



HAL
open science

Analyse des mouvements oculaires saccadiques à la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer

Alexandre Cosnard

► **To cite this version:**

Alexandre Cosnard. Analyse des mouvements oculaires saccadiques à la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01598098

HAL Id: dumas-01598098

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01598098>

Submitted on 29 Sep 2017

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.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° 3092

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Alexandre COSNARD

Né le 28/02/1989 à Le MANS

Le 20 septembre 2017

**Analyse des mouvements oculaires saccadiques à la phase prodromale de la maladie
d'Alzheimer**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur François TISON

Jury

Monsieur le Professeur Igor SIBON	Président
Monsieur le Professeur Pierre BURBAUD	Juge
Monsieur le Professeur Dominique GUEHL	Juge
Madame le Docteur Nathalie DAMON-PERRIERE	Juge
Madame le Professeur Hélène AMIEVA	Juge
Madame le Docteur Lise-Marlène PUVILLAND	Rapporteur

REMERCIEMENTS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Igor SIBON

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez ici trouver le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces dernières années.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur Pierre BURBAUD

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Je suis honoré de vous compter dans mon jury de thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Dominique GUEHL

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Quel honneur tu me fais en acceptant de juger ma thèse. Sois assuré de ma reconnaissance.

Madame le Docteur Nathalie DAMON-PERRIERE

Praticien hospitalier

Je suis enchanté de ta présence dans mon jury thèse. Sois assurée de ma reconnaissance.

Madame le Professeur Hélène AMIEVA

Professeur des universités

Je vous remercie d'être présente pour juger ce travail qui n'aurait pas pu exister sans vos travaux.

A MON RAPPORTEUR

Madame le Docteur Lise-Marlène PUVILLAND

Praticien hospitalier

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, du temps considérable que vous m'avez offert et de votre disponibilité. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A MON DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur François TISON

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir aidé dans le choix du sujet ainsi que vos précieux conseils et votre patience qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

A MES MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Docteur Antoine ARNAUD

Madame le Docteur Françoise ISSAUTIER

Madame le Docteur Corinne DEBRAS

Madame le Docteur Cécile MARCHAL

Madame le Docteur Alexandra FOUBERT-SAMIER

Madame le Docteur Véronique MICHEL

Madame le Docteur Aurélie RUET

Madame le Docteur Fanny DUVAL

Madame le Docteur Pauline RENOUE

Madame le Docteur Sabrina DEBRUXELLES

Madame le Docteur Marie ROUANET-LARRIVIERE

Monsieur le Docteur Jean Christophe OUALLET

Monsieur le Professeur Wassilios MEISSNER

Monsieur le Docteur Guilhem SOLE

Monsieur le Professeur Gwendal LE-MASSON

Monsieur le Docteur Stéphane MATHIS

Monsieur le Docteur Stéphane OLINDO

Merci à Cécile et ton sourire à tout épreuve; à Brice et ta passion pour le *craving*, le *punding* et le *frezzing* : merci pour tes cours sur l'oculomotricité ; à Antoine merci pour tes conseils de cuisine sur les psilo; à Cyrielle pour son engouement basilaire; à Idoia pour nos overdoses de CPK; à Sir Moustache; à Thomas #dodo « *kass pa la tèt la pli i farin, soley va rovnir !* »; à Sylvain pour ton expertise nationale en dissection cervicale; à Amandine; à Thomas et ton staff pneumo.

A mes co-internes de promo, Arnaud, Ludo et Soulaga pour notre passion partagée pour AIRBNB #brosse-à-dent, #couverture-et-draps fournis, #pas-de-problème, #David.

A tous mes autres co-internes.

Aux Bazogiens Antoine, Nicolas, Stecy, Zoé, Mathieu.

Aux Manceaux Chinatown, Kamaro, Sylvain, Florent et les tous les autres.

Dédicace aux Out-Out Angevins : Simshow, Gabobabe, Gilou, Cocassou, le proctologue, Ti Kas Horau, Audrey, Amélie, Charlotte, Géraldine et Manuelle et leurs progénitures.

A mon frère Stéphane, Isabelle, leur bébé, ma marraine Andrée, Gérard, mes tantes et oncles Adélaïde, Damien, Yasmine, Jacques, Flavienne, Danie, Hervé, Dominique, Annick, mes grand-mères, mes cousins et mes petit-cousins.

A ceux à jamais dans mon cœur, Bernard et mes grand-pères.

A mes parents, pour vos sacrifices et votre soutien tout au long du chemin parcouru depuis ma naissance, pour être toujours présents dans les moments qui comptent pour moi. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout. Mon amour pour vous est éternel.

Mes derniers remerciements et non les moindres, s'adressent à ma moitié, Margaux pour sa patience et son soutien.

Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	12
RATIONNEL DE L'ÉTUDE.....	14
I. Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, évolution des critères.....	15
II. La piste de l'oculomotricité.....	18
A. Physiologie des saccades.....	18
B. Physiopathologie des saccades dans la maladie d'Alzheimer.....	22
III. Résumé.....	24
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	25
I. Schéma de l'étude.....	25
II. Critères d'éligibilité.....	25
A. Critères d'inclusion.....	25
B. Critères d'exclusion.....	26
III. Procédure.....	27
A. Bilan neuropsychologique.....	27
B. Dispositif visuel d'enregistrement des mouvements oculaires.....	27
C. Paradigmes oculomoteurs et données analysées.....	28
IV. Analyses statistiques.....	32
A. Objectif principal.....	32
B. Objectif secondaire.....	32
RÉSULTATS.....	33
I. Données démographiques.....	33
II. Bilan neuropsychologique.....	34
III. Oculométrie.....	36
A. Paradigme des anti-saccades.....	36
B. Saccades réflexes en paradigme gap horizontal.....	40
C. Saccades réflexes en paradigme step vertical.....	40
D. Prédiction.....	41
E. Décision spatiale.....	41
IV. Corrélations des anti-saccades avec le bilan neuropsychologique.....	42
DISCUSSION.....	44
I. Synthèse des résultats.....	44
II. Bilan neuropsychologique.....	45
III. Anti-saccades.....	46

IV. Saccades réflexes.....	47
V. Paradigmes complexes de décision et de prédiction.....	48
VI. Performance des anti-saccades et cognition.....	49
VII. Limites.....	50
VIII. Perspectives : l'oculomotricité comme possible biomarqueur ?.....	51
CONCLUSION.....	55
ANNEXE 1 – PHYSIOLOGIE DES MOUVEMENTS OCULAIRES RAPIDES.....	57
I. Saccades oculaires.....	57
A. Généralités.....	57
B. Commande et contrôle cortical.....	57
II. Fixation	60
III. Poursuite oculaire.....	60
IV. Analyse des saccades.....	61
A. Types de saccades.....	61
B. Paramètres étudiées.....	61
ANNEXE 2 - OCULOMÉTRIE DANS LES PATHOLOGIES DÉMENTIELLES	63
I. Introduction.....	63
A. Préambule sur les limitations des études.....	63
II. Vieillesse normale.....	64
A. Saccades réflexes.....	64
B. Saccades volontaires.....	65
C. Fixation.....	65
III. Maladie d'Alzheimer.....	65
A. Saccades réflexes.....	65
B. Saccades volontaires.....	66
C. Poursuite lisse.....	66
D. Fixation.....	66
E. Explorations visuelles complexes.....	67
F. Étude des saccades lors de la lecture.....	67
IV. Mild Cognitive Impairment.....	67
A. Saccades réflexes.....	68
B. Saccades volontaires.....	68
C. Fixation.....	68
D. Tâches complexes.....	68
V. Le syndrome d'Atrophie Corticale Postérieure.....	69
VI. Autres pathologies neurodégénératives associées à une démence.....	70

A. La Démence Frontotemporale et son spectre clinicopathologique.....	70
B. Dégénérescence Corticobasale et syndrome de Dégénérescence Corticobasale.....	72
C. Démence à Corps de Lewy.....	73
D. Maladie de Huntington.....	73
E. Maladie de Niemann-Pick de type C.....	74
F. Sclérose Latérale Amyotrophique.....	74
VII. Trouble cognitif d'origine non dégénérative.....	76
A. Traumatisé crânien aigu et syndrome post-commotionnel.....	76
B. Syndrome dépressif.....	77
VIII. Résumé.....	78
ANNEXE 3 - COMPLÉMENTS MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉTUDE.....	80
I. Données complémentaires.....	80
II. Tests neuropsychologiques par ordre de passation.....	81
A. Mini-Mental State Examination (version GRECO).....	81
B. Test de reconnaissance visuelle DMS 48 et fluence verbale.....	82
C. RL/RI 16 items et test des reconnaissances.....	83
D. Trail Making Test A et B.....	85
E. Empan numérique avec ordre direct et inversé.....	86
F. RL/RI différé.....	87
G. Test de fluence verbale catégorielle (sémantique).....	87
H. DMS 48 : reconnaissance différée a 1 heure.....	87
I. Test de dénomination orale d'images DO 80.....	88
J. Test des similitudes de la WAIS.....	89
K. Test des Codes-DSST (Test de Weschler).....	89
L. Évaluation des Activités de la vie quotidienne de Lawton.....	90
M. Clinical Dementia Rating Scale.....	91
N. Geriatric Depression Scale.....	92
III. Détail des patients déviant au protocole.....	93
LISTE DES ABRÉVIATIONS	94
BIBLIOGRAPHIE.....	96

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La maladie d'Alzheimer (MA) est généralement diagnostiquée tardivement, essentiellement au stade démentiel [1]. Les lésions histopathologiques sont alors trop évoluées pour espérer une réponse thérapeutique satisfaisante. Le concept de maladie d'Alzheimer prodromale (MAP) a donc été proposé pour définir une phase plus précoce de la maladie [2-4]. La définition de ce stade prodromal pré-démentiel est implémentée par la valeur prédictive de marqueurs multimodaux cliniques et para-cliniques [3]. En outre, des altérations neuropsychologiques pré-démentielles des fonctions exécutives semblent précéder de plusieurs années l'atteinte mnésique hippocampique définissant la MAP [5]. Certains tests sont très sensibles à cette altération précoce, comme le *Digit Symbol Substitution Task* [6].

Les saccades sont des mouvements oculaires rapides, non-perceptibles par le patient, ciblant la fovéa vers une zone d'intérêt dans le champ visuel. Elles sont le reflet du fonctionnement cérébral car elles mobilisent des réseaux corticaux fronto-pariétaux et sous-corticaux, à l'interface de processus moteurs, attentionnels, de prise de décision ou de mémoire du travail. Les progrès techniques d'enregistrement non-invasif par *vidéo-tracking* et d'analyse automatisée du signal rendent possible une mesure fine des paramètres d'exécution saccadique. On différencie les saccades réflexes (ou pro-saccades), automatiques, suite à la survenue d'un stimulus soudain (visuel, tactile, auditif) et les saccades volontaires, déclenchées par le sujet, sur un comportement prédéterminé ; en particulier, les anti-saccades (AS) sont déclenchées volontairement dans la direction opposée à celle de la cible visuelle.

Les performances des AS sont justement corrélées aux fonctions exécutives. Cette corrélation est décrite dans de nombreuses pathologies (dépression, schizophrénie, etc.).

Par ailleurs, des défauts d'exécution et d'inhibition des saccades ont été décrits dans la MA au stade démentiel. Les performances des AS, saccades volontaires, sont mauvaises avec des erreurs de direction et une faible capacité d'auto-correction [7-9]. Ce profil évoque un défaut de génération de la commande motrice de la saccade oculaire [10-11].

Lors de la conception de ce travail pendant l'année 2011, il n'existait pas d'étude détaillée des saccades aux stades précoces, pré-démentiels, de la MA. Pourtant, nous savons que l'exécution des saccades volontaires implique des structures touchées relativement tôt au cours du processus physiopathologique de la MA (noyau gris centraux, aires oculaires frontales, etc.).

Nous avons donc émis l'hypothèse que les patients MAP pouvaient produire des anomalies

« intermédiaires », situées à l'interface entre le vieillissement normal et la MA au stade démentiel. Ces anomalies pourraient être corrélées aux performances des tests neuropsychologiques. Elles pourraient constituer un biomarqueur clinique pour le diagnostic de MAP et contribuer à évaluer le risque de conversion vers une démence des patients présentant une plainte mnésique.

Pour démontrer notre hypothèse, nous avons analysé, dans une étude transversale de type « cas-témoin », les paramètres d'exécution des saccades oculaires de patients MAP comparativement à deux groupes ; l'un constitué de sujets contrôles appariés pour l'âge et l'autre de patients MA en phase d'état au stade léger à modéré. Afin d'ajouter une dimension supplémentaire de difficulté cognitive, nous avons introduit des paradigmes oculomoteurs complexes de prise de décision et de prédiction évaluant la capacité de jugement spatiale. Les trois groupes ont reçu une batterie d'évaluation neuropsychologique complète dans le but de rechercher des corrélations entre les scores obtenus et les performances aux AS. Cette étude, baptisée LYLO (« Les Yeux L'Ont »), est issue d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC National 2011) promu par le Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux. J'ai personnellement participé à la mise en valeur des résultats de l'étude en rédigeant cette thèse. Ce travail est divisé en deux parties avec, dans un premier temps, le rapport de l'étude et discussion des résultats. Puis, une revue de la littérature est proposée (disponible en *annexe 2*) sur les anomalies oculaires dans les pathologies démentielles dégénératives et non-dégénératives.

RATIONNEL DE L'ÉTUDE

Dans l'histoire naturelle de la MA, l'installation des lésions neuropathologiques précède de plusieurs années les symptômes cognitifs. Trois grands types de lésions neuropathologiques sont observés. La **dégénérescence neurofibrillaire** (DNF) est provoquée par accumulation intracellulaire de *tubulin-associated unit* (TAU) anormalement phosphorylée. Les dépôts extracellulaires de peptide bêta-amyloïde s'agrègent sous forme de **plaques pré-amyloïdes puis amyloïdes**. Les dépôts artériolaires et capillaires de peptides bêta-amyloïdes sont aussi responsables d'une angiopathie amyloïde cérébrale de sévérité variable [12]. La synergie des deux processus produit également des **plaques neuritiques dites « plaques séniles »** d'apparitions plus tardives. Enfin on constate des **pertes synaptiques ou neuronales** (atrophie cérébrale). Du point de vue des lésions neuropathologiques, la MA évoluerait en plusieurs phases. Dans un premier temps, la protéine Tau présenterait une fragilité au niveau du cortex trans-entorhinal et entorhinal entraînant l'expansion de la DNF selon un chemin précis [13]. L'amyloïdopathie, d'expression diffuse et neurotoxique, favoriserait secondairement l'accélération de la DNF et son extension vers les régions polymodales associatives (voir *figure 1*).

Les symptômes cliniques sont corrélés à la topographie et à la sévérité de la DNF : l'atteinte primitive de la région temporale serait responsable de troubles cognitifs légers. L'expression de la symptomatologie dépend également de la « réserve cognitive » qui varie selon les individus [14].

Le diagnostic de la MA est tardif, le plus souvent au stade démentiel. Les lésions sont alors trop évoluées pour espérer une réponse thérapeutique satisfaisante. Les sociétés savantes se sont donc penchées sur la définition de critères diagnostiques pour les stades prodromaux.

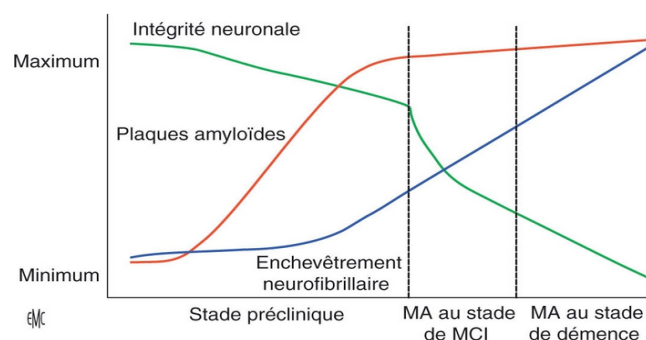


Figure 1. Chronologie des lésions dans la maladie d'Alzheimer, *adapté de Perrin et al. 2009* [12] d'après l'EMC Neurologie Elsevier Masson.

I. Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, évolution des critères

Le statut de *Mild Cognitive Impairment* (MCI ou troubles cognitifs légers [15]) correspond à une plainte cognitive subjective du patient ou de son entourage avec altération significative dans au moins un domaine cognitif, retrouvée lors d'épreuves neuropsychologiques, mais sans retentissement sur la vie socio-professionnelle. Seule une minorité de MCI évolue vers une pathologie neurodégénérative démentielle. En effet, le plus souvent, les troubles sont d'ordre anxieux, thymiques ou encore iatrogènes... Une récente méta-analyse de 41 cohortes estime le taux annualisé de conversion des MCI vers une démence approximativement entre 5 et 10 %. Les 2/3 des patients n'évolueraient pas vers une démence à 10 ans de suivi [16]. Pour affiner la prédiction, *Peterson et al. 2004* [17] ont proposé de séparer les MCI en deux formes amnésiques et non amnésiques (avec altération de fonctions non mnésiques tel que le langage, les fonctions visuo-spatiales et exécutives ou encore l'attention). Les patients avec **MCI type amnésique** seraient plus susceptibles d'évoluer vers une MA [18, 19].

Pour une meilleure évaluation des patients à très haut risque de conversion vers la démence, des groupes de travail ont proposé d'affiner la définition des patients spécifiquement pré-symptomatiques de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de critères de recherche.

En 2007 puis après révision en 2010, l'**International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease** a proposé des critères dit de « *Dubois* » destinés à la recherche. L'objectif était de diagnostiquer la MA à un stade précoce, avant qu'elle n'interfère avec le quotidien, en agrégeant les valeurs prédictives diagnostiques de marqueurs multimodaux. Le **concept de Maladie d'Alzheimer Prodromale** est ainsi introduit [1, 3]. Il associe :

- un **syndrome amnésique hippocampique** n'interférant pas avec les activités quotidiennes et **l'absence de démence** ;
- la démonstration d'une « **signature Alzheimer** » ;
 - **soit à l'imagerie** (hypométabolisme en tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG), atrophie en imagerie par résonance magnétique (IRM)) ;
 - **soit dans le liquide céphalorachidien** (ratio A β 42/Tau anormal).

Ce sont ces critères, révisés en 2010, que nous avons utilisés dans notre étude.

En 2011, la **National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)** a publié des critères diagnostiques **pré-cliniques** de la MA. Ils différencient 3 stades évolutifs réalisant un continuum anatomopathologique [20, 21]. Les biomarqueurs sont classés selon les deux grands processus physiopathologiques : l'amyloïdose et la neurodégénérescence. Le marquage de l'amyloïdopathie en imagerie nucléaire est maintenant considéré comme faisant partie des critères diagnostiques dans la cadre de la recherche (*voir tableau 1*).

Tableau 1. Critères de recherche définissant 3 stades pré-cliniques selon la NIA-AA.

Stade	Description	Marqueurs A β	Marqueurs de dégénéréscence	Démonstration de troubles cognitifs subtiles
1	Amyloïdose asymptomatique	+	-	-
2	1 + Neurodégénérescence	+	+	-
3	2 + MCI	+	+	+

Amyloïdose : positivité du TEP amyloïde ou diminution de l' A β 42 dans le LCR

Neurodégénérescence : atrophie à l'imagerie ou hypométabolisme en TEP-FDG ou élévation de P-Tau ou positivité du marquage Tau en TEP.

Chez les **patients symptomatiques**, les biomarqueurs sont utilisés pour préciser la probabilité (faible, intermédiaire ou forte) que les troubles cognitifs soient attribuable à la MA. Cependant les auteurs précisent que le recours aux biomarqueurs n'est pas recommandé en routine car la précision des critères cliniques est le plus souvent suffisante (*voir le tableau 2*).

En 2014, l'**IWG 2** propose de nouveaux critères de recherche pour des stades pré-cliniques avec une nouvelle vision dans le classement des biomarqueurs (trop récents, nous ne les avons malheureusement pas utilisée pour définir les sujets MAP dans notre étude).

Le diagnostic positif repose sur des **marqueurs physiopathologiques** (augmentation de la rétention du traceur à la TEP-amyloïde, diminution de la protéine A β 1-42 et augmentation de Tau et Tau anormalement phosphorylée dans le liquide céphalorachidien). Ils se différencient des **marqueurs topographiques** (atrophie de type MA à l'IRM cérébrale, hypométabolisme de type MA à la TEP-FDG) qui évaluent la sévérité et l'évolution de la maladie.

Ainsi, il existe des sujets **asymptomatiques à risque** (présence de biomarqueur(s) physiopathologique(s)), **asymptomatiques au stade préclinique** (mutation causale présente : PS1 ou *préséniline 1*, PS2 ou *préséniline 2*, APP ou *Amyloid precursor protein* et trisomie 21) et enfin au **stade clinique** (association du phénotype minimal d'amnésie hippocampique avec au moins un marqueur physiopathologique positif [22]). **Ce dernier stade correspond à la**

définition reconnue la plus récente de forme prodromale de maladie d'Alzheimer (voir le tableau 2).

Dernièrement, le marquage de la protéine Tau en TEP a été validé comme biomarqueur de neurodégénérescence. L'intensité du marquage est corrélée à l'intensité des troubles [23] et sa topographie corrélée au phénotype clinique [24]. Cependant elle n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport au TEP-FDG en dehors de la spécificité diagnostique.

Tableau 2. Critères de recherche permettant de retenir le diagnostic de Maladie d'Alzheimer au stade MCI.

Groupe	Clinique	Biomarqueurs		
IWG-2 :	Phénotype clinique compatible	Tout marqueur physiopathologique ou mutation autosomique dominante		
NIA-AA :	Mild Cognitive Impairment	Probabilité de MA	Marqueurs d'Aβ	Marqueurs de lésion neuronale
		Indéfinie *	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés	
		Faible**	-	-
		Intermédiaire	+	?
			?	+
		Forte***	+	+

* Le diagnostic repose sur les critères cliniques.

** Le diagnostic est improbable.

*** N'exclut pas la possibilité qu'une deuxième étiologie soit également présente.

Abréviations : Aβ : bêta-amyloïde; IWG : *International Working Group*; MA : maladie d'Alzheimer; NIA-AA: *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*; + : positif; - : négatif; ? : non disponible ou indéterminé.

Dans la pratique quotidienne actuelle, le **diagnostic de routine de la MA** est clinique, associé à la réalisation d'une imagerie morphologique (IRM cérébrale). Il doit réunir au minimum une amnésie hippocampique (encodage normal, déficit du rappel libre et total, après indiciage) et des troubles cognitifs instrumentaux (langage, praxies, gnosies). L'IRM cérébrale élimine les diagnostics différentiels lésionnels et objective l'atrophie cérébrale associée ou non à des lésions vasculaires. Les cas atypiques nécessitent cependant une convergence de plusieurs biomarqueurs. En France, la Haute Autorité de Santé recommande la réalisation d'une imagerie fonctionnelle type TEP-FDG en cas de doute avec une démence fronto-temporale ou une atrophie focale (en complément de l'imagerie morphologique). Une scintigraphie au 123 Ioflupane (*DATscan*®) peut être envisagée s'il existe un doute sur une démence à corps de Lewy (DCL). L'imagerie nucléaire est pratiquée dans peu de centres et financièrement lourde pour un usage de routine. Le dosage des biomarqueurs dans le LCR est recommandé dans les cas atypiques notamment chez les sujets jeunes. Il est invasif et parfois contre-indiqué. Enfin la batterie de tests neuropsychologiques, longue à réaliser, nécessite un

neuropsychologue dédié.

Le **diagnostic précoce de la MA** devient de plus en plus précis, essentiellement grâce aux progrès de l'imagerie mais ces moyens restent réservés à la recherche. Avec le vieillissement de la population et la pression médico-économique, il est important de trouver des alternatives. En parallèle de la recherche thérapeutique, le développement de biomarqueurs alternatifs est donc indispensable pour optimiser la prise en charge notamment en ciblant les efforts sur les patients à haut risque de conversion. Cette population bénéficierait en priorité des examens para-cliniques spécifiques sus-cités, ouvrant la perspective dans l'avenir d'un traitement curatif ou préventif précoce à un stade clinique pauciv voir présymptomatique.

II. La piste de l'oculomotricité

A. Physiologie des saccades

Les saccades sont des mouvements oculaires rapides, non perceptibles par le patient, ciblant la fovéa vers une zone d'intérêt dans le champ visuel. Elles s'opposent à la poursuite oculaire, lente, qui maintient la fovéa sur une cible visuelle mouvante. La saccade est un mouvement de faible amplitude, de très courte durée avec une vitesse pouvant atteindre 500 m/s. Sa fin est brutale avec un arrêt précis sur la cible. On discerne plusieurs types de saccades mais physiologiquement on oppose essentiellement les **saccades réflexes** (appelées également pro-saccades) et les **saccades volontaires** (les autres types sont détaillés dans l'annexe I).

L'utilisation de paradigmes oculomoteurs standardisés permet des mesures et analyses précises. L'amplitude, la précision, la vitesse, la latence à l'initiation et les erreurs de direction sont les principaux paramètres étudiés. La **latence** correspond au temps écoulé entre l'apparition du stimulus et le déclenchement de la saccade. Une mauvaise trajectoire correspond à une **erreur de direction**. Selon la **trajectoire** horizontale ou verticale des saccades, des structures neuronales différentes sont évaluées. Le **gain** caractérise la précision : il s'agit du rapport entre l'amplitude de la saccade et la position angulaire de la cible visuelle. La saccade ne peut être guidée au cours de son exécution ce qui nécessite un calibrage moteur précis. Un sujet normal présente souvent des saccades discrètement hypométriques (gain inférieur à 1). Elles restent physiologiques jusqu'à 10° d'amplitude et sont rapidement suivies

de saccades correctrices de courte latence (< 150 ms). La **vitesse** n'est pas contrôlée volontairement. Elle dépend de la position initiale et finale de l'œil et de l'amplitude de la saccade. (voir figure 2).

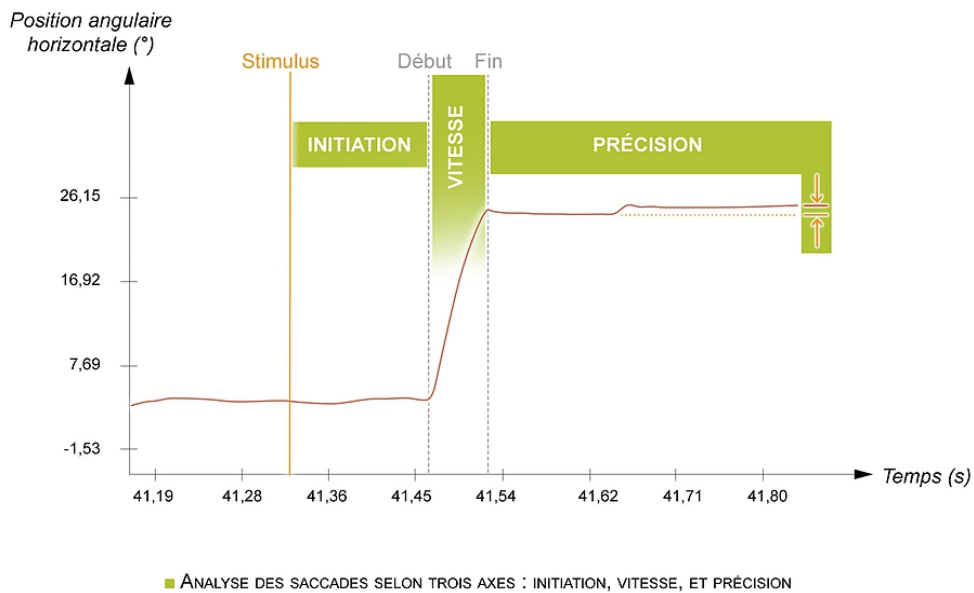


Figure 2. Paramètres d'exécution des saccades analysés. Document *eyeBrain Pédia* (<https://www.fr.eyebraintpedia.com/>)

Dans le **paradigme des saccades réflexes (pro-saccades)**, le sujet réalise des saccades verticales ou horizontales visuellement guidées. Le test débute par la présentation d'une cible centrale que le sujet est invité à fixer. Un stimulus visuel est ensuite présenté selon différentes conditions de réalisation :

- En condition *gap*, il existe un temps de latence entre la disparition de la cible centrale et l'apparition de la nouvelle cible, sur un angle déterminé, dans l'une des 4 directions verticales ou horizontales. Le sujet doit immédiatement fixer la cible nouvellement apparue. Cette condition facilite le désengagement visuel de la cible centrale et doit théoriquement diminuer la latence d'initiation de la saccade oculaire.
- La condition *overlap* définit un temps de chevauchement où la cible centrale reste visible avec la nouvelle cible excentrée. Cette condition permet d'étudier la capacité de désengagement visuel de la cible centrale.
- La condition *step* correspond à un enchaînement immédiat vers la nouvelle cible sans latence ni chevauchement.

