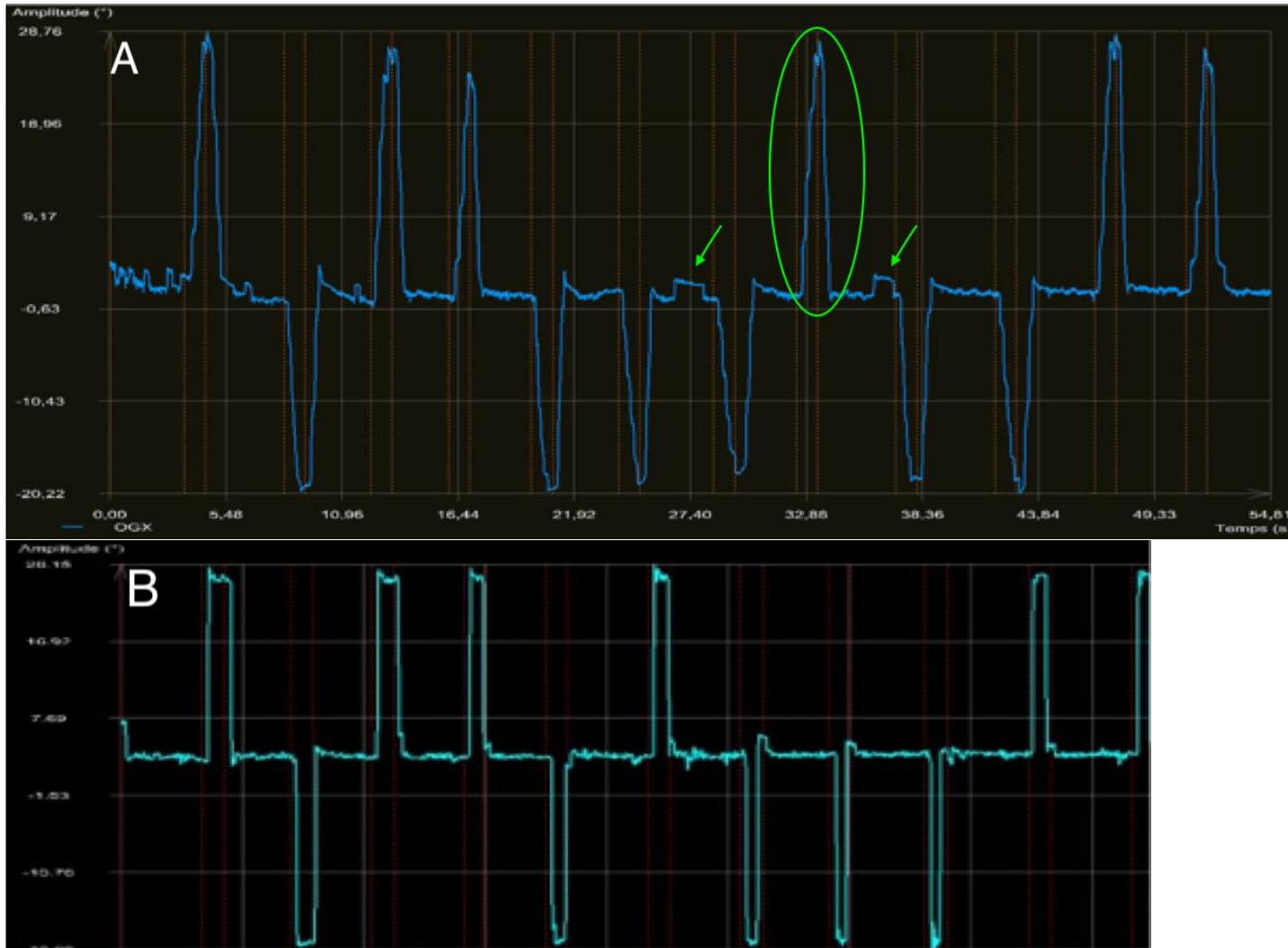
Annexe 1. Aperçu de l'écran lors d'enregistrement de saccades par Eye tracker.