Dans le **paradigme des AS**, les capacités d'inhibition de la saccade réflexe et de production d'une saccade volontaire sont évaluées. Une cible est présentée dans les mêmes conditions (*gap*, *overlap* ou *step*) avec une position angulaire déterminée. Le sujet doit regarder immédiatement dans la direction opposée (voir *figure 3*).

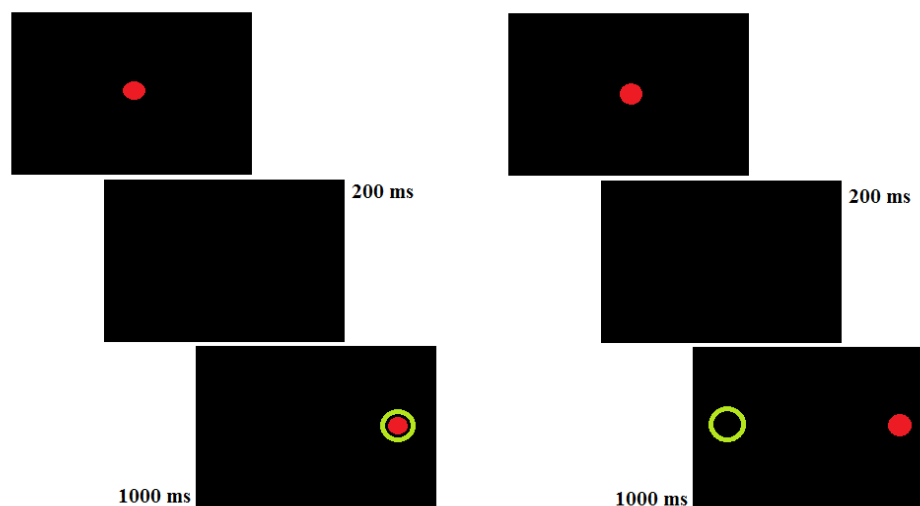


Figure 3. Paradigmes des saccades réflexes horizontales en condition gap (à gauche) et des anti-saccades (à droite).

Une cible rouge est présentée au centre d'un écran noir. Elle disparaît laissant un écran noir pendant une durée déterminée (condition gap). Une nouvelle cible apparaît à un angle précis sur la droite ou la gauche. Dans le paradigme des pro-saccades réflexes, le patient doit fixer immédiatement la cible. Dans le paradigme des anti-saccades, il doit regarder immédiatement dans la direction opposée. Le regard est ici représenté par un cercle vert. Les durées sont données comme exemple.

L'initiation d'une saccade débute par la **génération d'une commande motrice**, principalement évaluée par la latence d'initiation et les erreurs de direction des saccades volontaires. L'initiation des saccades réflexes est sous contrôle du **champ oculomoteur pariétal (PEF pour Parietal Eye Field ou aires 39 et 40 de Brodmann)**. Il désengage l'attention de la cible actuelle et commande la saccade réflexe. Le **champ oculomoteur frontal (FEF pour Frontal Eye Field ou aire 8 de Brodmann)** intervient pour l'initiation de la saccade volontaire. Le **cortex préfrontal dorsolatéral (DLPC)** est sollicité lorsque la tâche implique une mémorisation avec stockage à court terme jusqu'à 20 sec (saccade mémorisée), une inhibition des saccades réflexes (AS) ou une prédiction (saccades prédictives). Par exemple, la réalisation d'une anti-saccade nécessite une inhibition de la saccade réflexe vers la cible visuelle, essentiellement réalisée par le DLPC [25]. La commande volontaire d'une saccade, dans la direction opposée, est principalement réalisée par le FEF [26-30]. Le **champ oculomoteur supplémentaire (SEF)** est impliqué dans la planification et l'exécution de séquences de saccades apprises ou lors de tâches complexes

(voir figure 4).

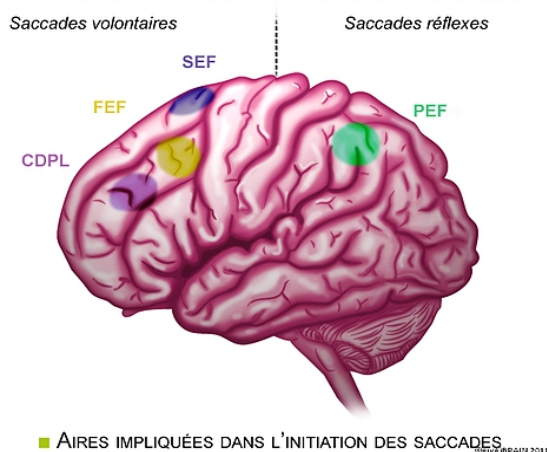


Figure 4. Aires impliquées dans l'initiation des saccades. Document *eye Brain Pedia* (disponible sur www.fr.eyebraintpedia.com)

SEF : *supplementary eye field*, PEF : *parietal eye field*, FEF : *frontal eye field*, CDPL : *cortex préfrontal dorsolatéral*

La **génération d'une commande motrice** implique également des structures sous-corticales. Un signal direct provenant des aires oculaires frontales ou pariétales est dirigé vers le colliculus supérieur [31-33]. Ce dernier code des paramètres d'exécution et produit un signal générateur descendant vers le tronc cérébral. L'**exécution motrice de la saccade** est ensuite générée par le tronc cérébral et les nerfs oculomoteurs. Elle est évaluée principalement par les paramètres de vitesse et d'amplitude. La substance noire *pars reticulata* a une action inhibitrice sur le colliculus supérieur. Des réseaux, issus de l'aire oculaire frontale et du cortex préfrontal dorsolatéral, produisent un signal inhibiteur indirect projeté, via les ganglions de la base (noyau caudé, noyau sous thalamique, pallidum), sur la substance noire *pars reticulata*. Ce signal permet une levée de l'action inhibitrice de la substance noire *pars reticulata* sur le colliculus supérieur. Un rappel physiologique plus étoffé est disponible en *annexe 1*.

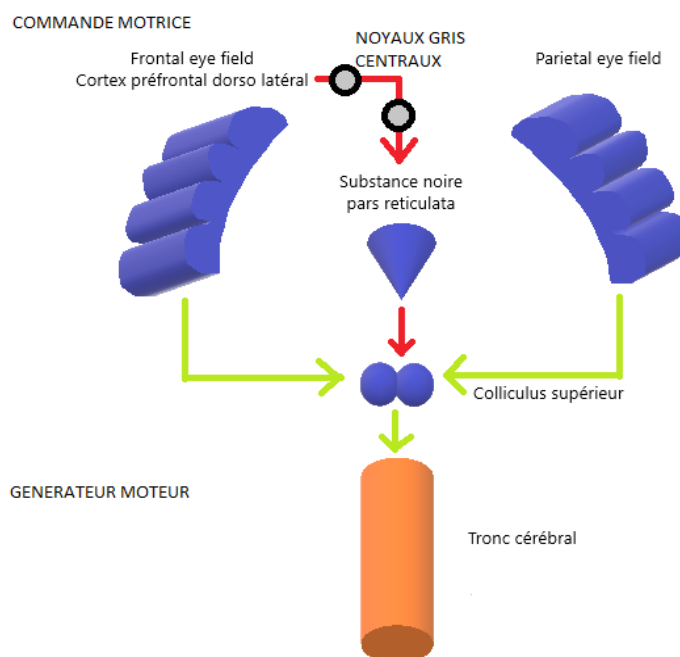


Figure 5. Modélisation simplifiée des structures corticales et sous-corticales impliquées dans la commande motrice d'une saccade oculaire.

Flèche rouge : action inhibitrice. Flèche verte : commande. Une levée de l'inhibition de la substance noire pars reticulata par les aires oculaires frontales est nécessaire pour générer une saccade oculaire.

Ainsi, les saccades sont à l'interface de larges réseaux corticaux fronto-pariétaux et sous corticaux. Ils mobilisent des processus attentionnels, de prise de décision ou encore de mémoire visuelle. L'étude des mouvements saccadiques permet une évaluation des fonctions motrices et cognitives dans les pathologies neurologiques et psychiatriques. Les progrès techniques dans le *vidéo-tracking* et l'analyse automatisée du signal ont entraîné un regain d'intérêt dans l'enregistrement clinique des mouvements oculaires. La simplicité de réalisation permet notamment de s'affranchir de l'état moteur des membres. L'influence du vieillissement sur l'oculométrie est limitée et connue : il a été démontré que la latence d'initiation augmente avec l'âge pour les saccades réflexes [34-36] et volontaires [37-39, 41]. Les résultats concernant les autres paramètres d'exécution sont contradictoires selon les études mais globalement peu altérés (voir l'annexe 2).

B. Physiopathologie des saccades dans la maladie d'Alzheimer

Dans la MA, le processus neuropathologique atteint progressivement les aires corticales et réseaux sous-corticaux gérant l'oculomotricité. La DNF suit un schéma topographique bien déterminé et atteint sa courbe de croissance maximale à un stade

préclinique [12]. Elle définit plusieurs stades de sévérité respectivement entorhinaux et trans-entorhinaux, puis limbiques (gyrus para hippocampique puis hippocampique) et enfin isocorticaux (avec les aires associatives multimodales, unimodales et sensorielles primaires). L'atteinte initiale hippocampique et limbique est susceptible d'altérer des fonctions visuelles complexes (détaillées sur la *figure 6*). **La progression cortico sous-corticale vers les structures d'intérêt intervenant dans la commande motrice des saccades favorise l'émergence d'anomalies des mouvements oculaires.**

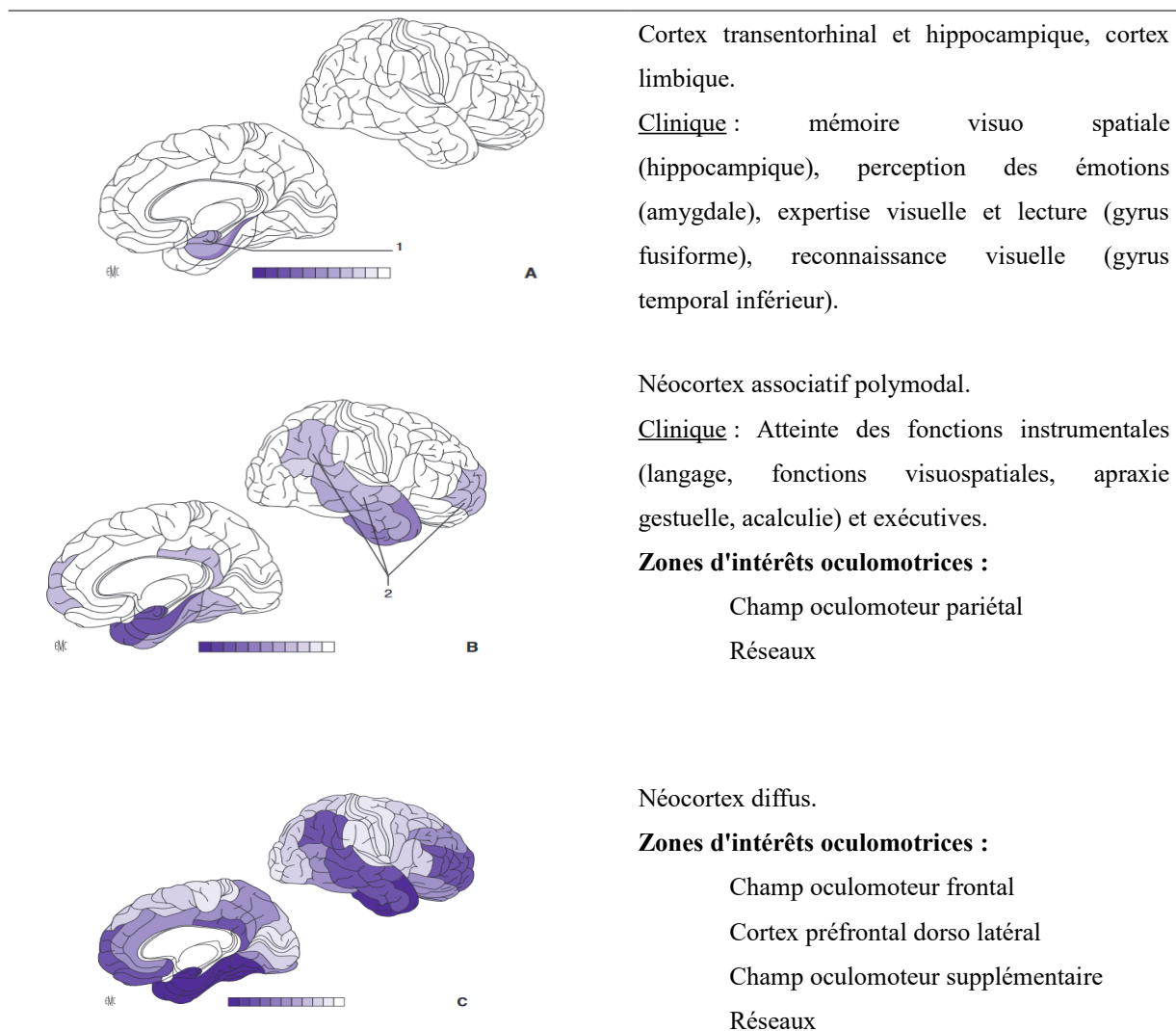


Figure 6. Progression des lésions de dégénérescence neurofibrillaire et possible zones d'intérêts oculomotrices concernées par les lésions. *Schéma issu de l'EMC Neurologie Elsevier Masson d'après les travaux de Delacourte et al. 1999 [13].*

La dégénérescence neurofibrillaire suit un chemin séquentiel de propagation. On identifie 10 stades de propagation, correspondant à 10 régions dans un ordre précis. Il s'agit d'une quantification biochimique proposée par *Delacourte et al. 1999*. Cette constance est responsable d'un profil général similaire. Cependant la progression corticale secondaire chemine variablement et est responsable des variations cliniques individuelles. Sur ce schéma, les stades 3 (A), 7 (B) et 10 (C) sont représentés. Au stade 0, il n'existe aucune taupathie. Le stade 1 correspond à une fragilité de la protéine Tau présente au niveau du cortex transentorhinal chez la quasi totalité des personnes âgées de plus de 75 ans. Sur cette base, des facteurs multiples favoriseraient l'évolution des lésions.

Le profil oculomoteur dans la MA est bien documenté avec description de *pattern* spécifiques pour les saccades réflexes et les AS. **Les paramètres d'exécution des saccades réflexes (vitesse, amplitude, précision) ne sont pas altérés significativement** [8-11, 40, 43, 45-46]. Ce profil suggère donc un respect des structures sous-tentorielles impliquées dans l'exécution motrice de la saccade.

L'altération prédomine sur les paramètres en lien avec la génération de la commande motrice (latence et erreur de direction) qui implique des structures « supra-tentorielles » en accord avec le processus physiopathologique de la maladie. Ainsi, on observe un allongement de la latence d'initiation des saccades réflexes [7-10, 43]. **Les performances des AS sont mauvaises avec des erreurs de direction et une faible capacité d'autocorrection** [7-9, 40, 43, 46, 48-50]. Or, on sait que **les performances des AS sont corrélées aux fonctions exécutives** : cette corrélation est décrite dans de nombreuses maladies (dépression, schizophrénie..., voir l'*annexe 2*) mais également au cours du vieillissement [51-52].

Dans la MA, **l'altération des fonctions exécutives est présente précocement** dans l'histoire de la maladie [5]. La présence d'un syndrome dysexécutif dans les MCI constitue un facteur de risque de conversion vers une MA [53-56]. Le test de *Stroop* [57-59] est sensible à cette altération ainsi que le *Digit Symbol Substitution Task* (DSST ou Test des codes de Wechsler) qui est altéré plus de 10 ans avant le diagnostic de démence selon l'ajustement sur le niveau d'étude dans l'étude de la cohorte prospective française Girondine et Périgourdine *PAQUID* [6]. Ces troubles dysexécutifs constituent une caractéristique commune de nombreuses pathologies dégénératives telles que la maladie de Parkinson idiopathique ou la démence vasculaire [60].

III. Résumé

Ainsi, plusieurs arguments plaident en faveur de l'existence d'anomalies oculomotrices dans les formes prodromales ou asymptomatiques de la MA :

- l'existence d'une altération très précoce des fonctions exécutives dans la MA ;
- la corrélation établie entre les performances des fonctions exécutives et oculomotrices ;
- la neurodégénérescence précoce atteignant les aires cérébrales de commande oculomotrice ;
- un profil oculomoteur spécifique dans la MA correspondant à une altération de la génération de la commande motrice des saccades.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude transversale, type « cas-témoins », réalisée dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (Code promoteur *CHU BX 2011/22*, ClinicalTrials.gov *NCT01630525*), multicentrique française (CHU de Bordeaux, Hospices Civils de Lyon, APHM Hôpital de la Timone-Marseille) et contrôlée comportant trois groupes de 30 patients avec maladie d'Alzheimer au stade prodromal (MAP), avec maladie d'Alzheimer (MA) typique aux stades légers à modérés et de sujets sains contrôles appariés pour l'âge (+/- 5 ans) et le sexe au groupe MAP. Tous les sujets étaient recrutés dans l'un des trois centres hospitalo-universitaires sus-cités.

L'**objectif principal** était de comparer les paramètres d'exécution des saccades (latence moyenne, vitesse moyenne, gain moyen, erreur de direction) entre les groupes MAP et contrôle et entre les groupes MAP et MA dans des paradigmes explorant les saccades réflexes et volontaires. Le groupe MA servait donc uniquement de groupe de comparaison car les résultats de ce groupe n'étaient pas comparés au groupe contrôle.

L'**objectif secondaire** était d'étudier l'association entre l'altération des AS (explorant les capacités d'inhibition des saccades réflexes) et les performances du bilan neuropsychologique, en particulier les tâches mobilisant les fonctions exécutives.

II. Critères d'éligibilité

A. Critères d'inclusion

Tous devaient être âgés de plus de 60 ans. Chaque participant devait fournir un consentement écrit (ou son représentant légal) et devait être affilié au régime de la sécurité sociale.

Les **patients MAP** étaient recrutés lors de consultations spécialisées dans l'un des trois centres mémoires. La MAP était diagnostiquée selon les critères suivants [3] :

- (1) une plainte mnésique rapportée par le patient ou la famille ;

- (2) un syndrome amnésique de type « hippocampique » défini par un rappel libre très faible malgré un encodage adéquat, une diminution du rappel total en raison de l'absence d'effet de l'indiçage (RL/RI-16 items avec un rappel libre total inférieur à 17 ou rappel total inférieur à 40) ou un trouble de la reconnaissance et intrusions nombreuses ;
- (3) persistance des troubles mnésiques à une évaluation ultérieure (> 3 mois) ;
- (4) absence de détérioration cognitive globale (MMSE \geq 24 ou suivant l'appréciation du clinicien) ;
- (5) activités complexes de la vie quotidienne (IADL) normales ou légèrement altérées (seulement le premier niveau atteint) ;
- (6) CDR (Clinical Dementia Rating Scale) \leq 0,5 ;
- (7) exclusion des autres maladies pouvant occasionner un MCI ;
- (8) une atrophie médiotemporale/hippocampique (IRM cérébrale) ou un hypométabolisme temporopariétal (TEP ou SPECT) ou, si disponible, un ratio A β 1-42/tau anormal (LCR non obligatoire).

Les **patients MA** ont subi une évaluation neuropsychologique, biologique et une IRM cérébrale dans le cadre diagnostique. La ponction lombaire diagnostique n'était pas requise. Un score MMSE \geq 20 était requis pour définir les stades légers à modérés selon les critères révisés de *Dubois et al. 2010* [3].

Dans le **groupe contrôle**, un score MMSE au-dessus de 26 ou de 24 était requis respectivement pour les sujets avec haut ou bas niveau d'étude. Le niveau d'étude était défini par la réussite ou non du certificat d'étude (certificat d'école primaire).

B. Critères d'exclusion

Nous avons exclu **tous les sujets** qui ne pouvaient pas lire au minimum avec un score Parinaud 8 malgré correction, avec déficit oculomoteur ou strabisme (à l'appréciation du clinicien).

Les patients avec dépression (score GDS \geq 10 ou diagnostic clinique) ainsi que tout individu incapable de donner son consentement éclairé étaient exclus.

Concernant le **groupe contrôle**, nous avons exclu les sujets avec plainte mnésique ou dans un autre domaine cognitif et tous ceux présentant des anomalies aux tests neuropsychologiques suggérant un trouble cognitif.

III. Procédure

Tous les participants ont eu une évaluation clinique durant la **visite d'inclusion** comportant un historique médical, un examen physique, ophtalmologique et neurologique ainsi qu'une évaluation neuropsychologique (non réalisée si cette dernière datait de moins de 3 mois pour les patients MA). L'**oculométrie** était pratiquée dans le mois suivant la visite d'inclusion.

A. Bilan neuropsychologique

La batterie de tests neuropsychologiques (voir annexe 3) comportait :

- le *Mini Mental State Examination* (MMSE) pour une évaluation globale de la cognition (version Greco) ;
- le rappel libre/rappel indicé ou test de Gröber et Buschke (RL/RI-16 items) pour la mémoire verbale épisodique (apprentissage et rappel libre ou indicé) [61] ;
- le *Delayed Matching-to-Sample* (DMS 48) pour la reconnaissance visuelle [62] ;
- la fluence verbale (*Thurstone Word Fluency Test 1964*) ;
- le *Trail Making Test A and B* (TMT A and B) évaluant la mémoire du travail [63] ;
- le *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) pour la mémoire de travail ;
- la *Dénomination Orale 80 items* (DO 80) évaluant la production du langage [64] ;
- le test de similitudes (abstraction verbale et mémoire sémantique) ;
- les empan directs et inversés, sous scores du test de QI *Wechsler Adult Intelligence Scale* [65], pour évaluer la mémoire du travail ;
- les échelles des activités quotidiennes complexes et activités quotidiennes instrumentées (*instrumental*) *Activities of Daily Living* (ADL selon Katz et IADL selon Lawton [66]) ;
- l'échelle *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR, [67]) ;
- l'échelle de dépression *Geriatric Depression Scale* (GDS).

B. Dispositif visuel d'enregistrement des mouvements oculaires

Un vidéo-oculomètre non invasif avec caméra infrarouge, le dispositif *e(ye)BRAIN TRACKER* conçu par la société *e(ye)BRAIN* permettait l'acquisition des mouvements oculaires à une fréquence de 500 Hz en mode binoculaire (enregistrement simultané des deux yeux) avec une précision spatiale de 0,5°. Les stimulations visuelles étaient produites puis analysées

de façon automatisées respectivement par les logiciels *meyeParadigm* et *meyeAnalysis* conçus par la société *e(ve)BRAIN*. Des régions d'intérêts visuelles numériques (*Region Of Interest* ou *ROI*) ont été utilisées pour les différents paradigmes. La *ROI* correspond à la partie de l'écran de stimulation à étudier. Leurs tailles étaient données en pixels pour une résolution d'écran de 1920 * 1080 pixels.

C. Paradigmes oculomoteurs et données analysées

L'écran, de 21 pouces, était positionné à 60 cm du sujet. Les patients enregistraient respectivement durant 45 minutes, avec des périodes de repos, les paradigmes de pro-saccades horizontales et verticales, des anti saccades puis des tâches de prédiction et de décision [46]. Les enregistrements étaient réalisés par deux praticiens hospitaliers rompus à l'utilisation du dispositif.

Saccades réflexes. Les participants exécutaient des (pro) saccades réflexes visuellement guidées (6 essais dans chaque direction, pour un total de 12 aléatoirement répartis) dans un paradigme *gap* horizontal et dans une tâche *step* vertical (voir *figure 7*). Chacune était pratiquée deux fois. La saccade devait atteindre la cible le plus rapidement et précisément possible.

Dans le paradigme **gap horizontal**, il y avait un intervalle de 200 ms (écran noir) entre la disparition du point de fixation (au centre de l'écran, exposé entre 2400 et 3600 ms) et le début de présentation de la cible 22° à droite ou à gauche horizontalement. Le signal de la cible était maintenu 1000 ms. La fin de l'essai se concluait par le retour de la cible centrale.

Lors des tâches de **step vertical**, le signal central restait illuminé avec une durée variable de 2400 à 3600 ms avant que le signal cible n'apparaisse aléatoirement au-dessus ou en dessous avec un angle de 12°. Le signal de la cible était maintenu 1000 ms. La fin de l'essai se concluait par le retour de la cible centrale.

Critères de jugement : les paramètres d'exécution des saccades étudiés étaient la latence moyenne (msec), la vitesse moyenne (°/msec), la précision ou gain moyen (ratio A1/A2) et le pourcentage de saccade correctement exécutée.

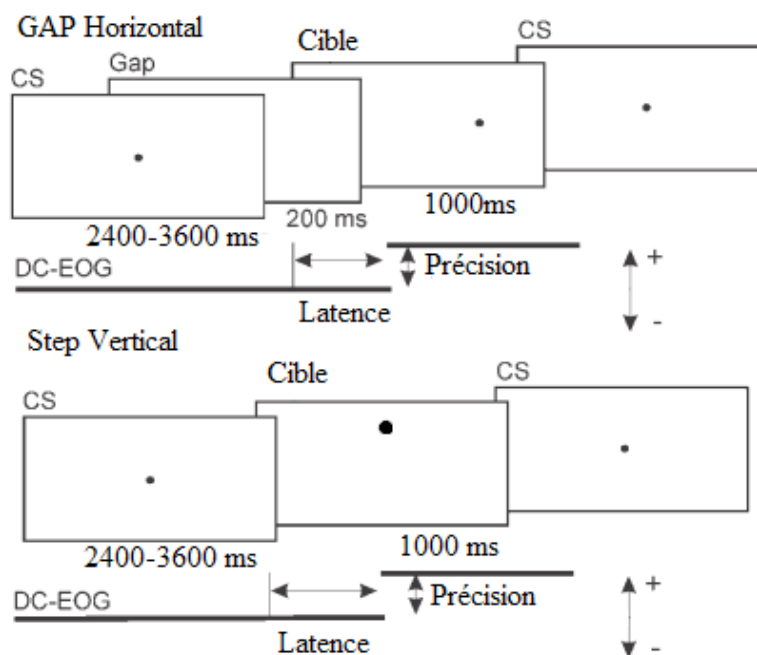


Figure 7. Paradigmes gap horizontal et step vertical, *adaptés de Mosimann et al. 2005 [46]*.

Anti-saccades. Les participants réalisaient ensuite, deux fois, des AS horizontales dans des paradigmes type gap (6 essais dans chaque direction pour un total de 12 répartis aléatoirement).

Le test commençait par l'illumination du signal central avec une durée variable d'exposition de 2400 à 3600 ms. Après un gap de 200 ms gap (écran noir), les cibles apparaissaient à 22° à droite ou à gauche durant 1000 ms. Les sujets avaient pour instruction de « regarder le plus rapidement possible dans la direction opposée à celle où apparaissaient les cibles ».

Critère de jugement : la latence moyenne et le pourcentage d'erreurs (mauvaise direction) étaient analysés (voir *figure 8*).

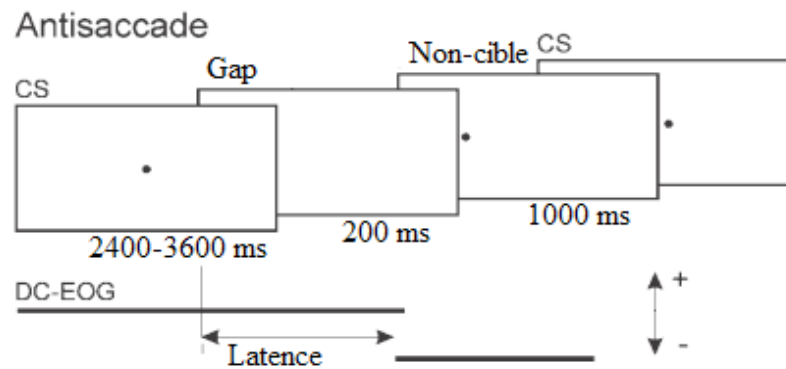


Figure 8. Paradigme des anti-saccades, *adapté de Mosimann et al. 2005 [46]*.

Tâche de Prédiction. Dans la tâche de prédiction, la direction de la cible, l'amplitude (16°), la durée de présentation (1000 ms) étaient entièrement prévisibles car la séquence se répétait (séquence identique en condition *step* : centre – droite – centre – gauche – centre ...). Deux séries de 15 cibles étaient présentées. L'une des sessions débutait par une cible présentée à gauche, l'autre par une cible présentée à droite. Les deux sessions étaient présentées aléatoirement au patient. Il n'existait pas de phase d'apprentissage. Le sujet avait comme instruction de « regarder les cibles visibles à l'écran ».

L'objectif était d'évaluer la capacité des sujets à prédire la position de la cible. Plus de 80 ms sont nécessaires pour percevoir un stimulus visuel. Une cible était donc considérée comme prédite lorsque la latence d'initiation de la saccade était inférieure à 80 ms. Les saccades de latences très courtes (entre 80 et 130 ms) mais non prédites, appelées saccades *express*, étaient également analysées. Pour produire une saccade *express*, le sujet doit rapidement se désengager de la cible centrale.

Critères de jugement : le taux moyen d'erreur de direction représentait le critère de jugement majeur du paradigme. La latence moyenne des saccades, la vitesse moyenne, le gain moyen, le taux moyen de saccades prédites et le taux moyen de saccades *express* étaient aussi déterminés (voir *figure 9*).

Tâche de Décision. Ce paradigme était adapté de l'étude de *Mosimann et al. 2005 [46]* initialement conçu par *Lévy et al. 1969 [68]*. Pour les tâches de décision, il s'agissait d'évaluer les compétences de jugement spatial et de prise de décision des sujets. Deux cibles vertes étaient dévoilées simultanément (condition *overlap* horizontale) durant 1500 ms, à des distances différentes de chaque côté de la cible centrale rouge, initialement présentée seule sur une durée variant de 1700 à 2900 ms. Le sujet recevait comme instruction de « regarder la

cible la plus proche de la cible centrale ». A chaque fois qu'il voyait une lumière rouge, il devait fixer à nouveau la cible centrale. Les paires suivantes de stimuli verts étaient présentées aléatoirement à droite et à gauche selon les angles suivant : 16 et 12, 16 et 8, 12 et 8. Trois blocs contenant 10 cibles étaient évalués.

Critères de jugement : le pourcentage d'erreurs de direction, les taux moyens de saccades express et prédites, la latence moyenne des saccades étaient mesurés (voir *figure 9*).

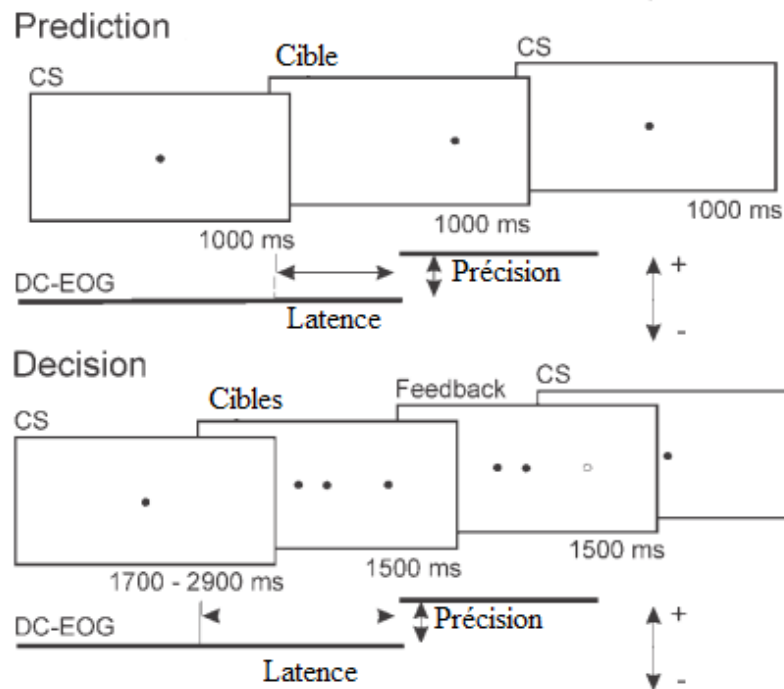


Figure 9. Tâches de Prédiction (condition step) et de Décision (condition overlap), *adapté de Mosimann et al. 2005 [47]*.

Traitement du signal. Les paramètres d'exécution (gain, vitesse, latence) des saccades n'étaient pas analysés lorsque la saccade était erronée (mauvaise direction) ou absente. Seule la première saccade valide était prise en compte. Pour les paradigmes des saccades réflexes et des AS, les saccades anticipées (< 80 ms) étaient exclues des analyses.

Pour calculer le pourcentage d'erreurs, l'analyse automatisée excluait toute situation où le sujet ne regardait pas la cible (absence de saccade) ou s'il débutait la saccade avant l'apparition de la cible. Les auto-corrrections (saccade avec changement rapide de direction vers la cible après une première saccade erronée) n'étaient donc pas prises en compte par le logiciel.

Les ingénieurs de *e(ye)Brain* avaient procédé à un travail de vérification manuelle avant extraction des données pour les paradigmes complexes de décision spatiale et de prédiction.

IV. Analyses statistiques

Les données ont été saisies par le service de dactylocodage de l'université et analysées par l'unité de soutien méthodologique à la recherche clinique USMR du CHU de Bordeaux.

A. Objectif principal

L'objectif principal était de comparer la distribution des paramètres d'exécution des saccades entre les groupes MAP et contrôle et entre les groupes MAP et MA. Les comparaisons étaient ajustées sur l'âge et le centre par l'intermédiaire d'un modèle de régression linéaire. Les hypothèses du modèle (normalité) étaient systématiquement vérifiées. Pour les variables quantitatives, le test paramétrique de Student a permis de comparer les paramètres entre les groupes pour des données appariées ou non. Le test non paramétrique de Wilcoxon était pratiqué lorsque l'hypothèse de normalité n'était pas vérifiée. En cas de variables qualitatives, le test du Chi-Deux permettait les comparaisons entre les groupes pour des données appariées ou non. Le test de Fisher exact était choisi lorsque les conditions du test du Chi-Deux n'étaient pas respectées.

B. Objectif secondaire

Les corrélations, ajustées sur l'âge et le centre, entre le taux d'erreur moyen aux AS et les échelles du bilan neuropsychologique reposaient sur un modèle de régression linéaire dont les hypothèses ont été vérifiées (normalité et homoscedasticité des résidus). L'estimation des coefficients de corrélation ajustés sur l'âge et le sexe était obtenue grâce à un test de corrélation de Pearson ou de Spearman si l'hypothèse de normalité n'était pas vérifiée. Les intervalles de confiance à 95% bilatéraux ont été calculés empiriquement par une méthode de re-échantillonnage. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé sur le logiciel « SAS® » (version 9.3).

RÉSULTATS

I. Données démographiques

Au total, à la fin de la période d'inclusion, 83 patients ont été recrutés et 79 analysés sur les 90 prévus : 29 sujets MAP (11 hommes) (moyenne $71,3 \pm 7,1$ ans), 23 sujets (8 hommes) atteints de MA aux stades légers à modérés (moyenne $70,6 \pm 6,1$ ans) et 27 contrôles sains (13 hommes) ajustés sur l'âge et le niveau d'éducation (moyenne $69,5 \pm 6,1$ ans).

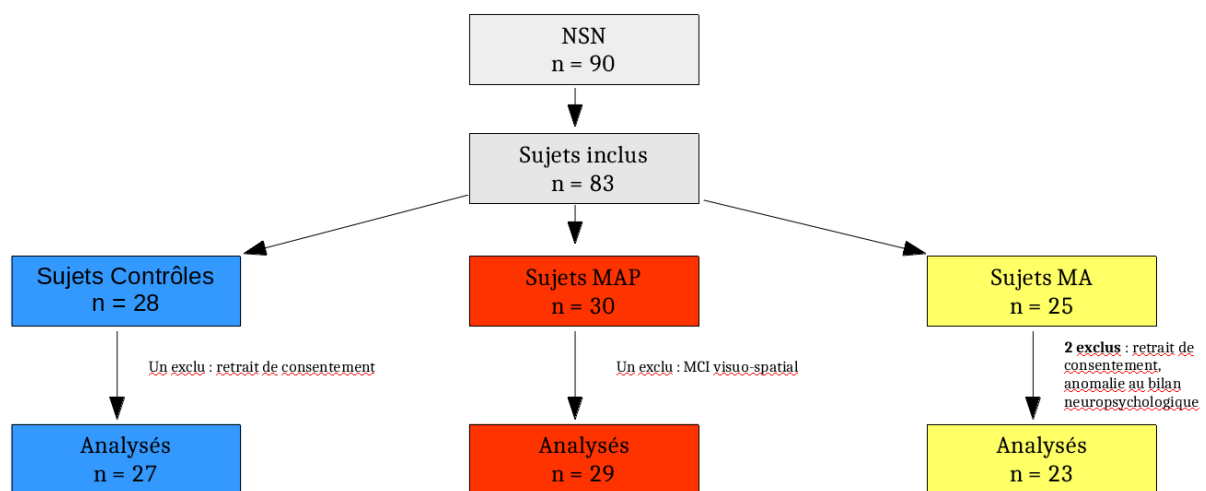


Figure 10. Diaphragme de flux.

Sur les 83 sujets éligibles, 4 ont été exclus : un sujet présentait un MCI de type visuo spatial, un avait une évaluation neuropsychologique anormale non concordante (non précisée) et deux ont retiré leur consentement (voir *figure 10*).

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le *tableau 3*. Les participants sont majoritairement de sexe féminin. La durée d'évolution des MAP était en moyenne de 4,4 ans (écart type 4,2 ans) et de 15 ans (écart type 15,8 ans) pour les MA. Vingt-deux patients MA et 5 patients MAP étaient traités par anti-cholinestérasiques. On notait des prises de psychotropes plus fréquente chez les patients MAP et MA. Parmi les comorbidités ophtalmologiques, on observait un cas de myopie et un cas de glaucome primitif à angle ouvert. Plusieurs patients inclus dans l'étude dévient du protocole initial. Ils sont détaillés en *annexe 3*.

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des sujets.

	Contrôles	MAP	MA
Caractéristiques démographiques (moyenne ± écart type)			
<i>N</i>	27	29	23
Age (années)	69.5 (6.1)	71.3 (7.1)	70.6 (6.1)
Sexe (m/f)	13/14	11/18	8/15
Durée estimée d'évolution en années	<i>NC</i>	4.4 (4.2)	15.0 (15.8)
Score de Parinaud avec correction	4,4 (2,9)	4,4 (3,4)	3.4 (2.5)
Affections ophtalmologiques	1 (3,7%)	1 (3,4%)	0
Affections psychiatriques	3 (11,1%)	10 (34,5%)	8 (34,8%)
Traitements			
Antagoniste des récepteurs NMDA	0	0	1
Anti-cholinestérasique	0	4	19
Benzodiazépines et apparentées	2	5	6
Antidépresseur non tricyclique	3	13	10

II. Bilan neuropsychologique

Les résultats comparés des scores moyens des tests cognitifs sont résumés dans le *tableau 4*. Des tests n'ont pas été réalisés intégralement. Le nombre de test analysé par tâche et par groupe est détaillé en *annexe 3*.

MAP versus contrôle

Comme attendu, le groupe MAP diffère du groupe contrôle avec des scores moyens plus faibles aux épreuves MMSE ($p < 0,001$), aux DMS 48 immédiat ($p = 0,0016$) et différé ($p = 0,0003$), au temps de passation du TMT B ($p = 0,0062$), à l'épreuve de fluence verbale ($p = 0,0003$), à l'épreuve des similitudes de la WAIS ($p = 0,045$) et au temps de passation de la DO 80 ($p = 0,0276$).

RL/RI et CDRS. Les scores obtenus dans les épreuves du RL/RI et l'évaluation CDRS sont significativement différents ($p < 0,001$) entre ces deux groupes. Cette différence est due aux critères d'inclusions des patients MAP (rappel libre total inférieur à 17 ou rappel total inférieur à 40, CDRS $\leq 0,5$).

MAP versus MA

L'évaluation neuropsychologique du groupe MA diffère peu du groupe MAP sauf sur les scores moyens des épreuves MMSE ($p < 0,001$), le temps de passation du TMT A ($p = 0,0173$) et B ($p = 0,0162$), les empans direct et inverse ($p = 0,0316$), le temps de passation de la DO 80 ($p = 0,0061$) et le score CDRS ($p = 0,0014$).

Tests défailants

GDS. Bien qu'il existe une différence significative ($p = 0,0028$) du score GDS (30 items) entre les groupes contrôle et MAP, l'ensemble des scores dans les trois groupes restent inférieurs à 10 (72 patients sur 79), *cut-off* retenu dans la littérature pour évoquer le diagnostic de syndrome dépressif. Six patients MAP et 1 patient MA présentent des scores GDS élevés (avec score ≥ 10) mais le comité scientifique n'a pas retenu de diagnostic de dépression pour ces 7 patients (*voir Annexe 2*).

DSST. Pour le DSST, deux limites de temps ont été utilisées par les investigateurs en fonction des centres en raison de consignes probablement trop imprécises : 90 secondes (7 patients par groupes) ou 120 secondes (13 patients dans les groupes MAP et contrôle, 12 patients dans le groupe MA). Deux patients ont refusé de réaliser le test et tous les autres ont été exclus des analyses (3 cas au CHU de Bordeaux et un cas au CHU de Marseille liés à des données manquantes, 14 cas au CHU de Marseille car absence de limite de temps). Dans cette configuration, nous retrouvons une différence significative sur le DSST limité à 90 secondes uniquement entre le groupe contrôle et MAP.

Tableau 4. Comparaisons non ajustées du bilan neuropsychologique (moyenne ± écart type).

Test (score maximal, temps)	Contrôle	MAP	<i>p</i>	MA	<i>p</i> *
MMSE (30)	28.8 (1.6)	26.4 (1.8)	< 0.001	23.3 (2.6)	< 0.001
DMS 48 immédiat (48)	46.4 (1.8)	40.5 (7.0)	0.0016	38.8 (5.6)	0.2106
DMS 48 différé (48)	46.4 (2.0)	39.9 (7.8)	0.0003	39 (5.5)	0.2833
RL immédiat	28.3 (7.78)	11.38 (6.48)	< 0.001	10.37 (8.62)	0.2733
RL/RI immédiat	44.7 (5.2)	29.2 (8.9)	< 0.001	24.1 (12.1)	0.1261
RL/RI différé	15.3 (2.1)	10.0 (3.8)	< 0.001	8.2 (4.9)	0.2637
TMT A (24)	23.8 (0.6)	23.0 (4.5)	0.7753	24.0 (0.2)	0.2489
Passation TMT A (sec)	45.8 (17.2)	52.9 (19.4)	0.1554	67.5 (23.4)	0.0173
TMT B (25)	23.2 (2.0)	22.7 (2.3)	0.1129	20.4 (5.4)	0.4007
Passation TMT B (sec)	94.5 (60.7)	133.0 (66.6)	0.0062	191.5 (84.6)	0.0162
Empans (16 + 14)	14.6 (4.4)	14.1 (3.5)	0.9278	11.9 (2.5)	0.0316
Fluence verbale	31.9 (9.3)	23.0 (7.6)	0.0003	19.3 (6.8)	0.0690
WAIS similitudes (max 10)	8.3 (1.8)	7.2 (2.1)	0.045	6.1 (2.5)	0.1239
Temps DO 80	133.8 (32.8)	173.5 (84.4)	0.0276	73.0 (10.2)	0.0061
DSST (max 90 sec)	48.9 (6.2)	36.9 (8.8)	0.0202	34.7 (8.7)	0.6069
DSST (max 120 sec)	55.5 (14.6)	43.6 (17.0)	0.0856	35.4 (16.2)	0.2412
ADL + IADL (max 60)	16.1 (8.8)	14.3 (2.9)	0.9719	17.4 (4.8)	0.0521
CDRS	0.0 (0.1)	0.5 (0.1)	< 0.001	0.9 (0.9)	0.0014
GDS (max 30)	3.9 (2.7)	7.6 (5.2)	0.0028	5.4 (2.6)	0.1433
Patients avec GDS < 10**	27 (100%)	23 (79,3%)	0.0237	22 (95,7%)	0,1170

- Comparaison MAP versus contrôle : *p*.

- Comparaison MAP versus MA : *p**

- ** : Six patients MAP et 1 patient MA présentent des scores GDS élevés (avec score ≥ 10) mais le comité scientifique n'a pas retenu de diagnostic de dépression pour ces 7 patients.

- *MMSE* Mini-Mental State Examination, *DMS 48* Delayed Matched to Sample, *RL/RI* Rappel Libre/Rappel Indiqué, *TMT* Trail Making Test, *WAIS* Wechsler Adult Intelligence Scale, *DO 80* Dénomination Orale 80, *DSST* Digit Symbol Substitution Test, *ADL* Activities of Daily Living, *IADL* Instrumental Activities of Daily Living, *CDRS* Clinical Dementia Rating Scale, *GDS* Geriatric Depression Scale.

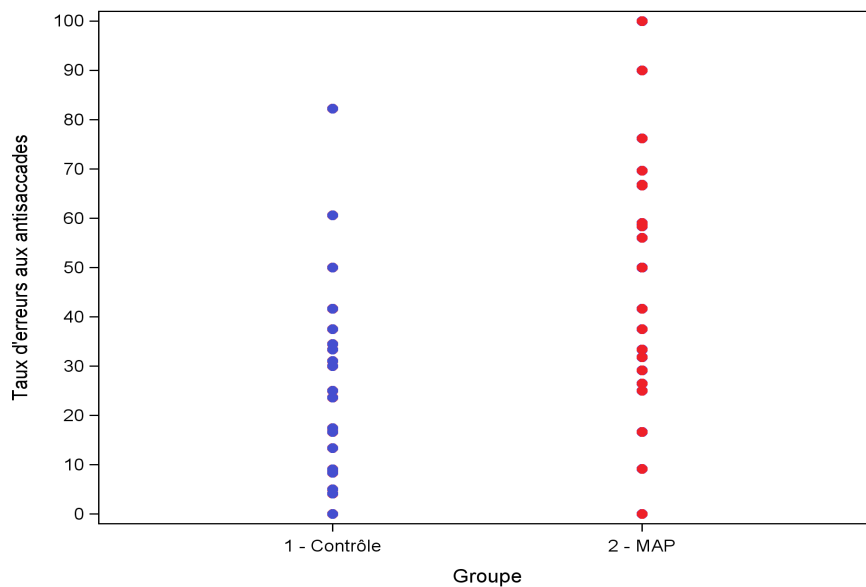
III. Oculométrie

A. Paradigme des anti-saccades

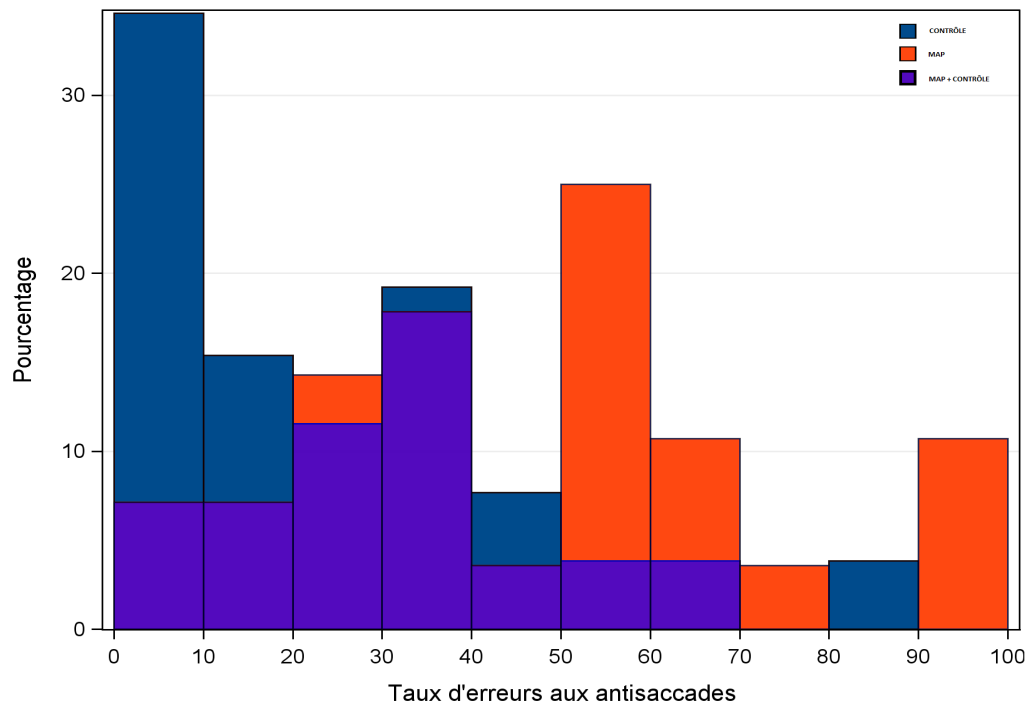
En analyse univariée, le **taux d'erreur moyen** est statistiquement plus important dans le groupe MAP (46,9%, écart type 25,9%) comparativement au groupe contrôle (24,3%, écart type 19,8% ; *p* = 0,0007). Bien que le taux soit plus élevé dans le groupe MA (56,8%, écart type 27%), la différence n'est pas statistiquement significative comparativement au groupe MAP (*p* = 0,1894). Les résultats sont disponibles sur le *graphique 3*. Enfin, deux patients MAP et un patient MA présentent 100% d'erreurs tandis qu'un patient contrôle et un patient

MAP ne font aucune erreur au test. Ces résultats sont visibles sur les *graphiques de distribution 1 et 2*.

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative de la **latence d'initiation des AS** entre le groupe MAP et le groupe contrôle (261,2 ms, écart type 96 ms ; $p = 0,2640$). Il existe un allongement des latences d'initiation des AS dans le groupe MAP (moyenne 295 ms, écart type 121,4 ms) comparativement au groupe MA (moyenne 227,4 ms, écart type 93,8 ms ; $p = 0,0335$). Ces résultats sont reportés sur le *graphique 4*.

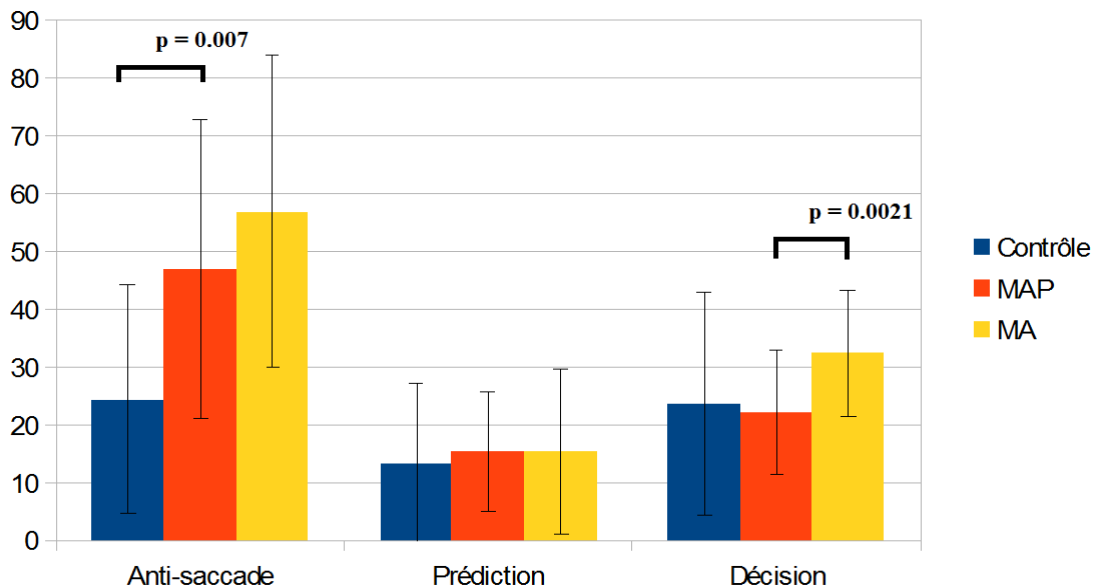


Graphique 1. Distribution de la population des groupes MAP et contrôle selon leur taux d'erreur aux anti-saccades.

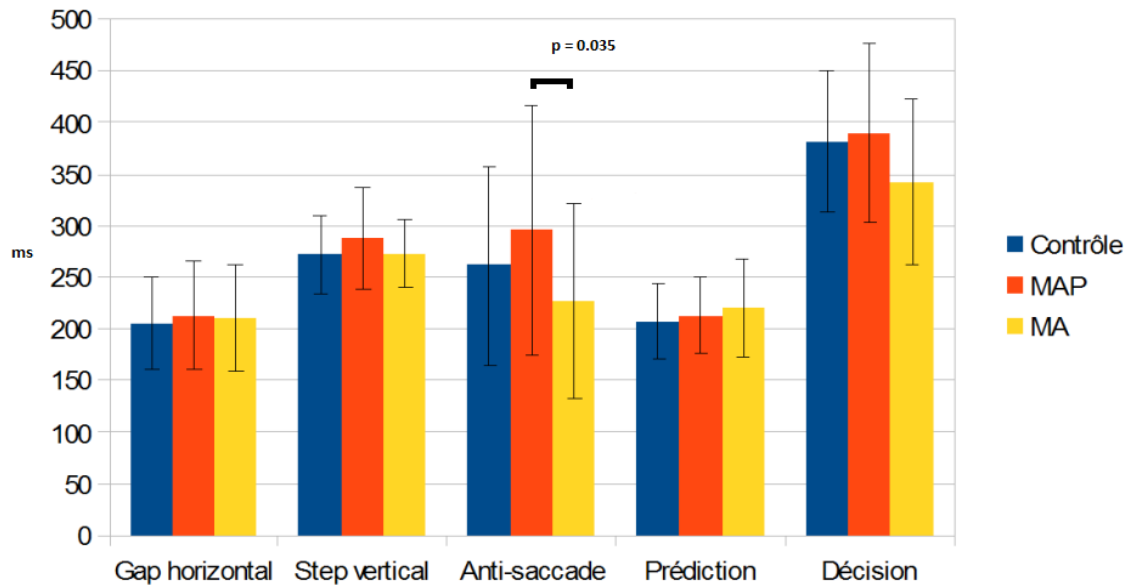


Graphique 2. Distribution en pourcentage (ordonnée) de la population des groupes MAP (rouge) et contrôle (bleu marine) selon le taux d'erreur aux anti-saccades (abscisse).

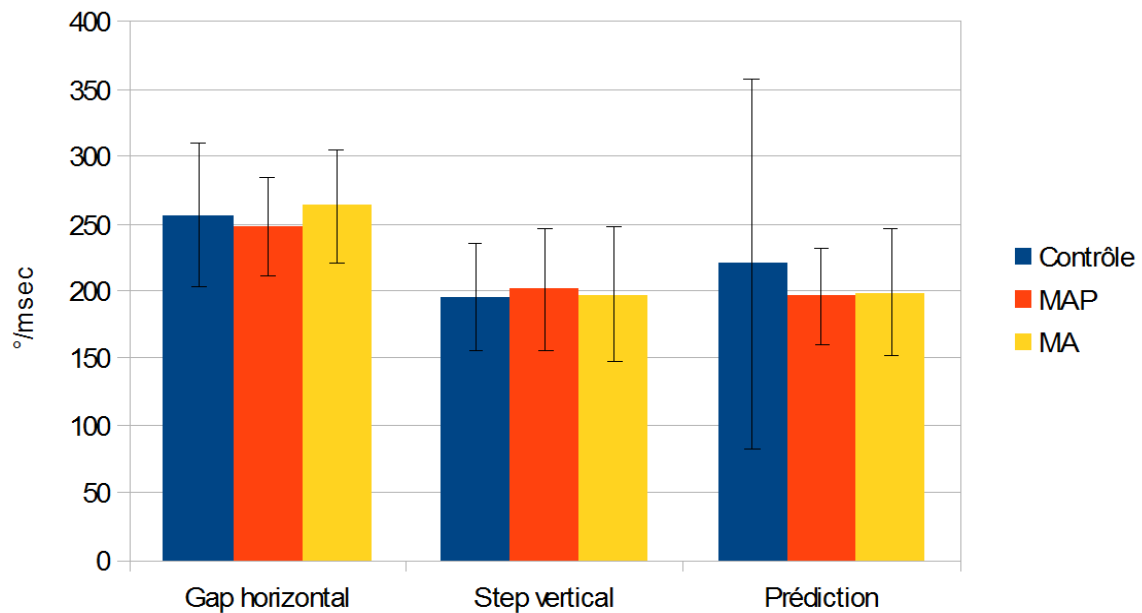
En violet : représentation commune des groupes MAP et contrôle.



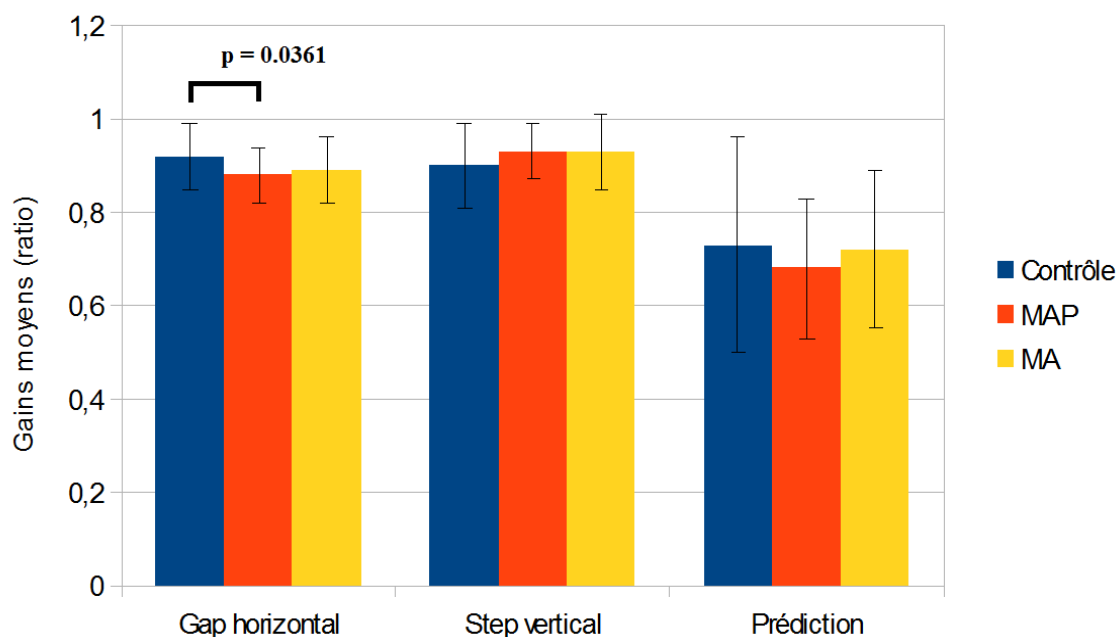
Graphique 3. Pourcentage d'erreur et écart-types des paradigmes d'anti-saccades, de prédiction et de décision. p : comparaison univariée contrôle vs MAP et MAP vs MA.