A gauche en haut position de la cible, à gauche en bas détection des pupilles, à droite tracé d'enregistrement de saccades (en bleu).



Annexe 2. Tracés d'enregistrement de saccades.

Comparaison sujet sain (B) versus sujet atteint de PSP (A). Sur le tracé A, les flèches désignent des intrusions saccadiques à type d'ondes carrées, les saccades sont pathologiques avec un tracé irrégulier, par palier.



Annexe 3. Tableau récapitulatif des principales caractéristiques oculomotrices en fonction des différentes pathologies.

MPI Maladie de Parkinson idiopathique, *AMS* Atrophie multi systématisée, *DCB* Dégénérescence corticobasale, *PSP* Paralyse supranucléaire progressive, *DCL* Démence à corps de Lewy, *MA* Maladie d'Alzheimer, *DLFT* Démence lobaire fronto-temporale, *DLFT-DS* Démence lobaire fronto temporele variant démence sémantique.

	Saccades			Antisaccades		Intrusions
	Gain	Vitesse	Latence	Erreurs	Correction	
MPI	↓	N	N	N puis ↑		N ou ondes carrées occasionnelles
AMS	↓ ou ↑	N	N	N		Ondes carrées, nystagmus des regards excentrés, nystagmus battant vers le bas
DCB	N ou ↓	N ou ↓	↑↑	↑	Non	N
PSP	↓	↓↓ (vertical bas)	N ou ↑	↑↑	Non	Ondes carrées
DCL	N	↓	↑	↑		N
MA	↓	↓	↑	↑	Non	N
DLFT	N	N	N ou ↑	↑	Oui	N
DLFT-DS	N	N	N ou ↑	N		N

Titre de la thèse : APPORT DE L'ETUDE DES MOUVEMENTS OCULAIRES PAR EYE TRACKER DANS L'AIDE AU DIAGNOSTIC DES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES : L'EXPERIENCE DIJONNAISE

Auteur : Mathilde GRABER

Résumé :

Introduction : Les syndromes parkinsoniens atypiques regroupent un groupe hétérogène de pathologies, au sein duquel les troubles oculomoteurs sont fréquents. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'apport de l'étude des mouvements oculaires par Eye Tracker (Eye Tracking) dans l'aide au diagnostic des syndromes parkinsoniens atypiques au CHU de Dijon.

Méthodes : Les données d'une cohorte de patients présentant un syndrome parkinsonien atypique, suivi au CHU de Dijon et ayant bénéficié d'un Eye Tracking entre le mois de Mars 2017 et Juin 2019, ont été analysées de manière rétrospective. Les patients étaient classés en fonction de l'hypothèse diagnostique émise par le neurologue. Le nombre de patients pour qui les données de l'Eye Tracking ont permis de conforter, orienter ou étaient concordantes avec le diagnostic retenu lors du suivi a été calculé.

Résultats : Vingt-quatre patients ont été inclus, dont 54% avec une hypothèse diagnostique unique, 17% sans d'hypothèse diagnostique et 29% avec plusieurs diagnostics suspectés. L'Eye Tracking a permis de conforter l'hypothèse diagnostique initiale pour 4 patients et d'orienter le diagnostic pour 7 patients. Parmi les 13 autres patients, 5 avaient des anomalies oculomotrices concordantes avec le diagnostic retenu, et 5 n'ont pas encore eu de suivi après réalisation de l'Eye Tracking. Pour un seul patient, les données de l'Eye Tracking étaient discordantes avec l'hypothèse diagnostique, ce patient n'a pas eu de suivi après l'examen par Eye Tracker.

Conclusion : Notre étude montre que l'Eye Tracking peut être une aide pour le clinicien dans l'orientation diagnostique précoce des syndromes parkinsoniens.

Mots-clés : SYNDROMES PARKINSONIENS, TROUBLES DE L'OCULOMOTRICITE, MOUVEMENTS OCULAIRES