Graphique 4. Latence moyenne en ms et écart-types des paradigmes gap horizontal, step vertical, anti-saccade, de prédiction et décision. p : comparaison univariée contrôle vs MAP et MAP vs MA.



Graphique 5. Vitesse moyenne en °/msec et écart-types des paradigmes Gap horizontal, Step vertical et de prédiction. p : comparaison univariée contrôle vs MAP et MAP vs MA : pas de résultat significatif.



Graphique 6. Gains moyens des paradigmes Gap horizontal, Step vertical et de prédiction. p : comparaison univariée contrôle vs MAP et MAP vs MA.

B. Saccades réflexes en paradigme gap horizontal

En analyse univariée, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour les **paramètres d'exécution** (latence, gain et vitesse moyennes) des saccades horizontales en paradigme gap entre les groupes MAP et contrôle, ainsi qu'entre les groupes MAP et MA. Nous observons uniquement une différence statistiquement significative au niveau du gain moyen, plus faible dans le groupe MAP comparativement au groupe contrôle (ratio moyen 0,88 (écart type 0,06) contre 0,92 (écart type 0,07) , $p = 0,0361$). Les résultats sont reportés sur les *graphiques 4, 5 et 6*.

Concernant le **taux moyen de saccades valides**, il est statistiquement plus faible dans le groupe MAP, à 95,8% (écart type de 7%), par rapport au groupe contrôle, à 98,8% (écart type 3,5%, $p = 0,0216$) mais il n'y a pas de différence significative entre les groupe MAP et MA, à 98,5% (écart type 2,8%, $p = 0,1205$).

C. Saccades réflexes en paradigme step vertical

En analyse univariée, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour les **paramètres d'exécution** des saccades verticales en paradigme step (latence, gain et vitesse

moyennes) entre les groupes MAP et MA, ainsi qu'entre les groupes contrôle et MAP. Les résultats sont reportés sur les *graphiques 4, 5 et 6*.

On retrouve une différence statistiquement significative concernant le **taux moyen de saccades valides** de 98,3% (écart type 2,3%) dans le groupe MA, contre 99,5% (écart type 1,8%, $p = 0,040$) dans le groupe MAP. Le taux moyen de saccades valides dans le groupe contrôle de 99,5% (écart type 1,9%) ne présente pas de différence avec le groupe MAP ($p = 0,9845$).

D. Prédiction

En analyse univariée, il n'existe pas de différence statistiquement significative pour les **paramètres d'exécution** des saccades lors des tâches de prédiction (latence, gain et vitesse moyennes) entre les groupes MAP et contrôle, ainsi qu'entre les groupes MAP et MA. Ces résultats sont disponibles sur les *graphiques 4, 5 et 6*.

Le **taux moyen d'erreur** ne diffère pas entre les groupes. Il est de 15,4% (écart type 10,4%) dans le groupe MAP, de 13,2% (écart type 13,8%, $p = 0,2257$) dans le groupe contrôle et de 15,3% (écart type 14,3%, $p = 0,5811$) dans le groupe MA, voir le *graphique 3*.

Le **taux moyen de saccades prédites** est inférieur à 10% dans les 3 groupes. Il est de 9,4% (écart type 6,9) dans le groupe MAP, sans différence significative avec le groupe MA (8,7%, écart type 7,6, $p = 0,7414$) et le groupe contrôle (8,4%, écart type 6,4, $p = 0,6013$).

Le **taux moyen de saccades express** est inférieur à 10% dans les 3 groupes. Il est de 8,7% (écart type 8,1) dans le groupe MAP, sans différence significative avec le groupe MA (6,9%, écart type 8,3, $p = 0,2858$) et le groupe contrôle (9,7%, écart type 9,8, $p = 0,9336$).

E. Décision spatiale

En analyse univariée, les **latences d'exécution** des saccades ne varient pas significativement entre les groupes MAP comparé aux groupes contrôle et MA. Ce résultat est reporté sur le *graphique 3*.

Le **taux moyen d'erreur** dans le groupe MAP (22,2%, écart type 10,7%) est plus faible que dans le groupe MA (32,4%, écart type 10,9% ; $p = 0,0021$) mais on ne relève pas de différence significative avec le groupe contrôle (23,5%, écart type 19,2% ; $p = 0,5711$). Ce résultat est reporté sur le *graphique 4*.

Les **taux de saccades anticipées et express** sont ici plus faibles que dans les tâches de prédiction et ne présentent pas de différence significative entre les groupes. Ils sont respectivement de 0,4% (écart type 1,1%) et 2,3% (6,1) pour le groupe MAP, de 2,4% (4,6 ; p

= 0,0786) et 2,8% (3,8 ; $p = 0,1957$) pour le groupe MA, de 0,2% (1,1 ; $p = 0,3221$) et 0,9% (2,1 ; $p = 0,3372$) pour le groupe contrôle.

IV. Corrélations des anti-saccades avec le bilan neuropsychologique

Pour tous les sujets réunis, le pourcentage d'erreurs aux anti-saccades est corrélé avec la majorité des tests du bilan neuropsychologique (Voir le *tableau 5*). Les analyses sont ajustées sur l'âge et le centre. De nombreuses corrélations apparaissent négatives car nous avons analysés l'association entre un pourcentage d'erreur (performance négative) et les scores des différentes tâches neuropsychologiques (performance positive).

De manière générale les corrélations sont faibles ou modérées. Nous n'observons pas de corrélation dominante des tests évaluant spécifiquement les fonctions exécutives. **Des corrélations statistiquement significatives sont identifiées pour les temps de passation des TMT, le score au DSST ainsi que certaines tâches frontières avec les fonctions exécutives telles que la fluence verbale catégorielle et le test des similitudes de la WAIS.** Cependant, d'autres tâches essentiellement portées sur la mémoire comme le DMS 48, les empans directs et totaux et le RL/RI 16 items, révèlent des corrélations comparables. La plus forte corrélation est obtenue avec le score MMSE (-0,55) mais reste modeste.

Par ailleurs, certaines corrélations sont principalement portées par le **groupe MAP**. Il s'agit du score à la fluence verbale littérale (-0,46) et catégorielle (-0,42), du nombre de bons déplacements au TMT A (-0,48) et du score MMSE (-0,5).

Le score au DO80, l'épreuve des empans inverses et le nombre de bons déplacements au TMT B ne montrent pas de corrélation significative.

Tableau 5. Corrélations du taux d'erreurs aux anti-saccades avec le bilan neuropsychologique.

Test	Contrôle	<i>p</i>	MAP	<i>p</i>	MA	<i>p</i>	Tous	<i>p</i>
Fluence verbale littérale	0,09	0,6761	-0,46	0,0222	0,00	0,9870	-0,23	0,0532
Passation TMT A	-0,11	0,6039	0,37	0,0603	0,26	0,2552	0,37	0,0012
Déplacement TMT A	-0,01	0,9640	-0,48	0,0127	0,07	0,7546	-0,15	0,1899
Passation TMT B	0,13	0,5544	0,32	0,1248	0,04	0,8592	0,43	0,0002
Déplacement TMT B	0,12	0,5752	0,15	0,4698	-0,05	0,8319	-0,16	0,1951
DSST (max 90 sec)	-0,35	0,5020	-0,28	0,5970	-0,27	0,6054	-0,58	0,0075
DSST (max 120 sec)	0,12	0,7221	-0,27	0,4171	0,43	0,2190	0,36	0,0316
Fluence verbale catégorielle	-0,26	0,2240	-0,42	0,0368	0,03	0,8946	-0,42	0,0002
IADL	-0,14	0,5044	0,20	0,3208	0,13	0,5676	0,12	0,3036
MMSE	-0,04	0,8688	-0,5	0,0099	-0,17	0,4656	-0,55	<0,0001
DMS 48 immédiat	0,04	0,8633	-0,03	0,8754	-0,27	0,2331	-0,35	0,0025
DMS 48 différé	-0,02	0,9107	-0,15	0,4617	-0,27	0,2319	-0,39	0,0006
RL 16 immédiat	0,39	0,0629	-0,24	0,2605	-0,02	0,9444	-0,39	0,0011
RL/RI 16 immédiat	0,13	0,5433	-0,04	0,8421	0,04	0,8765	-0,41	0,0006
RL/RI 16 différé	0,13	0,5403	-0,03	0,9054	-0,09	0,7523	-0,41	0,0005
Empan direct	-0,07	0,7583	-0,20	0,3336	-0,44	0,0589	-0,27	0,0201
Empan inverse	0,03	0,9012	-0,21	0,2921	0,19	0,4228	-0,08	0,4787
Empan total	0,01	0,9676	-0,22	0,2698	-0,11	0,6544	-0,21	0,0725
WAIS	0,02	0,9126	-0,31	0,1356	0,12	0,5953	-0,31	0,0071
DO 80	0,04	0,8745	-0,03	0,8894	-0,11	0,6940	0,24	0,0531
GDS	0,41	0,0470	0,01	0,9547	0,10	0,6707	0,29	0,0120

MMSE Mini-Mental State Examination, *DMS 48* Delayed Matched to Sample, *RL/RI* Rappel Libre/Rappel Indiqué, *TMT* Trail Making Test, *WAIS* Wechsler Adult Intelligence Scale, *DO 80* Dénomination Orale 80, *DSST* Digit Symbol Substitution Test, *ADL* Activities of Daily Living, *IADL* Instrumental Activities of Daily Living, *CDRS* Clinical Dementia Rating Scale, *GDS* Geriatric Depression Scale.

DISCUSSION

Lorsque ce travail fut initié en 2011, il n'existait aucune étude spécifique sur le profil oculomoteur des patients MCI ou MAP.

L'hypothèse d'un *pattern* oculométrique détectable chez ces patients reposait sur :

- l'existence d'anomalies saccadiques documentées dans les pathologies dégénératives (dont la MA). Une revue bibliographique synthétique sur les anomalies oculomotrices dans les pathologies démentielles est disponible en *annexe 2* ;
- le rôle des fonctions exécutives dans la bonne exécution des saccades volontaires et réflexes ;
- et l'existence d'une dysexécution précoce dans l'histoire de la maladie notamment dès les stades MCI/MAP.

I. Synthèse des résultats

Dans cette étude transversale « cas-témoin », nous avons recherché des anomalies des mouvements oculaires saccadiques détectables dans les MAP à partir de l'analyse des paramètres d'exécution (vitesse moyenne, gain moyen, latence moyenne d'initiation, taux moyen d'erreur de direction...) de 2 paradigmes évaluant les saccades réflexes (gap horizontal, step vertical) et 3 paradigmes évaluant les saccades volontaires (AS et tâches complexes de décision et prédiction). Ces résultats étaient comparés à un groupe contrôle apparié sur l'âge et à un groupe MA de forme légère à modérée. Nous avons fait le choix d'utiliser des critères de recherche pour définir la population MAP. Dans un second temps, nous avons cherché s'il existait une corrélation entre le taux d'erreurs aux anti-saccades et les performances de plusieurs tests neuropsychologiques (dont certains évaluaient les fonctions exécutives) pour chaque groupe puis pour l'ensemble de la population de l'étude.

Les principaux résultats sont résumés ci-dessous :

- Plusieurs tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives (temps passation TMT B, fluence verbale, similitudes, DSST sur 90 secondes) sont significativement plus altérés dans le groupe MAP (population de MCI amnésique) que dans le groupe contrôle.
- Le groupe MAP présente un taux d'erreurs moyen aux AS supérieurs au groupe contrôle.
- Les paramètres d'exécution (vitesse, latence) des saccades réflexes ou volontaires ne

sont pas significativement altérés dans le groupe MAP comparativement au groupe contrôle. Il existe cependant une différence statistiquement significative pour le gain moyen.

- Le taux d'erreurs moyen des paradigmes de décision et de prédiction n'a pas permis de différencier le groupe contrôle et le groupe MAP.
- Après ajustement sur l'âge et le centre, on observe sur la population globale de l'étude, une corrélation entre le taux d'erreurs aux AS et les performances pour une majorité des tests neuropsychologiques mais pas spécifiquement pour les tests explorant les fonctions exécutives. La corrélation la plus forte est obtenue avec le score MMSE (-0,55).

La discussion qui suit s'appuie sur une revue bibliographique synthétique sur les anomalies oculomotrices dans les pathologies démentielles disponible en *annexe 2*.

II. Bilan neuropsychologique

La population étudiée correspond à des MAP présentant un syndrome amnésique hippocampique documenté. Ainsi, l'absence de variantes phénotypiques frontales ou pariéto-occipitales (syndrome de Benson) de la MA dans ce groupe évite de constituer un facteur de confusion.

Sur le plan cognitif, une majorité des tests neuropsychologiques diffère significativement entre le groupe MAP et le groupe contrôle. Une partie de ces résultats s'explique par les critères d'inclusion de l'étude concernant le groupe MAP (score MMSE \geq 24, rappel libre total inférieur à 17 ou rappel total inférieur à 40). De plus, comme attendu avec les données de la littérature [5], nous décrivons des troubles des fonctions exécutives dans une population de patients présentant pourtant un syndrome amnésique au premier plan sous la forme d'une diminution de la vitesse d'exécution pour différentes tâches neuropsychologiques (Temps de passation DO 80, TMT B, fluence verbale). Des conditions hétérogènes de passation du DSST ne permettent pas une interprétation fiable des résultats obtenus mais ce test aurait peut être pu présenter une différence significative s'il avait été correctement exécuté.

L'évaluation du groupe MAP diffère peu du groupe MA à l'exception des scores aux épreuves du MMSE, des empan direct et inverse, des temps de passation des TMT A, B et de la DO 80. Cette faible différence s'explique principalement par un groupe MA composé de formes légères à modérées dont la sévérité clinique peut être proche des MAP.

Enfin, nous rappelons que les patients dont le score GDS était supérieur à 10 ne présentaient

pas de critère clinique de dépression après réévaluation. Ce détail est important car il est décrit des anomalies des saccades volontaires chez les sujets déprimés qui auraient pu fausser l'interprétation de nos résultats [69], [70].

III. Anti-saccades

Comparativement au groupe contrôle, le taux moyen d'erreurs au paradigme des AS est significativement plus important dans le groupe MAP. Nos résultats rejoignent ceux des cohortes de patients MCI amnésiques d' *Alichniewicz et al. 2013* [42] et *Peltsch et al. 2014* [71]. Bien que nous ne retrouvions pas d'allongement significatif des latences d'initiation de la saccade volontaire comme décrit dans ces deux études, elles sont en moyenne plus allongées dans le groupe MAP avec 295ms (écart type 121.4) que dans le groupe contrôle avec 261.2ms (96.0). Il semble donc exister un défaut d'inhibition de la saccade réflexe et/ou à générer la commande de la saccade volontaire se traduisant par un allongement de la latence.

Il faut rester prudent sur ces comparaisons entre études car on observe une hétérogénéité des populations étudiées :

- MAP et MCI se différencient par la présence d'une « signature Alzheimer » au bilan paraclinique.
- Les critères définissant les sujets MCI amnésiques sont différents dans l'étude d' *Alichniewicz et al.* basée sur les critères de *Artero et al. 2006* [72] et dans l'étude de *Peltsch et al.* basée sur le *NINCDS-ADRDA* (*McKhann et al. 1984* [73]) ou de *Petersen et al. 2009* [74]).
- Une étude conduite par *Heuer et al. 2013* [47] n'identifie pas d'altération des AS dans une population de patients MCI. Cependant, la plainte cognitive de ces patient n'est pas précisée (amnésique, non-amnésique ou multiple). Les auteurs constatent des performances des AS corrélées aux résultats des tests neuropsychologiques en particulier ceux évaluant les fonctions exécutives.

Comparativement au groupe MA, le taux moyen d'erreur aux AS est plus faible dans le groupe MAP (46,9% contre 56,8%) mais la différence n'est pas statistiquement significative. Cela peut s'expliquer par le stade léger à modéré des patients du groupe MA. Cette tendance à réaliser des erreurs de directions des anti-saccades est en accord avec les données de la littérature sur la MA [7-9, 40, 43, 46, 48-50, 76].

Paradoxalement, nous relevons des latences d'initiation des AS significativement plus

importantes dans le groupe MAP que dans le groupe MA. Cet allongement correspond également à un défaut d'inhibition de la saccade réflexe et/ou à générer une saccade volontaire. Il ne peut être expliqué par un défaut de désengagement de la cible central car le paradigme des AS est réalisé en condition gap.

IV. Saccades réflexes

Comparativement au groupe contrôle, les paramètres d'exécution (vitesse, gain, latence) des pro-saccades réflexes dans le groupe MAP ne sont pas significativement altérés. Seul le gain moyen fait exception dans le paradigme gap horizontal, significativement plus faible comparé au groupe contrôle. Ce résultat ne présente pas de significativité clinique car le gain moyen mesuré ne définit pas un caractère hyper ou hypométrique anormal (ratio 0,88).

La préservation des paramètres d'exécution des saccades réflexes (vitesse, gain) est en accord avec les observations de *Yang et al. 2011* [11] et *2013* [45]. On note une discordance sur les latences d'initiation, car dans l'étude de 2013, basée sur des populations de MCI amnésiques, la condition *overlap* favorisait l'allongement de la latence d'initiation des pro-saccades probablement par défaut de désengagement de la cible.

Le **taux moyen de saccades correctes** dans le paradigme gap horizontal est statistiquement plus faible dans le groupe MAP que dans le groupe contrôle (respectivement 95,8% et 98,8%) mais nous ne retenons pas d'impact significatif de ce résultat dans la pratique clinique.

Comparativement au groupe MA, les paramètres d'exécution des saccades réflexes (précision et vitesse moyenne) ne diffèrent pas significativement. Nous n'avons pas comparé le groupe MA avec le groupe contrôle mais la tendance observée évoque une absence d'altération des paramètres d'exécution. Cette tendance est concordante avec les données de la littérature sur la MA [8-11, 40, 43, 45-46, 77].

Les latences d'initiations des saccades réflexes ne diffèrent pas significativement entre les groupes MAP et MA. Ce résultat est inattendu car un allongement des latences d'initiation des saccades réflexes dans la MA est solidement décrit dans de nombreuses études [8-10, 43 75, 77-78]. Cela peut s'expliquer par la faible sévérité de la maladie (formes légères à modérées) et/ou par l'absence de condition *overlap* qui permet d'étudier la capacité de désengagement de la cible.

Le **taux de saccades correctes** dans le paradigme step vertical est statistiquement plus faible dans le groupe MA que dans le groupe MAP (respectivement 98,3% contre 99,5%) mais ce

résultat n'a pas d'impact dans la pratique clinique.

V. Paradigmes complexes de décision et de prédiction

Les paradigmes comportant des tâches cognitives de prédiction et de décision n'ont pas permis de différencier les groupes MAP et contrôle. Nous échouons donc à objectiver une capacité de discrimination de ces deux paradigmes complexes.

Ces deux tests évaluant des saccades volontaires (saccades prédites et de jugement spatial) avaient pourtant montré leur intérêt dans la MA dans l'étude pilote de *Mosimann et al. 2005* [46]. La principale explication pourrait se trouver dans l'hétérogénéité des groupes étudiées :

- **Les groupes contrôles ne sont pas comparables :**
 - Nous obtenons dans notre groupe contrôle un pourcentage d'erreurs dans les **tâches de décision** plus important que celui de l'étude pilote de *Mosimann et al. 2005* [46] avec 23,5% (écart type 19,2%) contre 13% (17%).
 - Les performances des groupes contrôles sont également discordantes pour la **tâche de prédiction** avec un taux moyen de saccades prédites de 8,4% (écart type 6,4) dans notre étude, contre un taux de 53% (écart-type 3) dans l'étude de *Mosimann et al.*
- **Pareillement, les groupes MA diffèrent.** Le groupe MA de *Mosimann et al.* présentait une altération des performances dans les deux paradigmes comparativement au groupe contrôle mais la sévérité de la MA n'était pas précisé dans les critères d'inclusion. La présence d'anomalie pouvait s'expliquer par le recrutement de formes sévères de MA. Dans notre étude, nous avons inclus uniquement des stades légers à modérés de MA et n'avons pas obtenu de différence avec le groupe contrôle. Par extrapolation, **ces deux tests ne sont donc probablement pas suffisamment complexes pour être discriminant à un stade débutant de la maladie.**

Comparativement au groupe MA, le taux d'erreurs moyen au paradigme de décision spatiale est significativement plus faible dans le groupe MAP. Cela constitue une piste intéressante pour définir un profil « intermédiaire ». Des erreurs dans ce paradigme pourraient représenter un marqueur de sévérité. Cette interprétation reste hypothétique car ce paradigme est peu utilisé dans la littérature et les données sont insuffisantes pour définir un seuil pathologique. De plus, les résultats font suspecter chez certains patients MA une tendance à la précipitation lors de la réalisation des saccades volontaires dans ce paradigme de décision : on observe dans le groupe MA que la latence moyenne des saccades valides est plus

faible et que les taux moyens de saccades prédites et express sont légèrement plus importants que dans les groupes contrôles et MAP. Ainsi, il est possible que les saccades valides le soient par hasard chez quelques patients qui précipitaient leur regard à droite ou à gauche sans jugement spatial. Nous disposons cependant d'aucun appui statistique pour confirmer cette hypothèse.

On observe dans les tâches de prédiction que les gains moyens des trois groupes sont inférieurs à 0,8, en faveur de saccades hypométriques mais sans différence statistiquement significative entre les groupes. Ce résultat ne semble pas pathologique et s'explique par les modalités de réalisation du paradigme qui consistait à prédire l'emplacement de la cible sur l'écran noir avant son apparition. Les patients devaient fixer une *ROI* virtuelle invisible et ne pouvaient donc pas ajuster parfaitement leur saccade.

VI. Performance des anti-saccades et cognition

La majorité des tests neuropsychologiques, après ajustement sur l'âge et le centre, sont corrélés aux performances des AS des 3 groupes réunis. De manière générale, ces corrélations sont faibles ou modérées. La corrélation la moins faible concerne le score au MMSE (-0,55) et semble portée essentiellement par le groupe MAP (-0,5). La quasi totalité des autres corrélations significatives sont observées pour l'ensemble des résultats des 3 groupes.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation forte des performances des AS avec les tests évaluant spécifiquement les fonctions exécutives. Il s'agissait de l'objectif secondaire de l'étude. Nous disposons de plusieurs explications :

- Tout d'abord, nous n'avons pas inclus dans notre batterie le test de *Stroop*, dont le score est inversement corrélé aux performances des AS chez les MCI dans les études antérieures de *Peltsch et al. 2014* [71] et *Heuer et al. 2013* [47].
- Ensuite, nous n'avons pas pu faire de corrélation fiable pour le score au DSST en raison de l'hétérogénéité de passation du test (limite de temps différente entre les centres). C'est d'autant plus regrettable que nous savons qu'il s'agit de l'un des tests les plus précocement altérés dans l'histoire de la maladie [6].

Ces faibles corrélations apportent de la pertinence à l'enregistrement oculométrique. Elles démontrent qu'à ce stade de la maladie, aucun test pris individuellement n'est suffisamment puissant pour diagnostiquer la MA. Ces résultats intermédiaires témoignent de

processus cognitifs subtils et complexes impliquant les fonctions mnésiques, exécutives et de vitesse de traitement de l'information. Une évaluation fiable justifie de multiplier les modalités des tests. Les saccades volontaires, à l'interface des fonctions supérieures cognitives, sensorielles et motrices, ont donc pleinement leur place.

VII. Limites

L'étude ne comporte pas d'analyse statistique entre le **groupe MA** au stade léger à modéré et le groupe contrôle ajusté sur l'âge. Nous avons fait le choix de ne pas bénéficier d'analyse spécifique du groupe MA, ce dernier servant uniquement de groupe de comparaison pour le groupe MAP. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusion des résultats. Cependant ceux-ci semblent globalement concordants avec les données actuelles de la littérature pour les paradigmes évaluant les saccades réflexes et les anti-saccades.

Le second écueil concerne la technique. Nous avons fait le choix, dans l'optique d'un usage clinique pragmatique, de ne travailler que sur la base de données issues d'**analyses automatisées** du traitement du signal (sauf paradigmes de décision et prédiction, description détaillée dans le chapitre *Matériel et Méthode, Dispositif d'enregistrement et traitement du signal*). Or, une relecture manuelle des saccades a mis en lumière une divergence notable : on peut observer des signaux différents sur les deux yeux enregistrés pour une même saccade (origine artéfactuelle) alors que ceux-ci sont en théorie physiologiquement parfaitement conjugués ! Ne pouvant discerner la part de signal artéfacté, le logiciel extrait une moyenne des deux réponses, ce qui peut être à l'origine de résultats erronés. En conséquence, une relecture systématique (hors protocole) des pro-saccades et des AS a été réalisée par un collaborateur en parallèle de cette étude. L'analyse des résultats est actuellement en cours. Les saccades produites dans les paradigmes complexes de décision spatiale et de prédiction avaient été relues par les ingénieurs de la société *e(ye)Brain* avant extraction.

Sur le plan méthodologique, nous notons également quelques limites dans le choix des paradigmes utilisés. Nous n'avons pas étudié l' **auto-correction** des saccades erronées (mauvaises directions) dans le paradigme des anti-saccades, ce paramètre n'étant pas mesuré et analysé par le dispositif automatisé. Une relecture manuelle des signaux enregistrés permettra une analyse des auto-corrections dans une étude complémentaire.

La recherche d'auto-correction serait également utile dans le paradigme de décision car le pourcentage d'erreurs moyen dépasse 20% dans les trois groupes et seule la première saccade

réalisée était prise en compte dans les analyses. L'analyse des saccades auto-correctées aurait peut être permis de différencier les 3 groupes.

Nous n'avons pas étudié l'**effet gap** dans l'exécution des (pro) saccades, bien décrit chez l'individu sain [79], ainsi que chez les MCI [11, 45, 71] et MA [10, 45, 80].

Enfin, sur le plan statistique, nous n'avons pas pris en compte les **prises médicamenteuses** de psychotropes (antidépresseur, benzodiazépine) et d'anticholinestérasiques dans l'analyse statistique des résultats. Les premiers auraient pu être associés à de moins bonnes performances saccadiques (diminution de l'attention) et les anticholinestérasiques à de meilleures performances. Dans une logique similaire, nous n'avons pas recueilli l'état de fatigue ressenti par les patients lors des enregistrements.

VIII. Perspectives : l'oculomotricité comme possible biomarqueur ?

Le paradigme des AS comporte l'inhibition d'une saccade réflexe puis la réalisation d'une saccade volontaire dans une direction opposée. Comme nous l'avons précédemment vu, les performances des AS sont fortement corrélées aux fonctions exécutives chez le sujet âgé sain [52] et les patients MCI [47, 51, 71]. La précocité de la dysexécution dans l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer, plusieurs années avant la phase clinique [5-6], nous laisse espérer un usage clinique des AS comme test de diagnostic précoce. On conserve cependant une réserve sur la spécificité clinique du test. En effet, la description d'erreurs de direction lors d'AS est largement décrite dans d'autres pathologies démentielles dégénératives, telles que la démence à corps de Lewy [46], la démence lobaire frontotemporale [7-9, 81], la dégénérescence cortico-basale [7], la maladie de Huntington avec dépistage de stade infra-clinique [82-84], la maladie de Niemann-Pick de type C [85-86] ainsi que dans d'autres pathologies non dégénératives occasionnant des troubles des fonctions exécutives telles que les traumatismes crâniens [87-88] et les syndromes dépressifs [69-70]. Ce test permettrait toutefois de discriminer les MAP de la démence sémantique, forme de DLFT, qui ne présente pas d'altération significative des saccades oculaires [7-8].

Plusieurs arguments sont en faveur du développement de l'oculométrie en usage clinique. Il s'agit de l'innocuité, la simplicité (pour le patient et le médecin), la rapidité de réalisation du test et de disponibilité des résultats ou encore l'absence de réponse gestuelle ou

verbale de la part du patient. Sur le plan technique, le taux d'erreurs lors du paradigme des AS est plus facilement standardisable. L'usage clinique des AS a par ailleurs été validé dans d'autres maladies tel que le dépistage pré-clinique de la maladie de Huntington [82] et en tant que marqueur évolutif et d'efficacité thérapeutique du misglustat dans la maladie de Niemann Pick de type C [86].

Implémenté dans une évaluation clinique multimodale, le profil oculométrique apporte une définition affinée de la MAP. Le MCI amnésique à risque présenterait :

- **un score MMSE ≥ 24 ;**
- **un profil hippocampique au RL/RI 16 items ;**
- **une altération des fonctions exécutives portée par un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ;**
- **des erreurs de direction aux AS (génération d'une commande motrice après inhibition de la saccade réflexe) ;**
- **l'absence d'altération majeure des paramètres saccadiques (générateur moteur sous-tentorial des saccades) ;**
- **des tâches complexes de décision spatiale peu altérées (marqueur de sévérité).**

Mais des données supplémentaires sont nécessaires avant d'envisager un positionnement du test comme biomarqueur dans la batterie d'examens actuellement reconnus :

Un *pattern* oculométrique à préciser. Le choix initial de l'analyse automatisée ne nous a pas permis d'étudier la faible capacité d'autocorrection des AS erronées caractéristique des patients Alzheimer [7-9, 40, 43, 46, 48-50, 75-76, 89], permettant notamment de différencier les patients MA des démences lobaires fronto temporales [7-8, 81]. Nous regrettons de ne pas avoir eu la possibilité de mettre en avant cette caractéristique dans les formes prodromales d'autant qu'aucune étude spécifique sur les MCI n'a étudié ce paramètre [42, 47, 71].

Le taux de conversion non déterminé. Actuellement, le taux de conversion des patients MCI est très faible (4,9% sur 41 cohortes dans une méta-analyse de *Mitchell et al. 2009* [16]. Nous ne disposons d'aucune étude prospective évaluant le taux de conversion des patients MCI amnésiques présentant une altération des AS.

Des études oculométriques longitudinales des autres types de MCI permettraient de détecter les anomalies précoces des saccades oculaires d'autres maladies neurodégénératives et de confirmer les *patterns* émergents décrits dans la littérature (cf. *annexe III*). Avant cela, une évaluation de l'apprentissage (effet *test-retest*) est indispensable pour mener à bien ces

travaux.

Substitut ou complément du bilan neuropsychologique ? Un taux d'erreurs significatif aux AS peut-il remplacer à lui seul une batterie de tests évaluant les fonctions exécutives? Cela représenterait un gain de temps indéniable pour le clinicien, d'autant que des techniques d'évaluation des AS, moins contraignantes, sont disponibles (validation du test des AS au lit du patient à l'aide d'un ordinateur portable par *Hellmuth et al. 2012* [51]). Des études sur la non-infériorité de l'enregistrement oculomoteur par rapport au bilan neuropsychologique sont donc indispensables.

Préciser la physiopathologie. Bien que faisant partie des critères diagnostiques d'inclusion, nous n'avons pas étudié les données d'imagerie des patients. Il s'agit d'un autre écueil de notre étude car nous n'avons pas pu réaliser de corrélation anatomo-clinique. L'IRM fonctionnelle chez le sujet sain réalisant une AS a permis d'identifier une « phase préparatoire », correspondant à l'inhibition de la pro-saccade : avant la génération de l'AS, on observe une activation préparatoire du cortex préfrontal dorso latéral droit, des *frontal eye fields* bilatérales [91], voire du cortex cingulaire et de l'aire oculaire supplémentaire [92]. Ce profil est validé en magnétoencéphalographie localisatrice [93]. En outre, les aires sus-citées sont plus fréquemment activées lorsque l'AS est correctement exécutées [94]. Dans la MA, les données actuelles restent parcellaires, insuffisantes pour expliquer l'atteinte précoce des AS :

- Une altération de la connexion entre le lobe pariétal et les aires oculomotrices du lobe frontal est évoquée [95].
- Chez le sujet MCI, une altération de l'activation des lobes pariétaux en IRM fonctionnelle a été observée comparativement aux sujets jeunes et du FEF comparativement aux sujets âgés contrôles [42].
- Une autre étude regroupant des patients MCI, Alzheimer et contrôles décrit une forte corrélation entre les performances aux AS et l'amincissement cortical de régions classiquement atteinte dans la MA (gyri temporal inférieur, frontal supérieur, supramarginal, angulaire et précunéus) [47].
- Dans la maladie d'Alzheimer, une étude morphométrique basée sur le voxel a retrouvé une corrélation entre le taux de réussite aux anti-saccades et le volume du FEF droit d'une part et leur latence et le volume des aires oculaires supplémentaires d'autre part (8).
- Une autre étude en TEP-11C-PiB (Pittsburgh compound B) ne retrouve pas d'amyloïdose précoce du cortex pré frontal dorso latéral dans la MA, ce qui irait contre l'hypothèse de son implication dans l'altération des AS dans les formes prodromales

[96]. Cependant la pathologie TAU, corrélée à la clinique, et les saccades oculaires n'ont pas été étudiées parallèlement.

Des études avec exploration de la substance blanche, basées par exemple sur l'usage de la fraction d'anisotropie et du marquage de la protéine Tau, permettraient de mieux appréhender l'impact des réseaux cortico sous-corticaux dans l'altération des saccades volontaires.

Une standardisation du paradigme. Selon les études, on observe des différences significatives des paradigmes élaborés en condition gap (latence entre la disparition de la cible centrale et la révélation de la cible périphérique), overlap (chevauchement transitoire de l'exposition des deux cibles) ou step (apparition immédiate de la cible périphérique suite à la disparition du signal central), ainsi que divers angles d'apparition des cibles. Or, le choix entre une condition gap et overlap conditionne la facilité du désengagement de la cible. De plus, le nombre d'essais doit être défini précisément pour éviter que les troubles attentionnels, la fatigue ou encore un effet d'apprentissage ne faussent l'interprétation. En l'absence de standardisation, on imagine l'impact du choix de ces paramètres sur la mesure des performances oculométriques et le suivi évolutif des patients. Il est donc difficile de réaliser des comparaisons fiables entre les études.

Une adaptation clinique du test ? A l'opposé de l'utilisation d'un *eye tracker* coûteux, difficile à calibrer et non mobilisable, la réalisation manuelle du test des AS par un clinicien mériterait d'être étudiée. Curie *et al.* 1991 [76] avait déjà décrit une bonne corrélation pour ce test chez le patient Alzheimer comparativement à une technique de *eye-tracking* infra-rouge. Une évaluation clinique des AS est par ailleurs déjà incluse dans des échelles cognitives évaluant la démence vasculaire [97] et la démence liée au VIH [98] mais n'est pas sans inconvénients : le clinicien, concentré sur la détection d'erreur de direction, doit retenir le nombre d'erreurs sur des séquences prolongées de 10 à 20 essais. Il est donc difficile de discriminer, à l'œil nu, les saccades auto-corrigées et d'apprécier précisément les paramètres d'exécution (latence, précision et vitesse).

CONCLUSION

Une meilleure définition du stade prodromal pré-déméntiel de la MA est un enjeu important de recherche qui permettra d'initier précocement des thérapeutiques innovantes.

Les saccades sont des mouvements oculaires rapides à l'interface de réseaux corticaux fronto-pariétaux et sous corticaux qui mobilisent des processus attentionnels, de prise de décision ou encore de mémoire visuelle. L'étude des saccades permet d'évaluer les fonctions motrices et cognitives de diverses pathologies neurologiques et psychiatriques.

Le profil oculomoteur de la MA a été bien identifié dans la littérature et correspond à une altération de la génération de la commande motrice des saccades oculaires : on observe des erreurs de direction des AS avec capacité d'auto-correction et un allongement de la latence d'initiation des saccades réflexes et/ou volontaires. De plus, les performances des AS sont fortement corrélées à celle des fonctions exécutives, que l'on sait précocement altérées dans l'histoire naturelle de la MA. Nous avons donc émis les hypothèses qu'il pouvait exister des anomalies des saccades oculaires au stade prodromal de la MA et qu'elles pouvaient être corrélées à l'altération des fonctions exécutives.

Nous avons enregistré par oculométrie infra-rouge automatisée puis analysé, chez 79 patients (MAP: 29; MA: 23; contrôles: 27), les paramètres d'exécution des saccades à l'aide de paradigmes explorant les saccades réflexes (en condition gap horizontale, step verticale) et les saccades volontaires (AS et tâches complexes de décision et prédiction). Les résultats du groupe MAP étaient comparés à un groupe contrôle ajusté sur l'âge et à un groupe MA de forme légère à modérée. Les trois groupes ont reçu une batterie d'évaluation neuropsychologique complète avec laquelle nous avons recherché des corrélations entre le taux d'erreurs aux AS et les scores des tests.

Nous avons observé dans le groupe MAP un taux moyen d'erreurs de directions des AS plus important que dans le groupe contrôle, témoignant d'un défaut d'inhibition des saccades réflexes. Les paramètres d'exécution motrice des saccades réflexes et volontaires n'étaient pas (ou peu) altérés. Sur la population globale de l'étude, le pourcentage d'erreurs aux AS était corrélé avec les performances à la plupart des tests du bilan neuropsychologique, en particulier au Mini-Mental State Examination. De manière générale, les corrélations étaient faibles ou modérées.

Cette étude confirme des données récentes de la littérature décrivant un profil oculométrique détectable en analyse automatisée à un stade précoce de la maladie. Simple et rapide, l'exploration des saccades pourrait contribuer à la détection multimodale de la MAP et constituer un nouveau biomarqueur précoce de la maladie d'Alzheimer. Elle pourrait représenter une nouvelle variable dans l'essai de traitement symptomatique ou modifiant le cours évolutif de la maladie. La place de l'oculomotricité diagnostique reste cependant à déterminer par des études longitudinales prospectives complémentaires.

ANNEXE 1 – PHYSIOLOGIE DES MOUVEMENTS OCULAIRES RAPIDES

I. Saccades oculaires

A. Généralités

Il existe **deux grandes catégories de mouvements oculaires conjugués** :

- Les **mouvements oculaires rapides** :
 - Les saccades permettent l'acquisition d'une nouvelle cible pour la fovéa.
 - Les phases rapides du nystagmus et le sommeil paradoxal.
- Les **mouvements oculaires lents** permettent de stabiliser la cible visuelle sur la rétine :
 - La poursuite fovéale pour stabiliser un objet en mouvement sur la fovéa.
 - La phase lente des réflexes vestibulo-oculaire et optocinétique (ils compensent les déplacements corporels ou de l'environnement).
 - La vergence permet de maintenir sur les deux fovéas une cible visuelle mobile dans le plan sagittal.

Le **système oculomoteur** est organisé sur trois niveaux.

- Un **système moteur efférent commun** à tous les mouvements oculaires conjugués : Il comprend les muscles extra-oculaires, les nerfs et noyaux oculomoteurs, les connexions inter-nucléaires.
- Un **système supra-nucléaire** qui se compose d'un **générateur** localisé dans le tronc et d'un **système de contrôle et de commande** localisé dans les hémisphères cérébraux.

B. Commande et contrôle cortical

La commande est pariétale pour les saccades réflexes.

L'initiation est sous contrôle du **champ oculomoteur pariétal (PEF ou aires 39 et 40 de Brodmann)**. Il désengage l'attention de la cible actuelle et déclenche la saccade.

La commande est frontale pour les saccades volontaires.

- Le **champ oculomoteur frontal (FEF ou aire 8 de Brodmann)** intervient pour

le déclenchement des saccades volontaires. La latence dépend de son activation.

- le **cortex préfrontal dorsolatéral (DLPC)** est sollicité si la tâche implique :
 - une mémorisation à court terme avec stockage jusqu'à 20 secondes (saccade mémorisée),
 - une inhibition des saccades réflexes vers une direction opposée à la cible (anti-saccades)
 - ou une prédiction (saccades prédictives).

Par exemple, réaliser une anti-saccade nécessite une inhibition de la saccade réflexe vers le stimuli visuel. C'est le rôle du DLPC [25]. Le déclenchement volontaire d'une saccade dans la direction opposée est ensuite assuré par la FEF [26-30].

- Le **champ oculomoteur supplémentaire (SEF)** est impliqué dans la planification et l'exécution de séquences de saccades apprises ou lors de séquences de saccades multiples (tâches complexes).

a. Génération d'une commande motrice

- Un signal direct provenant des aires oculaires frontales ou pariétales est dirigé vers les colliculi supérieurs [31-33].
- Le rôle du colliculus supérieur est de sélectionner une cible visuelle quel que soit le type de mouvement oculaire produit (saccade ou poursuite). La **partie caudale** code l'angle et la direction des centres d'intérêt visuel éloignés de la fovéa. Le colliculus supérieur produit un signal descendant vers les formations réticulées mésencéphalique et pontique qui sont chargées de générer la saccade oculaire. D'autres structures interviennent dans le codage (formations réticulées, cervelet entre autres).
- La substance noire pars reticulata a une action inhibitrice sur le colliculus supérieur. Des réseaux, issus de l'aire oculaire frontale et du cortex préfrontal dorsolatéral, produisent un signal indirect inhibiteur qui se projette via les ganglions de la base (noyau caudé, noyau sous thalamique, pallidum) sur la substance noire pars reticulata et permettant une levée de son action inhibitrice sur le colliculus supérieur.

b. Exécution motrice

- Le **centre générateur des saccades** se situe dans la formation réticulée du tronc cérébral. On retrouve par ordre de projection :

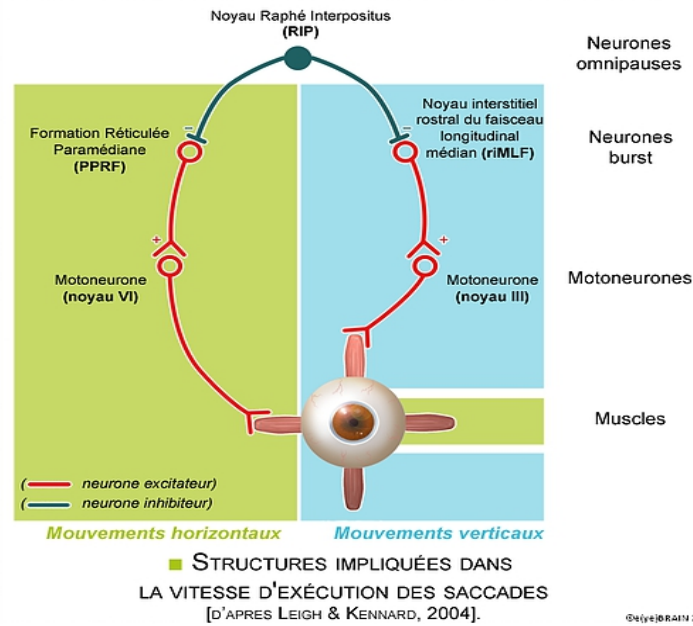
- les **neurones inhibiteurs omnipauses** situés dans le noyau raphe interpositus (RIP) maintiennent une activité tonique inhibitrice permanente sur les neurones pré-moteurs

« burst » inhibiteurs ou excitateurs afin de permettre la fixation oculaire et empêchent la génération des saccades. L'interruption de leur activité est donc nécessaire pour lever la fixation et réaliser la saccade. Les neurones inhibiteurs omnipauses sont contrôlés essentiellement par le colliculus supérieur.

- les **neurones pré-moteurs « burst » excitateurs** déchargent intensément (à haute fréquence) sur les noyaux oculomoteurs controlatéraux. Ces neurones sont situés dans :
 - la **formation réticulée pontine para-médiane (FRPP)** située dans le pont assurant la **version horizontale**
 - le **noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian (riMLF)** situé dans le mésencéphale assurant la **version verticale et torsionnelle**.
- les **neurones pré-moteurs « burst » inhibiteurs** déchargent sur les noyaux oculomoteurs ipsi latéraux pour éviter tout mouvement dans le sens opposé à la saccade. Ils sont situés dans :
 - la formation réticulée bulbaire pour la version horizontale.
 - la riMLF pour la version verticale.

- La **précision** des saccades est principalement assurée par le **cervelet (vermis dorsal et partie postérieure du noyau fastigial)** via la réception de feed-back continus : position et vitesse de l'œil, position et vitesse de la cible et efférences des commandes motrices. La précision est également influencée par certaines aires corticales tel que le DFPC et la FEF.

- Enfin, les **motoneurones III, IV et VI** (et leurs muscles oculomoteurs respectifs) interviennent pour finaliser le déplacement des globes oculaires vers la cible.



Document *eyeBrain Pédia* (www.fr.eyebraintpedia.com)

II. Fixation

Elle est assurée par des neurones intégrateurs qui permettent la transformation de consigne de déclenchement de la saccade en consigne de maintien de position. Ils se situent dans :

- le noyau prepositus hypoglossi et le noyau du VIII (comprenant le noyau vestibulaire median) pour la version horizontale.
- le noyau interstitiel de Cajal pour la version verticale/torsionnelle.

III. Poursuite oculaire

La poursuite lisse maintient la fovéa sur une cible en mouvement (jusqu'à 30 à 40 °/s). Le système de poursuite fonctionne en collaboration avec le système saccadique. Elle se décompose en trois phases : initiation, poursuite et arrêt de la poursuite.

L'information visuelle produite par la rétine est projetée vers le cortex visuel primaire via le thalamus (corps géniculé latéral). L'information issue du cortex visuel se projette ensuite vers les aires extra-striées de l'aire temporale médiale (elle encode la vitesse et la direction de la cible) puis sur l'aire temporale médiane supérieure (elle encode les stimuli de mouvement) et pariétale postérieure. Le FEF et le cervelet entrent également en jeu dans la poursuite lisse :

- Le **cervelet vestibulaire (flocculus et paraflocculus, nodule et uvula)** est impliqué dans les interactions vestibulo-visuelles et dans la stabilisation du regard.
- **La FEF interviendrait via une projection sur le colliculus supérieur.**

IV. Analyse des saccades

Les saccades sont des déplacements rapides et conjugués des deux yeux d'un point de l'espace vers un autre ayant pour objectif de cibler la fovéa (qui comprend la plus grande concentration de photorécepteurs) sur un centre d'intérêt visuel. La saccade oculaire, non perçue par le patient, est un mouvement de faible amplitude (1 à 25 min d'arc), de très courte durée (30 à 100 ms), de fréquence variant entre 0,1 et 1 Hz avec une vitesse pouvant atteindre 500m/s. La fin est brutale avec un arrêt précis sur le cible. On appelle suppression visuelle la brève interruption de la vision. Elles sont observables grossièrement cliniquement ou à l'aide de dispositifs spécifiques.

A. Types de saccades

- Les saccades **spontanées**, aléatoires, sans but précis, sans consignes ni stimulus extérieur.
- Les saccades **volontaires**, déclenchées par le sujet, sur un comportement prédéterminé.
- Les **anti-saccades**, déclenchées volontairement dans la direction opposée à celle de la cible visuelle, sont les saccades volontaires les plus fréquemment étudiées.
- Les saccades **réflexes, automatiques**, suite à la survenue d'un stimulus soudain (visuel, tactile, auditif).
- Les saccades « **express** », de très courte latence (entre 80 et 130 ms) et en direction d'un stimulus, sont fréquemment observables dans les paradigmes en condition gap (facilite le désengagement visuel de la cible centrale vers le stimulus).
- Les saccades **anticipées, prédictives**, déclenchées avant l'apparition de la cible visuelle, sont définies par une latence < 80ms. Elles sont donc généralement exclues des analyses sauf si cette caractéristique est étudiée spécifiquement.
- Les saccades **mémorisées** dirigées vers une position précise où se trouvait antérieurement une cible visuelle.

B. Paramètres étudiés

Il faut prendre en compte le niveau de vigilance et de concentration, la durée du test et la luminosité pour l'interprétation des résultats.

a. La vitesse

Non contrôlée volontairement, elle dépend de la position initiale et finale de l'œil et donc de l'amplitude attendue de la saccade. Les normes sont établies sur des couples vitesse-amplitude. Les saccades horizontales sont contrôlées par la formation réticulée para médiane pontique (PPRF) tandis que les saccades verticales et de torsion par le noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médian (riMLF). La vitesse est donc étudiée individuellement pour chaque direction.

b. Le gain (ou la précision)

L'objectif d'une saccade est de pointer une cible d'intérêt visuel sur la fovéa. Le gain caractérise la précision. Il s'agit du rapport entre l'amplitude de la saccade et la position angulaire de la cible visuelle. La saccade ne peut être guidée au cours de son exécution ce qui nécessite un calibrage moteur précis. Un sujet normal présente souvent des saccades discrètement hypométriques (gain inférieur à 1). Elles restent physiologiques jusqu'à 10° d'amplitude et sont rapidement suivies de saccades correctrices de courte latence (< 150ms). Une saccade hypométrique pathologique entraîne de multiples saccades correctrices avant d'atteindre la cible avec parfois des problèmes de stabilisation post-saccadique sur le cible. Une saccade hypermétrique pathologique (gain > 1) est le plus souvent causée par une anomalie cérébelleuse (noyau fastigial et ses projections). C'est le cervelet qui ajuste la taille de la saccade en cas de changement de position de la cible visuelle.

c. La latence

Il s'agit du temps écoulé entre l'apparition du stimulus et le déclenchement de la saccade. Elle dépend de l'âge, avec une maturité atteinte à 12 ans, puis un allongement progressif avec l'âge. Elle dépend du choix de la cible visuelle, du relâchement de la fixation, du programme moteur initié et de facteurs environnementaux (luminosité). De nombreuses affections allongent les latences des saccades.

d. La trajectoire

On étudie les saccades dans différentes directions : horizontales, verticales ou de torsion (autour d'un axe antéropostérieur décrivant une trajectoire elliptique, dont le sens est horaire ou anti horaire). Les erreurs de direction sont analysés. L'étude distincte des saccades horizontales et verticales permet d'évaluer des structures neuronales différentes.

ANNEXE 2 - OCULOMÉTRIE DANS LES PATHOLOGIES DÉMENTIELLES

I. Introduction

L'étude des mouvements oculaires est un moyen simple, rapide et non invasif d'explorer la cognition. En 1901, *Dodge* et *Cline* réalisent pour la première fois un enregistrement photographique de ces mouvements, donnant naissance à l'oculométrie. D'importants progrès ont été réalisés avec l'utilisation de dispositifs médicaux automatisés de mesure et d'enregistrement des mouvements oculaires permettant un recueil objectif et reproductible d'anomalies difficilement visibles même pour l'œil expérimenté du clinicien.

L'oculométrie est intéressante en neurologie car elle ne dépend pas de l'état moteur du patient et l'influence du vieillissement est limitée ou maîtrisée dans son interprétation. Elle n'implique pas non plus de rapport verbal explicite avec le patient, offrant ainsi une approche complémentaire de son évaluation.

Elle s'est largement fait connaître dans l'étude des syndromes parkinsoniens et son champ d'application dépasse la neurologie avec la description de patterns spécifiques dans des pathologies comme la schizophrénie, l'autisme, les T.D.H.A. ...

Nous proposons ici une revue synthétique de la littérature sur les anomalies des mouvements oculaires dans les syndromes démentiels d'origine neurodégénérative, en particulier la MA à sa phase d'état et à son stade prodromal. Pour un usage clinique et diagnostique pratique, nous proposons également d'étudier les facteurs et diagnostics différentiels potentiels tels que le vieillissement physiologique, la dépression ou les traumatismes crâniens.

A. Préambule sur les limitations des études

Outre le faible nombre d'études sur l'oculomotricité pour certaines pathologies démentiels, on note des **biais ophtalmologiques** importants comme l'absence de prise en compte de l'acuité visuelle ou du champ visuel dans de nombreuses études. Les glaucomes à angle ouvert, cataractes et autres pathologies liées à l'âge sont très fréquents et faussent l'interprétation des résultats. Leur dépistage devrait être systématique avant tout usage diagnostique de l'oculomotricité simple ou complexe.

Une autre grande limitation concerne le **diagnostic des démences**. Les critères diagnostiques

cliniques et paracliniques actuels ne classent pas parfaitement les patients. Cependant, certaines études prennent en compte la certitude neuropathologique dans l'évaluation des anomalies oculomotrices (mais le plus souvent, seule une partie de la cohorte étudiée bénéficie d'une « nécropsie »).

Sur le plan individuel, la stabilité des paradigmes (**variabilité test-retest**) n'a quasiment pas été évaluée alors que les facteurs de variabilité sont nombreux : selon l'apprentissage, la fatigue, la médication...

Enfin, **les techniques évoluent** (examen clinique au lit du malade, électro rétinogramme, détection infrarouge) et les seuils de détection des anomalies avec. Il faut donc rester prudent sur les résultats d'anciennes études et vérifier leurs validités avec les nouvelles technologies.

II. Vieillesse normale

La vitesse de traitement de l'information, la mémoire du travail, la capacité d'inhibition sont altérées avec l'âge [99-101]. Ces troubles cognitifs supposent la présence d'anomalies oculomotrices. La littérature étant abondante et contradictoire, seules quelques études sont présentées.

A. Saccades réflexes

Les résultats de l'influence de l'âge sur la vitesse et la précision des saccades horizontales et verticales sont controversés :

- Chez les sujets âgés, le taux de saccades horizontales hypométriques augmente significativement [35], notamment avec des cibles visuelles excentrées de plus de 20° [102]. Mais de nombreux auteurs ne retrouvent pas d'effet de l'âge sur l'amplitude des saccades [34, 36, 103].
- Les résultats sont également contradictoires pour les saccades verticales. Une réduction de la vitesse des saccades est décrite chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes [35, 79]. Toutefois, *Munoz et al. 1998* [34] ne trouvent aucun effet de l'âge sur l'amplitude et la précision des saccades verticales.

La latence d'initiation augmente avec l'âge [34-36]. La maturité temporelle est atteinte vers l'âge de 12 ans, caractérisée par un temps de latence court qui augmente ensuite avec l'âge. *Pitt and Rawles 1988* [104] estime une augmentation de **0.76 % par an**. Des auteurs décrivent cependant une variabilité inter-individuelle importante [41].

- Il existe un **effet gap** (plus courte latence dans le paradigme gap que dans le paradigme overlap lié à une facilitation au désengagement de la cible) **chez les**

populations âgées et jeunes [79]. Ce phénomène serait lié à une interruption du mécanisme de fixation active au niveau du colliculus supérieur.

- Un taux de 20 % de **saccades express** (latence très courte < 130 ms) est observé lors des paradigmes gap chez les sujets les plus jeunes et les plus âgés [79].

B. Saccades volontaires

- Les sujets âgés présentent une réduction de leur capacité d'inhibition des saccades réflexes se traduisant par une **augmentation de la latence d'exécution des AS correctes** [37-42].

C. Fixation

- **Lors de la fixation oculaire, la survenue d'ondes carrées (instabilité de fixation) est plus fréquente** chez le sujet âgé [105].

III. Maladie d'Alzheimer

La littérature sur les troubles oculomoteurs dans la MA est riche et explore de nombreux aspects des mouvements oculaires.

A. Saccades réflexes

- Les **paramètres d'exécution des saccades (vitesse, amplitude, précision) ne sont pas altérés** significativement [8-11, 40, 43, 45-46, 77] mais certains auteurs retrouvent des saccades hypométriques [7, 48, 78, 113].
- On retrouve chez les patients Alzheimer une **augmentation de la latence des saccades** [7-10, 43, 47, 75, 77], dans toutes les directions et quelque soit le paradigme [45]. La latence est corrélée avec la diminution de volume des lobes pariétaux et occipitaux. Le **lobe pariétal dorsal** est particulièrement impliqué (série autopsique de *Boxer et al. 2012* [9]). Une **corrélacion avec le score MMSE est décrite** [45, 77], mais les résultats sont contradictoires [48]. **L'augmentation de la latence des saccades réflexes permettrait de différencier les patients MA, des patients avec démence lobaire fronto temporelle (DLFT)** [9].
- Les résultats sur l'**effet gap** sont **contradictoires**. Tantôt normaux [48] avec un effet gap essentiellement lié au vieillissement [106], tantôt avec un **solide effet gap** [46],

[45] maintenu dans le temps [10].

B. Saccades volontaires

- **Les performances des AS** sont altérées avec **faible capacité d'autocorrection** [7-9, 40, 43, 46, 48-50, 75-76]. Elles sont **corrélées avec le score MMSE et la mémoire de travail spatial** [106].
- La **latence d'initiation est augmentée** [47]. Les patients MA présentent une détérioration des capacités d'inhibition comme en témoignent les mauvaises performances au test de Stroop [107-109].
- Le taux de saccades prédictives ne diffère pas significativement [48].

C. Poursuite lisse

- La poursuite oculaire est hypométrique. Les accélérations sont plus faibles. Le taux de saccades intrusives est augmenté [7-8, 110-111]. Ces anomalies n'ont cependant aucune spécificité. Elles sont décrites dans de nombreuses pathologies.

D. Fixation

- **Les ondes carrées témoignent d'une instabilité de fixation** [112]. Leur fréquence est attribuée à un plus faible volume de la substance grise cérébelleuse [113]. Cette altération n'est pas spécifique, décrite chez les sujets âgés et dans d'autres pathologies neurodégénératives comme la paralysie supra-nucléaire (PSP), les atteintes cérébelleuses et la maladie de Parkinson Idiopathique (MPI). Cette anomalie ne semble pas d'ordre cognitive mais plutôt en lien avec une altération d'exécution motrice.
- Durant la fixation, les yeux ne sont jamais totalement immobiles mais produisent des mouvements involontaires comportant des micro-saccades, tremblement ou « *drift dérivation* ». Ces mouvements oculaires, peu connus, sont rarement étudiés [114], [115]. Dans la MA, les paramètres d'exécution des micro-saccades ne sont pas altérés comparativement aux sujets contrôles et MCI [116]. Ce résultat s'explique par l'absence d'atteinte du tronc cérébral, générateur de ces mouvements [115, 117]. Cependant la **direction semble être plus oblique (vers l'axe horizontal) par rapport aux sujets contrôles** [116]. Non spécifique de la MA, cette déviation anormale des micro-saccades est corrélée à la dégradation cognitive dans des études

physiopathologiques [117] notamment l'attention [118-120] et la mémoire de travail [121-122].

E. Explorations visuelles complexes

- *Boucart et al. 2014* [123] retrouvent une plus faible précision des saccades lors de tâches d'**exploration visuelle de scènes**. L'altération est d'autant plus marquée avec une latence allongée pour les phénotypes d'atrophie corticale postérieure (ACP) [124].
- *Mosimann et al. 2004* [125] observent lors de la **lecture d'horloge**, une latence allongée et peu de fixations vers les régions d'intérêts. Les saccades apparaissent hypométriques et le temps de fixation augmenté.
- *Mosimann et al. 2005* [46] mettent en avant une difficulté à prédire la survenue de stimuli visuels lors de séquences stéréotypées (saccades prédites < 80 ms) dans une **tâche dites de prédiction** et à faire un jugement spatial dans une **tâche de décision** présentant deux stimuli à différentes distances de la cible centrale (le patient doit choisir la cible la plus proche).
- *Daffner et al. 1992* [126] décrivent une **diminution de la curiosité** chez les patients MA, se traduisant par une durée de fixation plus faible d'éléments visuels incongrus.

F. Étude des saccades lors de la lecture

- Lors de la lecture, les patients atteints de MA légère présentent une réduction de l'amplitude des saccades de lecture dirigées vers l'avant (horizontales), y compris à des stades précoces de la maladie [127].
- Les formes modérées de MA présentent une augmentation du nombre total de fixations. Cette augmentation s'explique par des saccades régressives abondantes et par une diminution du nombre de fixations uniques comparativement aux sujets contrôles sains. Ces anomalies traduisent une difficulté de traitement des informations actuelles et à venir [128-130]. Le grand nombre de saccades régressives correspond probablement à une stratégie compensatrice. Les mots sont plus fréquemment « sautés », ce qui est probablement liés à des erreurs de fixation ou des saccades involontaires.

IV. Mild Cognitive Impairment

Les études ci-dessous concernent les MCI amnésique à l'exception des travaux de

Heuer et al. 2013 basés sur des MCI non spécifiques.

A. Saccades réflexes

- Les **paramètres d'exécution des pro-saccades (vitesse moyenne, gain) ne sont pas altérés** [11, 45] mais avec une variabilité des résultats anormalement plus élevée.
- Les **latences d'exécution des pro-saccades** sont variables tantôt normales dans les deux paradigmes gap et overlap [11], tantôt augmentées dans les saccades horizontales et verticales en paradigme overlap [45]. Elles ne sont pas corrélées avec les scores au MMSE.
- Il existe un **important effet gap** [11, 45, 71].

B. Saccades volontaires

- Le taux d'erreurs aux AS est plus important que chez les sujets contrôles [42, 71]. On observe un allongement des latences d'initiation. Le taux de saccades anticipées ne diffère pas.
- Les performances des AS sont corrélées aux tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives, en particulier le score de Stroop [42, 47, 71]. Comparé aux sujets sains, les paramètres d'exécutions ne diffèrent pas significativement.
- **Les performances aux AS sont corrélées avec l'amincissement cortical des régions correspondant à une « signature Alzheimer »** (possible biomarqueur d'imagerie selon [131, 132, 133] avec altération fronto pariétale débutante.
- Un **test informatisé, évaluant les AS au lit du patient**, a été validé comparativement à l'oculométrie infra-rouge chez des patients présentant des troubles cognitifs (dont des patients MCI). Les performances sont corrélées avec les scores des tests neuropsychologiques, en particulier les fonctions exécutives [134].

C. Fixation

Les paramètres d'exécution des micro-saccades de fixation ne sont pas significativement altérés. Mais elles semblent suivre une trajectoire anormale oblique (vers un axe horizontal) [116].

D. Tâches complexes

Le **test des tâches de comparaisons visuelles appariées** est altéré (identification

d'une image connue au sein d'une paire d'images différentes suite à une phase de familiarisation) [135]. Les sujets MCI passent moins de temps sur les images inconnues contrairement aux sujets sains contrôles. Ce test détecte une altération cognitive avec une sensibilité et spécificité respectivement de 97% et 77% [136]. Le test peut prédire 3 ans à l'avance le risque de conversion vers une maladie d'Alzheimer [137].

V. Le syndrome d'Atrophie Corticale Postérieure

L'atrophie corticale postérieure (ACP) ou syndrome de Benson est un syndrome radio-clinique caractérisé par une atrophie des lobes pariéto-occipitaux et un déclin des compétences corticales postérieures (visuo-spatiale et visuo perception en particulier) [138-139]. Il survient précocement autour des 60 ans et de manière sporadique. La fréquence est mal connue.

La sémiologie visuelle est riche :

- atteinte dorsale ou occipito-pariétale, avec le syndrome de Balint (simultagnosie, apraxie oculo-motrice, ataxie optique), possible syndrome de Gerstmann (acalculie, agnosie digitale, désorientation droite-gauche et agraphie) et alexie/agraphie spatiales.
- atteinte ventrale ou occipito-temporale, avec agnosie visuelle, prosopagnosie et alexie/agraphie.
- atteinte du champs visuel avec extinction ou vrai déficit campimétrique en quadrant ou en hémichamp.

Il existe également des apraxies constructives, d'habillage et idéomotrice ou encore une dysorthographe. La mémoire et le langage sont longtemps préservés par définition.

Parmi les processus pathologiques responsables de ce syndrome, la MA est la plus fréquente et il s'agit du phénotype atypique le plus fréquent de la MA, inclus dans les critères diagnostiques de *Dubois et al. 2014* [22]. Ce syndrome est également décrit dans la démence à corps de Lewy et dans la dégénérescence corticobasale [140-141].

Le lobe pariétal est l'un des sites primitifs de l'atrophie dans l'ACP [142] responsable des anomalies oculomotrices. L'aire oculaire frontale, hypométabolique dans l'ACP, jouerait également un rôle [143].

Shakespeare et al. 2015 [113] retrouvent 80% d'anomalies oculomotrices contre 17% dans la MA.

Les deux principaux troubles oculomoteurs ayant un retentissement sur l'oculométrie sont :

- l'apraxie oculomotrice (diminution de la capacité de réaliser une saccade volontaire)

(39% pour *Kas et al. 2011* [144], 10% pour *Mendez et al. 2002* [145], 47% pour *McMonagle et al. 2006* [146] et

- la « sticky fixation » (déficit du désengagement de la cible) décrit par *Delamont et al. 1989* [147]).

La performance des saccades semble un bon indicateur pour différencier la MA typique de l'ACP.

On observe :

- un allongement des latences, des vitesses normales et des saccades hypométriques (en particulier quand la cible est éloignée, permettant un diagnostic différentiel avec le phénotype classique de MA avec une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 83,3% [113].
- une augmentation du temps de fixation de la cible en lien avec la fixation « sticky »
- une exacerbation significative de l'effet gap/overlap en lien avec la fixation « sticky » [113].
- Il existe aussi de larges intrusions saccadiques lors de la fixation, corrélées avec l'amincissement cortical [113]. Ces grandes intrusions saccadiques pourraient expliquer la difficulté à maintenir son attention sur une cible visuelle et les phénomènes de déplacement d'objet statique décrits par les patients [148].
- Diminution du gain et augmentation des intrusions saccadiques lors de la poursuite sinusoïdale [113].
- Les tâches d'explorations visuelles avec évaluation des saccades semblent moins précises avec augmentation des latences comparativement aux MA [124].

VI. Autres pathologies neurodégénératives associées à une démence

A. La Démence Frontotemporale et son spectre clinicopathologique

La dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) regroupe différentes pathologies neurodégénératives se manifestant par **trois présentations syndromiques** : la variante comportementale (bvDFT), la démence sémantique (DS) et l'aphasie primaire non fluente progressive (ANFP) [149].

Parfois l'atteinte s'associe à des pathologies comme la sclérose latérale amyotrophique (DFT-

SLA [150]), le syndrome de dégénérescence corticobasale (DCB) et enfin le syndrome de Richardson dans les paralysies supra nucléaires progressives (PSP, [151-153]).

Trois types de lésions neuropathologiques sont connues dont deux au premier plan : les dépôts insolubles de protéine Tau (DLFT-tau) et les dépôts insolubles de *TAR DNA Binding Element Protein* de 43 kDa ou TDP-43 (DLFT-TDP *ubiquitine* +). Le 3e type de lésions correspond aux dépôts de FUS *fused in sarcoma protein* (DLFT-FUS *ubiquitine* +). Les deux derniers cités sont regroupés dans les DFLT-U (Ubiquitine +, Tau négatif) [154-157].

Il existe un important chevauchement entre les syndromes cliniques et les lésions anatomopathologiques [158-161].

La description est réalisée par phénotypes et histopathologies.

- On observe des **caractéristiques communes** dans le groupe DLFT :
 - La vitesse des saccades est normale. L'augmentation de latence des saccades réflexes horizontales des patients MA pourrait permettre de les différencier des patients DLFT [9].
 - des erreurs aux AS avec capacité d'auto-correction [7-9, 81]. Les patients MA n'ont pas de capacité d'auto correction.
 - La poursuite lisse est altérée [7]. La poursuite lisse prédictive (suppression transitoire d'une cible mobile) est très précocement altérée comparativement aux sujets MA [162].
- Les **ANFP et DFT** (atrophie du lobe dorsofrontal) :
 - Ils ne présentent pas d'anomalies d'exécution des saccades réflexes visuellement guidées. Il existe des erreurs aux AS [8] avec capacité d'auto-correction contrairement aux sujets MA, DCB et PSP [7].
- **La DS (atrophie prédominante sur les lobes frontaux et temporaux antérieurs) :**
 - Elle ne présente **pas d'anomalie oculomotrice significative** [7-8]. Ainsi l'exploration des anti-saccades est ici, par exemple, un bon moyen pour faire le diagnostic différentiel avec une MA.
- La **PSP** :
 - On observe une diminution des vitesses et des gains, un allongement des latences des saccades verticales visuellement guidées (et de façon moindre pour les saccades horizontales) [163-166]. Ce profil oculomoteur est corrélé avec l'atrophie

du mésencéphale dorsal en particulier dans les DFLT-tau [25]. Il existe des présentations frontales de PSP proche de la DFT (*Kaat et al. 2007*). L'étude des saccades pourrait nous aider à différencier ces deux pathologies.

- Dans le **groupe anatomopathologique des DLFT-TDP (Ubiquitine +)** :
 - Les saccades visuellement guidées semblent normales et indiscernables des sujets contrôles (en particulier chez les démences sémantiques) [9, 167]
- Dans le **groupe anatomopathologique des DLFT-taupathies (PSP, SDCB, Pick)** :
 - On observe des anomalies spécifiques et sévères des saccades réflexes visuellement guidées qui sont légèrement hypométriques avec diminution du gain [7-8].

B. Dégénérescence Corticobasale et syndrome de Dégénérescence Corticobasale

La dégénérescence corticobasale DCB [168] est une maladie neurodégénérative présentant des dépôts de protéines tau anormalement phosphorylés de survenue sporadique présentant un spectre clinico-histologique large [8, 140, 152 169-171]. Il ne faut pas confondre le syndrome corticobasal clinique (correspondant à une atteinte corticale fronto pariétale asymétrique et décrit dans de nombreux tableaux histologiques tel que la DCB (55%), la paralysie supra nucléaire progressive PSP (20%), la DFLT(7%), la MA [172], la maladie de Creutzfeldt-Jakob etc...) et la DCB, qui correspond histologiquement à une taupathie. Les manifestations cliniques de la DCB sont très hétérogènes et dépendent du profil atrophique cortico sous-cortical (syndrome DFT, aphasies primaires progressives, atrophie corticale postérieure, PSP « like » et SCB).

Le profil oculomoteur est très varié selon les présentations clinicopathologiques. Les syndromes d'atrophie corticale postérieure et de démence frontotemporale sont décrits dans leurs chapitres spécifiques. En préambule, [9, 173] ne retrouvent d'anomalies oculomotrices que chez 20% des patients et de survenue tardive (patients avec confirmations histologiques).

Lorsqu'il existe, le profil oculomoteur est sensiblement similaire à la MA. On observe :

- des erreurs dans l'exécution des anti-saccades et des difficultés à les corriger pour certains auteurs [7] mais avec des résultats nuancés pour d'autres : *Rivaud-Péchoud et al. 2007* [174] retrouvent des erreurs uniquement lors de réalisation de tâches multiples.

- Un allongement de la latence des saccades volontaires, un gain normal ou diminué et des vitesses normales. Les saccades verticales sont longtemps préservées [7, 164, 166, 175].
- une **altération de la poursuite lisse** avec une diminution modérée du gain. L'atteinte est plus marquée du côté atrophié [7].

C. Démence à Corps de Lewy

La démence à corps de Lewy (DCL) est une alpha-synucléinopathie principalement caractérisée par un syndrome démentiel, un parkinsonisme modéré, des hallucinations visuelles et une fluctuation clinique de la vigilance. Il existe un chevauchement clinicopathologique avec la MA.

La littérature est malheureusement pauvre et nous rapportons ici les résultats de deux études.

Mosimann et al. 2005 retrouvent un allongement de la latence des saccades réflexes (gap/overlap), des erreurs aux anti-saccades et saccades prédictives. Le profil est proche de celui de la maladie de Parkinson idiopathique au stade démentiel [46].

Kapoula et al. 2010 retrouvent sur de faibles échantillons [176] :

- une **augmentation de la latence des saccades réflexes** verticales et horizontales pour les paradigmes gap et overlap,
- un **effet gap** (malgré l'allongement des latences dans les deux paradigmes) commun avec les sujets sains,
- une **quasi absence de saccades express**,
- une **grande variabilité individuelle des paramètres d'exécution**,
- des **vitesses et une précision des saccades diminuées dans toutes les directions** (signant une atteinte du tronc cérébral).

D. Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative autosomique dominante avec expansion de triplet de trinuécléotides CAG (Cytosine, Adénosine, Guanine) au niveau du gène de la *Huntingtine*. Elle comporte des symptômes moteurs, psychiatriques et cognitifs. La forme typique débute vers 40 – 50 ans.

Il existe des anomalies oculomotrices pouvant précéder l'apparition des symptômes.

L'allongement des latences et le taux d'erreurs élevé dans l'exécution des saccades volontaires (AS et saccades mémorisées) correspondent à des manifestations précoces disposant d'une

bonne sensibilité diagnostique pour le dépistage des formes pré-cliniques [82, 84, 177-178] avec des résultats fiables dans le temps [179]. L'évolution se fait vers une apraxie oculomotrice.

E. Maladie de Niemann-Pick de type C

La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie autosomique récessive du métabolisme lipidique liée à une mutation des gènes codants pour des protéines lysosomiales *NPCI* et *NPC2* participant au transport intra cellulaire des stérols. Il en résulte une surcharge, notamment au niveau du système nerveux central de glyco sphingo lipides responsable d'ataxie, dysarthrie et dysphagie (cellules de Purkinje), de dystonie, d'épilepsie, troubles psychiatriques, cataplexie et d'altération cognitive progressive (démence sous corticale). Une hépato-splénomégalie est également retrouvée [180].

L'atteinte oculomotrice la plus fréquente est la paralysie supra-nucléaire affectant la verticalité (faisceau longitudinal médian) puis plus tardivement l'horizontalité (formation réticulée pontine paramédiane).

La vitesse des saccades verticales (puis horizontales) est diminuée précocement. Les saccades sont hypométriques. Il existe une corrélation avec la sévérité et la durée de la maladie [85, 86, 181-183].

Les patients présentent un taux d'erreurs plus important aux AS [85, 184].

L'étude de ces anomalies sert à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique du miglustat [86-185].

F. Sclérose Latérale Amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une dégénérescence des motoneurons du cortex moteur primaire, de la voie corticospinale, du tronc cérébral et de la moelle épinière responsable d'une paralysie progressive. Un syndrome démentiel frontotemporal peut s'associer aux différentes formes cliniques.

La littérature concernant l'oculomotricité reste pauvre avec souvent des cohortes de petites tailles.

On compte quatre grandes anomalies dans la SLA [186] : l'ophtalmoplégie de survenue très tardive, une altération de la poursuite oculaire saccadée, de rares cas de nystagmus (type gaze evoked), le phénomène de Bell (rotation vers le haut du globe oculaire à la fermeture des yeux) et des anomalies des saccades :

- Un ralentissement de la vitesse des saccades verticales en lien avec la paralysie supra-

nucléaire (2 cas pour *Averbuch-Heller L et al. 1998* [187], *Gizzi et al. 1992* [188], prédominante dans les formes de DFT-SLA (9/11 patients avec *Moon et al. 2008* [189]).

- Une augmentation du taux d'erreurs et un allongement de la latence des saccades volontaires (AS et mémorisées) (17 patients avec *Shaunak et al. 1995* [190]) avec une prédominance dans les formes à début bulbaire (45 patients avec *Donaghy et al. 2010* [191]).
- Une augmentation de l'amplitude des intrusions saccadiques lors de la poursuite oculaire [192].

VII. Trouble cognitif d'origine non dégénérative

L'évaluation d'une plainte cognitive et le diagnostic d'une démence prennent en compte d'éventuels facteurs confondant. Il est donc intéressant de rappeler brièvement les profils oculomoteurs des patients dépressifs ou traumatisés crâniens.

A. Traumatisé crânien aigu et syndrome post-commotionnel

Les traumatismes crâniens (TC) représentent une cause importante de morbi-mortalité. La commotion est une forme de TC causée par un phénomène d'inertie et responsable d'altérations du fonctionnement cérébral associées à un délai de "cicatrisation" ou de récupération. Dans la majorité des cas, les symptômes de la commotion cérébrale vont régresser rapidement. Certains patients développent un syndrome post-commotionnel sous forme de troubles attentionnels et mnésiques.

Sur le plan oculomoteur, on observe des anomalies des saccades, de la poursuite, de la convergence, de l'accommodation et du réflexe vestibulo-oculaire (en plus des évidentes paralysies oculomotrices, pathologies orbitaires et neuropathies optiques post traumatiques) au stade aigu du TC ou chronique. La plupart des anomalies décrites ci-dessous peuvent être retrouvées dans les commotions aiguës et jusqu'à un an après un TC modéré en cas de syndrome post-commotionnel. Elles sont parfois détectables malgré l'absence d'altérations significatives aux évaluations psychométriques habituelles. Dans une méta-analyse de [193], l'utilisation de l'oculométrie est utile mais actuellement insuffisamment performante pour dépister une atteinte neurologique chez les traumatisés crâniens modérés.

- Les latences des saccades réflexes et volontaires sont allongées [194-196].
- Les saccades réflexes sont hypométriques [194].
- Il existe de nombreuses erreurs dans l'exécution des anti-saccades (direction, précision) [87, 88, 197-198].
- Les saccades mémorisées sont altérées avec erreur de direction et moindre précision [198-200].
- La poursuite lisse est altérée et corrélée avec les scores des tests neuropsychologiques évaluant les composantes attentionnelles et exécutives [195-198, 201-204].

Ces résultats sont décrits également chez l'enfant, dans les traumatismes crâniens modérés non symptomatiques [205].

B. Syndrome dépressif

En imagerie fonctionnelle et métabolique, des structures corticales essentielles à la génération des saccades oculaires sont atteintes tel le cortex préfrontal dorsolatéral [206], l'aire oculaire frontale [207] ou encore le cervelet [208].

La littérature est vaste et compare la plupart du temps troubles unipolaires, bipolaires et psychotiques chroniques type schizophrénie entre eux. Les résultats rapportés ici correspondent aux troubles dépressifs unipolaires. On observe :

- un allongement des latences [70, 209-210] et de la précision des pro-saccades [69]. Des études ne retrouvent pas ces anomalies [211].
- une diminution de la précision des saccades prédictives avec capacité d'autocorrection [209].
- une augmentation des latences et du taux d'erreurs aux anti-saccades [69-70].
- une poursuite lisse altérée (gain, saccades de rattrapage) [212-215].

Ces anomalies peuvent interférer dans l'évaluation oculomotrice d'une plainte mnésique.

VIII. Résumé

Maladie d'Alzheimer

Pro-saccades

- Vitesse, amplitude, précision variablement altérées sans profil spécifique (peu hypométrique)
- Allongement de la latence (solide association)
- Effet gap contradictoire selon les études
- Saccades anticipées fréquentes

Saccades volontaires

- Erreur de direction aux AS avec peu d'auto-correction (solide association)
- Corrélation au score MMSE

Altérations non spécifiques de la poursuite oculaire

- Nombreuses intrusions saccadiques

Mild Cognitive Impairment

Pro-saccades

- Vitesse moyenne, gains non altérés
- Résultats contradictoires sur les latences
- Possible effet gap

Saccades volontaires

- Erreurs de direction aux AS

Dégénérescence Lobaire Frontotemporale

Caractéristiques générales

Principales différences avec le phénotype classique de la MA :

- Pas d'augmentation des latences des saccades visuellement guidées
- Erreurs aux AS avec capacité d'autocorrection

Démence frontotemporale variante comportementale

- Erreurs de direction aux AS et capacité d'autocorrection
- Poursuite lisse altérée (gain et vitesse)
- Saccades réflexes altérées hypométriques avec diminution du gain
- Vitesse normale

Aphasie primaire fluente non progressive

- Erreurs de direction aux AS avec capacité d'autocorrection

Démence sémantique

- Aucune anomalie oculomotrice significative.

Syndrome Cortico Basal

Profil globalement comparable au phénotype classique de MA

- Allongement de la latence des saccades, vitesse préservée *mais asymétrie possible*
- Erreurs de direction aux AS
- Poursuite lisse altérée *mais asymétrie possible*

Syndrome d'Atrophie Corticale Postérieure

- Différence significative avec phénotype Comparable au phénotype classique MA :
classique de MA :
- Fixation avec large intrusion saccadique, taux normaux d'ondes carrées.
 - « Sticky fixation » avec exacerbation de l'effet gap/overlap
 - Saccades hypométriques
 - Allongement de la latence des saccades, vitesse préservée.
 - Poursuite hypométrique avec intrusions saccadiques.

Démences à Corps de Lewy

- Données actuellement insuffisantes, littérature pauvre
- Augmentation de la latence des saccades réflexes et erreurs de direction aux AS et saccades prédictives
- Profil proche de la MPI aux stades démentiels.

Maladie de Huntington

- Au stade pré-symptomatique, altération des paramètres d'exécution des saccades volontaires (anti-saccades, mémorisées) avec augmentation des latences et du taux d'erreurs.
- Biomarqueur intéressant pour le suivi évolutif

Sclérose Latérale Amyotrophique

- Une vitesse ralentie pour les saccades verticales en lien avec la paralysie supra-nucléaire prédominante dans les formes DFT-SLA.
- Des erreurs de direction et un allongement de la latence des saccades volontaires, prédominants dans les formes à début bulbaire.
- Une augmentation de l'amplitude des intrusions saccadiques dans la poursuite oculaire.

Maladie de Niemann-Pick de type C

- Saccades verticales altérées précocement, hypométriques avec diminution des vitesses. Latences normales. Atteinte des saccades horizontales secondairement.
- Erreurs aux anti-saccades.

Traumatisé crânien et syndrome post-commotionnel

Très variablement, ces anomalies peuvent être observées lors des TC modérés ou graves, syndromes commotionnels aigus ou post-commotionnels et jusqu'à un an après.

- Allongement des latences des saccades réflexes visuellement guidées
- Erreurs de direction aux AS
- Poursuite lisse altérée

Dépression

Beaucoup de similitudes avec les pathologies neurodégénératives. Mais absence d'étude comparative directe entre dépression et démence donc prudence sur l'utilisation de ces résultats :

- Augmentation des latences et de la précision des pro-saccades
- Erreurs de direction et allongement des latences des AS
- Poursuite lisse altérée
- Diminution de la précision des saccades mémorisées

ANNEXE 3 - COMPLÉMENTS MÉTHODOLOGIQUES DE L'ÉTUDE

I. Données complémentaires

Tableau annexe. Tests neuropsychologiques réalisés intégralement pour chaque groupe

Test	Contrôle	MAP	MA
	(27)	(29)	(23)
MMSE	27	29	22
DMS 48 immédiat	27	28	23
DMS 48 différé	27	28	23
RL immédiat	27	26	19
RL/RI immédiat	26	25	18
RL/RI différé	27	27	18
TMT A	27	29	22
TMT B	25	28	21
Empans	27	29	22
Fluence verbale	27	28	23
WAIS similitudes	27	28	22
Temps DO 80	27	28	23
DSST	26	28	23
ADL + IADL	27	29	23
CDRS	27	29	23
GDS	27	29	23

II. Tests neuropsychologiques par ordre de passation

A. Mini-Mental State Examination (version GRECO)

Ce test comprend 30 questions explorant l'orientation dans le temps, l'espace, la capacité de mémorisation à court terme, et les capacités de calcul.

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !0ou1! | 4. Quel jour du mois ? | !0ou1! |
| 2. en quelle saison ? | !___! | 5. Quel jour de la semaine ? | !___! |
| 3. en quel mois ? | !___! | | |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | !___! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare | [citron | ou | [fauteuil | !___! |
| 12. fleur | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 13. porte | [ballon | | [canard | !___! |
- Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

- ☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?
- | | |
|--------|-------|
| 14. 93 | !___! |
| 15. 86 | !___! |
| 16. 79 | !___! |
| 17. 72 | !___! |
| 18. 65 | !___! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare | [citron | ou | [fauteuil | !___! |
| 20. fleur | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 21. porte | [ballon | | [canard | !___! |

LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | !___! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | !___! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | !___! |
- ☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | !___! |
| 26. Pliez-la en deux. | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ». | !___! |
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|----------------------------------|-------|
| 28. « faites ce qui est écrit ». | !___! |
|----------------------------------|-------|
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | !___! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | !___! |
|---|-------|



SCORE TOTAL (0 à 30) !___!

B. Test de reconnaissance visuelle DMS 48 et fluence verbale

Le DMS 48 est une épreuve permettant d'évaluer la mémoire de reconnaissance visuelle. Il s'agit d'une épreuve constituée d'une série de 48 images (cibles) que le participant mémorise de manière incidente puis de deux sets de 48 paires d'images, chaque paire étant constituée de la cible et d'une autre image jamais vue par le participant (distracteur). Aucun distracteur n'est répété au travers des sets. Les cibles et les distracteurs sont présentés côte à côte, leur répartition à droite et à gauche étant équivalente pour chaque set, la moitié des cibles changeant de côté entre chaque set.

Les 48 cibles sont réparties en trois groupes de 16 images chacun :

- 1) un groupe « unique » : chaque cible est présentée avec un distracteur sans rapport sémantique ni lexical.
- 2) un groupe « apparié » : chaque cible est présentée avec un distracteur similaire en terme de forme, de couleur et de nom.
- 3) un groupe « abstrait » : les cibles et les distracteurs sont des stimuli abstraits difficilement verbalisables.

Une première phase d'acquisition consiste à montrer les images au participant sans lui donner de consigne d'apprentissage.

La seconde phase de distraction comporte un **test de fluence verbale littérale**. Le sujet doit donner un maximum de mots commençant par une lettre précise sur une durée de 120 secondes.

La dernière phase de reconnaissance consiste en un rappel immédiat des différentes paires d'image. Le participant doit identifier la cible précédemment montrée.

C. RL/RI 16 items et test des reconnaissances

Rappel libre et indicé immédiat

Catégorie	Items	RIM	Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3	
			RL1 ⌚: 2 min	RI1	RL2 ⌚: 2 min	RI2	RL3 ⌚: 2 min	RI3
poisson	hareng							
vêtement	gilet							
jeu	domino							
fleur	jonquille							
profession	dentiste							
fruit	groseille							
métal	cuivre							
inst. musi.	harpe							
oiseau	mésange							
arbre	tilleul							
sport	judo							
légume	céleri							
danse	valse							
maladie	rougeole							
meuble	tabouret							
science	géographie							
Réponses correctes		□□□	□□□	□□□	□□□	□□□	□□□	□□□
Score total (RL+RI)			□□□		□□□		□□□	
Faux		□□□	□□□	□□□	□□□	□□□	□□□	□□□
Doubles		□□□	□□□	□□□	□□□	□□□	□□□	□□□

Total rappels libres : RL1+RL2+RL3 : □□□

Total scores totaux : (RL1+RI1 + RL2+RI2 + RL3+RI3) : □□□

Il s'agit d'un test de **mémoire épisodique antérograde**. Il consiste en l'apprentissage d'une liste de 16 mots, dont l'encodage est contrôlé et favorisé par un indigage sémantique. Cette épreuve évalue les différents processus mnésiques.

Test des reconnaissances

Items	Réponse	Items	Réponse
1 <u>plombier</u>		25 <u>angine</u>	
2 Gilet		26 <i>chalet</i>	
3 <u>clarinette</u>		27 tabouret	
4 <i>hélicoptère</i>		28 <i>lait</i>	
5 domino		29 <u>aluminium</u>	
6 <i>soleil</i>		30 <i>fourchette</i>	
7 Judo		31 <i>tenaille</i>	
8 <i>colonel</i>		32 jonquille	
9 <i>doigt</i>		33 rougeole	
10 <u>sardine</u>		34 <u>abricot</u>	
11 <i>train</i>		35 <i>tracteur</i>	
12 <u>divan</u>		36 platane	
13 <u>puzzle</u>		37 mésange	
14 groseille		38 <i>ail</i>	
15 valse		39 cuivre	
16 <i>bouteille</i>		40 <u>tango</u>	
17 <u>corbeau</u>		41 harpe	
18 hareng		42 <u>épinard</u>	
19 <i>cave</i>		43 céleri	
20 <u>mathématiques</u>		44 tilleul	
21 dentiste		45 <u>muguet</u>	
22 géographie		46 <i>mazout</i>	
23 <i>tasse</i>		47 <i>sabre</i>	
24 <u>équitation</u>		48 <u>bonnet</u>	

Reconnaisances correctes : /16

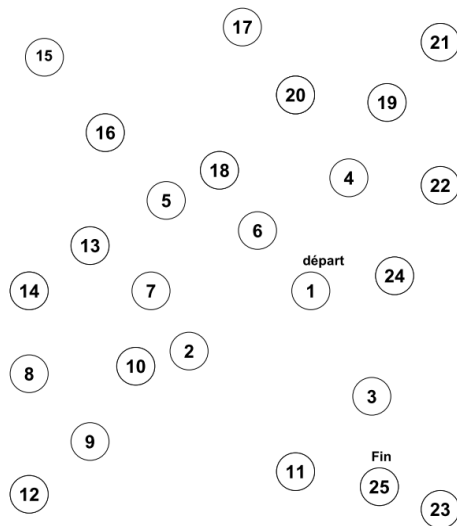
Acceptations de distracteurs sémantiques : /16

Acceptation de distracteurs neutres : /16

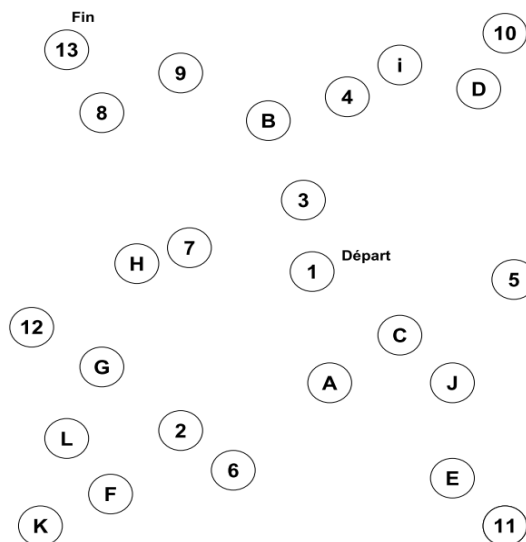
D. Trail Making Test A et B

Ce test est une épreuve psychomotrice de prospection visuelle permettant d'explorer les capacités attentionnelles.

TMT A : temps maximum de passation de 3 minutes. Le patient relie les chiffres et nombres par ordre croissant.



TMT B : il explore davantage la flexibilité mentale. Le patient relie par ordre croissant alternativement les chiffres et nombres avec les lettres de l'alphabet. Le temps de passation maximal est de 5 minutes.



E. Empan numérique avec ordre direct et inversé

Le participant doit répéter dans un ordre direct une série de chiffres dictée d'un seul tenant par le neuropsychologue. Le nombre de chiffres à retenir croît progressivement. Dans une seconde partie, les chiffres doivent être répétés dans un ordre inversé.

Avec ordre direct

Items / Essai	Réponses	Note (0 ou 1)
1 Essai 1 1-7		
Essai 2 6-3		
2. Essai 1 5-8-2		
Essai 2 6-9-4		
3 Essai 1 6-4-3-9		
Essai 2 7-2-8-6		
4 Essai 1 4-2-7-3-1		
Essai 2 7-5-8-3-6		
5 Essai 1 6-1-9-4-5-3		
Essai 2 3-9-2-4-8-7		
6 Essai 1 5-9-1-7-4-2-8		
Essai 2 4-1-7-9-3-8-6		
7 Essai 1 5-8-1-9-2-6-4-7		
Essai 2 3-8-2-9-5-1-7-4		
8 Essai 1 2-7-5-8-6-2-5-8-4		
Essai 2 7-1-3-9-4-2-5-6-8		
Score total ordre direct (Max = 16)		<input type="text"/>

Avec ordre inversé

Items / Essai	Réponses	Note (0 ou 1)
1 Essai 1 2-4		
Essai 2 5-7		
2. Essai 1 6-2-9		
Essai 2 4-1-5		
3 Essai 1 3-2-7-9		
Essai 2 4-9-6-8		
4 Essai 1 1-5-2-8-6		
Essai 2 6-1-8-4-3		
5 Essai 1 5-3-9-4-1-8		
Essai 2 7-2-4-8-5-6		
6 Essai 1 8-1-2-9-3-6-5		
Essai 2 4-7-3-9-1-2-8		
7 Essai 1 9-4-3-7-6-2-5-8		
Essai 2 7-2-8-1-9-6-5-3		
Score total ordre inverse (Max = 14)		<input type="text"/>

F. RL/RI différé

Ce rappel a lieu vingt minutes après la phase de reconnaissance. Le participant dispose de 2 minutes pour effectuer le rappel libre. Un rappel indiqué complète les données manquantes.

		Rappel Différé	
Catégorie	Items	RLD ⌚: 2 min	RID
poisson	hareng		
vêtement	gilet		
jeu	domino		
fleur	jonquille		
profession	dentiste		
fruit	groseille		
métal	cuivre		
inst. musi.	harpe		
oiseau	mésange		
arbre	tilleul		
sport	judo		
légume	céleri		
danse	valse		
maladie	rougeole		
meuble	tabouret		
science	géographie		
Réponses correctes		□ □ □	□ □ □
Score total (RL+RI)		□ □ □	
Faux		□ □ □	□ □ □
Doubles		□ □ □	□ □ □

G. Test de fluence verbale catégorielle (sémantique)

On demande au patient de citer un maximum de noms d'animaux en 120 secondes. Seuls sont acceptés les mots de racines différentes.

H. DMS 48 : reconnaissance différée a 1 heure

De nouvelles paires d'images sont montrées au participant. Il doit identifier l'image cible présentée dans la première partie de l'épreuve.

I. Test de dénomination orale d'images DO 80

	ITEMS	Réponses	Note 0 ou 1		ITEMS	Réponses	Note 0 ou 1
1	Eléphant			41	Main		
2	Citron			42	Ciseaux		
3	Drapeau			43	Kangourou		
4	Canard			44	Grillage		
5	Lit			45	Arrosoir		
6	Aspirateur			46	Chat		
7	Chien			47	Père Noël		
8	Poire			48	Balai		
9	Accordéon			49	Couteau		
10	Bougie			50	Lapin		
11	Sapin			51	Fauteuil		
12	Cheval			52	Avion		
13	Marteau			53	Louche		
14	Etoile			54	Zèbre		
15	Canon			55	Cadenas		
16	Serpent			56	Seau		
17	Brouette			57	Masque		
18	Pied			58	Hélicoptère		
19	Rhinocéros			59	Poule		
20	Fraise			60	Banc		
21	Chapeau			61	Commode		
22	Tambour			62	Lion		
23	Paon			63	Parapluie		
24	Téléphone			64	Tabouret		
25	Cloche			65	Croix		
26	Train			66	Balance		
27	Ours			67	Coq		
28	Corde à			68	Flèche		
29	Peigne			69	Botte		
30	Casserole			70	Cendrier		
31	Rose			71	Escargot		
32	Vache			72	Hache		
33	Cœur			73	Soleil		
34	Bouteille			74	Tortue		
35	Pipe			75	Champignon		
36	Sabot			76	Bureau		
37	Ecureuil			77	Girafe		
38	Chaise			78	Canne		
39	Brosse			79	Fourchette		
40	Papillon			80	Poisson		

Le patient regarde une série de 80 images qu'il doit dénommer. Le score total sur 80 et le temps de passation sont recueillis.

J. Test des similitudes de la WAIS

Le Test des Similitudes est un sous-test de l'échelle d'intelligence de la WAIS (Wechsler 1955).

Ce test mesure l'aptitude à former des concepts ; le sujet doit déterminer ce qu'il y a de commun

entre deux items énoncés par l'examineur. Cinq paires d'items de difficulté croissante sont présentées. La cotation est fonction du degré de conceptualisation reflétée par la réponse. Le nombre de points pour chaque réponse varie de 0 à 2 et s'attribue de la façon suivante. Par exemple pour la paire orange-banane : 2 points lorsque la réponse reflète une généralisation abstraite entre les deux items (exemple fruits), 1 point lorsque la réponse porte sur un attribut commun aux deux items (exemple, ils ont une peau), 0 point lorsque le sujet donne une autre réponse.

Les cinq paires de similitudes sont les suivantes :

- 1 – orange – banane
- 2 – chien – lion
- 3 – manteau – costume
- 4 – bateau – voiture
- 5 – œil – oreilles.

K. Test des Codes-DSST (Test de Weschler)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∇	⊃	⊥	∧	×	¬	⊂	⊄	⊆

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
⊃	∇	⊥	∇	∧															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
∇	¬	⊥	∧	×	¬	⊆	⊄	⊆

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	2	6	2
1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8
9	2	7	6	8	5	8	3	6	6	4	9	7	1	8	5	3	6	5	2
7	1	9	3	3	2	5	7	4	1	6	7	4	5	3	8	9	8	4	3

Après une période d'apprentissage, le patient doit associer un maximum de symboles abstraits aux chiffres qui leur sont associés. Le patient suit l'ordre de lecture de la grille et ne peut pas

sauter de réponse. Le score est ajusté sur l'âge en fonction du nombre de bonnes réponses et du temps de passation (maximum 2 minutes).

L. Évaluation des Activités de la vie quotidienne de Lawton

Activity Daily Living

- 1. Se laver : /4
- 2. S'habiller : /4
- 3. Transfert et déplacement : /4
- 4. Aller aux toilettes : /4
- 5. Continence : /4
- 6. Manger : /4

Score : / 24

Instrumental Activity Daily Living

- 1. Utiliser le téléphone : /4
- 2. Faire des courses : /4
- 3. Préparer des repas : /4
- 4. Faire le ménage : /4
- 5. Faire la lessive : /4
- 6. Utiliser les transports : /4
- 7. Prendre des médicaments : /4
- 8. Gérer ses finances : /4
- 9. Bricoler et entretenir la maison : /4

Score : / 36

M. Clinical Dementia Rating Scale

Evaluation clinique de la démence (CDR)	0	0,5	1	2	3
Mémoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orientation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jugement / Résolution de problèmes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Activités sociales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domicile et loisirs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soins personnels	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluation clinique :

- Aucune = 0
- Discutable = 0,5
- Légère = 1
- Modérée = 2
- Sévère = 3

Score Total : ,

	Détérioration				
	Aucune 0	Discutable 0,5	Légère 1	Modérée 2	Sévère 3
Mémoire	Aucune perte de mémoire ou légers oublis irréguliers	Légers oublis réguliers ; souvenir partiel des événements ; oublis « bénins »	Perte modérée de la mémoire, plus marquée pour les événements récents, qui interfère avec les activités quotidiennes	Perte sévère de la mémoire ; se souvient seulement des choses acquises de longue date et ne retient pas les nouvelles informations	Perte sévère de la mémoire ; seuls des fragments demeurent
Orientation	S'oriente parfaitement	S'oriente parfaitement avec toutefois un léger problème avec le rapport au temps	Difficultés modérées en ce qui concerne le rapport au temps ; sait où se trouve le lieu de l'examen, mais peut avoir des problèmes d'orientation spatiale ailleurs	Difficultés sévères en ce qui concerne le rapport au temps ; éprouve généralement des difficultés à se repérer dans le temps, et souvent à se situer dans l'espace	Peut seulement se repérer vis-à-vis de sa propre personne
Capacité de jugement & résolution des problèmes	Résout les problèmes quotidiens et gère correctement les aspects commerciaux et financiers ; bonne capacité de jugement en comparaison avec les performances passées	Légère détérioration en ce qui concerne la résolution de problèmes, l'établissement de similitudes ou de différences.	Difficultés modérées en ce qui concerne la gestion des problèmes, l'établissement de similitudes ou de différences ; sur le plan social, le jugement reste généralement bon	Difficultés sévères en ce qui concerne la gestion des problèmes, l'établissement de similitudes ou de différences ; sur le plan social, la capacité de jugement est habituellement affaiblie	Incapable d'émettre un jugement ou de résoudre des problèmes
Domicile et loisirs	Le degré d'indépendance est resté le même dans le travail, pour faire les courses, dans les activités bénévoles ou en groupe	Légère détérioration au niveau de ces activités	Incapable de pratiquer ces activités de manière autonome, sans pour autant les avoir toutes abandonnées ; semble normal à première vue	Ne peut prétendre à aucune indépendance à l'extérieur Semble suffisamment bien pour être accompagné pour des activités en dehors de la maison familiale	Semble trop atteint pour être accompagné pour des activités en dehors de la maison familiale
Maison et passe-temps	Poursuite normale de la vie à la maison, des passe-temps et des activités intellectuelles	Légère détérioration dans la vie à la maison, les passe-temps et les activités intellectuelles	Légère détérioration, toutefois réelle, pour les activités domestiques ; les tâches les plus difficiles ont été abandonnées, de même que les passe-temps et les centres d'intérêt les plus complexes	Seules des tâches simples continuent à être effectuées ; centres d'intérêt très limités, peu cultivés	Aucune fonction importante à la maison
Soins personnels	Est totalement capable de s'occuper de lui/elle-même		A besoin d'être stimulé(e)	A besoin d'aide pour s'habiller, pour les questions d'hygiène, pour l'entretien de ses effets personnels	A besoin de beaucoup d'aide pour prendre soin de lui/elle ; incontinence fréquente

N. Geriatric Depression Scale

- 1- Êtes-vous fondamentalement satisfait(e) de votre vie ?
- 2- Avez-vous renoncé à beaucoup de vos activités, de vos centres d'intérêts ?
- 3- Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?
- 4- Vous ennuyez-vous souvent ?
- 5- Attendez-vous quelque chose de l'avenir ?
- 6- Êtes-vous perturbé(e) par des pensées que vous ne pouvez pas chasser de votre esprit ?
- 7- Êtes-vous de bonne humeur la plupart de temps ?
- 8- Redoutez-vous que quelque chose vous arrive ?
- 9- Vous sentez-vous heureux(se) la plupart de temps ?
- 10- Avez-vous un sentiment d'impuissance ?
- 11- Êtes-vous souvent agité(e), impatient(e) ?
- 12- Préférez-vous rester chez vous plutôt que de sortir et de faire des choses nouvelles ?
- 13- Vous inquiétez-vous souvent de l'avenir ?
- 14- Considérez-vous que vous avez plus de problèmes de mémoire que la majorité des gens ?
- 15- Pensez-vous qu'il est merveilleux d'être en vie maintenant ?
- 16- Vous sentez-vous souvent triste, abattu(e) ?
- 17- Considérez-vous dans l'état où vous êtes, vous n'avez plus aucune utilité ?
- 18- Vous inquiétez-vous beaucoup à propos du passé ?
- 19- Estimez-vous que la vie soit très passionnante ?
- 20- Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets ?
- 21- Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?
- 22- Avez-vous le sentiment que votre situation est désespérée ?
- 23- Pensez-vous que la majorité des gens s'en tirent mieux que vous ?
- 24- Êtes-vous souvent contrarié(e) par de petites choses ?
- 25- Avez-vous souvent envie de pleurer ?
- 26- Avez-vous des difficultés à vous concentrer ?
- 27- Aimez-vous vous lever le matin ?
- 28- Préférez-vous éviter les occasions sociales ?
- 29- Vous est-il facile de prendre des décisions ?
- 30- Votre esprit est-il aussi clair qu'autrefois ?

(Compter 1 point pour les réponses OUI aux questions : 2, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 28.)

(Compter 1 point pour les réponses NON aux questions : 1, 5, 7, 9, 15, 19, 21, 27, 29, 30)
(Faites la somme de tous les points)

SCORE GDS TOTAL :

III. Détail des patients déviant au protocole

Il s'agit de la liste de l'ensemble des patients inclus dans l'étude déviant du protocole initialement établi. En parenthèse, le centre d'inclusion et la date de validation par le comité scientifique sont précisés.

- Un patient contrôle de 56 ans ne répond pas au critère d'âge pour inclusion (> 60 ans). Il répond parfaitement aux autres critères d'inclusion des patients contrôles notamment MMSE ≥ 24 (*Bordeaux le 28/10/14*).
- Un patient MCI de 57 ans ne répond pas au critère d'âge pour inclusion (> 60 ans). Il répond à tous les autres critères d'inclusion requis (*Bordeaux le 28/10/14*).
- Un patient MAP, avec un score MMSE de 22, ne répond pas au critère d'inclusion MMSE adapté à son niveau d'étude (MMSE ≥ 24). Par ailleurs, avec un score au rappel libre de 17 et au rappel total de 44 au test RL/RI 16 items, il ne répond pas au critère d'inclusion rappel libre < 17 et rappel total < 40 . Son inclusion dans l'étude a été validé par le comité organisateur car les autres critères diagnostics de MAP sont présents.
- Un patient MAP, avec un score au rappel libre de 25 et au rappel total de 42 au test RL/RI 16 items, ne répond pas au critère d'inclusion rappel libre < 17 et rappel total < 40 . Son inclusion dans l'étude a été validé par le comité organisateur car les autres critères diagnostic de MAP sont présents (*Marseille le 08/07/16*).
- Deux patients MAP et MA ne respectent pas la durée maximale de 1 mois entre la visite d'inclusion et la visite de suivi. L'écart est respectivement de 36 et 45 semaines (*Lyon le 28/10/14*).
- 6 patients MAP présentent un GDS respectivement à 10, 13, 16, 22, 10 et 13. Un patient MA présente un score GDS à 10. Ils ne répondent pas au critère d'inclusion exigeant un score GDS < 10 . Leur inclusion a été validée par le comité après réévaluation de l'absence de symptomatologie dépressive patente (*Bordeaux le 19/12/13, Lyon le 28/10/14, Marseille le 08/07/16*).
- Un patient contrôle a été inclus en dehors de la période d'inclusion après validation par le comité (*Marseille le 08/07/16*).
- Un patient MAP a été inclus en dehors de la période d'inclusion de l'étude après validation par le comité. Il n'a pas réalisé le RL/RI. Son statut MAP a été confirmé par le comité (*Marseille le 08/07/16*).
- Le comité a retenu la validité de deux bilans neuropsychologiques datant de plus de 3 mois pour deux patients MAP inclus (*Bordeaux le 28/10/14*).
- Un patient MAP, avec un score MMSE à 20, ne répond pas au critère d'inclusion MMSE ≥ 24 . Son inclusion a été validée par le comité en raison d'une absence de scolarisation (*Marseille le 08/07/16*).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANFP : Aphasie primaire non fluente progressive
AP-HM : Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille
APP : Amyloid precursor protein
AS : Anti-saccades
bvDFT : Variante comportementale de la démence lobaire frontotemporale
CHU : Centre hospitalo universitaire
CPP : Comité de Protection des Personnes
DCB : Démence corticobasale
DNF : Dégénérescence neurofibrillaire
DMS 48 : Delayed matching-to-sample 48
DO 80 items : Dénomination Orale 80 items
DFT : Démence fronto temporale
DLFT : Démence lobaire fronto temporale
DLPC : Cortex préfrontal dorsolatéral
DNF : Dégénérescence neurofibrillaire
DS : Démence sémantique
DSST : Digit Symbol Substitut Test
FEF : Frontal Eye Field
GDS : Geriatric Depression Scale
IADL: Instrumental Activities of Daily Living
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IWG : International Working Group
LCR : Liquide céphalo rachidien
LYLO : "Les yeux l'ont"
MA : Maladie d'Alzheimer
MAP : Maladie d'Alzheimer au stade prodromal
MCI : Mild Cognitive Impairment
MMSE : Mini Mental State Evaluation
MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique
NIA-AA : National Institute of Aging-Alzheimer's Association
PS : Présélinine
PSP : paralysie supra nucléaire

ROI : Région of interest

RL/RI : Rappel libre/rappel indicé

SCB : Syndrome cortico basale

SLA : Sclérose latérale amyotrophique

SPECT : Single photon emission computed tomography

TAU : Tubulin-associated unit

TC : Traumatisé crânien

TEP : Tomographie par émission de positons

TEP-FDG : Tomographie par émission de positons au fluorodeoxyglucose

TMT A/B : Trail Making Test A/B

USMR : Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

BIBLIOGRAPHIE

1. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007 Aug;6(8):734–46.
2. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.* 2004; 3: 246-248.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010 Nov;9(11):1118–27.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614–29.
5. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008 Nov;64(5):492–8.
6. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain J Neurol.* 2014 Apr;137(Pt 4):1167–75.
7. Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J, Schenk AK, Johnson JK, Rosen H, et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain.* 2008 May;131(5):1268–81.
8. Boxer AL, Garbutt S, Rankin KP, Hellmuth J, Neuhaus J, Miller BL, et al. Medial Versus Lateral Frontal Lobe Contributions to Voluntary Saccade Control as Revealed by the Study of Patients with Frontal Lobe Degeneration. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2006 Jun 7;26(23):6354–63.
9. Boxer AL, Garbutt S, Seeley WW, Jafari A, Heuer HW, Mirsky J, et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 2012 Apr;69(4):509–17.
10. Crawford TJ, Devereaux A, Higham S, Kelly C. The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease: a longitudinal eye-tracking study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2015 Jun 23 [cited 2016 Aug 8];7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477171/>
11. Yang Q, Wang T, Su N, Liu Y, Xiao S, Kapoula Z. Long Latency and High Variability in Accuracy-Speed of Prosaccades in Alzheimer's Disease at Mild to Moderate Stage. *Dement Geriatr Cogn Disord EXTRA.* 2011 Oct 20;1(1):318–29.
12. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature.* 2009 Oct 15;461(7266):916–22.
13. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Watez A, Vermersch P, et al. The

- biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1158–65.
14. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain J Neurol*. 2005 May;128(Pt 5):1093–101.
 15. Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. & Kokmen, E. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 56 , 303 – 308.
 16. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Apr;119(4):252–65.
 17. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183–94.
 18. Hunderfund AL, Roberts RO, Slusser TC, Leibson CL, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mortality in amnesic mild cognitive impairment: a prospective community study. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1764–8.
 19. Petersen RC, Jack CR. Imaging and biomarkers in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Oct;86(4):438–41.
 20. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May;7(3):263–9.
 21. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May;7(3):280–92.
 22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614–29.
 23. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016 Jan;79(1):110–9.
 24. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2016 May;139(Pt 5):1551–67.
 25. Munoz DP, Everling S. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Mar;5(3):218–28.
 26. Guitton D, Buchtel HA, Douglas RM. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res*. 1985;58(3):455–72.

27. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y. Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain J Neurol.* 1991 Jun;114 (Pt 3):1473–85.
28. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Müri R, Vermersch AI. Cortical control of saccades. *Ann Neurol.* 1995 May;37(5):557–67.
29. Pierrot-Deseilligny C, Müri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, Rivaud-Pechoux S. Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain J Neurol.* 2003 Jun;126(Pt 6):1460–73.
30. Walker R, Husain M, Hodgson TL, Harrison J, Kennard C. Saccadic eye movement and working memory deficits following damage to human prefrontal cortex. *Neuropsychologia.* 1998 Nov;36(11):1141–59.
31. Segraves MA, Goldberg ME. Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. *J Neurophysiol.* 1987 Dec;58(6):1387–419.
32. Schall JD, Thompson KG. Neural selection and control of visually guided eye movements. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:241–59.
33. Paré M, Wurtz RH. Progression in neuronal processing for saccadic eye movements from parietal cortex area lip to superior colliculus. *J Neurophysiol.* 2001 Jun;85(6):2545–62.
34. Munoz DP, Broughton JR, Goldring JE, Armstrong IT. Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp Brain Res.* 1998 Aug;121(4):391–400.
35. Sharpe JA, Zackon DH. Senescent saccades. Effects of aging on their accuracy, latency and velocity. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1987 Dec;104(5–6):422–8.
36. Warabi T, Kase M, Kato T. Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. *Ann Neurol.* 1984 Oct;16(4):449–54.
37. Olincy A, Ross RG, Youngd DA, Freedman R. Age diminishes performance on an antisaccade eye movement task. *Neurobiol Aging.* 1997 Oct;18(5):483–9.
38. Butler KM, Zacks RT, Henderson JM. Suppression of reflexive saccades in younger and older adults: age comparisons on an antisaccade task. *Mem Cognit.* 1999 Jul;27(4):584–91.
39. Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR, de Jong R, Kok A, van der Molen MW. Inhibitory inefficiency and failures of intention activation: age-related decline in the control of saccadic eye movements. *Psychol Aging.* 2000 Dec;15(4):635–47.
40. Crawford TJ, Higham S, Renvoize T, Patel J, Dale M, Suriya A, et al. Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2005 May 1;57(9):1052–60.
41. Peltsch A, Hemraj A, Garcia A, Munoz DP. Age-related trends in saccade characteristics among the elderly. *Neurobiol Aging.* 2011 Apr;32(4):669–79.
42. Alichniewicz KK, Brunner F, Klünemann HH, Greenlee MW. Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment. *Front Psychol [Internet].* 2013 Jul 24 [cited 2016 Aug 8];4. Available from:

43. Shafiq-Antonacci R, Maruff P, Masters C, Currie J. Spectrum of saccade system function in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003 Sep;60(9):1272–8.
44. Crawford TJ, Higham S, Mayes J, Dale M, Shaunak S, Lekwuwa G. The role of working memory and attentional disengagement on inhibitory control: effects of aging and Alzheimer's disease. *Age*. 2013 Oct;35(5):1637–50.
45. Yang Q, Wang T, Su N, Xiao S, Kapoula Z. Specific saccade deficits in patients with Alzheimer's disease at mild to moderate stage and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Age*. 2013 Aug;35(4):1287–98.
46. Mosimann UP, Müri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2005 Jun 1;128(6):1267–76.
47. Heuer HW, Mirsky JB, Kong EL, Dickerson BC, Miller BL, Kramer JH, et al. Antisaccade task reflects cortical involvement in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1235–43.
48. Abel LA, Unverzagt F, Yee RD. Effects of Stimulus Predictability and Interstimulus Gap on Saccades in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002 May 2;13(4):235–43.
49. Kaufman LD, Pratt J, Levine B, Black SE. Antisaccades: a probe into the dorsolateral prefrontal cortex in Alzheimer's disease. A critical review. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;19(3):781–93.
50. Kaufman LD, Pratt J, Levine B, Black SE. Executive deficits detected in mild Alzheimer's disease using the antisaccade task. *Brain Behav*. 2012 Jan;2(1):15–21.
51. Hellmuth J, Mirsky J, Heuer HW, Matlin A, Jafari A, Garbutt S, et al. Multicenter validation of a bedside antisaccade task as a measure of executive function. *Neurology*. 2012 Jun 5;78(23):1824–31.
52. Mirsky JB, Heuer HW, Jafari A, Kramer JH, Schenk AK, Viskontas IV, et al. Anti-saccade performance predicts executive function and brain structure in normal elders. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 2011 Jun;24(2):50–8.
53. Greenwood PM. The frontal aging hypothesis evaluated. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2000 Sep;6(6):705–26.
54. Rozzini L, Chilovi BV, Conti M, Bertoletti E, Delrio I, Trabucchi M, et al. Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Dec;22(12):1217–22.
55. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D, Mazaux JM, et al. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain J Neurol*. 1998 Jan;121 (Pt 1):135–41.
56. Johnson DK, Storandt M, Morris JC, Galvin JE. Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009 Oct;66(10):1254–9.

57. Kramer JH, Nelson A, Johnson JK, Yaffe K, Glenn S, Rosen HJ, et al. Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):306–11.
58. Traykov L, Raoux N, Latour F, Gallo L, Hanon O, Baudic S, et al. Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 2007 Dec;20(4):219–24.
59. Bélanger S, Belleville S, Gauthier S. Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*. 2010 Jan;48(2):581–90.
60. Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo J-M, López-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1–2):81–7.
61. Van der Linden M, Juillerat A-C. [Memory systems and memory disorders]. *Rev Prat*. 2003 Feb 15;53(4):400–5.
62. Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1317–22.
63. Reitan RM. Investigation of relationships between psychometric and biological intelligence. *J Nerv Ment Dis*. 1956 Jun;123(6):536–41.
64. Deloche G, Hannequin D, Dordain M, Metz-Lutz MN, Kremin H, Tessier C, et al. Diversity of patterns of improvement in confrontation naming rehabilitation: some tentative hypotheses. *J Commun Disord*. 1997 Feb;30(1):11-21-22.
65. Wechsler Adult Intelligence Scale® - Third Edition [Internet]. [cited 2017 Feb 27]. Available from: <http://www.pearsonclinical.com/psychology/products/100000243/wechsler-adult-intelligence-scale--third-edition-wais-iii.html>
66. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179–86.
67. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1982 Jun;140:566–72.
68. Le'vy-Schoen A. De'termination et latence de la re'ponse oculo-motrice a` deux stimulus simultane's ou successifs selon leur excentricite' relative. *Anne'e Psychol* 1969; 69: 372–92.
69. Harris MSH, Reilly JL, Thase ME, Keshavan MS, Sweeney JA. Response suppression deficits in treatment-naïve first-episode patients with schizophrenia, psychotic bipolar disorder and psychotic major depression. *Psychiatry Res*. 2009 Dec 30;170(2–3):150–6.
70. Carvalho N, Noiret N, Vandell P, Monnin J, Chopard G, Laurent E. Saccadic Eye Movements in Depressed Elderly Patients. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2016 Aug 27];9(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133355/>

71. Peltsch A, Hemraj A, Garcia A, Munoz DP. Saccade deficits in amnesic mild cognitive impairment resemble mild Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci.* 2014 juin;39(11):2000–13.
72. Artero, S., Petersen, R., Touchon, J., and Ritchie, K. (2006). Revised Criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 22, 465–470. doi: 10.1159/000096287.
73. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, E.M. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939 – 944.
74. Petersen, R.C., Roberts, R.O., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Ivnik, R.J., Smith, G.E. & Jack, C.R. Jr. (2009) Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch. Neurol.*, 66, 1447 – 1455.
75. Fletcher WA, Sharpe JA. Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1986 Oct;20(4):464–71.
76. Currie J, Ramsden B, McArthur C, Maruff P. Validation of a clinical antisaccadic eye movement test in the assessment of dementia. *Arch Neurol.* 1991 Jun;48(6):644–8.
77. Bylsma FW, Rasmusson DX, Rebok GW, Keyl PM, Tune L, Brandt J. Changes in visual fixation and saccadic eye movements in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol.* 1995 février;19(1):33–40.
78. Moser A, Kömpf D, Olschinka J. Eye movement dysfunction in dementia of the Alzheimer type. *Dement Basel Switz.* 1995 Oct;6(5):264–8.
79. Yang Q, Kapoula Z. The control of vertical saccades in aged subjects. *Exp Brain Res.* 2006 May;171(1):67–77.
80. Mosimann UP, Felblinger J, Ballinari P, Hess CW, Müri RM. Visual exploration behaviour during clock reading in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* 2004 Feb;127(Pt 2):431–8.
81. Meyniel C, Rivaud-Pechoux S, Damier P, Gaymard B. Saccade impairments in patients with fronto-temporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Nov;76(11):1581–4.
82. Turner TH, Goldstein J, Hamilton JM, Jacobson M, Pirogovsky E, Peavy G, et al. Behavioral Measures of Saccade Latency and Inhibition in Manifest and Premanifest Huntington's Disease. *J Mot Behav.* 2011;43(4):295–302.
83. Blekher T, Johnson SA, Marshall J, White K, Hui S, Weaver M, et al. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology.* 2006 Aug 8;67(3):394–9.
84. Golding CVP, Danchaivijitr C, Hodgson TL, Tabrizi SJ, Kennard C. Identification of an oculomotor biomarker of preclinical Huntington disease. *Neurology.* 2006 Aug 8;67(3):485–7.
85. Abel LA, Bowman EA, Velakoulis D, Fahey MC, Desmond P, Macfarlane MD, et al.

Saccadic Eye Movement Characteristics in Adult Niemann-Pick Type C Disease: Relationships with Disease Severity and Brain Structural Measures. PLoS ONE [Internet]. 2012 Nov 30 [cited 2016 Aug 27];7(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3511378/>

86. Abel LA, Walterfang M, Stainer MJ, Bowman EA, Velakoulis D. Longitudinal assessment of reflexive and volitional saccades in Niemann-Pick Type C disease during treatment with miglustat. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2016 Aug 27];10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687063/>
87. Kraus MF, Little DM, Donnell AJ, Reilly JL, Simonian N, Sweeney JA. Oculomotor function in chronic traumatic brain injury. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 2007 Sep;20(3):170–8.
88. Johnson B, Zhang K, Hallett M, Slobounov S. Functional neuroimaging of acute oculomotor deficits in concussed athletes. *Brain Imaging Behav*. 2014 Sep 2;9(3):564–73.
89. Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, Gorno-Tempini ML, Schauer GF, Miller BL, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*. 2006 Jan;63(1):81–6.
90. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Apr;119(4):252–65.
91. DeSouza JF, Menon RS, Everling S (2003) Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related FMRI. *J Neurophysiol* 89, 1016- 1023.
92. Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K, et al. Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res*. 2004 Jul 30;131(2):147–55.
93. McDowell JE, Kissler JM, Berg P, Dyckman KA, Gao Y, Rockstroh B, Clementz BA (2005) Electroencephalography/magnetoencephalography study of cortical activities preceding prosaccades and antisaccades. *Neuroreport* 16, 663- 668.
94. Ford KA, Goltz HC, Brown MRG, Everling S. Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related FMRI. *J Neurophysiol*. 2005 Jul;94(1):429–40.
95. Sharpe JA, Cheng P, Eizenman M. Antisaccade generation is impaired after parietal lobe lesions. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Sep;1233:194–9.
96. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, Mathis CA, Klunk WE, Masters CL, Rowe CC (2007) Beta- amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 130, 2837- 2844.
97. van Harten B, Courant MN, Scheltens P, Weinstein HC (2004) Validation of the HIV Dementia Scale in an elderly cohort of patients with subcortical cognitive impairment caused by subcortical ischaemic vascular disease or a normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18, 109-114.

98. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC (1995) HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8, 273-278.
99. Braver TS, Barch DM. A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Nov;26(7):809–17.
100. Anderson S, Parbery-Clark A, White-Schwoch T, Kraus N. Aging affects neural precision of speech encoding. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2012 Oct 10;32(41):14156–64.
101. Heilbronner U, Münte TF. Rapid event-related near-infrared spectroscopy detects age-related qualitative changes in the neural correlates of response inhibition. *NeuroImage*. 2013 Jan 15;65:408–15.
102. Irving EL, Steinbach MJ, Lillakas L, Babu RJ, Hutchings N. Horizontal saccade dynamics across the human life span. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Jun;47(6):2478–84.
103. Moschner C, Baloh RW. Age-related changes in visual tracking. *J Gerontol*. 1994 Sep;49(5):M235-238.
104. Pitt MC, Rawles JM. The effect of age on saccadic latency and velocity. *Neuro-Ophthalmol*. 1988 Jan 1;8(3):123–9.
105. Herishanu YO, Sharpe JA. Normal square wave jerks. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981 Feb 1;20(2):268–72.
106. Crawford TJ, Higham S, Mayes J, Dale M, Shaunak S, Lekwuwa G. The role of working memory and attentional disengagement on inhibitory control: effects of aging and Alzheimer's disease. *Age*. 2013 Oct;35(5):1637–50.
107. Fisher LM, Freed DM, Corkin S. Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990 Oct;12(5):745–58.
108. Amieva H, Lafont S, Auriacombe S, Le Carret N, Dartigues J-F, Orgogozo J-M, et al. Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: a general phenomenon? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002 Jun;24(4):503–16.
109. Belleville S, Rouleau N, Van der Linden M. Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*. 2006 Nov;62(2):113–9.
110. Fletcher WA, Sharpe JA. Smooth pursuit dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1988 Feb;38(2):272–7.
111. Zaccara G, Gangemi PF, Muscas GC, Paganini M, Pallanti S, Parigi A, et al. Smooth-pursuit eye movements: alterations in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1992 Oct 1;112(1):81–9.
112. Schewe HJ, Uebelhack R, Vohs K. Abnormality in saccadic eye movement in dementia. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 1999 Mar;14(1):52–3.
113. Shakespeare TJ, Kaski D, Yong KXX, Paterson RW, Slattery CF, Ryan NS, et al.

- Abnormalities of fixation, saccade and pursuit in posterior cortical atrophy. *Brain*. 2015 Jul;138(7):1976–91.
114. Martinez-Conde S, Macknik SL, Troncoso XG, Hubel DH. Microsaccades: a neurophysiological analysis. *Trends Neurosci*. 2009 Sep;32(9):463–75.
 115. Rolfs M. Microsaccades: small steps on a long way. *Vision Res*. 2009 Oct;49(20):2415–41.
 116. Kapoula Z, Yang Q, Otero-Millan J, Xiao S, Macknik SL, Lang A, et al. Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *Age*. 2014 Apr;36(2):535–43.
 117. Otero-Millan J, Macknik SL, Serra A, Leigh RJ, Martinez-Conde S. Triggering mechanisms in microsaccade and saccade generation: a novel proposal. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Sep;1233:107–16.
 118. Engbert R, Kliegl R. Microsaccades uncover the orientation of covert attention. *Vision Res*. 2003 Apr;43(9):1035–45.
 119. Engbert R. Microsaccades: A microcosm for research on oculomotor control, attention, and visual perception. *Prog Brain Res*. 2006;154:177–92.
 120. Otero-Millan J, Troncoso XG, Macknik SL, Serrano-Pedraza I, Martinez-Conde S. Saccades and microsaccades during visual fixation, exploration, and search: foundations for a common saccadic generator. *J Vis*. 2008;8(14):21.1-18.
 121. Valsecchi M, Betta E, Turatto M. Visual oddballs induce prolonged microsaccadic inhibition. *Exp Brain Res*. 2007 Feb;177(2):196–208.
 122. Valsecchi M, Turatto M. Microsaccadic responses in a bimodal oddball task. *Psychol Res*. 2009 Jan;73(1):23–33.
 123. Boucart M, Bubbico G, Szaflarczyk S, Pasquier F. Animal spotting in Alzheimer's disease: an eye tracking study of object categorization. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;39(1):181–9.
 124. Boucart M, Calais G, Lenoble Q, Moroni C, Pasquier F. Differential processing of natural scenes in posterior cortical atrophy and in Alzheimer's disease, as measured with a saccade choice task. *Front Integr Neurosci* [Internet]. 2014 Jul 25 [cited 2016 Aug 8];8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4111099/>
 125. Mosimann UP, Felblinger J, Ballinari P, Hess CW, Müri RM. Visual exploration behaviour during clock reading in Alzheimer's disease. *Brain*. 2004 Feb 1;127(2):431–8.
 126. Daffner KR, Scinto LF, Weintraub S, Guinessey JE, Mesulam MM. Diminished curiosity in patients with probable Alzheimer's disease as measured by exploratory eye movements. *Neurology*. 1992 Feb;42(2):320–8.
 127. Fernández G, Schumacher M, Castro L, Orozco D, Agamennoni O. Patients with mild Alzheimer's disease produced shorter outgoing saccades when reading sentences. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1–2):470–8.

128. Lueck KL, Mendez MF, Perryman KM. Eye movement abnormalities during reading in patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000 Apr;13(2):77–82.
129. Fernández G, Mandolesi P, Rotstein NP, Colombo O, Agamennoni O, Politi LE. Eye Movement Alterations During Reading in Patients With Early Alzheimer Disease. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013 Dec 30;54(13):8345.
130. Fernández G, Laubrock J, Mandolesi P, Colombo O, Agamennoni O. Registering eye movements during reading in Alzheimer's disease: difficulties in predicting upcoming words. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014;36(3):302–16.
131. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cereb Cortex N Y NY*. 2009 Mar;19(3):497–510.
132. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jan;82(1):45–51.
133. Dickerson BC, Wolk DA. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*. 2012 Jan 10;78(2):84–90.
134. Hellmuth J, Mirsky J, Heuer HW, Matlin A, Jafari A, Garbutt S, et al. Multicenter validation of a bedside antisaccade task as a measure of executive function. *Neurology*. 2012 Jun 5;78(23):1824–31.
135. Crutcher MD, Calhoun-Haney R, Manzanares CM, Lah JJ, Levey AI, Zola SM. Eye tracking during a visual paired comparison task as a predictor of early dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2009 Jul;24(3):258–66.
136. Lagun D, Manzanares C, Zola SM, Buffalo EA, Agichtein E. Detecting cognitive impairment by eye movement analysis using automatic classification algorithms. *J Neurosci Methods*. 2011 Sep 30;201(1):196–203.
137. Zola SM, Manzanares CM, Clopton P, Lah JJ, Levey AI. A behavioral task predicts conversion to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013 Mar;28(2):179–84.
138. Benson D, Davis R, Snyder BD. POsterior cortical atrophy. *Arch Neurol*. 1988 juillet;45(7):789–93.
139. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior Cortical Atrophy. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):170–8.
140. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol*. 2011 May;7(5):263–72.
141. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW, Storandt M, Morris JC. Progressive

- posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1175–80.
142. Whitwell JL, Jack CR, Kantarci K, Weigand SD, Boeve BF, Knopman DS, et al. Imaging Correlates of Posterior Cortical Atrophy. *Neurobiol Aging*. 2007 Jul;28(7):1051–61.
143. Nestor P, Caine D, Fryer T, Clarke J, Hodges J. The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Nov;74(11):1521–9.
144. Kas A, Souza LC de, Samri D, Bartolomeo P, Lacomblez L, Kalafat M, et al. Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy. *Brain*. 2011 May 1;134(5):1464–78.
145. Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;14(1):33–40.
146. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):331–8.
147. Delamont RS, Harrison J, Field M, Boyle RS. Posterior cortical atrophy. *Clin Exp Neurol*. 1989;26:225–7.
148. Crutch SJ, Lehmann M, Gorgoraptis N, Kaski D, Ryan N, Husain M, et al. Abnormal visual phenomena in posterior cortical atrophy. *Neurocase*. 2011;17(2):160–77.
149. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1546–54.
150. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1077–9.
151. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain J Neurol*. 2005 Jun;128(Pt 6):1247–58.
152. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2003;54 Suppl 5:S15-19.
153. Kertesz A. Pick Complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *The Neurologist*. 2003 Nov;9(6):311–7.
154. Paviour DC, Lees AJ, Josephs KA, Ozawa T, Ganguly M, Strand C, et al. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-only-immunoreactive neuronal changes: broadening the clinical picture to include progressive supranuclear palsy. *Brain J Neurol*. 2004 Nov;127(Pt 11):2441–51.

155. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VM-Y, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007 Jul;114(1):5–22.
156. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2009 Jan;117(1):15–8.
157. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010 Jul;120(1):33–41.
158. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2004 Sep;56(3):399–406.
159. Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, Xuereb JH. The pathological basis of semantic dementia. *Brain J Neurol*. 2005 Sep;128(Pt 9):1984–95.
160. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):41–8.
161. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, et al. Frontotemporal Dementia: Clinicopathological Correlations. *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):952–62.
162. Coppe S, Xivry J-JO de, Yüksel D, Ivanoiu A, Lefèvre P. Dramatic impairment of prediction due to frontal lobe degeneration. *J Neurophysiol*. 2012 Dec 1;108(11):2957–66.
163. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. A HETEROGENEOUS DEGENERATION INVOLVING THE BRAIN STEM, BASAL GANGLIA AND CEREBELLUM WITH VERTICAL GAZE AND PSEUDOBULBAR PALSY, NUCHAL DYSTONIA AND DEMENTIA. *Arch Neurol*. 1964 Apr;10:333–59.
164. Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):368–77.
165. Hardwick A, Rucker JC, Cohen ML, Friedland RP, Gustaw-Rothenberg K, Riley DE, et al. Evolution of oculomotor and clinical findings in autopsy-proven Richardson syndrome. *Neurology*. 2009 Dec 15;73(24):2122–4.
166. Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, Pillon B, Bonnet AM, Gaymard B, et al. Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol*. 1994 Apr;35(4):420–6.
167. Viskontas IV, Boxer AL, Fesenko J, Matlin A, Heuer HW, Mirsky J, et al. Visual search patterns in semantic dementia show paradoxical facilitation of binding processes. *Neuropsychologia*. 2011 Feb;49(3):468–78.
168. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with

- neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc.* 1967;92:23–6.
169. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, Brewer RP, Mirra SS. Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology.* 1997 Apr;48(4):959–69.
170. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol.* 1998 Jul;55(7):957–61.
171. Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, Ahlskog JE, Graff-Radford N, Caselli RJ, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology.* 1999 Sep 11;53(4):795–800.
172. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain.* 2007 Oct 1;130(10):2636–45.
173. Murray R, Neumann M, Forman MS, Farmer J, Massimo L, Rice A, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16):1274–83.
174. Rivaud-Péchéux S, Vidailhet M, Brandel JP, Gaymard B. Mixing pro- and antisaccades in patients with parkinsonian syndromes. *Brain.* 2007 Jan 1;130(1):256–64.
175. Rivaud-Péchéux S, Vidailhet M, Gallouedec G, Litvan I, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2000 Mar 14;54(5):1029–32.
176. Kapoula Z, Yang Q, Vernet M, Dieudonné B, Greffard S, Verny M. Spread Deficits in Initiation, Speed and Accuracy of Horizontal and Vertical Automatic Saccades in Dementia with Lewy Bodies. *Front Neurol [Internet].* 2010 Nov 22 [cited 2016 Aug 17];1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3015135/>
177. Blekher T, Johnson SA, Marshall J, White K, Hui S, Weaver M, et al. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology.* 2006 Aug 8;67(3):394–9.
178. Hicks SL, Robert MPA, Golding CVP, Tabrizi SJ, Kennard C. Oculomotor deficits indicate the progression of Huntington's disease. *Prog Brain Res.* 2008;171:555–8.
179. Blekher T, Weaver MR, Cai X, Hui S, Marshall J, Jackson JG, et al. Test-Retest Reliability of Saccadic Measures in Subjects at Risk for Huntington Disease. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2009 Dec 1;50(12):5707.
180. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:16.
181. Garbutt S, Harris CM. Abnormal vertical optokinetic nystagmus in infants and children. *Br J Ophthalmol.* 2000 May 1;84(5):451–5.
182. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Büttner-Ennever J. Niemann-Pick Type C Disease in Two Affected Sisters: Ocular Motor Recordings and Brain-Stem Neuropathology. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 avril;1039(1):436–45.

183. Rottach KG, Von Maydell RD, Das VE, Zivotofsky AZ, Discenna AO, Gordon JL, et al. Evidence for independent feedback control of horizontal and vertical saccades from Niemann-Pick type C disease. *Vision Res.* 1997 décembre;37(24):3627–38.
184. Abel LA, Walterfang M, Stainer MJ, Bowman EA, Velakoulis D. Longitudinal assessment of reflexive and volitional saccades in Niemann-Pick Type C disease during treatment with miglustat. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2016 Aug 27];10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687063/>
185. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):765–72.
186. Sharma R, Hicks S, Berna CM, Kennard C, Talbot K, Turner MR. Oculomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive review. *Arch Neurol.* 2011 Jul;68(7):857–61.
187. Averbuch-Heller L, Helmchen C, Horn AK, Leigh RJ, Büttner-Ennervier JA. Slow vertical saccades in motor neuron disease: correlation of structure and function. *Ann Neurol.* 1998 Oct;44(4):641–8.
188. Gizzi M, DiRocco A, Sivak M, Cohen B. Ocular motor function in motor neuron disease. *Neurology.* 1992 May;42(5):1037–46.
189. Moon SY, Lee BH, Seo SW, Kang SJ, Na DL. Slow vertical saccades in the frontotemporal dementia with motor neuron disease. *J Neurol.* 2008 Sep 25;255(9):1337.
190. Shaunak S, Orrell RW, O’Sullivan E, Hawken MB, Lane RJ, Henderson L, et al. Oculomotor function in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for frontal impairment. *Ann Neurol.* 1995 Jul;38(1):38–44.
191. Donaghy C, Pinnock R, Abrahams S, Cardwell C, Hardiman O, Patterson V, et al. Slow saccades in bulbar-onset motor neurone disease. *J Neurol.* 2010 Feb 10;257(7):1134–40.
192. Donaghy C, Pinnock R, Abrahams S, Cardwell C, Hardiman O, Patterson V, et al. Ocular fixation instabilities in motor neurone disease. *J Neurol.* 2009 Mar 18;256(3):420–6.
193. Hunt AW, Mah K, Reed N, Engel L, Keightley M. Oculomotor-Based Vision Assessment in Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J Head Trauma Rehabil.* 2016 Aug;31(4):252–61.
194. Williams IM, Ponsford JL, Gibson KL, Mulhall LE, Curran CA, Abel LA. Cerebral control of saccades and neuropsychological test results after head injury. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 1997 Apr;4(2):186–96.
195. Heitger MH, Jones RD, Dalrymple-Alford JC, Frampton CM, Ardagh MW, Anderson TJ. Motor deficits and recovery during the first year following mild closed head injury. *Brain Inj.* 2006 Jul;20(8):807–24.
196. Drew AS, Langan J, Halterman C, Osternig LR, Chou L-S, van Donkelaar P. Attentional disengagement dysfunction following mTBI assessed with the gap saccade

- task. *Neurosci Lett*. 2007 Apr 24;417(1):61–5.
197. Heitger MH, Anderson TJ, Jones RD, Dalrymple-Alford JC, Frampton CM, Ardagh MW. Eye movement and visuomotor arm movement deficits following mild closed head injury. *Brain J Neurol*. 2004 Mar;127(Pt 3):575–90.
198. Heitger MH, Jones RD, Macleod AD, Snell DL, Frampton CM, Anderson TJ. Impaired eye movements in post-concussion syndrome indicate suboptimal brain function beyond the influence of depression, malingering or intellectual ability. *Brain J Neurol*. 2009 Oct;132(Pt 10):2850–70.
199. Heitger MH, Anderson TJ, Jones RD. Saccade sequences as markers for cerebral dysfunction following mild closed head injury. In: J. Hyona DPM W Heide and R Radach, editor. *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2002 [cited 2016 Aug 24]. p. 433–48. (The Brain's eye: Neurobiological and clinical aspects of oculomotor research; vol. 140). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612302400672>
200. Heitger MH, Anderson TJ, Jones RD, Dalrymple-Alford JC, Frampton CM, Ardagh MW. Eye movement and visuomotor arm movement deficits following mild closed head injury. *Brain J Neurol*. 2004 Mar;127(Pt 3):575–90.
201. Suh M, Basu S, Kolster R, Sarkar R, McCandliss B, Ghajar J. Increased oculomotor deficits during target blanking as an indicator of mild traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2006 décembre;410(3):203–7.
202. Suh M, Kolster R, Sarkar R, McCandliss B, Ghajar J. Deficits in predictive smooth pursuit after mild traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2006 juin;401(1–2):108–13.
203. *Military Medicine - International Journal of AMSUS* [Internet]. [cited 2016 Aug 24]. Available from: <http://publications.amsus.org/doi/10.7205/MILMED-D-12-00061>
204. Cifu DX, Wares JR, Hoke KW, Wetzel PA, Gitchel G, Carne W. Differential eye movements in mild traumatic brain injury versus normal controls. *J Head Trauma Rehabil*. 2015 Feb;30(1):21–8.
205. Phillipou A, Douglas J, Krieser D, Ayton L, Abel L. Changes in saccadic eye movement and memory function after mild closed head injury in children. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Apr;56(4):337–45.
206. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Mar;46(3):243–50.
207. Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C. Cortical control of saccades. *Exp Brain Res*. 1998 Nov;123(1–2):159–63.
208. Liu Z, Xu C, Xu Y, Wang Y, Zhao B, Lv Y, et al. Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression. *Psychiatry Res*. 2010 Jun 30;182(3):211–5.
209. Mahlberg R, Steinacher B, Mackert A, Flechtner KM. Basic parameters of saccadic eye movements--differences between unmedicated schizophrenia and affective disorder

- patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Oct;251(5):205–10.
210. Winograd-Gurvich C, Georgiou-Karistianis N, Fitzgerald PB, Millist L, White OB. Ocular motor differences between melancholic and non-melancholic depression. *J Affect Disord*. 2006 Jul;93(1–3):193–203.
211. Sereno AB, Holzman PS. Express saccades and smooth pursuit eye movement function in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. *J Cogn Neurosci*. 1993;5(3):303–16.
212. Abel LA, Friedman L, Jesberger J, Malki A, Meltzer HY. Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders. *Biol Psychiatry*. 1991 Jun 1;29(11):1063–72.
213. Sweeney JA, Luna B, Haas GL, Keshavan MS, Mann JJ, Thase ME. Pursuit tracking impairments in schizophrenia and mood disorders: step-ramp studies with unmedicated patients. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 1;46(5):671–80.
214. Flechtner K-M, Steinacher B, Sauer R, Mackert A. Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Apr;252(2):49–53.
215. Lencer R, Trillenber P, Trillenber-Krecker K, Junghanns K, Kordon A, Broocks A, et al. Smooth pursuit deficits in schizophrenia, affective disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2004 Apr;34(3):451–60. i

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque.

Résumé :

**Analyse des mouvements oculaires saccadiques
à la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer**

Objectif. Le but de notre étude était d'examiner les mouvements oculaires saccadiques à travers plusieurs paradigmes chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer prodromale (MAP) comparativement à des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer (MA) au stade léger à modéré et des sujets sains contrôles appariés pour l'âge.

Matériels et méthodes. Nous avons enregistré les saccades par oculométrie infra-rouge automatisée chez 79 patients (MAP: 29; MA: 23; contrôles: 27). Les paramètres d'exécution des saccades réflexes (paradigmes gap horizontal et step vertical) et volontaires (paradigmes des anti-saccades (AS), de décision spatiale et de prédiction) étaient mesurés. Les trois groupes ont reçu une batterie d'évaluation neuropsychologique complète. Nous avons étudié les corrélations entre le taux d'erreur aux AS et les scores des échelles neuropsychologiques.

Résultats. Les patients MAP ont réalisé plus d'erreurs de direction aux AS comparativement au groupe contrôle (46,9%, écart type 25,9% contre 24,3%, écart type 19,8%, $p = 0,0007$). La latence d'initiation des AS était plus importante chez les patients MAP que chez les patients MA ($p = 0,0335$). Les paramètres d'exécution des saccades (précision, vitesse, latence) étaient peu ou non altérés. Le pourcentage d'erreurs aux AS était corrélé avec les performances à la plupart des tests du bilan neuropsychologique, en particulier au Mini-Mental State Examination. De manière générale, les corrélations étaient faibles ou modérées.

Conclusion. Il existe donc un « pattern » d'exécution des saccades, détectable en analyse automatisée, à un stade précoce de la MA. Simple et rapide, l'exploration des saccades pourrait constituer un nouveau biomarqueur pour le diagnostic de MAP.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, maladie d'Alzheimer prodromale, mouvement oculaire, saccade, anti-saccade.

Abstract :

**Analysis of saccadic eye movements
in the prodromal phase of Alzheimer's disease**

Objective. The aim of our study was to examine saccadic eye movements through several paradigms in patients with prodromal Alzheimer's disease (PAD) compared with patients suffering from mild to moderate Alzheimer's disease (AD) and aged-matched controls.

Methods. We recorded eye movements by automated infrared eye-tracking in 79 patients (PAD: 29, AD: 23, controls: 27). The reflex saccades (horizontal gap and vertical step paradigms) and voluntary (antisaccades (AS), spatial decision and prediction paradigms) were studied. All subjects also received a neuropsychological test battery. We studied the correlations between the AS error rate and the neuropsychological scale scores.

Results. PAD patients showed more AS directional errors compared to the control group (46.9%, standard deviation 25.9% versus 24.3%, standard deviation 19.8%, $p = 0.0007$). AS initiation latency was higher in PAD patients than in AD patients ($p = 0.0335$). Execution parameters of the saccades (precision, velocity, latency) were globally not altered. AS errors percentage was correlated with most of neuropsychological tests, including the Mini-Mental State Examination. In general, correlations were weak to moderate.

Conclusion. It seems that there exists a "pattern" of saccadic execution detectable by automated analysis at an early stage of AD. Quick and easy, saccades exploration may constitute a new diagnosis biomarker of prodromal AD.

Keywords : Alzheimer's disease, prodromal Alzheimer's disease, eye movement, saccade, antisaccade

Thèse de médecine spécialisée, neurologie.

Service de neurologie, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux