

UNIVERSITE DES ANTILLES

FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET NATURELLES

ECOLE DOCTORALE 589

MILIEU INSULAIRE TROPICAL A RISQUE : PROTECTION, VALORISATION,  
SANTÉ ET DEVELOPPEMENT

**CARACTERISATION DE L'OCULOMOTRICITE DES SYNDROMES  
PARKINSONIENS AUX ANTILLES FRANÇAISES**

**THESE**

Soutenance publique le 28 septembre 2018

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES

SPECIALITE RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION, SANTE PUBLIQUE

Par

LACKMY Angéla

Sous la direction du Pr. Annie LANNUZEL

Co-directeur le Pr. Mathieu NACHER

Madame Emmanuelle APARTIS-BOURDIEU, Professeure des universités, Praticien hospitalier Neurologue, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Département de Neurophysiologie, France ; **Rapporteur.**

Monsieur Bertrand DE TOFFOL, Professeur des universités, Praticien hospitalier Neurologue, Centre Hospitalier universitaire de Bretonneau, Inserm U 930, Service de Neurologie et Neurophysiologie Clinique, France ; **Rapporteur.**

Monsieur Bertrand GAYMARD, Praticien hospitalier Neurologue, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Service de Neurophysiologie Clinique, France ; **Examineur.**

Monsieur Marc ROMANA, Chargé de recherche, HDR, UMR Inserm 1134, Unité de Recherche sur la drépanocytose, France ; **Examineur.**

Madame Annie LANNUZEL, Professeure des universités, Praticien hospitalier Neurologue, INSERM UMR 1127 - Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, France ; **Directrice de Thèse.**

## RESUME

L'Eye Tracking est une méthode de mesure précise et non invasive des mouvements oculaires permettant d'accéder aux paramètres neurophysiologiques du système oculomoteur. L'analyse des mouvements oculaires est un outil qui contribue au diagnostic des syndromes parkinsoniens. Il est déterminant dans le diagnostic précoce de la Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP) dont un des signes cardinaux est l'atteinte des mouvements oculaires verticaux. En Guadeloupe, les syndromes parkinsoniens atypiques, sont présents en proportion anormalement élevée. Ils représentent environ 70% des syndromes parkinsoniens.

Ce manuscrit qui porte sur la caractérisation de l'oculomotricité des syndromes parkinsoniens aux Antilles Françaises est composé de 3 parties. Le premier travail décrit la distribution et les caractéristiques cliniques des différents syndromes parkinsoniens dans les Antilles Françaises. Trois cent cinq individus ont été recrutés dans les services de Neurologie des Centres Hospitaliers Universitaires de la Guadeloupe et de la Martinique. Une majorité des patients parkinsoniens sont atteints d'une forme atypique (66%). Les manifestations cliniques motrices, végétatives et cognitives des formes atypiques et de la maladie de Parkinson sont identiques dans les deux départements. Un faible niveau d'éducation (scolarisation d'une durée de moins de 8 ans) multiplie par 4 le risque de développer une forme atypique de Parkinson ( $p < 0.001$ ).

Dans un deuxième travail nous avons cherché à établir des normes oculomotrices au sein d'une population des Antilles Françaises. Cette étude a permis d'entreprendre la troisième partie de notre travail dont l'objectif était de caractériser sur le plan oculomoteur les différentes formes de Parkinson rencontrées aux Antilles. Nous avons enregistré les paramètres oculomoteurs de 59 sujets sains. Nous les avons comparés à ceux d'un groupe de sujets d'origine tchèque. Les sujets étaient appareillés sur l'âge. Nous avons observé des différences dans les paramètres des saccades oculomotrices avec dans la population antillaise, des latences verticales plus allongées ( $p = 0.014$  vers le haut,  $p < 0.001$  vers le bas), des vitesses ralenties ( $p < 0.001$ ) et des gains diminués ( $p = 0.027$  vers le haut et  $< 0.001$  vers le bas). Le pourcentage d'erreurs des antisaccades était également plus élevé ( $p < 0.032$  vers la droite et  $p < 0.009$  vers la gauche) dans le groupe recruté aux Antilles. Chez les Antillais les antisaccades survenaient avec des latences plus longues et les ondes carrées étaient plus fréquentes. Nous avons trouvé une corrélation entre une forte consommation de corossol ( $> 10$  fruits/année soit l'équivalent d'un fruit par jour pendant 10 ans) et un raccourcissement de la latence des saccades ( $p < 0.001$ ) et des antisaccades ( $p = 0.015$  vers la droite et  $p = 0.022$  vers la gauche). Les forts consommateurs de corossol avaient également des vitesses maximales des saccades verticales plus faibles que celles des vitesses horizontales. Ces modifications des paramètres oculomoteurs sont considérées comme des caractéristiques pré-symptomatiques de la PSP. La consommation de corossol expose à une neurotoxine, l'annonacine, suspectée d'être impliquée dans la physiopathologie des syndromes parkinsoniens atypiques en Guadeloupe.

Nous avons ensuite caractérisé sur le plan oculomoteur les différentes formes de Parkinson. L'anomalie la plus fréquemment observée chez les idiopathiques (60%) était un pourcentage élevé d'erreurs aux antisaccades ( $> 50\%$ ). D'autres anomalies des saccades étaient observées chez 1/3 des patients environ. Il s'agissait essentiellement d'un allongement des latences verticales (10,6%) et d'une diminution des gains horizontaux (12,1%) et verticaux (12,9%). Seul 1,5 % des patients avait des vitesses horizontales ralenties. Plus de 80% des patients atypiques faisaient plus de 50% d'erreurs aux antisaccades. Un allongement des latences verticales (22,2%) et une diminution du gain des saccades (27,6 % en horizontal et 26,8 % en vertical) étaient les anomalies les plus fréquemment observées. Les vitesses étaient ralenties chez 11% des patients en horizontal et 15 % en vertical.

En conclusion : les normes oculomotrices des sujets sains antillais diffèrent de celles des témoins d'origine tchèque. Ces différences suggèrent la possibilité d'une variabilité des standards oculomoteurs entre deux populations de sujets sains. Nos résultats témoignent de la nécessité de constituer des groupes témoins spécifiques à la population étudiée lors des études cliniques et les travaux de recherche sur les mouvements oculaires. Ils soulèvent également la question de l'influence de facteurs génétiques et/ou environnementaux sur les paramètres oculomoteurs. Les patients porteurs d'une maladie de Parkinson originaires et résidants aux Antilles présentent des anomalies oculomotrices plus fréquentes qu'attendues avec notamment un taux élevé d'erreurs aux antisaccades. Cette caractéristique ne semble pas corrélée aux performances cognitives. Chez les parkinsoniens atypiques l'altération parfois sévère de l'ensemble des paramètres oculomoteurs est en accord avec les données cliniques et d'imagerie cérébrale et témoignent de lésions diffuses corticales fronto-pariétales et sous corticales.

## REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Annie LANNUZEL de m'avoir proposé en tant que thésarde pour ce projet. Merci de m'avoir permis d'exploiter les résultats de votre étude. Vous m'avez fait partager votre expérience sur les syndromes parkinsoniens.

Je remercie le Professeur Mathieu NACHER pour m'avoir accueilli avec bienveillance dans son laboratoire et au Centre d'Investigation Clinique des Antilles-Guyane où il exerce en tant que coordonnateur.

Je remercie chaleureusement le Docteur Bertrand GAYMARD avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et qui m'a fait bénéficier avec enthousiasme de ses connaissances dans le domaine des mouvements oculaires.

Je remercie mon collègue, Monsieur Benoit TRESSIÈRES, qui a contribué à la réalisation de ce travail et pour m'avoir fait généreusement bénéficier de ses compétences.

Je remercie vivement le Docteur LALANNE-MISTRIH, pour m'avoir accueilli dans son unité depuis ces dernières années. Cette thèse nous a permis de beaucoup discuter.

Mes remerciements vont à mes collègues Elvire, Ingrid, Christelle pour leur attention.

Je remercie Madame Eugénie FIGARO et Madame Marie-France ROMAIN pour leurs corrections.

Je remercie mes collègues les secrétaires admirables d'efficacité Carole, Suzy, Sabrina, Line pour leur bonne humeur.

Toute ma reconnaissance va à Madame Stanie GAËTE pour son aide précieuse et son amitié.

Je remercie Madame Sandrine BELSON, pour son esprit chaleureux et pour ton aide dans l'élaboration de ce manuscrit.

Je remercie Madame Valérie BASSIEN pour ses conseils pertinents.

Je remercie les patients et les témoins qui ont accepté de participer à cette étude clinique et d'avoir donné de leur temps.

Une pensée sincère au personnel du service de Neurologie du CHU de Pointe-à-Pitre /Abyes

A Mon Père, Maman, Pascale, Fred, Yanick, Tino et Emma.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	7
ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	11
<b>CHAPITRE I : BASES THEORIQUES DE L'OCULOMOTRICITE</b>	14
<b>A. LES DIFFERENTS MOUVEMENTS OCULAIRES</b>	15
<b>1. LA CAPTURE DE L'IMAGE</b>	15
1.1 LES SACCADÉS VISUELLEMENT GUIDÉS (SVG)	15
1.2 LES SACCADÉS NON VISUELLEMENT GUIDÉS (SNVG)	16
<b>2. LA STABILISATION DE L'IMAGE</b>	16
<b>B. BASES ANATOMIQUES DES MOUVEMENTS OCULAIRES</b>	19
<b>1. BASES ANATOMIQUES DES SACCADÉS</b>	19
1.1 RÔLE DE LA RETINE ET DE LA FOVEA	19
1.2 LA VOIE VISUELLE PRIMAIRE	19
1.3 LE CORTEX VISUEL	20
1.4 LE CORTEX FRONTAL ET PARIÉTAL	20
1.4.1 L'aire oculomotrice frontale et ses aires adjacentes	21
1.4.2 L'aire oculomotrice pariétale	23
1.5 LE COLLICULUS SUPÉRIEUR	23
1.6 LE GÉNÉRATEUR DE SACCADÉS : LE TRONC CÉRÉBRAL	24
1.7 LE CONTRÔLE DU MOUVEMENT : LE CERVELET ET L'INTÉGRATEUR NEURONAL	25
1.7.1 LE CERVELET	26
1.7.2 L'INTÉGRATEUR NEURONAL	27
1.8 LE RELAIS DES GANGLIONS DE LA BASE	27
1.9 LA VOIE FINALE COMMUNE	28
<b>2. BASES ANATOMIQUES DES ANTISACCADÉS</b>	29
<b>3. BASES ANATOMIQUES DE LA POURSUITE</b>	30
<b>C. EXPLORATION DE L'OCULOMOTRICITE</b>	32
<b>1. METHODE ET DISPOSITIF D'ENREGISTREMENT</b>	32
1.1 L'EXAMEN OCULOMOTEUR	32
1.2 LE PRINCIPE DE L'OCULOMETRIE	32
1.3 LE PRINCIPE D'ENREGISTREMENT DES SACCADÉS	33
1.4 LES PARAMÈTRES MESURES	36
1.4.1 LES PARAMÈTRES DES SACCADÉS	36
1.4.2 LES PARAMÈTRES DES ANTISACCADÉS	38
1.4.3 LES NYSTAGMUS	38
1.4.4 LES ONDES CARREES	39
<b>D. L'OCULOMOTRICITE EN PATHOLOGIE : EXEMPLE DE LA MALADIE DE PARKINSON ET DES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES</b>	40
<b>1. LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE</b>	40
1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE	40
1.2 LA MP : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES	40
1.3 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA MP	40
<b>2. LES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES</b>	41

2.1 LA PARALYSIE SUPRANUCLEAIRE PROGRESSIVE (PSP)	42
2.1.1 LA PSP : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES	42
2.1.2 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA PSP	42
2.2 LE SYNDROME ATYPIQUE DE LA DEGENERESCENCE CORTICO-BASALE (DCB)	43
2.2.1 LA DCB : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES	44
2.2.2 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA DCB	44
2.3 LE SYNDROME ATYPIQUE DE LA DEMENCE A CORPS DE LEWY (MCL)	44
2.3.1 LA MCL : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES	44
2.3.2 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA DCB	44
2.4 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA MCL	44
2.4.1 L'AMS : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES	44
2.4.2 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS L'AMS	45
2.5 LES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES GUADELOUPEENS	45
2.5.1 INTRODUCTION	45
2.5.2 LE SYNDROME ATYPIQUE DE LA PARALYSIE SUPRANUCLEAIRE PROGRESSIVE GUADELOUPEENNE (GD-PSP)	46
2.5.3 LE SYNDROME ATYPIQUE DU COMPLEXE PARKINSON DEMENCE GUADELOUPEEN (GD-CDP)	46
<b>E OBJECTIFS ET METHODES DE RECRUTEMENT</b>	50
<b>1. METHODES DE RECRUTEMENT</b>	50
1.1 CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	50
1.2 EN PRATIQUE	51
<b>CHAPITRE 2 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES DES SYNDROMES PARKINSONIENS EN GUADELOUPE ET EN MARTINIQUE</b>	53
<b>CHAPITRE 3 : NORMES OCULOMOTRICES EN POPULATION ANTILLAISE CONSTITUTION D'UNE POPULATION TEMOIN</b>	63
<b>CHAPITRE 4 : CARACTERISTIQUES OCULOMOTRICES DES SYNDROMES PARKINSONIENS AUX ANTILLES FRANÇAISES</b>	86
<b>DISCUSSION ET PERSPECTIVES</b>	100
<b>REFERENCES</b>	105
<b>ANNEXES</b>	110

## Liste des figures

Figure 1 : Le Réflexe Oculo-vestibulaire	17
Figure 2 : Le Cortex visuel et oculomoteur	20
Figure 3 : Le Cortex oculomoteur	21
Figure 4 : Le Colliculus	24
Figure 5 : Le Générateur de saccades	25
Figure 6 : Le Cervelet	27
Figure 7 : La désinhibition du Colliculus supérieur	28
Figure 8 : La Voie finale commune	29
Figure 9 : Le circuit neurophysiologique des saccades et des antisaccades	30
Figure 10 : Le circuit neurophysiologique de la poursuite et du ROV	31
Figure 11 : Dispositif de l'Eye Tracking	33
Figure 12 : Schématisation des tests expérimentaux pour générer les saccades	34
Figure 13 : Les Paradigmes expérimentaux à l'enregistrement oculomoteur	35
Figure 14 : Tracée d'enregistrement oculomoteur d'un sujet sain	36
Figure 15 : Propriété dynamique des saccades	37
Figure 16 : Instabilité en fixation d'un patient parkinsonien	38
Figure 17 : Hypométrie des saccades visuellement guidées	41
Figure 18 : Altération oculomotrice chez un patient PSP	43
Figure 19 : Imagerie Dat Scan chez un patient MCL	45
Figure 20 : Ondes carrées à l'enregistrement.	92
Figure 21 : Comparaison des paramètres oculomoteurs chez les groupes de patients de patients idiopathiques et atypiques non PSP et PSP	94
Figure 22 : Tracée d'enregistrement des saccades d'un patient PSP	97

## Liste des tableaux

Tableau I-1 : Localisation et fonction des neurones du générateur de saccades	26
Tableau I-2 : Critères diagnostiques de la Paralyse Supranucléaire Progressive	43
Tableau I-3 : Critères diagnostiques de la Maladie de l'Atrophie Multisystématisée	46
Tableau I-4 : Paramètres oculomoteurs dans les syndromes parkinsoniens	49
Tableau II-1 : Influence des facteurs environnementaux dans les groupes MPI et PA	62
Tableau III-1 : Caractéristiques sociodémographiques de la population témoin	64
Tableau III-2 : Normes Oculomotrices	65
Tableau IV-1 : Caractéristiques sociodémographiques de la population enregistrée	89
Tableau IV-2 : Caractéristiques cliniques des parkinsoniens idiopathiques et atypiques	90
Tableau IV-3 : Caractéristiques oculomotrices chez des sujets contrôles et les patients parkinsoniens idiopathiques et atypiques	91
Tableau IV-4 : Caractéristiques oculomotrices chez des sujets contrôles et les patients parkinsoniens idiopathiques et atypiques de type non PSP et PSP	94
Tableau IV-5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients MPI avec et sans démence	95
Tableau IV-6 : Comparaison des caractéristiques oculomotrices des groupes de patients MPI avec et sans démence	95
Tableau IV-7 : Anomalies oculomotrices chez les patients idiopathiques et atypiques	96

## **Abréviations**

AMS : Atrophie Multisystématisée

AMS P : Atrophie Multisystématisée avec Syndrome Parkinsonien

AMS C : Atrophie Multisystématisée avec Syndrome Cérébelleux

AS : Antisaccades

BREF : Batterie d'Efficiences Frontales

CAP : Caribbean Atypical Parkinsonism

CS : Colliculus Supérieur

MCL : Maladie à Corps de Lewy

DFA : Département Français d'Amérique

DCB : Dégénérescence CorticoBasale

DLPFC : Dorsolateral Prefrontal Cortex, cortex préfrontal dorso-latéral

FEF : Frontal Eye Field, aire oculomotrice frontale

FRM : Formation Réticulée Mésencéphalique

FRPP : Formation Réticulée Pontique Paramédiane

GD-CPD : Complexe Parkinson Démence Guadeloupéen

GD-PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive Guadeloupéenne

GPI : Globus Pallidus Interne

LLBN : Long Lead Burst Neurones, Neurone à long délai

MMS : Mini Mental State

MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique

MOC : Mouvement Oculaire

NPH : Nucleus Prepositus Hypoglossi

NRTP : Noyau Reticularis Tegmenti Pontis

NV : Noyau Vestibulaire

OPN : Neurone Omnipause

PA : Parkinson Atypique

PPC : Posterior Parietal Cortex, cortex pariétal postérieur

PEF : Parietal Eye Field, aire oculomotrice pariétale

PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive

RIP : Noyau Raphé Interpositus

RIMLF : Rostral Interstitial nucleus of Medial Longitudinal Fasciculus, noyau interstitiel du faisceau longitudinal médian

ROC : Réflexe Oculo-Céphalique

ROV : Réflexe Oculo-Vestibulaire

SEF : Supplementary Eye Field, aire oculomotrice supplémentaire

SNA : Système Nerveux Autonome

SNVG : Saccade Non Visuellement Guidée

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SVG : Saccade Visuellement Guidée

## **Centres d'accueil de la recherche**

Cette thèse a été préparée dans le cadre d'une étude de recherche clinique, l'étude CAP (Caribbean Atypical Parkinsonism), financée par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2011-A01259-32, menée en parallèle dans les services de Neurologie du CHU de la Guadeloupe et dans le pôle Neurosciences du CHU de la Martinique sous la coordination du Pr. Annie Lannuzel. Le contrôle qualité a été confié à la Direction de la Recherche Clinique (DRCI) du CHU de la Guadeloupe, et le centre de méthodologie et de gestion est le Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane (CIC 1424 Inserm) dans lequel j'exerce mon activité d'Attachée de recherche clinique.

Deux services de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris m'ont accueilli dans le cadre de ces travaux :

- Le Service de Neurophysiologie Clinique de l'Hôpital Pitié Salpêtrière et,
- L'Institut de la Moelle et du Cerveau l'Hôpital Pitié Salpêtrière : équipe « Thérapeutiques de la Neurodégénérescence ».

# INTRODUCTION

Les techniques d'enregistrements des mouvements oculaires sont utiles à l'obtention du diagnostic différentiel précoce de certaines maladies affectant le système nerveux oculomoteur (Lévy Shoen, 1967).

Au cours des deux derniers siècles, les chercheurs ont fait preuve d'inventivité afin de créer des techniques d'observation des mouvements des yeux.

Une des premières méthodes utilisées est celle de l'observation directe des yeux du sujet. L'examineur pouvant être une source de distraction pour le sujet examiné, la solution a été trouvée par Javal au XIX<sup>ème</sup> siècle qui observait les mouvements oculaires lors de la lecture. Il positionnait un miroir sur le front du sujet et se plaçait derrière lui pour observer ses yeux. Miles en 1928, découvrit un moyen d'augmenter le champ de vision analysé. Il étudiait les yeux du sujet à travers une feuille de papier percée d'un trou et sur laquelle était inscrit un texte à lire ou une image à analyser. Les yeux du sujet étaient observés à travers un judas optique.

Ces techniques pouvaient être considérées comme des méthodes de mesures et d'enregistrements une fois que l'examineur avait consigné ses observations.

Puis ce fut le tour de la photographie de l'œil, chaque cliché était analysé pour décrire les mouvements oculaires sur une courte période de temps. La performance de la technique reposait sur la fréquence de capture de l'image de l'œil en mouvement, plus la fréquence augmentait, plus la description était fidèle.

Au XX<sup>ème</sup> siècle, la méthode de la réflexion cornéenne fut utilisée pour mesurer les mouvements oculaires. Une source lumineuse se reflétait sur la cornée humide du sujet et le mouvement du reflet était enregistré à l'aide d'une caméra cinématographique. L'analyse du déplacement d'œil correspondait à celui du point lumineux.

Enfin des techniques récentes émergèrent, plus performantes, exploitant les variations des champs électriques et magnétiques à proximité des yeux. Ce fut le cas respectivement de l'électro-oculographie (EOG) et de la magnéto-oculographie. A la différence de l'électro-oculographie, la magnéto-oculographie utilise un dispositif invasif : une lentille de contact ajustée à l'œil et incorporée de bobines induisant un champ magnétique.

Aujourd'hui, l'oculométrie ou Eye tracking utilise une technique de mesure basée sur le reflet cornéen de la lumière infrarouge. C'est un système de mesure non invasif et précis permettant d'accéder aux paramètres neurophysiologiques du système oculomoteur.

La médecine utilise l'enregistrement des mouvements oculaires dans le diagnostic précoce de certaines maladies comme les syndromes cérébelleux ou la schizophrénie.

L'examen de l'oculomotricité fait partie des éléments cliniques à prendre en compte lors du diagnostic d'un syndrome parkinsonien. La conférence de consensus du 3 mars 2000 de la Haute Autorité de Santé et de la Fédération Française de Neurologie reconnaît l'électro-oculographie comme un examen complémentaire permettant de différencier la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens atypiques. Un des critères de probabilité diagnostique de la Paralyse Supranucléaire Progressive est l'atteinte des mouvements oculaires verticaux (Litvan et al., 1996).

En Guadeloupe, les syndromes parkinsoniens atypiques représentent la majorité des patients parkinsoniens (80 %) alors que la maladie de Parkinson idiopathique représente 20 % des syndromes parkinsoniens (Caparros-Lefebvre et al., 2002; Caparros-Lefebvre and Elbaz, 1999; Lannuzel et al., 2007) . En Europe et en Amérique du Nord la répartition est inversée avec 20 % de formes atypiques pour 80 % de formes idiopathiques (de Rijk et al., 1997). Parmi les syndromes parkinsoniens atypiques, deux principales formes cliniques ont été identifiées en Guadeloupe (Lannuzel et al., 2007) : la Paralyse Supranucléaire Guadeloupéenne (Gd-PSP) qui associe un syndrome parkinsonien, une altération cognitive et une paralysie oculomotrice de type supranucléaire, et le Complexe Parkinson Démence Guadeloupéen (Gd-PDC) qui associe un syndrome parkinsonien à une démence sans troubles oculomoteurs. Dans les deux cas les signes parkinsoniens sont peu améliorés par le traitement de la Lévodopa (Lannuzel et al., 2007).

Ce travail a pour objectif de caractériser les syndromes parkinsoniens aux Antilles, en prenant en compte comme critère de jugement principal l'enregistrement des mouvements oculaires. Le premier chapitre de ce manuscrit est consacré aux rappels concernant la physiologie et physiopathologie des mouvements oculaires. Dans la seconde partie nous présentons les caractéristiques cliniques de 305 patients parkinsoniens recrutés de manière prospective en Guadeloupe et à la Martinique. Ce travail a fait l'objet d'une publication le 20/01/2018 dans le "*Journal of Neurological Sciences*" : "*Further evidence for a distinctive atypical degenerative parkinsonism in the Caribbean : a new cluster in the French West Indian island of Martinique. Annie Lannuzel, Régine Edragas, Angéla Lackmy, Benoit Tressières, Véronique Pélonde, Mireille Edimo Nana Kaptué, Sylvie Mécharles, Alexis Demas, Billy François, Eavan McGovern, Marie Vidailhet, Bertrand Gaymard, Emmanuel Roze*" J Neurol Sci. 2018, 388 :214-219. Nous avons élaboré les normes d'oculomotricité dans la population Antillaise. Les données sont présentées dans le 3<sup>ème</sup> chapitre de ce manuscrit sous forme d'un article en cours de révision : "*Specific pattern of oculomotor recordings in Caribbean subjects: variant of the normality or presymptomatic Parkinsonism due to exposure to environmental neurotoxin? Angela Lackmy, Annie Lannuzel, Benoit Tressières, Régine*

*Edragas, Véronique Pélonde-Erimée, Cecilia Bonnet, Sophie Rivaud, Bertrand Gaymard ”.*  
Enfin, les caractéristiques oculomotrices de 195 patients parkinsoniens sont présentées dans le quatrième chapitre.

# CHAPITRE 1

## BASES THÉORIQUES DE L'OCULOMOTRICITÉ

L'oculomotricité est la condition requise pour la vision. Cette fonction permet de positionner l'image de l'objet regardé sur une zone centrale de la rétine appelée « la fovéa », où l'acuité visuelle est maximale. L'oculomotricité met en jeu plusieurs types de mouvements qui se succèdent de manière rapide et dont l'objectif est d'obtenir une vision claire et précise.

## A. LES DIFFÉRENTS MOUVEMENTS OCULAIRES

L'objectif d'un système visuel qu'il soit mécanique ou humain est de cibler une image, de la suivre et de la capturer avec la plus grande résolution possible.

Cet objectif est atteint grâce à deux types de mouvements oculaires :

- les mouvements de capture de l'image, qui permettent d'observer un mouvement avec précision et rapidité. C'est la saccade oculaire.
- les mouvements de stabilisation de l'image qui rendent possible la poursuite des cibles fixes (fixation) et en mouvement (poursuite).

### 1. LA CAPTURE DE L'IMAGE

La capture de l'image nécessite un déplacement rapide des yeux appelé « saccade ». Ce terme qui décrivait à l'origine la secousse de la tête d'un cheval quand on tire sur ses rennes vigoureusement a été ensuite employé pour désigner le mouvement des yeux lors de la lecture puis pour caractériser le déplacement rapide des yeux (Leigh and Zee, 2006).

Les diverses saccades oculaires sont classées en deux catégories :

- les Saccades Visuellement Guidées (SVG),
- les Saccades Non Visuellement Guidées (SNVG).

#### 1.1 LES SACCADES VISUELLEMENT GUIDÉES (SVG)

Les SVG sont réflexes, volontaires ou prédictives. Les **saccades réflexes** sont réalisées spontanément en réponse à un stimulus visuel. Elles peuvent aussi être associées à un stimulus auditif. C'est le cas lorsque nous sommes installés dans notre véhicule et que nous bougeons les yeux pour regarder dans le rétroviseur une ambulance activant sa sirène pour que nous lui cédions la priorité. Les saccades **volontaires** dépendent de l'initiative du sujet. Ce sont celles réalisées lors de la lecture. Les **saccades prédictives** sont faites vers une cible déjà présente, alternante et régulière, comme le mouvement de l'aiguille d'une pendule dont la trajectoire est prévue.

## 1.2 LES SACCADES NON VISUELLEMENT GUIDÉES (SNVG)

Les Saccades non visuellement guidées (SNVG) sont les saccades dont l'intérêt n'est pas suscité par une cible visuelle. Elles résultent d'une exploration libre et volontaire. Elles comprennent les simples **saccades spontanées**, les **saccades mémorisées**, **anticipées** et les **antisaccades**. La **saccade spontanée** est réalisée sans aucun ordre imposé, par exemple dans une période de réflexion lors des mouvements aléatoires des yeux. Les **saccades mémorisées** plus complexes sont exécutées lorsqu'une cible dont la position exacte est enregistrée puis regardée une deuxième fois. Les **saccades anticipées** sont déclenchées avant l'apparition du signal dans le cadre d'une expérience visuelle, c'est le cas dans une salle d'attente lorsque la borne d'affichage des numéros est regardée avant l'apparition de la numérotation. Les **antisaccades** sont les saccades en direction opposée à une cible visuelle. Elles sont réalisées dans le cadre par exemple d'un comportement d'évitement.

## 2. LA STABILISATION DE L'IMAGE

Lors d'une épreuve d'observation prolongée, la tête du sujet et l'objet d'intérêt peuvent être fixes (nous sommes en fixation) ou en mouvement (c'est la poursuite). La **fixation** est un processus actif qui, malgré l'absence apparente de mouvement, nécessite la mise en action de structures de contrôle comme le cervelet. Le mouvement de la cible déclenche la « **poursuite** ». Le mouvement de poursuite n'existe qu'en présence d'un stimulus, le plus souvent visuel. Nous pouvons également réaliser une poursuite dans le noir complet si un stimulus auditif est présent pour la déclencher et l'entretenir. En cas de mobilisation active de la tête, la fonction vestibulaire est impliquée. Elle compense le déplacement de la tête par le mouvement des yeux et stabilise le système oculomoteur.

Deux réflexes sont impliqués pour compenser les mouvements de la tête ou d'une cible lors des processus de fixation et de poursuite : le **réflexe Oculo-Vestibulaire (ROV)** (figure 1 A) et le **réflexe optocinétique**.

La fixation d'une cible en mouvement met en jeu le ROV. Ce réflexe intervient lorsque nous effectuons une rotation ou une translation de notre tête. Le ROV est un système de compensation qui débute par l'activation des capteurs des trois canaux semi-circulaires de l'oreille interne.

Si le sujet déplace la tête dans une direction de l'espace en fixant un objet, le système oculomoteur déclenchera un mouvement des yeux dans le sens opposé pour maintenir le regard, de telle sorte que le sujet ne semble pas avoir bougé les yeux, d'où le terme de Doll's eyes pour qualifier ce mouvement des yeux. Si le sujet fait une rotation de la tête de 20° vers

la droite, les yeux répondront globalement en se déplaçant de 20° vers la gauche. Si la rotation de la tête est trop rapide, le ROV perdra sa capacité à compenser idéalement le mouvement de la tête. Un nystagmus vestibulaire est une succession de mouvements lents et rapides qui reflètent la mise en place d'une stratégie pour rattraper la cible regardée. Le délai de mise en œuvre du ROV est estimé à moins de 15 ms (Leigh and Zee, 2006). La lésion d'un des 3 canaux semi-circulaires provoquera un nystagmus vestibulaire dans la direction du canal lésé. Le **réflexe optocinétique** permet de suivre un décor entier en mouvement ou l'image d'un panorama. C'est le cas d'une personne assise dans un train qui regarde le paysage extérieur. Le réflexe optocinétique est déclenché par le glissement de l'image sur la surface de la rétine. Il se déclinera sous la forme d'un nystagmus comprenant une alternance de phases lentes stabilisatrices suivant le paysage et de mouvements rapides qui replacent les yeux en amont du paysage. Dans ce cas, le nystagmus est physiologiquement normal (Gaymard, 2013).

### **Exemple pratique**

La lecture d'un document dans un train fait intervenir une grande diversité de mouvements oculaires. En allant observer un passager traversant le wagon, une première saccade sera effectuée, suivie de plusieurs petites saccades pour découvrir son visage et y relever les émotions. En revenant à la lecture et en mobilisant les muscles du cou, un réflexe oculo-vestibulaire permettra de poursuivre la lecture. Les yeux en quittant la lecture pour observer le paysage opèrent un nystagmus optocinétique. En dormant dans ce même train, des saccades oculaires surviennent durant le sommeil paradoxal ou « rapid eye movement ».

### **Figure 1. Le Réflexe Oculo-Vestibulaire**

#### **Figure 1A. Le ROV en fonction des canaux semi-circulaires**



<http://www.neuroreille.com>

### Figure 1B. Le Réflexe Oculo-Céphalique (ROC)



La tête est en position relevée, les yeux se maintiennent sur la cible et regardent vers le bas



La tête est en position intermédiaire, les yeux se maintiennent sur la cible et regardent en face



La tête est en position basse, les yeux se maintiennent sur la cible et regardent vers le haut

Extrait d'une vidéo de patiente

Le réflexe oculo-céphalique est un ROV réalisé à l'examen clinique dans les cas de paralysie supranucléaire (cf.§D.2.1).

## **B. LES BASES ANATOMIQUES DES MOUVEMENTS OCULAIRES**

Les connaissances concernant les bases anatomiques de l'oculomotricité, ont été collectées grâce aux expérimentations animales (singe ou chat) (Robinson, 1972), aux diverses techniques d'imagerie fonctionnelle (Gaymard et al., 1993) et à l'étude des modifications comportementales liées aux lésions cérébrales (Mosimann et al., 2005).

### **1. LES BASES ANATOMIQUES DES SACCADÉS**

#### **1.1 RÔLE DE LA RÉTINE ET DE LA FOVÉA**

La rétine est le siège des photorécepteurs. La partie centrale ou « rétine centrale » occupe un champ circulaire de 6 mm au-delà duquel se situe la « rétine périphérique ». Les propriétés des rétines centrale et périphérique sont différentes. La rétine centrale dont les photorécepteurs sont essentiellement des cônes, assure une vision fine en pleine lumière. La rétine périphérique, au niveau de laquelle les bâtonnets sont plus répandus, a une sensibilité plus grande en faible lumière et de qualité moindre (Camps et al., 2013 ; Richard et al. 1994). Dans l'épaisseur de la rétine, une dépression centrale constitue la fovéa, une zone où l'acuité visuelle est la meilleure. Lors d'une SVG si la cible visuelle apparaît en face puis se déplace en périphérie, la rétine périphérique captera l'image de la cible éloignée. Mais pour obtenir une vision fine de la cible périphérique il faudra que l'œil fasse une saccade oculaire depuis sa position initiale, afin de placer l'image directement sur la fovéa. La saccade devra être rapide afin d'éviter tout flou visuel dû au glissement de l'image.

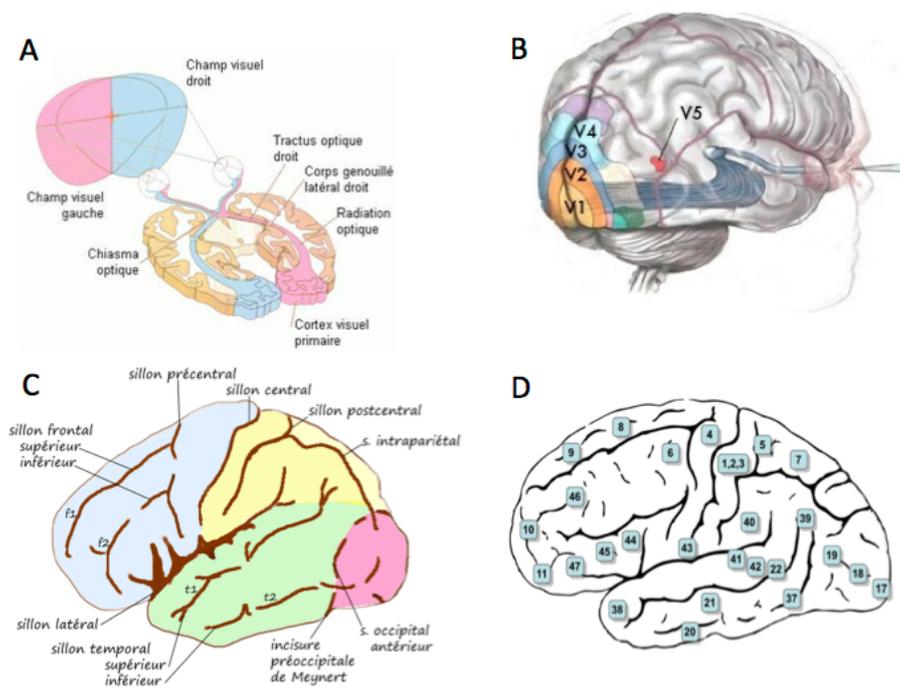
#### **1.2 LA VOIE VISUELLE PRIMAIRE**

Les nerfs optiques se chargent de transférer les informations visuelles de la rétine vers le cortex visuel (Camps et al., 2013 ; Richard et al., 1994). Les fibres nerveuses provenant des hémichamps visuels temporaux se projettent sur les hémicéphales controlatéraux. Les fibres nerveuses des hémichamps visuels nasaux se projettent sur les hémicéphales ipsilatéraux. Les fibres se croisent au niveau du chiasma optique (figure 2A) puis atteignent un premier relai au niveau du corps genouillé latéral du thalamus, d'où partent les projections qui cheminent vers le centre de traitement de l'information visuelle, l'aire V1 de Brodmann (ou Cortex Visuel Primaire) (figure 2 B).

### 1.3 LE CORTEX VISUEL

Le cortex visuel (aires V1 à V5, figure 2 B) occupe les faces externes et internes du lobe occipital et empiète sur le lobe pariétal et temporal. L'aire V1 analyse et distribue l'information aux aires V2 à V5. Les aires V2 à V4 interviennent dans la reconnaissance des objets et de leurs attributs (forme, couleur, texture). L'aire V5 est spécialisée dans la perception du mouvement de l'objet. Ces aires se complètent pour une perception fine de l'image. L'altération du cortex visuel est à l'origine d'une héli-anopsie latérale homonyme (amputation du champs visuel).

**Figure 2. Le Cortex Visuel et Oculomoteur**

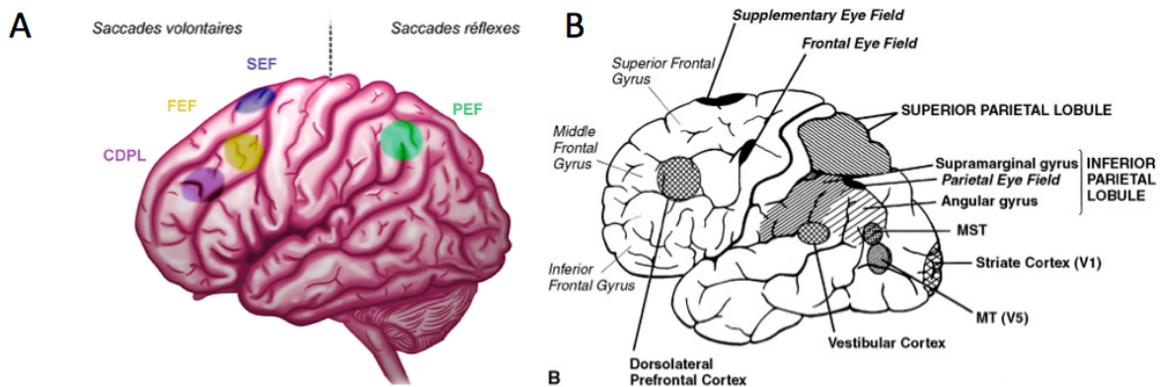


**A. Projection des fibres nerveuses sur le cortex visuel ; B. Aires visuelles ; C. Sillons sur la face latérale du cortex ; D. Aires de Brodmann**

### 1.4 LE CORTEX FRONTAL ET PARIÉTAL

Le cortex fronto-pariétal est le centre de commande pour le déclenchement des saccades (Gaymard, 2012). Le cortex oculomoteur frontal est principalement impliqué dans le contrôle des saccades volontaires. Le cortex oculomoteur pariétal contrôle les saccades réflexes (figure 3 A) (Gaymard, 2012, Pierrot-Deseilligny et al., 2004a).

**Figure 3. Le Cortex Oculomoteur**



**A. Aires oculomotrices et saccades volontaires et réflexes.** FEF: Frontal Eye Field, SEF: Supplementary Eye Field, PEF: Parietal Eye Field, CDPL (DLPFC): Dorsolateral Prefrontal Cortex; **B. Lobule intrapariétal.** MST : aire Temporo-Médiale Supérieure, MT: aire Temporo-Médiale ([www.eyebrain.com](http://www.eyebrain.com), Leigh and Zee, 2006)

#### 1.4.1 L'AIRES OCULOMOTRICE FRONTALE (FEF, FRONTAL EYE FIELD) ET SES AIRES ADJACENTES

L'aire oculomotrice frontale (FEF, frontal eye field) est l'aire oculomotrice frontale principale. Elle se situe dans le lobe frontal, à la jonction du sillon précentral ([figure 2C](#)) et du sillon frontal supérieur (aire 6 de Brodmann) ([figure 2D](#)) (Vernet et al., 2014). D'autres aires oculaires sont associées à la FEF : l'aire oculomotrice frontale supplémentaire (Supplementary Eye Field, SEF), l'aire oculomotrice pré-supplémentaire (Pré-SEF), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC, Dorsolateral Prefrontal Cortex) et l'aire oculomotrice cingulaire (CEF, Cingulate Eye Field) qui est une région limbique située au niveau du cortex cingulaire antérieur et du cortex frontal dorso-médial (Vernet et al., 2014). Le DLPFC se situe chez l'homme dans le gyrus frontal moyen soit dans les parties latérales des aires 9 et 46 de Brodmann (Vernet et al., 2014) . L'aire SEF est située dans la partie supérieure du sillon précentral en avant de l'aire motrice supplémentaire (SMA) (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). La Pré-SEF est localisée en avant de la SEF (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). L'aire oculomotrice du cortex cingulaire (CEF) se situe dans les aires de Brodmann 23 (postérieure) et 24 (antérieure) (Pierrot-Deseilligny et al., 2004a).

La FEF, intervient dans la préparation et le déclenchement de la saccade (Pierrot-Deseilligny et al., 2004a), en particulier dans la sélection des cibles, la prise de décision, la transformation du signal visuel en signal moteur et l'initiation de la saccade (Gaymard, 2012, Gaymard, 2013). La stimulation bilatérale de la FEF provoque une saccade purement verticale (Leigh

and Zee, 2006). Les saccades horizontales proviennent d'une stimulation unilatérale (Leigh and Zee, 2006).

Les lésions de la FEF provoquent essentiellement des anomalies des **saccades volontaires** (Gaymard, 2012). Ainsi les latences des saccades volontaires sont allongées en cas d'accident vasculaire cérébral au niveau de la zone de la FEF (Rivaud et al., 1994). Une lésion de la FEF altère la précision et allonge la latence des saccades volontaires (Rivaud et al., 1994). De même les saccades volontaires qui correspondent aux antisaccades correctes exécutées lors de la tâche des antisaccades, ont des temps de réaction (ou latences) allongées suite à une lésion de la FEF. L'allongement des latences des saccades volontaires s'explique principalement par l'altération du processus de prise de décision (Gaymard et al., 1998).

### **Rôle du DLPFC**

Le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex) ne réalise pas le déclenchement de la saccade et donc ne peut pas être considéré comme une véritable aire oculomotrice (Gaymard, 2012). Sa principale fonction est d'inhiber les saccades réflexes (Gaymard, 2012). Le DLPFC contrôle également les saccades dites prédictives (Pierrot-Deseilligny et al., 2004a) qui correspondent aux déplacements saccadiques intentionnels vers des endroits attendus. Le DLPFC joue un rôle important dans les processus décisionnels en préparant les futures saccades volontaires et en inhibant les saccades réflexes indésirables (Pierrot-Deseilligny et al., 2004a ; Gaymard, 2012). Une lésion du DLPFC entraîne une désinhibition des saccades réflexes, se traduisant par une augmentation du pourcentage d'erreurs lors du test des antisaccades (Pierrot-Deseilligny et al., 2004a; Pierrot-Deseilligny et al., 2003) et une diminution du pourcentage de saccades prédictives (Pierrot-Deseilligny et al., 2004a).

### **Rôle des aires SEF et pré-SEF**

Les aires SEF interviennent dans le déclenchement des programmes moteurs (SEF) et l'apprentissage des programmes moteurs (pré-SEF) (Pierrot-Deseilligny et al., 2002). La SEF est également responsable du contrôle de la chronologie d'apparition des saccades successives (Gaymard, 2012; Pierrot-Deseilligny et al., 2004a). En imagerie fonctionnelle, la SEF est activée dans tous les paradigmes de saccades, suggérant qu'elle pourrait intervenir dans la préparation de l'ensemble des programmes moteurs saccadiques (Pierrot-Deseilligny et al., 2002, Pierrot-Deseilligny et al., 2004a).

## **Rôle du cortex cingulaire**

Le cortex cingulaire antérieur surveille le système saccadique, afin de le préparer à la mise place d'un comportement moteur adapté (Ito et al., 2003). C'est le cas lors d'un nouvel apprentissage lié à une récompense (Ito et al., 2003). Le CEF a un rôle dans le contrôle du DLPFC (Pierrot-Deseilligny et al., 2004a). Le cortex cingulaire pourrait également préparer les aires oculomotrices FEF et PEF à agir lors du déclenchement des saccades volontaires (cortex cingulaire antérieure) ou réflexes (cortex cingulaire postérieur) (Pierrot-Deseilligny et al., 2004a). Par conséquent, une augmentation des latences (temps de réaction) et une diminution du gain (précision) des saccades volontaires seront observées lors d'une lésion du CEF (Gaymard et al., 1998b).

### *1.4.2 LES AIRES OCULOMOTRICES PARIÉTALES*

Les aires pariétales oculomotrices, l'aire oculomotrice pariétale (PEF) et le cortex pariétal postérieur (PPC) sont impliqués dans le contrôle des saccades réflexes (Gaymard, 2013). La PEF se situe dans une région du cortex intrapariétal latéral appelée (LIP, aire 39 et 40 de Brodmann) (figure 3 B). Le PPC est localisé au niveau des régions 5 et 7 (lobule pariétal supérieur) et 39 et 40 (lobule pariétal inférieur) de Brodmann.

La PEF est le siège de l'attention visuelle et de la perception de l'espace. Il est le centre de commande des saccades réflexes (figure 3A). Une lésion de la PEF entraîne un retard d'initiation du mouvement saccadique. Les latences des saccades réflexes s'allongent (Pierrot-Deseilligny et al., 1991). Le PPC est impliqué dans l'orientation de l'attention et la mémorisation des saccades réflexes. Une lésion de l'aire PPC est à l'origine d'un déficit de la relation spatiale entre les objets, d'une altération de la coordination visuomotrice (ataxie optique) et des héli-négligences visuelles. On assiste à des difficultés de préhension des objets visionnés, à une tendance à ignorer les stimuli environnants du côté de l'espace visuel controlatéral à la lésion et donc à des saccades avec des latences augmentées (Leigh and Zee 2006).

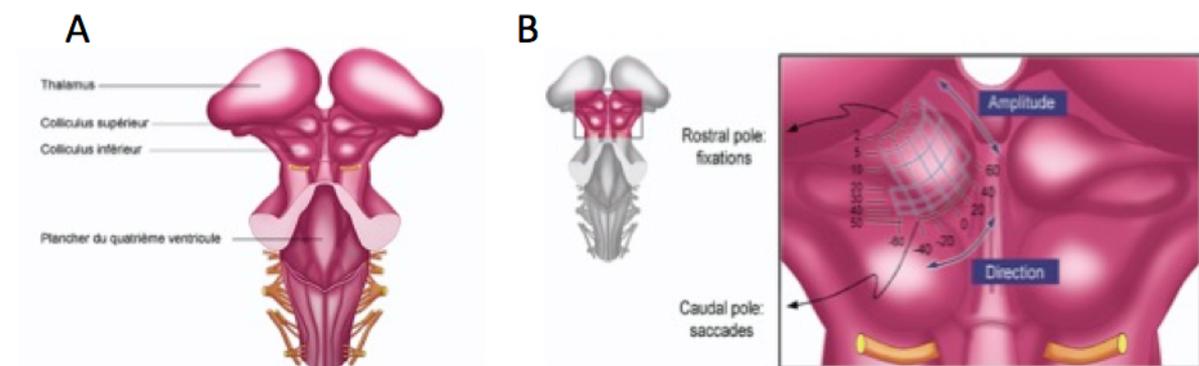
## **1.5. LE COLLICULUS SUPÉRIEUR**

Les aires pariétales et frontales se projettent sur le Colliculus supérieur (CS) (figure 4 A). La projection frontale est en partie indirecte puisqu'elle traverse le relais des ganglions de la base. Les *colliculi* supérieurs (CS) sont deux noyaux situés sur la face postérieure du mésencéphale. Ils forment, avec les *colliculi* inférieurs les tubercules quadrijumeaux (figure 4 B). Les CS sont impliqués dans le contrôle de l'initiation et l'exécution des saccades dont

ils contrôlent notamment l'accélération (Gaymard, 2013). Le CS interrompt la fixation et déclenche la saccade. (Gaymard, 2013).

Dans sa partie rostrale (figure 4B), il contrôle la fixation de la cible et coordonne la formation des saccades de petites amplitudes. Dans sa partie caudale, il contrôle le déclenchement de la saccade et la formation de saccades de plus grandes amplitudes. La stimulation médiale du CS induit des saccades vers le haut et la stimulation latérale produit des saccades vers le bas. Sa stimulation sur les axes antéro-postérieurs produit des saccades de même direction (Leigh and Zee, 2006). Le CS émet des projections vers les « *long lead burst neurons* » du tronc cérébral.

#### **Figure 4. Le Colliculus**



**A. Vue postérieure du tronc cérébral ; B. Le colliculus supérieur** ([www.eyebrian.com](http://www.eyebrian.com))

### 1.6 LE GÉNÉRATEUR DE SACCADE

Le tronc cérébral contient les noyaux des nerfs oculomoteurs (III, IV et VIème paires crâniennes) ainsi qu'un certain nombre de formations réticulées (la FRM, la FRPP, la MedRF) et de noyaux (le riMLF, le rip, le noyau de Cajal interstitiel) qui contrôlent la production des saccades (figure 5A). Il est nommé « générateur de saccade ».

**La Formation Réticulée Mésencéphalique (FRM)** et la **Formation Réticulée Pontique Paramédiane (FRPP)** du tronc cérébral codent respectivement pour la vitesse des saccades verticales et la vitesse des saccades horizontales (Gaymard, 2012).

Ces formations contiennent différents types de neurones dont des **neurones « *bursters* »**. La fréquence de décharge de ces neurones définit certains paramètres saccadiques et en particulier la vitesse de la saccade (figure 5B, tableau I-1) :

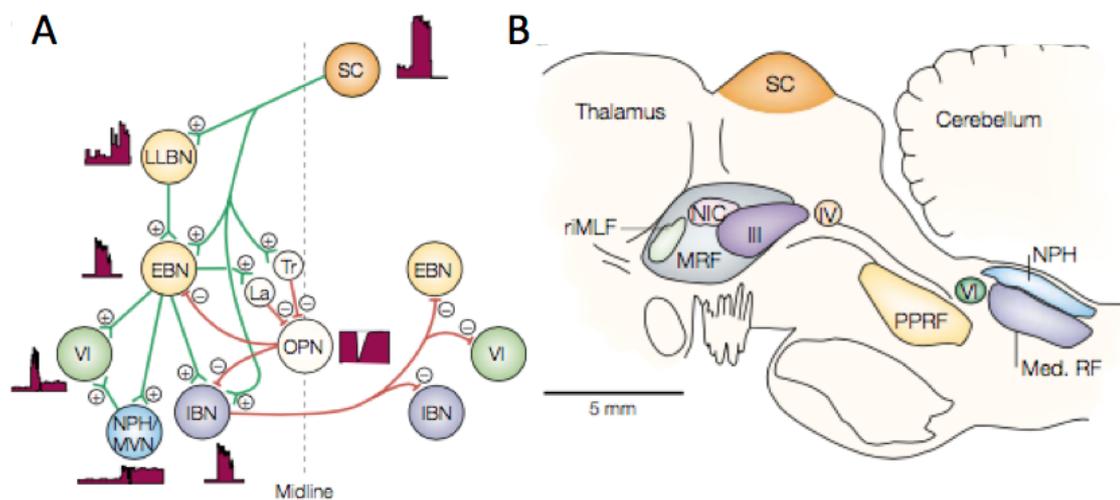
- les neurones « *bursters* » excitateurs (EBN) déchargent à haute fréquence. La durée de leur *burst* est approximativement égale à la durée de la saccade et ils s'activent entre 5 à 15 ms avant le début de la saccade. Le nombre de *spikes* de *burst* d'activité est corrélé à l'amplitude

de la saccade. Les EBN déchargent en ipsilatéral sur les motoneurones et se situent dans la **formation réticulée pontique paramédiane (FRPP)** et dans le **noyau rostral interstitiel du Faisceau Longitudinal Médian (riMLF)** (Moschovakis et al., 1996; Strassman et al., 1986a).

- les neurones « *burstors* » inhibiteurs (IBN) envoient des projections inhibitrices controlatérales vers les motoneurones du noyau abducens (VIème paire crânienne) et les EBN. Ils se situent dans **Formation Réticulée Médullaire (MedRF)** et dans le **noyau de Cajal interstitiel** (Moschovakis et al., 1996; Strassman et al., 1986b). Les EBN et les IBN sont qualifiés de « *premotor burst cells* » car ils génèrent des *bursts* d'activité avant le début de la saccade.

- les Neurones OmniPauses (OPN) vont synchroniser l'activité de tous les neurones *burstors* en leur imposant une pause transitoire. Ils agissent comme un commutateur d'activité. Les OPN déchargent continuellement sauf pendant la durée des saccades. Ils se trouvent dans le **noyau raphé interpositus (rip)**.

**Figure 5. Le générateur de saccade**



**A. Coupe sagittale de tronc cérébral de singe ; B. Fonctionnement du générateur de saccade.** III : Noyau du nerf oculomoteur ; IV: Noyau du nerf trochléaire ; VI : Noyau du nerf abducens ; **Med.RF** : Formation réticulée médullaire ; **MRF**: Formation réticulée mésencéphalique ; **NIC** : noyau interstitiel de Cajal ; **NPH** : Noyau prepositus hypoglossi ; **PPRF** : Formation réticulée pontique paramédiane ; **riMLF** : Noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médian ; **SC** : Colliculus supérieur ; **EBN** : neurones *burstors* excitateurs ; **IBN** : neurones *burstors* inhibiteurs ; **LLBN** : neurones *burstors* à long délai ; **NPH/MVN** : noyau prepositus hypoglossi / noyau vestibulaire médian ; **OPN**: neurones omni-pauses ; **La** : Latch Neurons ; **Tr** : Trigger signal (Sparks, 2002).

D'autres neurones font le lien entre le tronc cérébral et les structures adjacentes. Les « *Long Lead Burst Neurons* » (LLBN) (Kaneko, 2006; Sparks, 2002) sont localisés dans le mésencéphale et le pont rostral (NRTP : noyau reticularis tegmenti pontis) . Ils déchargent 40 ms avant le début de la saccade. Ils reçoivent des projections du CS et envoient des projections sur les OPN. Ils interviennent dans le processus d'initiation de la saccade.

**Tableau I-1. Localisation et fonction des neurones du générateur de saccade**

Neurones	Localisation	Propriété saccadique
<b>Long Lead Burst Neuron (LLBN)</b>	Mésencéphale NRTP	Initiation
<b>Excitatory Premotor Burst Neuron (EBN)</b>	PPRF riMLF	Activation horizontale Activation verticale
<b>Inhibitory Premotor Burst Neuron (IBN)</b>	MedRF riMLF +Cajal	Inhibition horizontale Inhibition verticale
<b>Omnipause Neuron (OPN)</b>	rip	Pause

(d'après Leigh and Zee, 2006 et Kaneko, 2006 )

## 1.7 LE CONTRÔLE DU MOUVEMENT : LE CERVELET ET L'INTÉGRATEUR NEURONAL

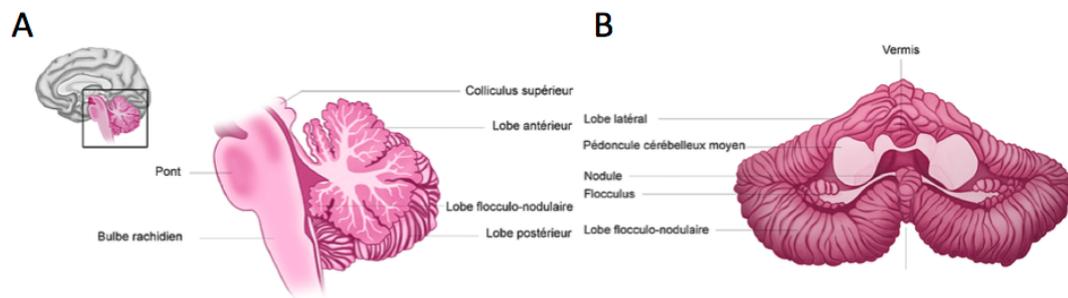
### 1.7.1 LE CERVELET

Le cervelet (figure 6) est attaché au tronc cérébral par trois paires de pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs. Sa structure est proche de celle du cortex cérébral avec des sillons qui augmentent sa surface, des lobes : antérieur, postérieur et nodulo-floculaire, deux hémisphères et des noyaux gris : dentelés, interposés et fastigiaux.

Chez l'homme, le cervelet à trois fonctions principales dans le corps : le maintien de la posture et de l'équilibre, le contrôle du tonus musculaire et la coordination de l'activité volontaire.

Lors des mouvements oculaires, il contrôle l'amplitude et la trajectoire des saccades. Il agit comme un senseur qui arrête la trajectoire de la saccade en plein vol dès que l'amplitude désirée est atteinte. En cas de pathologie affectant cette structure, on observe une imprécision des saccades (Gaymard, 2013) .

## **Figure 6. Le Cervelet**



**A. Coupe sagittale du cervelet ; B. La face ventrale du cervelet** ([www.eyebrian.com](http://www.eyebrian.com))

### *1.7.2 L'INTÉGRATEUR NEURONAL*

Des contraintes visqueuses s'exercent sur les yeux pendant l'action de la saccade. Un signal de vitesse met l'œil en mouvement. A la fin de la saccade les forces de rappel élastiques ont tendance à ramener l'œil en position centrée (Gaymard, 2013). Une période de stabilité est nécessaire après une saccade afin de permettre la prise d'information visuelle. Une structure intervient pour maintenir cet équilibre de l'œil, il réalise une intégration du signal. C'est l'intégrateur neuronal (Gaymard, 2013).

Deux structures sont importantes pour le fonctionnement de l'intégrateur neuronal. Il s'agit du Nucleus Prepositus Hypoglossi du tronc cérébral (NPH) et du Flocculus du cervelet (Gaymard, 2013) ([figure 6](#)). Si l'intégrateur neuronal est « parfait », le signal de vitesse est converti parfaitement en signal de position. Si l'intégrateur neuronal est « imparfait » soit défaillant ou faible, alors la position de l'œil n'est pas maintenue et on observe en fin de course de la saccade une dérive centripète de l'œil qui sera ramené par un nystagmus de rappel (Leigh and Zee, 2006).

### 1.8 LE RELAIS DES GANGLIONS DE LA BASE

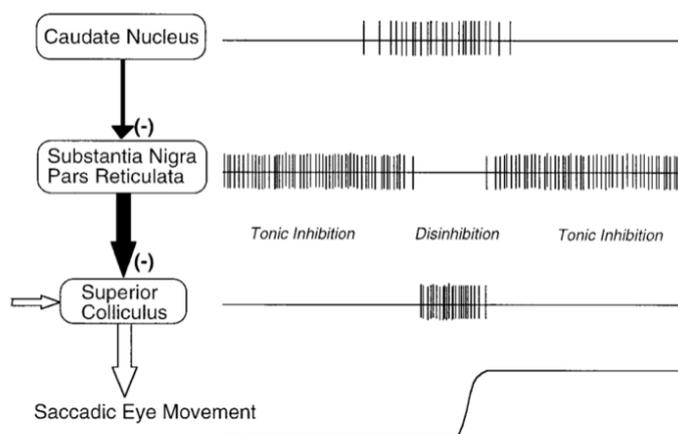
Les ganglions de la base ou noyaux gris centraux (NGC) constituent un relai entre le CS et les aires corticales. Ils modulent les signaux provenant du cortex, influençant ainsi la production des saccades. Trois structures sont impliquées : le noyau caudé (NC), la substance noire réticulée (SNpr) et le noyau sous-thalamique (NST).

Les NGC sont impliqués dans le contrôle des saccades, en particulier dans l'initiation et la suppression des saccades, favorisant les saccades volontaires et inhibant les saccades

indésirables (Pretegianni and Optican, 2017). La dégénérescence des NGC affecte principalement les saccades volontaires (mémorisées) dont le gain diminue (Gaymard, 2013). Deux structures sont importantes, la substance noire *pars reticulata* (SNpr) et le noyau caudé (NC). La SNpr intervient dans l'initiation des saccades en exerçant un contrôle inhibiteur sur le CS. Le NC régule l'activité de la SNpr (Hikosaka et al., 2000).

La Désinhibition du CS (figure 7) est un mécanisme clé pour le contrôle du déclenchement des saccades. Grâce à leur fréquence de décharge élevée, les neurones GABAergiques de la SNpr inhibent les neurones de sortie du CS de façon continue, évitant ainsi le déclenchement des saccades indésirables. Les neurones GABAergiques du NC ont une faible fréquence de décharge. Ils interrompent l'inhibition tonique du SNpr sur le CS, permettant ainsi le déclenchement d'une saccade. (Hikosaka et al., 2000).

**Figure 7. La désinhibition du Colliculus supérieur**



(Hikosaka et al., 2000)

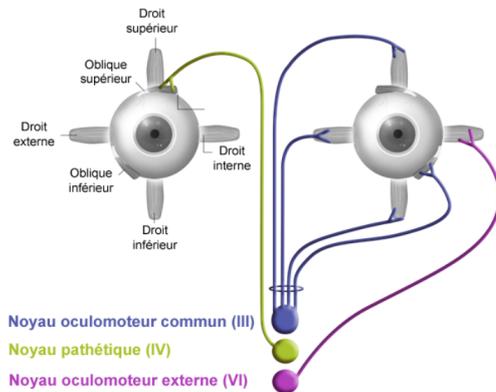
### 1.9 LA VOIE FINALE COMMUNE

Le message oculomoteur est transmis à la voie finale commune (figure 8) afin que le mouvement oculaire soit exécuté. Les nerfs crâniens et les muscles oculomoteurs sont alors mis en jeu selon la loi générale de l'oculomotricité de Sherrington qui prétend que tout mouvement oculaire met en jeu l'ensemble des muscles oculomoteurs. Les muscles extraoculaires agonistes et antagonistes se coordonnent afin de réaliser la saccade selon la direction, l'amplitude et la vitesse désirée. Six muscles oculomoteurs et trois paires de nerfs crâniens sont concernés :

- Les quatre muscles droits et deux muscles obliques,

- Le nerf oculomoteur commun (III) qui innerve le droit supérieur, le droit inférieur, le droit médial et l'oblique inférieur,
- Le nerf pathétique (IV) qui innerve l'oblique supérieur,
- Le nerf abducens (VI) qui innerve le droit latéral.

**Figure 8. La Voie Finale Commune**



www.eyebrian.com

## 2. BASES ANATOMIQUES DES ANTISACCADES

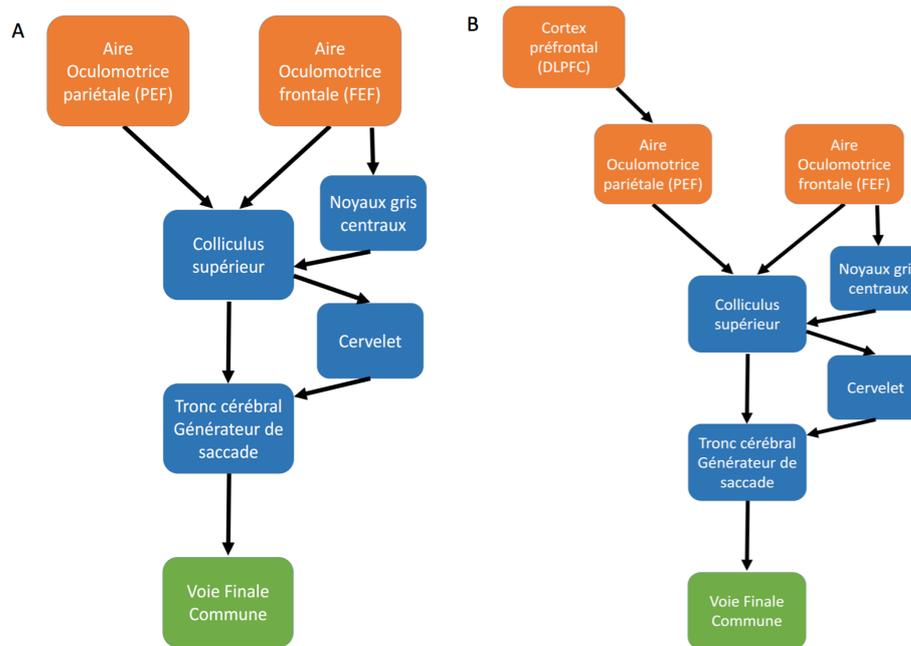
Les antisaccades (AS) sont les saccades réalisées par exemple dans le cas d'un comportement d'évitement. Le fait de déporter les yeux pour éviter les feux de route trop insistants d'un automobiliste venant en face constitue une antisaccade.

Le cortex préfrontal au niveau du DLPFC contrôle les antisaccades. Il agit sur le cortex pariétal (PEF) en inhibant la genèse des saccades réflexes, laissant ainsi le champ libre au cortex frontal qui commande les saccades volontaires dans la direction opposée à la cible. Une lésion du DLPFC engendre un déficit dans le contrôle des antisaccades.

EN RÉSUMÉ (figure 9) :

- Le cortex oculomoteur frontal (FEF) commande les saccades exigeant la volonté du sujet.
- Le cortex oculomoteur pariétal (PEF) est le siège de l'attention et des saccades réflexes.
- Le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) inhibe le CS et la genèse des saccades réflexes.

**Figure 9. Le Circuit Neurophysiologique des saccades et des antisaccades**



**A. Le Circuit des Saccades ; B. Le Circuit des Antisaccades** (inspiré de Gaymard 2013)

### 3. LES BASES ANATOMIQUES DE LA POURSUITE

Le signal de poursuite débute au niveau du cortex strié visuel primaire (V1). L'aire V1 projette sur l'aire visuelle Medio-Temporale (MT-V5) en ipsilatérale (figure 10A). L'aire MT se situe au niveau du sillon temporal supérieur. Elle est impliquée dans la détection du mouvement de la cible. Lors de la poursuite les neurones de l'aire MT sont plus sensibles à la luminosité de la cible qu'à son apparence plus complexe comme le contraste ou le scintillement de la cible. L'aire MT projette sur le Cortex Pariétal Postérieur (PPC, Posterior Parietal Cortex). Les neurones de l'aire MT codent pour la vitesse et la direction de la cible (Leigh and Zee, 2006).

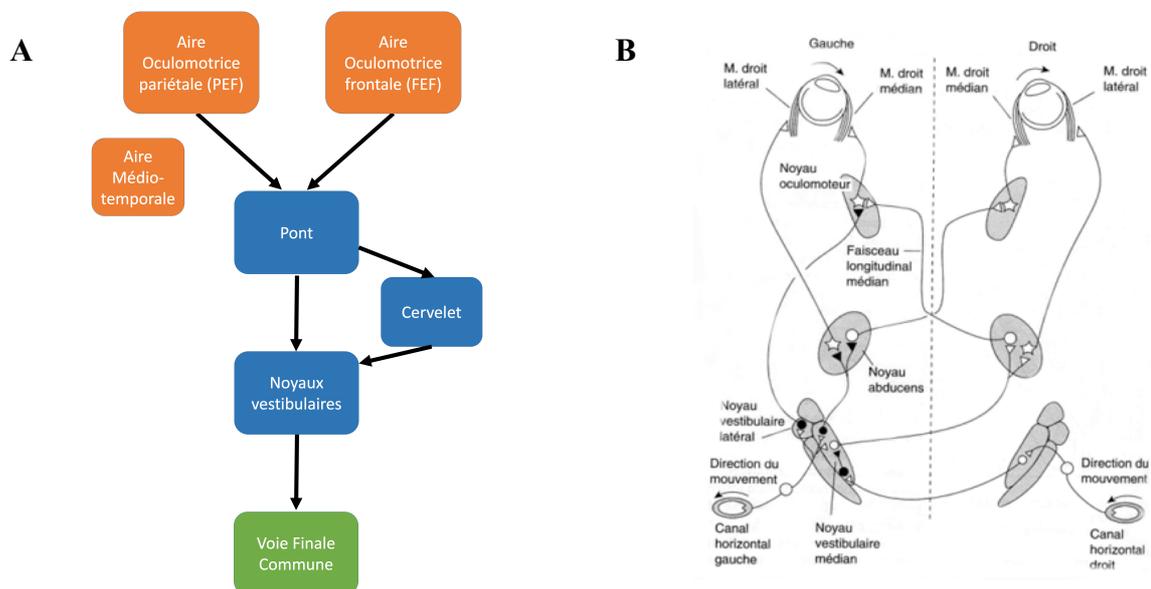
Le signal de poursuite arrive ensuite au cortex frontal moteur (FEF) et au cortex pariétal siège de l'attention (PEF). La zone de la FEF qui commande la poursuite et la zone de la FEF qui commande les saccades sont situées dans des zones adjacentes (Petit and Haxby, 1999). La stimulation de cette zone de la FEF provoque un mouvement évoqué de poursuite. La FEF code pour le gain de la poursuite, des lésions de cette zone dégradent la poursuite. Le signal de poursuite est ensuite envoyé aux noyaux du pont avant de gagner le cervelet (Gaymard, 2013).

Les Noyaux pontiques dorsaux (PN) tels que les noyaux pontiques dorsolatéral (DLPN) et dorsomédian (DMPN) et le noyau reticularis regmenti pontis (NRTP) sont les relais de deux voies parallèles. Une voie passant par les NRTP/DMPN reçoit en majorité des projections des aires oculomotrices FEF. L'autre voie qui passe par le DLPN reçoit en majorité des projections de l'aire visuelle MT (Gaymard et al., 1993). Les noyaux du pont projettent sur le cervelet. Un dysfonctionnement des noyaux du pont et du cervelet altère le gain et la vitesse de la poursuite.

Les signaux de vitesses sont intégrés par le NPH et le noyau vestibulaire médian (Leigh and Zee, 2006). Une altération du cervelet peut entraîner une poursuite « saccadée ».

Le réflexe oculo-vestibulaire débute par l'activation des canaux semi-circulaires qui envoient un signal compensateur du mouvement de la tête à travers des fibres nerveuses qui se projettent sur les NV. Le message est ensuite transmis aux noyaux oculomoteurs de la Voie Finale Commune. Le cervelet dans son lobe floculo-nodulaire permet d'ajuster finement le ROV et déclenche un mouvement compensatoire des yeux lors du mouvement de la tête (Gaymard, 2013). Lors du ROV, les Noyaux Vestibulaires (NV) contrôlent la position des yeux (figure 10B). En cas de lésion de la formation réticulaire mésencéphalique le ROV sera préservé malgré l'atteinte des saccades verticales.

**Figure 10. Le Circuit neurophysiologique de la Poursuite et du ROV**



**A. Poursuite ; B. Réflexe oculo-vestibulaire** (en noir sont représentés les neurones excitateurs et en blanc les neurones inhibiteurs) : Une rotation de la tête vers la gauche dans le plan horizontal active les récepteurs du canal horizontal, gauche et inhibe les récepteurs du canal droit et inversement pour la rotation vers la droite, chaque canal se projetant sur les noyaux vestibulaires (médian et latéral) ipsilatéraux. Le canal horizontal et les noyaux vestibulaires sont activés du côté de la rotation. L'activation des noyaux vestibulaires gauches entraîne une rotation des yeux vers la droite (Camps et al., 2013 ; Richard et al., 1994).

**EN RÉSUMÉ (figure 10 A)**

- A la différence du système des saccades, la poursuite débute par une aire secondaire, l'aire MT liée au cortex visuel et qui analyse le mouvement.

## C. EXPLORATION DE L'OCULOMOTRICITÉ

Les mouvements oculaires sont caractérisables et quantifiables par des paramètres neurophysiologiques.

### 1. MÉTHODE ET DISPOSITIF D'ENREGISTREMENT

#### 1.1. L'EXAMEN OCULOMOTEUR

Un interrogatoire du sujet est mené par l'examineur avant l'enregistrement oculomoteur avec une recherche de signes cliniques oculomoteurs (vision flou, vision double, impression de mouvement : oscillopsie). Un examen clinique est exécuté avant l'enregistrement oculomoteur, ce qui permet une première estimation des troubles oculomoteurs du sujet.

L'examineur observe ainsi l'état des yeux du patient en position primaire, soit les pupilles en fixation centrées droit devant, sur le doigt de l'examineur. Il regarde l'aspect des paupières, les globes oculaires, l'alignement des yeux et recherche d'éventuels mouvements anormaux en fixation tels que les ondes carrées ou un nystagmus.

Ensuite il débute une série de tests durant lesquels sont explorés les mouvements oculaires de vergence, de poursuite horizontale et verticale, puis des saccades dans les quatre directions de l'espace. Le test des saccades peut être mimé par l'observation de deux objets de couleurs différentes représentant deux cibles successives, comme deux feutres. Ils sont positionnés sur un axe horizontal ou vertical espacés de 30 cm. Lors du déroulement de cette série, l'examineur fera attention à l'amplitude de déplacement des yeux, observera minutieusement leurs précisions à suivre la cible, leurs vitesses et leurs fluidités dans leurs déplacements.

#### 1.2. LE PRINCIPE DE L'OCULOMÉTRIE

L'oculométrie ou *Eye tracking* ([figure 11A](#)) est une technique de mesure des mouvements oculaires, basée sur l'enregistrement des mouvements du reflet cornéen sur la pupille éclairée par une lumière infrarouge. Une caméra intégrée dans le dispositif d'enregistrement oculomoteur, dotée d'un émetteur, envoie un rayonnement électromagnétique de type infrarouge d'environ 3 Ampères par mètre et traque la pupille éclairée. Un étalonnage du système est nécessaire avant son utilisation. Pour cela le manipulateur, au niveau de son écran de contrôle, va positionner l'image du centre de la pupille au centre de la fenêtre de réglage. La pupille apparaîtra colorée en jaune dans la fenêtre de détection. C'est la détection de la pupille ([figure 11B](#)) qui permettra de décrire les mouvements oculaires du sujet. Une pupille

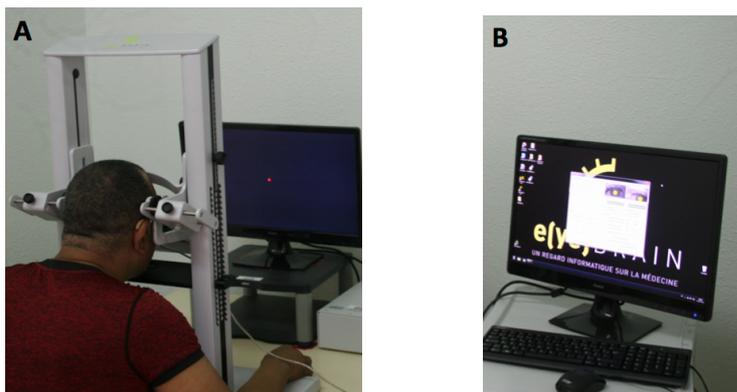
mal détectée affecte la qualité de l'enregistrement. Il est demandé au sujet de regarder en plusieurs points successifs, à des directions et des amplitudes différentes afin d'ajuster la détection. Si la pupille est trop petite, le seuil de détection est augmenté. En général, un seuil dynamique est utilisé, il fournit la meilleure détection par défaut. La fréquence d'échantillonnage d'un tel dispositif est de 50 à 2000 hertz.

La procédure d'enregistrement est la suivante :

Une pièce sombre et calme sera choisie pour réaliser cet examen. Le sujet est assis face à un écran de tracking situé à 60 cm devant lui, l'angle visuel est de  $56^\circ$  sur  $35^\circ$ . Deux appuis lui sont proposés, un au niveau du front et un au niveau du menton, afin que sa tête soit idéalement immobilisée pendant la durée de l'examen. Une caméra de détection à haute fréquence est fixée en dessous de ses yeux. Elle détecte et enregistre les mouvements des pupilles en temps réel. Le signal correspondant à leurs déplacements s'affiche sur l'écran de contrôle tout au long de l'examen. L'examineur explique successivement chaque test à réaliser. L'examineur suit le tracé d'enregistrement de la cible en temps réel sur l'écran de contrôle.

Le dispositif se décline en une version fixe et une version portable. La version fixe permet de s'affranchir des mouvements de la tête qui diminuent la qualité de l'enregistrement. Dans ce travail le dispositif fixe a été utilisé (figure 11A)

**Figure 11 : Dispositif de l'eye tracking**



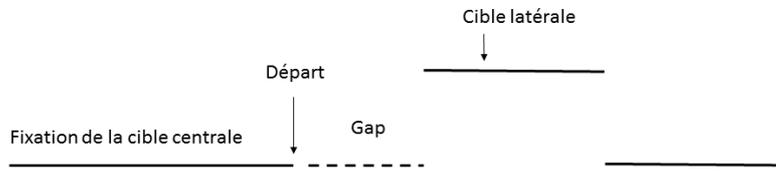
**A. Dispositif fixe Eye Brain ; B. Fenêtre de détection.**

### 1.3. PRINCIPE D'ENREGISTREMENT DES SACCADDES

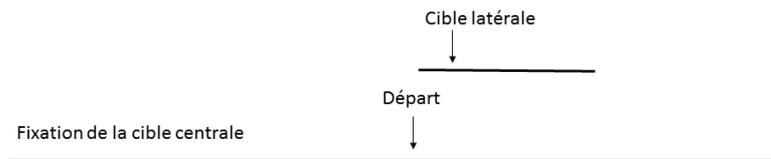
Le dispositif d'oculométrie permet d'enregistrer les mouvements oculaires et notamment des saccades et des antisaccades générées artificiellement sous la forme de paradigmes, avec plusieurs déclinaisons possibles afin de tester les comportements d'intérêt (figure 12).

**Figure 12. Schématisation de tests expérimentaux pour générer les saccades**

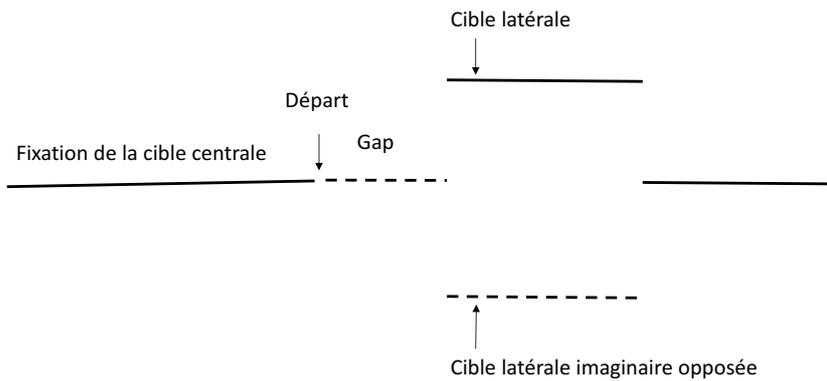
**A. Paradigme des Saccades**



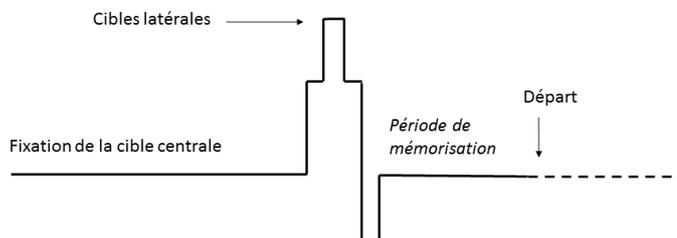
**B. Paradigme des Saccades de type « Overlap »**



**C. Paradigme des Antisaccades**



**D. Paradigme des Saccades Mémorisées**



**A. Paradigme des saccades** : la cible de fixation centrale s'éteint avant l'allumage de la cible de fixation latérale ; **B. Paradigme des saccades Overlap** : la cible centrale reste allumée pendant que la cible latérale apparaît ; **C. Paradigme des Antisaccades** : à l'extinction de la cible de fixation centrale, le sujet doit regarder dans le sens opposé à la cible latérale ; **D. Paradigme des saccades Mémorisées** : lors de la fixation de la cible, il apparaît la cible latérale à mémoriser sous forme de flash, une fois que la cible centrale se désactive, le sujet doit regarder à l'emplacement mémorisé ;  
 — : stimulus visuel. - - - : cible non visible ;

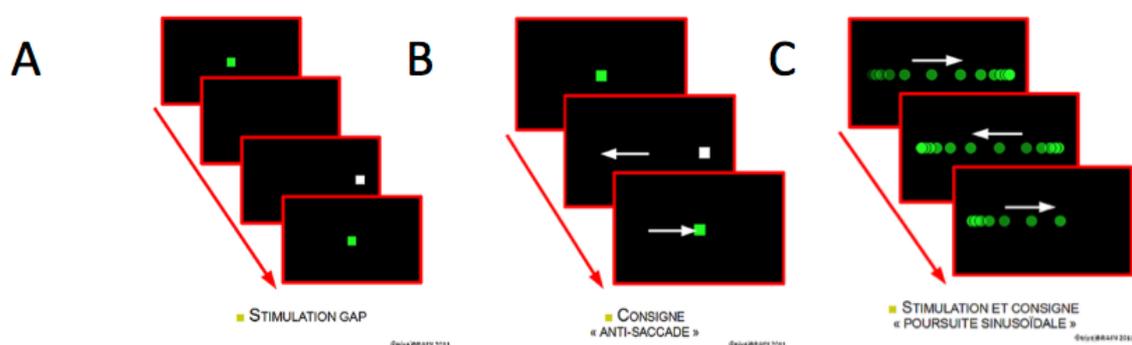
Dans le cadre de ce travail, les paradigmes utilisés (figure 13) ont permis d'enregistrer les saccades visuellement guidées réflexes, la poursuite et les antisaccades.

**Le test des saccades :** Un stimulus visuel vert s'allume au centre de l'écran pendant une période pseudo-aléatoire de 2400 ms à 3600 ms. La variation du temps de fixation a pour objectif d'éviter les anticipations du sujet. Le point de fixation central est ensuite désactivé pendant 200 ms (période du gap) puis réapparaît en position latérale (lumière rouge) droite ou gauche à 13 degrés d'amplitude pendant 1000 ms pour les saccades horizontales ; et en haut ou en bas de la cible centrale pour les saccades verticales. Le sujet suit la cible, ce qui déclenche des saccades. Ce test permet de mesurer les saccades visuellement guidées réflexes (figure 13A)

**Le test des antisaccades :** la conception de cette tâche est la même que celle des saccades hormis que le point de fixation central est rouge. Cette tâche consiste à mesurer la capacité à inhiber les saccades réflexes et à déclencher des saccades volontaires. Quand le stimulus lumineux latéral rouge apparaît, le sujet doit diriger son regard du « côté opposé » à la cible. Le taux d'erreurs correspond au nombre de saccades déclenchées vers la cible par rapport au nombre total de saccades exécutées. Les résultats de ce test s'améliorent après une brève période d'apprentissage (figure 13B).

**Le test de la poursuite :** dans cette épreuve, il est demandé au sujet de suivre un point lumineux qui mime un mouvement de poursuite lente à vitesse constante. Plusieurs épreuves sont proposées à des vitesses variables. L'analyse des résultats est qualitative et porte sur la stabilité en fixation et sur la forme du tracée (figure 13C).

**Figure 13 : Les paradigmes expérimentaux à l'enregistrement oculomoteur**



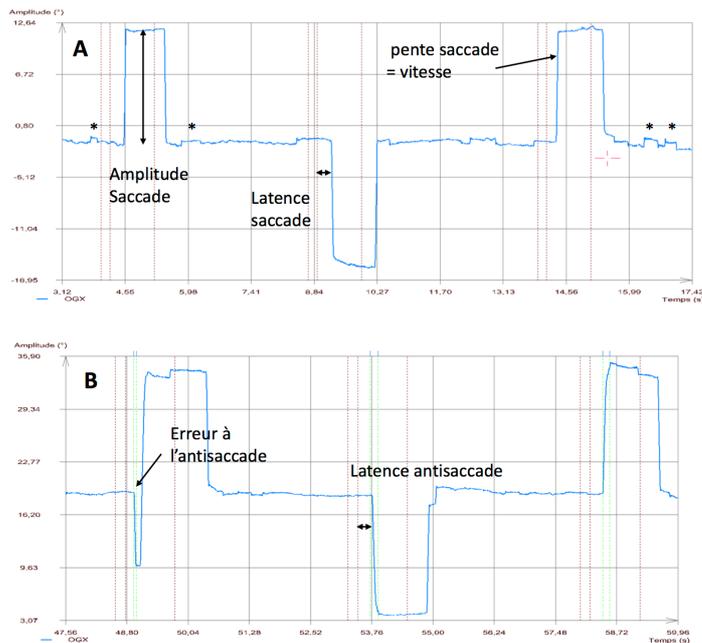
**A. Paradigme des saccades (Gap) ; B. Paradigme des antisaccades ; C. Paradigme de la poursuite** (www.eyebrian.com)

## 1.4. PARAMÈTRES MESURÉS

### 1.4.1 LES PARAMÈTRES DES SACCADES

Les paramètres des saccades mesurés sont : le temps de réaction nécessaire pour aller observer une cible d'intérêt qui correspond à la **latence**, la **vitesse** de déplacement des yeux, la précision du suivi de la cible appelée le **gain** (figure 14 A).

**Figure 14. Tracé d'enregistrement oculomoteur d'un sujet sain**



**A. Enregistrement des saccades de type GAP : B : enregistrement des antisaccades.** \* onde carrée

La **latence** est corticale, c'est le temps de réaction mis par le sujet pour aller observer une cible d'intérêt présente ou fictive. Sa moyenne est de 200 millisecondes. Le temps « physiologique » nécessaire à la conduction du signal visuel de la rétine au tronc cérébral est d'environ 60 ms auquel il faut ajouter un temps additionnel lié au processus de prise de décision (Gaymard, 2012). Une catégorie de saccade à latence courte, entre 80 et 130 ms, est la saccade « express » (Gaymard, 2012). La demande cognitive des saccades express est faible, car elles sont générées de manière réflexe. Elles sont favorisées par un « gap visuel » (période d'extinction de la cible en fixation centrale intégrée au paradigme Gap) qui favorisera un décrochage de la fixation de la cible sur les cellules du colliculus supérieur, on parlera d'un *effet Gap* (Dorris and Munoz, 1995). Contrairement aux saccades générées par le paradigme Overlap, pour lequel le maintien de la cible centrale sur l'écran de stimulation est défavorable au désengagement de la fixation. Les saccades mémorisées, sont celles qui

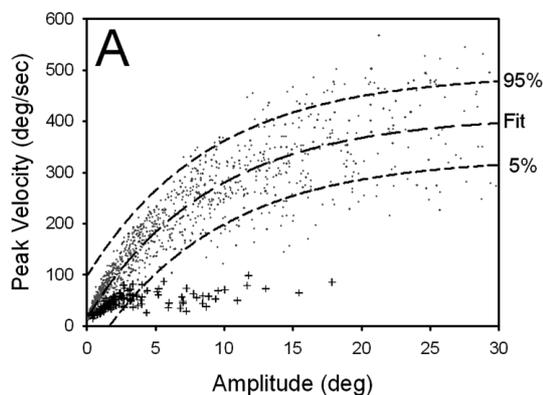
ont les latences les plus allongées, car elles engagent un niveau de contrôle cognitif important (Gaymard, 2012).

Une lésion des aires corticales a pour résultat une latence augmentée.

La **vitesse moyenne** est le rapport entre l'amplitude parcourue par l'œil et la durée de la saccade, elle se mesure en degré par seconde. Le PPRF est responsable de la vitesse des saccades horizontales. Le riMLF est responsable de la vitesse des saccades verticales (Gaymard, 2013). Les neurones *bursters* présents dans les formations pontique et mésencéphalique sont essentiels. Plus la fréquence de décharge des neurones *bursters* est importante plus la vitesse des saccades est grande. Le Colliculus Supérieur (CS) est responsable de l'accélération de la saccade (Gaymard, 2013).

La **vitesse maximale** ( $V_{max}$ ) d'une saccade correspond à la relation linéaire : **Peak Velocity** =  $V_{max} * (1 - e^{-\text{amplitude}/C})$ . Cette relation concerne les saccades inférieures à 20° d'amplitude (Leigh and Zee, 2006). Le Peak Velocity (PV) est la plus grande vitesse atteinte lors d'une saccade (figure 15). La relation entre la vitesse et l'amplitude est appelée **la séquence principale** (Bahill, 1975), elle est considérée comme universelle chez les sujets sains.

**Figure 15. Propriétés dynamiques des saccades.**



**Légende :** Tracé du Peak velocity par rapport à l'amplitude des saccades verticales. Les données (sous forme de points) sont les saccades de 10 sujets normaux. Les données (sous forme de croix) représentent des sujets malades. Les données des sujets sains répondent à l'équation de la Peak velocity. La  $V_{max}$  est l'asymptote à la courbe et peut atteindre jusqu'à 500°/seconde. À cette valeur, le Peak velocity montre une saturation progressive. Les intervalles de prédiction sont représentés entre 5% et 95%. (Leigh and Zee 2006).

**Le gain** est la précision du suivi de la cible regardée. Le gain est sous le contrôle du cervelet. Une inhibition excessive du colliculus supérieur par les noyaux gris peut affecter le gain (Pretegianni and Optican, 2017). Un gain moyen chez un sujet sain à une incertitude de 10%, il varie entre les valeurs 0.90 et 1 (Gaymard, 2012). Une hypométrie (l'œil s'arrêtera avant que l'amplitude désirée de la saccade soit atteinte) ou une hypermétrie (l'œil s'arrêtera après que l'amplitude désirée de la saccade soit atteinte) sont les imprécisions observées en cas de

lésion du cervelet. Dans ces deux cas on parle de dysmétrie. Le gain est également mesuré lors de la poursuite.

#### 1.4.2. LES PARAMÈTRES DES ANTISACCADES

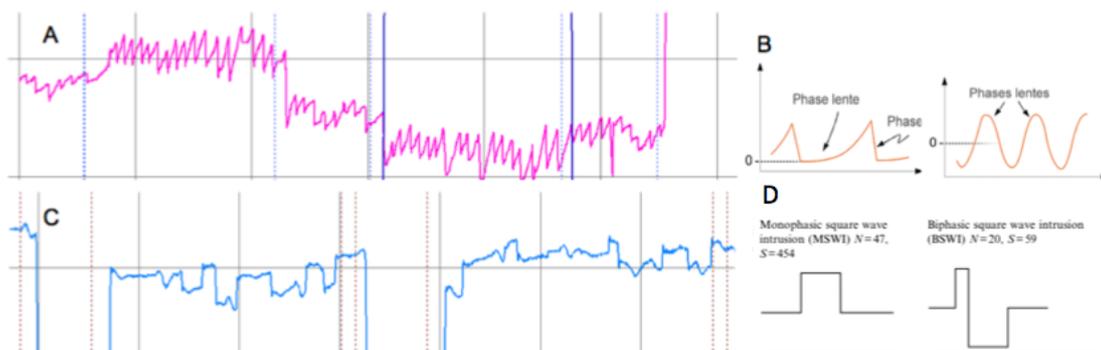
Les paramètres mesurés pour les AS sont **la latence et le pourcentage d'erreurs** (figure 14B). **Le pourcentage d'erreurs aux AS** correspond au pourcentage de saccades incorrectes (réalisées en direction de la cible) à la tâche des AS. Une lésion du DLPFC augmente le pourcentage d'erreurs aux AS (Pierrot-Deseilligny, 2005; Pierrot-Deseilligny et al., 1991; Pierrot-Deseilligny et al., 2003). **La latence aux AS** est le temps de réaction pour réaliser les saccades. Une lésion de la FEF allongera les latences des AS correctes (en direction opposée à la cible) (Gaymard et al., 1998a).

#### 1.4.3 LES NYSTAGMUS

Les nystagmus (figure 16A) sont des mouvements involontaires rythmés de l'œil. Leur présence peut se manifester cliniquement par un trouble de la vision (oscillopsie : perception erronée de mouvement d'une scène visuelle).

Leur vitesse est variable. Ils peuvent se caractériser par deux phases de même vitesse soit deux phases lentes (nystagmus pendulaire) (figure 16 B) ou par une phase de dérive lente et une phase de rattrapage rapide (nystagmus à ressort). Il existe par exemple : le Gaze Evoked Nystagmus (GEN, nystagmus du regard évoqué) présent dans les syndromes cérébelleux ou encore le Down Beat Nystagmus (DBN) qui est représenté par un mouvement vers le bas (figure 16 A).

**Figure 16 : Instabilités en fixation**



**A. Nystagmus DBN ; B. vitesse des phases du nystagmus ; C. Onde carrée ; D. aspect monophasique et biphasique des ondes carrées** (Abadi et Gowen 2004, Leigh and Zee 2006)

#### 1.4.4 LES ONDES CARRÉES

Les ondes carrées (figure 16 C) sont de petites intrusions saccadiques horizontales involontaires et visibles en fixation. Elles sont décrites par une saccade aller et une saccade corrective de retour d'amplitude inférieure à  $0,5^\circ$  et de longueur entre 200 et 400 ms.

Dans une population saine, la fréquence des ondes carrées est variable, soit de l'ordre de 9 par minute (0,15 Hz) (Shallo-Hoffmann et al., 1989). On considère leur présence pathologique quand leur fréquence est élevée ( $> 0,15$  Hz) (Abadi and Gowen, 2004).

Certains facteurs comme l'âge ou le niveau d'attention peuvent en faire varier la fréquence (Herishanu and Sharpe, 1981; Shaffer et al., 2003; Shallo-Hoffmann et al., 1990).

Dans les syndromes parkinsoniens, elles peuvent atteindre une amplitude de  $2^\circ$  et une fréquence de 50 à 70 par minute (0,83-1,16 Hz) (Shaikh 2011). Elles peuvent avoir un aspect mono ou bi-phasique (Abadi and Gowen, 2004) (figure 16 D).

On les retrouve aussi dans les pathologies comme la dyslexie, les atteintes cérébelleuses (Fahey et al., 2008) ou dans les cas de pallidotomie (O'Sullivan et al., 2003). Elles peuvent être causées par des lésions du cervelet qui entraînent un dysfonctionnement du contrôle saccadique.

**La fréquence des ondes carrées** est mesurée en fixation, c'est le rapport entre le nombre des ondes carrées et la durée de l'enregistrement oculomoteur.

#### EN RÉSUMÉ :

- La latence est corticale, elle dépend de l'intégrité de FEF et PEF.
- La vitesse provient de la formation réticulée pontique (FRPP) et mésencéphalique (FRM).
- Le gain résulte principalement de l'intégrité du cervelet, mais peut être affecté par l'altération des ganglions de la base.
- Les nystagmus DBN et GEN et les ondes carrées excessives mettent en cause le cervelet.

## **D. L'OCULOMOTRICITÉ EN PATHOLOGIE : EXEMPLE DE LA MALADIE DE PARKINSON ET DES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES**

### **1. LA MALADIE DE PARKINSON**

#### **1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE**

La Maladie de Parkinson (MP) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. On estime à 6,3 millions le nombre d'individus touchés par la maladie de Parkinson à travers le monde, à 1,2 millions en Europe. En France, 150 000 cas existent avec 1 à 2% de la population concernée âgée de 60 ans et un pic de fréquence autour de 70 ans. Tout âge confondu la maladie touche indifféremment les hommes et les femmes.

#### **1.2 LA MP : LES ASPECTS CLINIQUES**

La MP est caractérisée par des symptômes moteurs qui résultent d'une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire du mésencéphale. Elle se traduit par un syndrome akinéto-rigide, associé à des tremblements. Les signes sont typiquement asymétriques. Le traitement substitutif par la Lévodopa est relativement efficace pendant 10 à 15 ans. La cognition est préservée durant les premières années d'évolution de la maladie.

Au-delà de cette période initiale, les patients atteints de MP peuvent développer des signes cognitifs progressifs (maladie de parkinson avec déficience cognitive légère, PD-MCI), pouvant évoluer vers une démence (PD-D, maladie de parkinson avec démence).

Le diagnostic de la MP est basé sur les critères diagnostiques de Movement Disorder Society (Postuma et al., 2015). La présence d'une bradykinésie (lenteur d'exécution des mouvements), en combinaison avec la rigidité ou un tremblement de repos sont indispensables au diagnostic. Les critères d'exclusion sont la présence de signes cérébelleux, d'une démence fronto-temporale, d'une paralysie supranucléaire du regard vers le bas. Les signes en faveur du diagnostic sont une réponse positive à la lévodopa, des dyskinésies induites par la lévodopa, un tremblement de repos des membres à l'examen clinique.

#### **1. 3 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA MP**

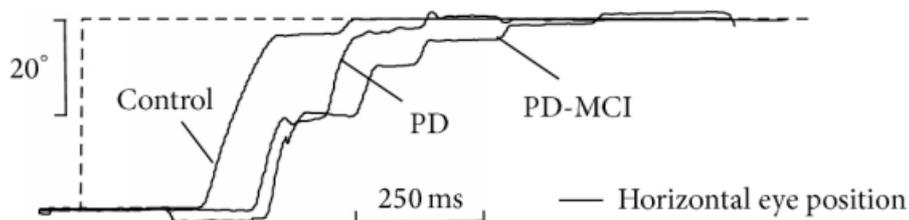
Au stade précoce de la maladie de Parkinson, la détérioration des voies dopaminergiques des ganglions de la base, entraînent une augmentation de l'activité de l'inhibiteur GPi - SNpr. Le SNpr hyperactivé induit une inhibition excessive du CS (Pretelegiani and Optican, 2017). Le CS a alors des difficultés à déclencher le générateur de saccades du tronc cérébral (Gorges

et al., 2014). Les **saccades volontaires** générées par la FEF peuvent être altérées de façon modérée avec une diminution **du gain**. Les SVG déclenchées par la PEF restent normales (Gaymard, 2013). Seules les saccades volontaires mémorisées impliquant le relais des ganglions de la base sont altérées surtout par leur gain (Gaymard, 2013). Le pourcentage d'erreurs aux antisaccades et la poursuite sont en général normaux (Gaymard, 2013). Des ondes carrées peuvent apparaître en proportion élevée par rapport aux sujets sains (Gaymard, 2013) et exceptionnellement peuvent être de grandes tailles (Pretegianni and Optican, 2017).

Lorsque la maladie progresse, elle atteint les aires corticales de commande oculomotrice et les troubles cognitifs s'accroissent. Les gains des SVG contrôlés par la PEF sont touchés. Chez les patients atteints de déficience cognitive (figure 17), on observe une hypométrie plus prononcée des SVG (Gorges et al., 2014).

Lorsque la démence s'installe, on observe surtout une atteinte des saccades volontaires générées par la FEF plutôt que par la PEF, avec un retard d'initiation des saccades, un gain diminué et le pourcentage d'erreurs aux antisaccades qui est augmenté (MacAskill et al., 2012; Anderson and MacAskill, 2013).

**Figure 17 : Hypométrie des saccades visuellement guidées horizontales**



*Control* : témoins, PD : patient parkinsonien idiopathique, PD-MCI : patient parkinsonien idiopathique avec déficience cognitive légère (Gorges et al., 2014).

## 2. LES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES

Les syndromes atypiques constituent un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives qui diffèrent de la MP par :

- une réponse faible ou nulle au traitement par la Lévodopa,
- la présence dès le début de la maladie de signes non parkinsoniens,

Les patients présentent ainsi des signes végétatifs, des troubles oculomoteurs et neuropsychologiques associés à la triade parkinsonienne (tremblement, lenteur, rigidité). Ces

signes traduisent la dégénérescence de populations neuronales situées dans le cortex, le striatum et le tronc cérébral.

On distingue plusieurs syndromes parkinsoniens atypiques :

- 1) la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ;
- 2) la dégénérescence cortico-basale (DCB) ;
- 3) la maladie à corps de Lewy (MCL) ;
- 4) l'atrophie multisystématisée (AMS).

## 2.2 LA PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE (PSP)

### 2.1.1 LA PSP : ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Les pertes d'équilibre et les chutes inaugurent la maladie. Le syndrome parkinsonien akinéto-rigide est à prédominance axiale. La paralysie oculomotrice est progressive et touche en premier lieu les mouvements oculaires verticaux. Les mouvements oculaires réflexes sont préservés et répondent à la mobilisation passive de la tête. Ils sont testés cliniquement par le réflexe oculo-céphalique (ROC) (figure 1B). Un syndrome pseudobulbaire apparaît avec des troubles de la déglutition et une dysarthrie. Le déclin cognitif est fréquent et précoce. L'attention diminue, les temps de réaction augmentent et les informations sont traitées lentement. Des troubles à la mémorisation apparaissent. Les capacités de planification sont affectées ainsi que la capacité de résolution des problèmes dans le cadre d'un syndrome dysexécutif. Des troubles praxiques idéomoteurs sont observés. On observe un syndrome frontal avec des comportements désinhibés.

A l'examen neuropsychologique, ce sont les lésions du cortex préfrontal et des régions prémotrices, thalamo-corticales, de la formation réticulée qui sont recherchées.

A l'IRM, on peut observer une atrophie du mésencéphale avec le « signe du colibri », qui correspond à l'amincissement du tectum et de la région périaqueducale.

Le diagnostic de la PSP repose sur des critères cliniques et neuropathologiques. Il existe 3 niveaux de certitude diagnostique (tableau I-2) : la PSP possible, la PSP probable et le diagnostic PSP certain qui est apporté par l'examen neuropathologique du cerveau *post mortem* (Litvan et al., 1996, Williams and Lees, 2009).

**Tableau I-2. Critères diagnostiques de la PSP (Litvan et al., 1996)**

PSP Possible	PSP Probable
1. Âge du 1er signe > 40 ans	
	2. Parésie supranucléaire de l'oculomotricité verticale
3. Ralentissement des saccades verticales	
4. Instabilité posturale	
5. Chute dans la première année après début de la maladie	
1+3+4+ 5	1+2+4+5

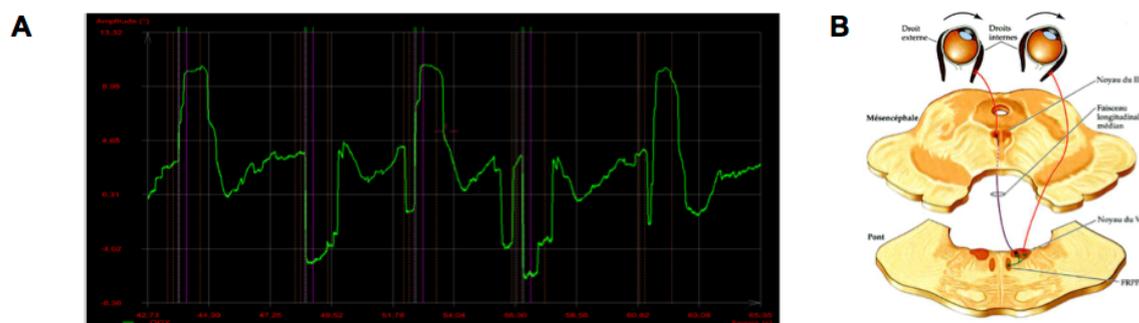
**2.1.2 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE**

L'enregistrement des mouvements oculomoteurs est capital pour le diagnostic de PSP. On observe une atteinte **précoce** des structures oculomotrices du tronc cérébral, du cortex préfrontal et du cervelet. La principale caractéristique oculomotrice au début de la maladie est un **ralentissement des saccades verticales**, qui apparaît avant celui des saccades horizontales (Anderson and MacAskill, 2013) (*figure 18 A*).

**A un stade avancé**, la plupart des patients perdent la capacité à effectuer des saccades et la poursuite (Anderson and MacAskill, 2013). Cela s'accompagne d'un pourcentage d'erreurs qui est élevé aux antisaccades et d'une fréquence importante d'ondes carrées (Gaymard, 2013). Les ondes carrées sont de petites tailles (Anderson and MacAskill, 2013).

L'absence de mouvement des yeux est compensée par le ROV. La paralysie du regard (ophtalmoplégie) vers le haut est plus fréquente que celle du regard vers le bas (Anderson and MacAskill, 2013). L'ophtalmoplégie est le plus souvent complète. L'**atteinte** oculomotrice est **supranucléaire** car se situe au niveau de la formation réticulée en amont des noyaux oculomoteurs du III et du IV. (*figure 18 B*) (Pierrot-Deseilligny, 2004b). Le ROV ne passant pas par cette voie est préservé.

**Figure 18 : Altération oculomotrice chez un patient atteint d'une PSP**



**A : Saccades verticales ralenties chez un patient PSP ; B : lésion supranucléaire**

## 2.2 LA DÉGÉNÉRESCENCE CORTICO-BASALE (DCB)

### 2.2.1 LA DCB : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES

Les signes inauguraux de la maladie sont une apraxie associée à des troubles sensitifs. Le syndrome parkinsonien akinéto-rigide est asymétrique et s'accompagne de myoclonies et d'une dystonie. Il peut exister une extinction sensitive, un signe de la main étrangère, des troubles du langage. Les signes reflètent un dysfonctionnement cortical pariétal et un syndrome extrapyramidal.

La démence peut être inaugurale avec des troubles de calcul.

L'IRM encéphalique met en évidence une atrophie asymétrique des lobes frontaux et pariétaux, des hypersignaux périventriculaires en séquence T2 flair, une dilatation asymétrique des ventricules latéraux, une dilatation du 3<sup>ème</sup> ventricule et un hyposignal du putamen.

### 2.2.2 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DE LA DCB

La pathologie affecte les ganglions de la base et les aires corticales frontales et pariétales oculomotrices (Gaymard, 2013). On observe une apraxie oculomotrice (latences augmentées). Les **latences** des saccades sont **allongées** (Rivaud-Péchoux et al., 2007, Gaymard, 2013). L'allongement est franc. Le pourcentage d'erreurs est élevé aux antisaccades et la poursuite est altérée. Les anomalies sont souvent **asymétriques** (Gaymard, 2013)

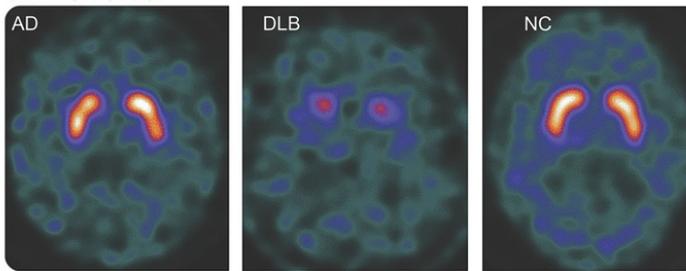
## 2.3 LE SYNDROME ATYPIQUE DE LA MALADIE A CORPS DE LEWY (MCL)

### 2.3.1 LA MCL : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES

La MCL se traduit par des troubles cognitifs fluctuants, un syndrome parkinsonien et des hallucinations essentiellement visuelles. Le déclin cognitif constitue un des modes d'entrée de la maladie. Les troubles visuo-perceptifs sont fréquents au début avec des difficultés de planification et d'adaptation. La démence est d'installation rapide, en deux ans au maximum. La maladie tient son nom de la présence au niveau neuropathologique des inclusions d'alphasynucléine, les corps de Lewy.

Le diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer peut justifier le recours à une imagerie fonctionnelle de type DAT-Scan ([figure19](#)) qui permet la mise en évidence d'une hypofixation du traceur sur les transporteurs présynaptiques de la dopamine.

## **Figure 19 : Dat Scan**



**AD** : maladie d'Alzheimer, **DLB** : Maladie à corps de Lewy, **NC** : sujets sains. DLB : absorption minimale du traceur dans le noyau caudé ; AD et NC : absorption plus robuste dans le noyau caudé et le putamen (McKeith et Kosaka. 2017).

### *2.3.2 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA MCL*

Peu de cas ont été décrits. Les altérations reflètent des déficits dans les circuits corticaux et sous corticaux impliqués dans le déclenchement et l'exécution des saccades (Kapoula et al., 2010). Les latences et les gains des saccades sont atteints. Les anomalies oculomotrices des MCL sont proches de celles observées dans la maladie de Parkinson avec démence. Les **latences sont allongées** aux saccades, les gains sont hypométriques, et le **pourcentage d'erreurs aux antisaccades est élevé** (Mosimann et al., 2005 ; Anderson and MacAskill, 2013).

Dans de rares cas, une paralysie supranucléaire du regard est rapportée traduisant la présence de corps de Lewy au niveau du noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian (Nakashima 2003) responsable du contrôle de la vitesse du regard vertical.

## 2.4 LE SYNDROME ATYPIQUE DE L'ATROPHIE MULTISYSTEMATISÉE

### *2.4.1 L'AMS : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES*

L'AMS correspond à l'association d'une dysautonomie, à un syndrome parkinsonien ou un syndrome cérébelleux. Deux formes de AMS sont décrites : L'atrophie multisystématisée de type Parkinson (AMS-P) et l'atrophie multisystématisée avec un syndrome Cérébelleux (AMS-C). Les fonctions cognitives sont typiquement respectées. L'IRM peut mettre en évidence une atrophie du putamen, du pont et des pédoncules cérébelleux moyens, un hyposignal postérieur et latéral du putamen et un hypersignal en forme de croix pontique. Il existe 3 niveaux de précision : AMS possible, AMS probable (tableau I-3) et le diagnostic d'AMS certain qui est confirmé par l'analyse neuropathologique post mortem.

**Tableau I-3. Critères diagnostic AMS (Gilman et al., 2008)**

AMS Possible	AMS Probable
<b>1. Sporadique et progressive</b>	
<b>2. Urgences mictionnelles</b>	<b>5. Incontinence urinaire</b>
<b>3. Vidange vésicale incomplète</b>	<b>6. Dysfonctionnement érectile</b>
<b>4. Hypotension Orthostatique (n'atteignant pas les chiffres requis pour le diagnostic d'AMS probable)</b>	<b>7. Hypotension Orthostatique (Chute de 30 mm Hg pour PAS et de 15 mm Hg pour PAD de la position couché à débout en moins de 3 minutes)</b>
	<b>8. Pauvre réponse à la L DOPA</b>
	<b>9. Syndrome cérébelleux</b>
<b>1+((2+3) OU 4)+(8 OU 9)</b>	<b>1+((5+6) OU 7)+(8 OU 9)</b>

#### 2.4.2 LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS L'AMS

Les lésions des ganglions de la base et du cervelet provoquent des anomalies des mouvements oculaires. Il y a des hypométries des saccades et une poursuite défailante. Les atteintes corticales diffuses génèrent des taux d'erreurs élevés aux antisaccades. L'AMS-C se distingue par des signes oculomoteurs cérébelleux en fixation tels que les intrusions saccadiques, en particulier des **ondes carrées**, des **nystagmus** de type down beat nystagmus (DBN) et gaze evoked nystagmus (GEN). (Anderson and MacAskill, 2013; Gaymard, 2013). Les vitesses sont normales.

## 2.5 LES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES GUADELOUPÉEN

### 2.5.1 INTRODUCTION

Certaines maladies ont une occurrence plus élevée dans les populations des DFA. C'est le cas des syndromes parkinsoniens atypiques, ils ont une fréquence anormalement élevée en Guadeloupe, où seul 20 % des parkinsoniens développent des formes idiopathiques. A l'inverse, en Amérique du Nord et en Europe les parkinsoniens idiopathiques représentent jusqu'à 80% des parkinsoniens (Caparros-Lefebvre et al., 2002; Lannuzel et al., 2007).

Aussi en Guadeloupe deux principales formes cliniques de syndrome parkinsonien atypique ont été identifiées, selon la présence ou non de troubles oculomoteurs. Il s'agit de la Paralyse Supranucléaire Progressive Guadeloupéenne (Gd-PSP) qui associe un syndrome parkinsonien à une démence et une paralysie oculomotrice de type supranucléaire et le

Complexe Parkinson Démence Guadeloupéen (Gd-CPD) qui associe un syndrome parkinsonien à une démence sans trouble oculomoteur.

Une toxine environnementale, l'annonacine a été identifiée comme potentiel facteur causal des syndromes parkinsoniens atypiques rencontrés aux Antilles et en Nouvelle Calédonie (Caparros-Lefebvre et al., 2002). L'annonacine est l'acétogénine la plus abondante retrouvée dans le Corossol (*Annona Muricata*). Elle agit comme un inhibiteur de la chaîne respiratoire mitochondriale. Testée *in vivo* en intoxication chez le rat Lewis, l'annonacine pénètre le parenchyme cérébral et induit une perte de neurones dopaminergiques et non dopaminergiques et des modifications de morphologies des fibres nerveuses (Champy et al., 2004). Les lésions cérébrales sont retrouvées au niveau des noyaux gris centraux et du tronc cérébral et à un moindre degré au niveau du cervelet, du cortex et de l'hippocampe. Ces neurodégénérescences sont proches de celles rencontrées dans les syndromes parkinsoniens atypiques. Par ailleurs, l'annonacine modifie le profil d'expression de la protéine tau dans les neurones en culture (Escobar-Khondiker et al., 2007). Ces résultats suggèrent que la consommation d'annonacées pourrait contribuer à la pathogenèse de la maladie.

### 2.5.2. LE SYNDROME ATYPIQUE DE LA PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE GUADELOUPÉENNE (GD-PSP)

#### a. LA GD-PSP : LES ASPECTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Les patients Gd-PSP présentent un syndrome parkinsonien peu sensible à la Lévodopa, des troubles de l'équilibre précoces, **des troubles oculomoteurs de type supranucléaire**, des troubles cognitifs mais également des **signes inhabituels** dans la PSP : des hallucinations, des myoclonies et des troubles du comportement durant le sommeil paradoxal (Cock et al., 2007; Lannuzel et al., 2007; Apartis et al., 2008).

A l'imagerie, on observe une atteinte des régions corticales (temporo-occipitales), limbiques et du cervelet. (Lannuzel et al., 2007 ; Lehericy et al., 2010). Au niveau neuropathologique, c'est une tauopathie avec accumulation de protéine tau de manière diffuse dans les régions corticales, les noyaux gris centraux et le tronc cérébral (Caparros-Lefebvre et al., 2002).

#### b. LES MOUVEMENTS OCULAIRES DANS LA GD-PSP

Le profil oculomoteur de la Gd PSP diffère de celui de la PSP classique et reflète l'atteinte importante au niveau cortical et à un moindre niveau du tronc cérébral et du cervelet. Les **latences** des saccades sont **allongées**, les **vitesses verticales sont réduites**. Un pourcentage d'erreurs élevés aux AS suggère une atteinte du cortex préfrontal (Apartis et al., 2008).

### *2.5.3 LE SYNDROME PARKINSON ATYPIQUE DU COMPLEXE PARKINSON DÉMENCE GUADELOUPÉEN (GD-CPD)*

Le Gd-CPD est caractérisé par la présence d'un syndrome parkinsonien associé à une démence en **l'absence de trouble oculomoteur** lors de l'examen clinique (Lannuzel et al, 2007). Dans ce phénotype, 58% des patients présentent des hallucinations qui permettent d'évoquer le diagnostic de MCL. Cependant, les patients Gd-CPD présentent également des fortes similitudes cliniques et radiologiques avec les patients porteurs d'une Gd-PSP (Lannuzel et al, 2007), cela suggère que la Gd-PSP et la Gd-CPD pourraient correspondre à deux phénotypes cliniques d'une même entité. Aucune donnée neuropathologique n'est disponible à ce jour concernant la Gd-CPD.

EN RÉSUMÉ : les anomalies oculomotrices caractérisant les différents syndromes parkinsoniens sont dans le tableau I-4 :

**Tableau I-4 : Paramètres oculomoteurs des syndromes parkinsoniens**

Diagnostic	Altérations des paramètres oculomoteurs	Principales Lésions
<b>MPI stade initial</b>	↓ Gain Poursuite normale	Lésion noyaux gris
<b>MPI stade tardif</b>	↑ Latence ↑↑ % ER AS ↓ Gain ↓ Poursuite	- Lésion cortex - Lésions noyaux gris centraux et lésion cortex
<b>PSP</b>	↓↓↓ Vitesses V+H ↑↑↑ % ER AS ↓↓ Gain ↓↓ Poursuite ↑↑ OC	- Lésions tronc cérébral (précoce) >lésions cortex - Lésion cervelet
<b>AMS</b>	↑↑↑ OC DBN, GEN ou ↓↓ Gain ↓↓ Poursuite	- Lésions cervelet
<b>DCB</b>	↑↑↑ Latences ↑↑ % ER AS ↓ Gain ↓↓ Poursuite	- Lésion cortex frontal et pariétal - Lésion des noyaux gris centraux
<b>MCL</b>	↑↑ Latences ↓ Gain ↑↑ % ER AS ↓ Poursuite	- Lésions corticales - Lésions noyaux gris centraux
<b>Gd-PSP</b>	↑↑↑ Latences ↑↑↑ % ER AS ↓ Vitesses V+H ↑↑ OC ↓ Gain ↓ Poursuite	- Lésions cortex > lésions tronc cérébral
<b>Gd-CPD</b>	∅	

↓: atteinte légère, ↓↓: atteinte modérée, ↓↓↓: atteinte sévère, **MPI** : Maladie de Parkinson Idiopathique, **PSP** : Paralyse Supranucléaire Progressive, **AMS** : Atrophie Multisystématisée, **DCB** : Dégénérescence Cortico-basale, **MCL**: Maladie à Corps de Lewy, **Gd-PSP** : Paralyse Supranucléaire Progressive Guadeloupéenne, **Gd-CPD** : Complexe Parkinson Démence Guadeloupéen, % **ER AS** : Pourcentage d'erreurs aux antisaccades, **OC** : Onde carrée, **DBN** : Downbeat Nystagmus, **GEN** : Gaze Evoked Nystagmus, **V** : Vertical, **H** : Horizontal ; (d'après : Anderson and MacAskill, 2013; Gaymard, 2013; Apatris et al., 2008).

## **E. OBJECTIFS ET MÉTHODES DE RECRUTEMENT**

Ce travail a pour objectif principal de caractériser l'oculomotricité des syndromes parkinsoniens aux Antilles.

Pour cela, nous avons défini des normes oculomotrices spécifiques à partir des témoins de la population étudiée.

Nous avons également établi les phénotypes cliniques et la fréquence des syndromes parkinsoniens atypiques aux Antilles.

L'étude CAP « Caribbean Atypical Parkinsonism » a permis de recruter cette population de patients parkinsoniens. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, multicentrique, interventionnelle portant sur les patients parkinsoniens suivis et nouvellement diagnostiqués dans les Centres Hospitaliers Universitaires de la Guadeloupe et de la Martinique. Les inclusions ont débuté le 3 Août 2012.

Les données concernant les patients ayant bénéficié d'une évaluation clinique et oculomotrice de leur pathologie et les données des témoins ayant réalisés les enregistrements oculomoteurs ont été analysées. Il s'agit de 305 patients et de 61 témoins inclus, d'Août 2012 à Décembre 2016.

### **1 MÉTHODES DE RECRUTEMENT**

#### **1.1 CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION**

Les critères **d'inclusion des patients** sont les suivants :

- Patient ou tiers responsable ayant reçu une information sur l'étude et ayant signé le consentement éclairé,
- Patient âgé de plus de 18 ans,
- Patient consultant en neurologie ou en gériatrie pour symptomatologie parkinsonienne ou pour troubles cognitifs évocateurs d'une maladie à corps de Lewy,
- Patient domicilié aux Antilles-Guyane.

Les critères **d'inclusion des témoins** sont les suivants :

- Personne ayant reçu une information sur l'étude et ayant signé le consentement éclairé,
- Personne affiliée au régime de sécurité sociale,
- Patient domicilié aux Antilles-Guyane.

Les critères **de non inclusion des patients** sont les suivants :

- Syndrome parkinsonien secondaire,
- Patient non affilié au régime de sécurité sociale,
- En cas de difficulté de suivi du patient, exclusion de l'étude longitudinale.

Les critères **de non inclusion des témoins** sont les suivants :

- Personne qui présente des troubles cognitifs ou un syndrome parkinsonien diagnostiqué.

## 1.2 EN PRATIQUE

La population de l'étude est représentée par les patients bénéficiant d'un suivi clinique ou nouvellement diagnostiqués pour syndrome parkinsonien en Guadeloupe dans les Départements de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire de la Guadeloupe ainsi que celui de la Martinique.

Des médecins généralistes, des neurologues de pratique privée, des internes et des médecins gériatres de la région ont été contactés et invités à référer tous les cas de syndromes parkinsoniens suspectés aux services de neurologie des CHU de la Guadeloupe et de la Martinique.

Sur les deux sites, les recrutements ont été organisés de la façon suivante :

- En Guadeloupe, **les inclusions des patients** se sont déroulées en consultation ou en hospitalisation dans le service de Neurologie. Les caractéristiques sociodémographiques, les questionnaires environnementaux et de mode de vie, les questionnaires cognitifs, et l'examen clinique ont été recueillis dans la même journée dans les Cahiers d'observation de l'étude CAP (Annexe 1). Les enregistrements oculomoteurs et les bilans neuropsychologiques ont été réalisés à distance.

En Martinique, les inclusions ont été réalisées au cours de missions de 1 à 4 jours avec 6 à 8 patients inclus par jour. Il s'agissait de consultations ouvertes, auxquelles pouvaient participer des étudiants internes des paramédicaux et d'autres médecins du site. Hormis le bilan neuropsychologique, tous les examens ont été réalisés le même jour. Une salle a été dédiée à l'enregistrement des mouvements oculaires dans les mêmes conditions qu'en Guadeloupe.

Sept missions au total ont été réalisées :

- du 27 au 30 mai 2013, du 25 au 29 novembre 2013,
- du 10 au 12 février 2014, du 11 au 12 novembre 2014,
- le 27 janvier 2015, du 10 au 12 mars 2015 et enfin le 21 avril 2015.

**Pour le recrutement des témoins**, plusieurs moyens ont été utilisés.

Il était proposé aux accompagnants des patients, faisant office d'informant, de participer à l'étude.

Une campagne de recrutement a été menée en 2015 -2016 dans les Centres hospitaliers de la Guadeloupe et de la Martinique. Pour le recrutement du personnel, des posters ont été affichés dans les halls d'accueil des services hospitaliers.

Deux associations de patients parkinsoniens ont été sollicitées, l'Association Gwadeloup Parkinson créée en 2012 et l'Association des Parkinsoniens de Martinique et Accompagnant (AMPA) créée en 2011.

Une journée d'information « Parkinson et Activité Physique » a eu lieu le 28 mai 2015 au Centre de Santé des Antilles-Guyane (CREPS) de la Guadeloupe. En Martinique l'information a été dispensée à travers des conférences sur la maladie de Parkinson.

## CHAPITRE 2

# CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES DES SYNDROMES PARKINSONIENS EN GUADELOUPE ET EN MARTINIQUE

Une proportion anormalement élevée (70%) de syndromes parkinsoniens atypiques a été observée en Guadeloupe. Cette observation est issue de cohortes hospitalières étudiées entre 1996 et 2005 avec 250 patients recrutés dans le département de neurologie du CHU de Pointe-à-Pitre. Un tiers de ces patients présentaient des troubles oculomoteurs de type paralysie supranucléaire définie par le ralentissement de la vitesse des saccades visuellement guidées verticales.

Notre travail a été effectué dans le cadre de l'étude clinique CAP « Caribbean Atypical Parkinsonism » (PHRC : 2011-A01259-32). Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive dont les objectifs sont d'étudier la distribution des différentes formes de Parkinson dans les Antilles Françaises et notamment en Martinique, de comparer les résultats à ceux obtenus en Guadeloupe et de caractériser les différentes formes de Parkinson sur le plan clinique.

Les patients ont été recrutés auprès de l'ensemble des médecins susceptibles de prendre en charge des patients Parkinsoniens (neurologues hospitaliers et libéraux, gériatres, médecins rééducateurs). Ils ont été sélectionnés à partir de critères d'inclusion (domiciliation aux Antilles-Guyane et affiliation au régime de la sécurité sociale) et de non inclusion (syndrome parkinsonien vasculaire, traumatisme crânien, prise de neuroleptiques depuis plus d'un an, antécédent d'encéphalite) et ont signé un consentement éclairé.

Ils ont été évalués sur le plan clinique avec un examen neurologique et un certain nombre d'échelles standardisées (score RBD, score QCP, score de la vigilance, test d'hypotension, score UPDRS III, V et VI, test L-Dopa, mesure de la dysautonomie). L'évaluation des fonctions cognitives a été réalisée grâce aux scores de MMS (Mini-mental State Examination, [Annexe 2](#)), de BREF (Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale, [Annexe 3](#)), de MATTIS (échelle de démence). Les mouvements oculomoteurs ont été enregistrés grâce à la technique d'eye tracking.

Enfin, les questionnaires environnementaux et de mode de vie (tabac/alcool) nous ont permis d'évaluer le degré d'exposition des participants aux toxines environnementales telles que l'annonacine et les produits phytosanitaires.

Nous avons inclus 305 patients dont 66% avaient une forme atypique de Parkinson. Les proportions de patients atteints de syndromes parkinsoniens atypiques (PA) et de maladie Parkinson idiopathique (MPI) étaient strictement similaires en Guadeloupe (PA: 66.2%, MPI : 33.1%), et à la Martinique (PA : 66.2%, MPI 32,4%). Les syndromes parkinsoniens atypiques se manifestent par un syndrome parkinsonien résistant au traitement par la Lévodopa associé à des troubles posturaux (72%), des troubles cognitifs dans les 2 premières années (58%), une dysautonomie (58%), des troubles comportementaux

pendant le sommeil paradoxal ou RBD (53%), des hallucinations (43%), une paralysie supranucléaire (29%), une hyposmie (27%). Le profil clinique était similaire en Guadeloupe et à la Martinique.

Nous avons identifié et décrit à la Martinique une forme atypique de Parkinson, déjà identifiée en Guadeloupe. Notre hypothèse est que ces formes atypiques de Parkinson constituent une entité clinique propre aux Antilles Françaises qui mériterait d'être étudiée dans le reste de la Caraïbe. Les profils cliniques et oculomoteurs des patients atteints de formes atypiques sont en faveur d'une atteinte étendue des structures cérébrales sous-corticales et corticales. La qualité de notre étude repose sur la taille de l'échantillon (305 patients), la spécificité de recrutement qui provient en majeure partie de la communauté afro-antillaise (95%) et la caractérisation détaillée sur le plan clinique et oculomoteur des maladies de Parkinson et des syndromes parkinsoniens atypiques associés. Nous apportons des informations nouvelles et originales qui permettront de reconsidérer les syndromes parkinsoniens atypiques dans la Caraïbe.



## Further evidence for a distinctive atypical degenerative parkinsonism in the Caribbean: A new cluster in the French West Indian Island of Martinique

Annie Lannuzel<sup>a,b,c,\*</sup>, Régine Edragas<sup>d</sup>, Angéla Lackmy<sup>e</sup>, Benoit Tressières<sup>e</sup>, Véronique Pelonde<sup>e</sup>, Mireille Edimo Nana Kaptué<sup>f</sup>, Sylvie Mécharles<sup>a</sup>, Alexis Demas<sup>g</sup>, Billy François<sup>h</sup>, Eavan McGovern<sup>i,j</sup>, Marie Vidailhet<sup>c,k</sup>, Bertrand Gaymard<sup>l</sup>, Emmanuel Roze<sup>c,k</sup>

<sup>a</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, Département de Neurologie, Guadeloupe, F.W.I., France

<sup>b</sup> Faculté de Médecine de l'Université des Antilles, F.W.I., France

<sup>c</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U 1127, CNRS, Unité Mixte de Recherche (UMR) 7225, Université de la Sorbonne, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Paris, France

<sup>d</sup> Centre Hospitalier Universitaire de La Martinique, Département de Gériatrie, F.W.I., France

<sup>e</sup> Centre Investigation Clinique Antilles Guyane, 1424 Inserm, F.W.I., French Guyana, France

<sup>f</sup> Centre Hospitalier Universitaire de La Martinique, Département de Neurologie, F.W.I., France

<sup>g</sup> Hôpital Jacques Monod, Département de Neurologie, Montvilliers, France

<sup>h</sup> Clinique Saint Paul, Cayenne, French Guyana, France

<sup>i</sup> Department of Neurology, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

<sup>j</sup> School of Medicine and Medical Sciences, University College Dublin, Dublin, Ireland

<sup>k</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, Paris F-75013, France

<sup>l</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Service de Neurophysiologie Clinique, Paris F-75013, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Atypical parkinsonism  
Parkinson disease  
Cross-sectional study  
The Caribbean  
Neurodegeneration

### ABSTRACT

**Background:** A high prevalence of an atypical levodopa-resistant parkinsonism has been reported in the Caribbean island of Guadeloupe. These seminal observations have not been replicated or extended to neighbouring populations who share genetic and environmental characteristics.

**Methods:** To further characterise this atypical parkinsonism we prospectively investigated 305 consecutive patients with neurodegenerative parkinsonism in a community-based population from Guadeloupe and Martinique, a neighbouring French Caribbean island where the population has similar environmental and genetic backgrounds. The aims of this study were to confirm the frequency of atypical parkinsonism within this cohort and to precisely define its clinical phenotype.

**Results:** A high frequency (66%) of atypical parkinsonism was identified in both Guadeloupe and Martinique. The clinical phenotype consisted of a levodopa-resistant parkinsonism with postural instability (72%), early dementia (58%), dysautonomia (58%), rapid-eye-movement sleep behavioural disorder (53%), hallucinations (43%), and supranuclear gaze palsy (29%). A low educational level was identified as a major risk factor for developing atypical parkinsonism ( $p < .001$ ).

**Conclusion:** Our findings support the existence of a distinctive atypical parkinsonism – Caribbean Parkinsonism – within the French Caribbean Islands. This could either correspond to a single entity or reflect a propensity for developing more widespread and rapidly progressive lesions in Caribbean patients with parkinsonism. In both cases, genetic susceptibility and/or environmental exposure may be involved.

### 1. Introduction

A high prevalence of atypical neurodegenerative parkinsonism has been observed in the Caribbean island of Guadeloupe [1,2]. Clinically it presents with a levodopa-resistant parkinsonism whose characteristics poorly fits any of the classical entities which can cause parkinsonism

[2]. In Guadeloupe, only one-third of consecutive patients presenting with parkinsonism over a four-year period had Idiopathic Parkinson's Disease (IPD); the remaining two-thirds had an atypical variant [2]. This contrasts with Europe and the United States where the majority (65–97%) of those presenting with parkinsonism are diagnosed with IPD [3–7].

\* Corresponding author at: Service de Neurologie, CHU de Pointe-à-Pitre, Pointe-à-Pitre Cedex 97159, F.W.I., France.  
E-mail address: [annie.lannuzel@chu-guadeloupe.fr](mailto:annie.lannuzel@chu-guadeloupe.fr) (A. Lannuzel).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.019>

Received 28 September 2017; Received in revised form 16 November 2017; Accepted 5 February 2018  
0022-510X/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Consumption of *Annona muricata* (sour sop) derived from plants of the Annonaceae family has been identified as a possible risk factor for this atypical variant, suggesting toxic environmental factors may play a role in its pathogenesis [8]. From a neuropathology perspective tau-containing lesions were detected at autopsy in the brains of three patients with prominent oculomotor signs [9]. While the biochemical features of tau suggested progressive supranuclear palsy (PSP), certain atypical features were present – a cortical distribution of tau deposits, a large number threads and a scarcity of true neurofibrillary tangles. Furthermore, multimodal imaging obtained in nine patients with supranuclear gaze palsy demonstrated similar atypical features – widespread cortical atrophy and diffusion changes in the temporal, occipital and limbic lobes with relative midbrain sparing [10].

To characterise this atypical parkinsonism more fully, the aims of this study were to record in detail the clinical features of consecutive patients presenting with parkinsonism in the island of Guadeloupe and to confirm the ratio of atypical parkinsonism within this cohort. To extend this cross-sectional study, we selected Martinique a neighbouring French Caribbean island whose population has a similar environmental and genetic background to Guadeloupe.

## 2. Material and methods

### 2.1. Study design

A bi-center cross-sectional study was performed to evaluate the clinical spectrum of parkinsonism in French West Indian Islands. The two centers were in Guadeloupe (Department of Neurology of the University Hospital in Pointe-à-Pitre) and Martinique (Department of Neurology of the University Hospital in Fort-de-France). A recruitment advantage of these islands is that there is only one Department of Neurology on each. Consecutive patients who presented with neurodegenerative Parkinsonism over a four-year period (between 2012 and 2016) were included in the study. General practitioners, private practice neurologists, internists and geriatricians in the area were contacted and asked to refer all cases with suspected parkinsonism to the departments of Neurology of the University Hospital on each island. Referring physicians were reminded about the study on an annual basis. Parkinsonism was defined as bradykinesia, in combination with either rest tremor, rigidity, or both as per the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) criteria [11]. Patients with a history, clinical manifestations or neuro-radiological findings suggestive of symptomatic parkinsonism were excluded. A detailed medical history and neurologic examination was collected on all patients. Based on a post-hoc analysis of the data, the patients were divided into two groups: i) Parkinson disease patients (PD group) that fulfilled the criteria for clinically probable PD as defined by the MDS [11]; ii) Patients with atypical parkinsonism (AP group), with parkinsonism that did not meet the criteria for PD. Informed written consent was obtained from all patients. The study was approved by the French Sud Ouest and Outre Mer III ethic committee (2011/86).

### 2.2. Clinical examination

Patients had a standardized interview and neurological examination which focused on the course and the phenomenology (motor and non-motor manifestations) of the disease. Demographic data, age at onset and presenting manifestations were collected from all patients. The main caregiver provided the necessary clinical information if a patient was unable to respond due to speech or cognitive issues. Severity of the disease and related disability were evaluated using the Hoehn and Yahr staging and Schwab and England activities of daily living rating. The Stiany-Kolster rapid eye movements-sleep behaviour disorder (RBD) screening questionnaire was used to detect RBD, with a cut-off score of  $\geq 5$  [12]. Patients were asked about the existence of hyposmia. A

positive response to levodopa was defined as a subjective perceived improvement of at least 50% with antiparkinsonian treatments or a minimal 50% documented improvement of the UPDRS III (motor) score following a levodopa challenge. Orthostatic hypotension was defined according to criteria used for orthostatic hypotension in multiple system atrophy, namely a reduction of systolic blood pressure of at least 30 mmHg or of diastolic blood pressure of at least 15 mmHg, within 3 min of standing. Eye movements were clinically analysed in all patients and in 197 patients they were recorded using video-based Eye-tracker (Mobile EBT©, eyeBRAIN, [www.eye-brain.com](http://www.eye-brain.com), France) as previously described [13]. Supranuclear palsy was defined as slowing of vertical saccades or decrease of velocity and gain of vertical greater than horizontal saccadic eye movements [14,15]. Dementia was diagnosed using the Mattis dementia rating scale with a cut-off score of  $\leq 123$  [16], or the mini-mental state examination with an education-adjusted cut-off score, as has been previously described [17]. Dementia was considered as early when dementia was documented within 3 years after disease onset. The Mayo fluctuations questionnaire was used to detect diurnal fluctuations, with a cut-off score of  $\geq 3$  [18].

### 2.3. Statistical analysis

Results are presented as means  $\pm$  SEM and numbers (frequencies). Unpaired Student's *t*-test and chi-square test were used for continuous covariates and for categorical covariates, respectively, to compare different parameters between the two groups (Martinique vs Guadeloupe and PD vs AP). To identify risk factors associated with AP, we used a binary multivariate logistic model. Variables of interest at  $p < .01$  by univariate analysis were included as covariates in the multivariate regression models. Variables with  $> 8\%$  missing data (fluctuation of alertness, urinary incontinence, orthostatic hypotension) were not included in the model. Exclusion criteria for PD such as cerebellar syndrome, supranuclear gaze palsy, and early dementia were not included in this model as they are features of atypical parkinsonism. Significance level was defined as  $p < .05$ . Analyses were conducted using SPSS (v. 21, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL).

## 3. Results

Three hundred and five patients were enrolled; 157 from Guadeloupe and 148 from Martinique. Demographic data are shown in Table 1. A large majority (95%) of patients in both islands declared an Afro-Caribbean origin. Two-hundred and two (66.2%) had AP, whereas a minority, 100 patients (32.8%), fulfilled the inclusion criteria for clinically probable PD. Three patients remained unclassified due to insufficient information. Vascular risk factors were similarly distributed in PD and AP: 44% had hypertension, 16% diabetes, 14% hypercholesterolemia, 1.3% were current smokers; 4.3% had 3 vascular risk factors or more. Patient characteristics are summarized in Table 2. AP patients had a later age of onset and a lower overall education level. Onset with cognitive/psychiatric features – most commonly memory impairment – was more frequent in the AP group compared with the PD group (10% versus 2%,  $p = .012$ ), whereas onset with motor manifestations was more frequent in the PD group compared with the AP group (97% versus 85%,  $p = .002$ ). In addition, AP patients had a more severe motor and cognitive phenotype and a greater disability level (Table 2). Symmetrical parkinsonism ( $p < .001$ ), postural instability ( $p < .001$ ), falls ( $p < .001$ ) were more frequent in AP whereas rest tremor ( $p = .018$ ) and motor fluctuations ( $p = .001$ ) were less frequent. Dysautonomia defined as orthostatic hypotension or urinary incontinence and erectile dysfunction in men was found in 58.5% of AP patients compared to 29.2% of PD ( $p < .001$ ). Almost one-third (28.8%) of AP patients had vertical supranuclear palsy. About one quarter of patients with AP reported hyposmia. RBD was reported in the pre-motor phase (median: 8 years before motor manifestations) in half of the patients

**Table 1**  
Demographics of patients with degenerative parkinsonism in Guadeloupe and Martinique.

Patient group	Total	Mart	Guad	p
N	305	148	157	
PD, n (%)	100 (32.7)	48 (32.4)	52 (33.1)	0.898
AP, n (%)	202 (66.2)	98 (66.2)	104 (66.2)	0.996
Un. Park, n (%)	3 (1)	2 (1.4)	1 (0.6)	0.613
Sex ratio (M/F)	1.3 (170/135)	1.15 (79/69)	1.38 (91/66)	0.421
Educational level (%) ≤ 8 y	54.7	57.2	52.3	0.391
Age (y ± sem)	68 ± 9	71 ± 9	66 ± 10	< 0.001
Age at onset (y ± sem)	62 ± 11	63 ± 10	60 ± 11	0.012
Family history <sup>a</sup>	5 (1.6)	2 (1.4)	3 (2.0)	1.000

PD, Parkinson Disease; AP, atypical parkinsonism; Un. Park, Unclassified Parkinsonism; Mart, Martinique; Guad, Guadeloupe; y = years.

<sup>a</sup> Family history: parkinsonism in at least 2 first-degree relatives.

(47.4% of PD and 51.2% of AP,  $p = .697$ ). Both the ratio of AP and the clinical characteristics of patients with parkinsonism was similar in Guadeloupe and Martinique (Table 1, in bold; Table 3).

A binary multivariate logistic model was used to identify factors, within the characteristics that were significantly more frequent in atypical parkinsonism compared to PD ( $p < .05$ ) (Table 2). Factors relating to the diagnosis were carried out independently of factors relating to the disease duration. We found 5 factors with an OR > 2 (Table 4). Both the existence of falls (OR = 4.5; IC 1.9–10.7) and a low educational level (OR = 4.1; IC 1.9–8.4) increased the risk of having an atypical form of parkinsonism by a factor 4. Symmetrical parkinsonian symptoms, a high severity score (Hoehn & Yahr score > 3) and the presence of dementia were independently linked to the diagnosis of atypical parkinsonism (OR 3.9 and 2.8 respectively) whereas dysarthria, postural instability, hallucinations and a high disability level (Schwab & England scale ≤ 40%) were not.

#### 4. Discussion

In this descriptive cross-sectional study, we provide evidence of an abnormally high frequency of atypical parkinsonism in the French Caribbean Islands. Our findings, which replicate observations from an earlier study in Guadeloupe, also extend to Martinique, a neighbouring island in the French Caribbean. Through careful clinical examination we precisely define the clinical characteristics of patients presenting with this atypical variant. We identify a low education level as a major risk for developing atypical parkinsonism. These findings support the existence of a distinctive atypical parkinsonism – Caribbean Parkinsonism – within the French Caribbean islands. The strengths of this study are the sample size and the community based recruitment, the in-depth clinical characterization of patients.

**Table 2**  
Characteristics of patients with idiopathic Parkinson disease and atypical parkinsonism.

Patient group	PD n = 100	AP n = 202	p
Sex ratio (M/F)	1.4 (58/42)	1.2 (111/91)	0.615
Age (y ± sem)	66 ± 9	70 ± 9	<b>0.001</b>
Age onset (y ± sem)	56 ± 10	64 ± 10	< <b>0.001</b>
Disease duration (y), mean ± sem	9 ± 6	5 ± 5	< <b>0.001</b>
Educational level (%)	< 8 y		< <b>0.001</b>
Severity (%) <sup>a</sup>	10.2	34.0	< <b>0.001</b>
Disability (%) <sup>b</sup>	18.4	32.3	<b>0.011</b>
Parkinsonian features			
Rest tremor (%)	62.0	47.5	<b>0.018</b>
Bradykinesia (%)	100.0	100.0	ND
Rigidity (%)	90.0	92.0	0.553
Asymmetry (%)	78.0	55.7	< <b>0.001</b>
Postural instability (%)	44.0	72.2	< <b>0.001</b>
Postural or action tremor (%)	54.0	58.7	0.437
Motor fluctuation/Dyskinesia (%)	58.6	35.7	<b>0.001</b>
Other motor manifestations			
Pyramidal syndrome (%)	0.0	2.5	0.173
Cerebellar syndrome (%)	0.0	7.2	<b>0.003</b>
Dystonia (%)	21.0	27.4	0.231
Falls (%)	30.0	60.3	< <b>0.001</b>
Delay to first fall (y), mean ± sem	10 ± 7	4 ± 4	< <b>0.001</b>
Vertical supranuclear palsy (%)	0.0	28.8	< <b>0.001</b>
Dysarthria (%)	27.0	43.8	<b>0.005</b>
Dysphagia (%)	29.0	32.2	0.575
Dysautonomia			
Orthostatic hypotension (%)	18.4	34.4	<b>0.005</b>
Urinary incontinence <sup>c</sup> (%)	16.0	43.3	< <b>0.001</b>
Hyposmia (%)	28.0	26.8	0.841
RBD (%)	55.0	53.0	0.739
Cognitive/Psychiatric manifestations			
Dementia (%)	31.3	58.3	< <b>0.001</b>
History of early dementia (%)	0.0	29.2	< <b>0.001</b>
Alertness fluctuation (%)	26.0	39.6	<b>0.045</b>
Hallucinations (%)	33.0	43.1	0.092

PD: Parkinson disease; AP: Atypical Parkinsonism; ND: Not Done; RBD: REM-sleep Behavior Disorder.

Words in bold indicate that  $p < 0.005$  (significant difference).

<sup>a</sup> Severity as defined by Hoehn & Yahr score > 3.

<sup>b</sup> Disability as defined by Schwab & England scale ≤ 40%.

<sup>c</sup> And erectile dysfunction for men.

**Table 3**  
Main characteristics of patients with atypical parkinsonism in Martinique and Guadeloupe.

Patient group	AP			p	
	Mart. n = 98	Guad. n = 104			
Sex ratio (H/F)	1.4 (91/66)	1.1 (79/69)		0.421	
Age (y ± sem)	72 ± 8	67 ± 9		<b>0.001</b>	
Age onset (y ± sem)	66 ± 9	62 ± 10		< 0.001	
Disease duration (y), mean ± sem	5 ± 4	6 ± 5		0.159	
Educational level (%)	< 8 y	52.3		0.391	
Severity (%) <sup>a</sup>	29.7	38.5		0.191	
Disability (%) <sup>b</sup>	27.2	37.8		0.109	
Parkinsonian features	Resting tremor (%)	50.0	45.2	0.494	
	Bradykinesia (%)	100.0	100.0	ND	
	Rigidity (%)	93.8	90.4	0.369	
	Asymetry (%)	53.6	57.7	0.560	
	Postural instability (%)	77.8	67.0	0.101	
	Postural or action tremor (%)	54.6	62.5	0.258	
	Motor fluctuation/Dyskinesia (%)	44.2	25.4	0.019	
	Pyramidal Syndrome (%)	1.0	3.8	0.371	
	Cerebellar Syndrome (%)	6.4	7.9	0.678	
	Dystonia (%)	21.6	32.7	0.079	
Other motor manifestations	Falls (%)	58.3	62.1	0.584	
	Mean ± sem time to first fall (y)	4 ± 5	3 ± 4	0.066	
	Vertical supranuclear palsy (%)	22.3	34.6	0.057	
	Dysarthria (%)	43.3	44.2	0.894	
	Dysphagia (%)	32.7	31.7	0.888	
	Dysautonomia	Orthostatic hypotension (%)	38.6	30.5	0.249
		Urinary incontinence <sup>c</sup> (%)	45.7	41.1	0.526
	Hyposmia (%)	28.7	24.7	0.545	
	RBD (%)	55.1	51.0	0.556	
	Cognitive/Psychiatric manifestations	Dementia (%)	61.9	60.0	0.603
History of early dementia (%)		26.5	31.7	0.417	
Alertness fluctuation (%)		44.2	35.1	0.249	
Hallucinations (%)		43.9	42.3	0.822	

AP: Atypical Parkinsonism. ND: Not Done.

Words in bold indicate that  $p < 0.005$  (significant difference).

<sup>a</sup> Severity as defined by Hoehn & Yahr score  $> 3$ .

<sup>b</sup> Disability as defined by Schwab & England scale  $\leq 40\%$ .

<sup>c</sup> And erectile dysfunction for men.

**Table 4**  
Logistic regression analysis models predicting atypical parkinsonism versus idiopathic Parkinson disease.

	Odds ratio	CI 95%	p
Falls	<b>4.452</b>	[1.858–10.669]	<b>0.001</b>
Educational level < 8y	<b>4.075</b>	[1.965–8.451]	<b>&lt; 0.001</b>
Severity <sup>a</sup> (%)	<b>3.875</b>	[1.045–14.371]	<b>0.043</b>
Symmetry	<b>3.106</b>	[1.337–7.213]	<b>0.008</b>
Dementia	<b>2.825</b>	[1.286–6.208]	<b>0.010</b>
Dysarthria	2.052	[0.901–4.671]	0.087
Postural instability	1.691	[0.769–3.72]	0.191
Hallucinations	1.509	[0.697–3.264]	0.296
Disability <sup>b</sup> (%)	0.855	[0.32–2.283]	0.754
Resting tremor	0.717	[0.348–1.481]	0.369
Disease duration (y)	0.705	[0.639–0.777]	< 0.001
Constant	1.063		0.884

Words in bold indicate that  $p < 0.005$  (significant difference).

<sup>a</sup> Severity as defined by Hoehn & Yahr score  $> 3$ .

<sup>b</sup> Disability as defined by Schwab & England scale  $\leq 40\%$ .

#### 4.1. Ratio and clinical characteristics of atypical parkinsonism in Martinique and Guadeloupe

In our study a similar ratio of AP was identified in both Guadeloupe (104 patients; 66.2%) and Martinique (98 patients; 66.2%). Martinique and Guadeloupe are two French Caribbean islands with 420,000 inhabitants per island. Their shared geographic and demographic characteristics [19] make for excellent comparators in a cross-sectional population-based study.

Our results align with previous studies in Guadeloupe which identified 66% to 74% of all patients presenting with parkinsonism had AP [1,2,9]. This contrasts with the low proportion of AP cases reported in other studies carried out in Russia (3%) [7], UK (3%) [5] and Sweden (10%) [3]. In London, preliminary data suggests that Afro-Caribbean patients carry a higher risk of developing AP than their white counterparts [20]. This suggests Afro-Caribbean ancestry may play a role in the pathogenesis of AP.

Typically, the clinical picture of CaP is one of a poorly responsive parkinsonism with postural instability (72%) and a variable combination of early dementia (58%), dysautonomia (58%), RBD (53%), hallucinations (43%), and supranuclear palsy (29%). A striking characteristic of the disorder is the unusual aggregation of atypical features in single patients. For example, about one third of CaP patients resemble those with classical Richardson type-PSP, but 61% of these CaP patients have features which do not belong to classical clinical spectrum of PSP [15,21] including hallucinations (37%), RBD (51%) or both (28%), self-reported olfactory deficit (21%), dyskinesia (26%) or autonomic dysfunction (10.5%). While atypical confirmed PSP cases with dysautonomia have previously been reported [22], dysautonomia and dyskinesia are not cardinal features of PSP [15]. These features occurred in  $< 5\%$  of a large series of pathologically proven PSP patients throughout the course of their disease [23]. Even when specifically looked for, hallucinations seem to be extremely rare in patients with probable PSP [24]. RBD can occasionally be observed in PSP [25,26]. However, only two PSP cases have been found in clinicopathologic series of 137 patients with RBD [26], and comprehensive investigations of small case series with possible or probable PSP found that RBD is far

less frequent in PSP than in PD [25,27]. Although this issue is still controversial [28,29], some probable PSP patients may report both hyposmia and demonstrate poor performance at smell testing [30]. Nonetheless, hyposmia is less frequent and severe than in PD.

In the current study, half of CaP patients reported features suggesting RBD. This is in keeping with previous data collected on a small sample of CAP patients, in which 7/9 had RBD confirmed by an overnight videopolysomnography [31].

Self-reported hyposmia (27%) in CAP patients was similar to that of our PD patients. As self-reported hyposmia is six times higher in Parkinson disease patients than in a control population [30], this suggests that the olfactory deficit may form part of the broad clinical spectrum of CAP. It is noteworthy that the olfactory deficit in neurodegenerative parkinsonism is usually associated with the presence of Lewy bodies in the olfactory bulb [28,29] but might also be related to the presence of tau accumulation in the rhinencephalon [30].

Taken together our findings are consistent with the existence of Caribbean Parkinsonism as a single entity within the French Caribbean Islands. However, the corresponding neuropathological phenotype has yet to be fully elucidated. The subgroup of Guadeloupean atypical parkinsonism with vertical supranuclear palsy has been described as a tauopathy. This neuropathological description is based on a limited amount of data [9]. The widespread and cortical distribution of tau pathology [9], the lesion pattern on morphological MRI and the widespread cortical atrophy were linked to cognitive changes and hallucinations [10]. Unexpectedly, our clinical findings indicate that a significant number of CAP patients may present with various features that are frequently encountered in synucleinopathies, such as levodopa-induced dyskinesia, RBD and hyposmia. The aggregation of atypical features within the same patient along with the heterogeneity of the observed clinical manifestations may reflect a widespread distribution and a high burden of lesions. Caribbean Parkinsonism may be a mixed pathology and the varied clinical picture may reflect both the relative burden of various pathological lesions and their location. This is reminiscent of what occurs in Lewy bodies disorders – particularly in cases with dementia – in which overlapping pathologies of tau,  $\beta$ -amyloid and  $\alpha$ -synuclein were observed [32] or in PSP in which 36% of neuropathological proven cases may have features of Alzheimer disease and 21% concomitant alpha-synucleinopathy [33]. Additional neuropathological evidence is needed to explore this hypothesis further. In this respect, the prospective follow-up of the present cohort may facilitate future brain banking for dedicated studies.

#### 4.2. Low level of education and environment may be of importance

We found that the risk for developing Caribbean atypical parkinsonism was four times higher in people with a low educational level ( $\leq 8$  years formal schooling). To our knowledge, no previous data exists as to a potential link between education level and the risk of developing atypical parkinsonism. Furthermore, level of education has not been consistently correlated with the risk of PD [34–36]. However, a high education level may help to compensate for the neurodegeneration effects on cognition [37] and motor function [38,39] in the PD patient. Moreover, lifelong intellectual enrichment related to education likely reduces neurodegenerative consequences on cognitive function, and may even halt the progression of brain pathologies [40,41]. In both Guadeloupe and Martinique Caribbean patients, the presence of dementia (in addition to the severity of motor symptoms) was independently linked to the diagnosis of AP. As educational level has been regarded as one of the most widely accepted risk factors for dementia [42] one may hypothesise that this too could be a risk factor – in addition to age-related effects on brain pathologies – for the development of AP.

A possible contribution of toxic environmental factors is suspected since consumption of Annonaceae has been linked to Caribbean Parkinsonism [1,8]. Experimental studies performed in cultured

midbrain cells identified annonacin, a selective mitochondrial complex I inhibitor contained in the fruit and leaves of soursop (*Annona muricata*), as a possible etiological factor [43]. Nanomolar concentrations of annonacin induced the death of dopaminergic neurons, through defective energetic metabolism [43]. Annonacin induced changes in the intracellular distribution with a somatic redistribution of tau of striatal neurons in culture due to ATP depletion and a retrograde transport of mitochondria to the cell soma [44]. Chronic administration of annonacin to rats caused neuronal death in brain regions that are damaged in patients with atypical parkinsonism [45]. Chronic ingestion of soursop resulted in an accumulation of hyperphosphorylated tau in mice expressing rodent or human wild-type and in a more severe tau pathology in MAPT transgenic mice [46]. Exposure to annonacin might act as a causal factor and/or enhancer of a pathological process involving tau and possibly other proteins which are implicated in neurodegenerative pathological processes.

Our study has several limitations. Although the sample was community-based, it remains possible that atypical or severe cases were more likely being referred. However, the large number of patients and the rather large range of age, severity and clinical features, make this relatively unlikely. Moreover, the similar distribution of PD and AP in both islands does not favor the existence of such a bias. Secondly, the classification of patients in a clinical subtype implies clinical judgement. The use of standard scales for parkinsonism or dementia and the systematic evaluation of eye movements and dysautonomia certainly limits this potential bias.

#### Funding sources

French Ministry of Health (Inter-regional Hospital Clinical Research Program 2011-A01259-32), Interregional Group of Clinical Research and Innovation South-West – Overseas (GIRCI SOOM), University Hospital of Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, French West Indies.

#### Conflicts of interest

None.

#### Author's roles

ALan designed, organized, coordinated the project and participated in data collection, data analysis, data interpretation, and writing. RE participated in study organisation, collection of clinical data, data analysis, and data interpretation. ALac performed eye movements recordings, and participated in study organisation, data collection, data analysis, and writing. BT performed the statistical analysis and participated in study design, data analysis, data interpretation and writing. VP participated in study organisation and data collection. ME, SM, AD and BF participated in collection of clinical data. EM, MV participated in review and critique. BG participated in collection of clinical data, recording, analysis and interpretation of eye movements. ER participated in collection of clinical data, data analysis, data interpretation, and writing.

#### Acknowledgements

This study was funded by the French Ministry of Health (Inter-regional Hospital Clinical Research Program 2011-A01259-32, Interregional Group of Clinical Research and Innovation South-West – Overseas (GIRCI SOOM), promotion University Hospital of Pointe-à-Pitre, Guadeloupe). We thank Dr. Marie-Laure Lalanne-Mistrih for her criticism of the study design. We thank all the individuals, their carers, and their families who took part in the study. We thank the associations of patients «AMPA» (Association of Parkinsonians of Martinique and accompanying persons) and «Gwadeloup Parkinson» for their participation. We thank neurologists and geriatricians (Dr Josiane Motezume-

Barnais, Dr. Mariane François, Dr. Remi Bellance, Dr. Augusty-Bamberg, Dr. Severine Jeannin, Dr. Aissatou Signate, Pr Philippe Cabre, Dr. Ahmad Alchakkif, Dr. Rabi Alhendi, Dr. Leila Rinaldo, Dr. Irène Kasondé, Dr. Paula Galli and Emeline Berthelot) for referring and taking care of patients. We thank the team of the department of neurology of Pointe-à-Pitre and particularly Carole Petrus for her daily help in the organisation of patient reception. We thank the team of the « CERCA » in Martinique and for their friendly welcome.

## References

- [1] D. Caparros-Lefebvre, A. Elbaz, Caribbean Parkinsonism Study Group, Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study, *Lancet* 354 (1999) 281–286.
- [2] A. Lannuzel, G.U. Höglinger, S. Verhaeghe, L. Gire, S. Belson, M. Escobar-Khondiker, et al., Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain* 130 (2007) 816–827.
- [3] J. Linder, H. Stenlund, L. Forsgren, Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: a population-based study, *Mov. Disord.* 25 (2010) 341–348.
- [4] A. Antonini, C. Colosimo, R. Marconi, L. Morgante, P. Barone, PRIAMO study group, The PRIAMO study: background, methods and recruitment, *Neurol. Sci.* 29 (2008) 61–65.
- [5] P. Hobson, J. Gallacher, J. Meara, Cross-sectional survey of Parkinson's disease and parkinsonism in a rural area of the United Kingdom, *Mov. Disord.* 20 (2005) 995–998.
- [6] R. Savica, B.R. Grossardt, J.H. Bower, J.E. Ahlskog, W.A. Rocca, Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism, *JAMA Neurol.* 70 (2013) 859–866.
- [7] Y. Winter, Y. Bezdolnyy, E. Katunina, G. Avakjan, J.P. Reese, J. Klotsche, et al., Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Russian population-based study, *Mov. Disord.* 25 (2010) 349–356.
- [8] A. Lannuzel, M. Ruberg, P.P. Michel, Atypical parkinsonism in the Caribbean island of Guadeloupe: etiological role of the mitochondrial complex I inhibitor annonacin, *Mov. Disord.* 23 (2008) 2122–2128.
- [9] D. Caparros-Lefebvre, N. Sergeant, A. Lees, A. Camuzat, S. Daniel, A. Lannuzel, Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy, *Brain* 125 (2002) 801–811.
- [10] S. Lehéry, A. Hartmann, A. Lannuzel, D. Galanaud, C. Delmaire, M.-J. Bienaimée, et al., Magnetic resonance imaging lesion pattern in Guadeloupean parkinsonism is distinct from progressive supranuclear palsy, *Brain* 133 (2010) 2410–2425.
- [11] R.B. Postuma, D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C.W. Olanow, W. Oertel, et al., MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 30 (2015) 1591–1601.
- [12] K. Stiasny-Kolster, F. Sixel-Döring, C. Trenkwalder, M. Heinzel-Gutenbrunner, K. Seppi, W. Poewe, et al., Diagnostic value of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in Parkinson's disease, *Sleep Med.* 16 (2015) 186–189.
- [13] C. Bonnet, J. Hanuška, J. Ruzs, S. Rivaud-Péchéux, T. Sieger, V. Majerová, et al., Horizontal and vertical eye movement metrics: what is important? *Clin. Neurophysiol.* 124 (2013) 2216–2229.
- [14] A.L. Chen, D.E. Riley, S.A. King, A.C. Joshi, A. Serra, K. Liao, et al., The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis, *Front. Neurol.* 1 (2010) 147.
- [15] A.L. Boxer, J.-T. Yu, L.I. Golbe, I. Litvan, A.E. Lang, G.U. Höglinger, Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches, *Lancet Neurol.* 16 (2017) 552–563.
- [16] G. Llebaria, J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, C. García-Sánchez, B. Pascual-Sedano, A. Gironell, Cut-off score of the Mattis dementia rating scale for screening dementia in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 23 (2008) 1546–1550.
- [17] J.I. Kim, M.K. Sunwoo, Y.H. Sohn, P.H. Lee, J.Y. Hong, The MMSE and MoCA for screening cognitive impairment in less educated patients with Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 9 (2016) 152–159.
- [18] T.J. Ferman, G.E. Smith, B.F. Boeve, R.J. Ivnik, R.C. Petersen, D. Knopman, et al., DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging, *Neurology* 62 (2004) 181–187.
- [19] D. Reich, N. Patterson, P.L. De Jager, G.J. McDonald, A. Waliszewska, A. Tandon, et al., A whole-genome admixture scan finds a candidate locus for multiple sclerosis susceptibility, *Nat. Genet.* 37 (2005) 1113–1118.
- [20] K.R. Chaudhuri, M.T. Hu, D.J. Brooks, Atypical parkinsonism in Afro-Caribbean and Indian origin immigrants to the UK, *Mov. Disord.* 15 (2000) 18–23.
- [21] I. Litvan, Y. Agid, D. Calne, G. Campbell, B. Dubois, R.C. Duvoisin, et al., Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSS international workshop, *Neurology* 47 (1996) 1–9.
- [22] K. Mensikova, L. Tuckova, J. Ehrmann, P. Kanovsky, Unusual phenotype of pathologically confirmed progressive supranuclear palsy with autonomic dysfunction and cerebellar ataxia: case report, *Medicine* 95 (2016) e5237.
- [23] D.R. Williams, R. de Silva, D.C. Paviour, A. Pittman, H.C. Watt, L. Kilford, et al., Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism, *Brain* 128 (2005) 1247–1258.
- [24] J.E. Arena, S.D. Weigand, J.L. Whitwell, A. Hassan, S.D. Eggers, G.U. Höglinger, et al., Progressive supranuclear palsy: progression and survival, *J. Neurol.* 263 (2016) 380–389.
- [25] F. Sixel-Döring, M. Schweitzer, B. Mollenhauer, C. Trenkwalder, Polysomnographic findings, video-based sleep analysis and sleep perception in progressive supranuclear palsy, *Sleep Med.* 10 (2009) 407–415.
- [26] B.F. Boeve, M.H. Silber, T.J. Ferman, S.C. Lin, E.E. Benarroch, A.M. Schmeichel, et al., Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder, *Sleep Med.* 14 (2013) 754–762.
- [27] T. Nomura, Y. Inoue, H. Takigawa, K. Nakashima, Comparison of REM sleep behavior disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 (2012) 394–396.
- [28] G.K. Wenning, B. Shephard, C. Hawkes, A. Petrukevitch, A. Lees, N. Quinn, Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes, *Acta Neurol. Scand.* 91 (1995) 247–250.
- [29] R.L. Doty, L.I. Golbe, D.A. McKeown, M.B. Stern, C.M. Lehrach, D. Crawford, Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease, *Neurology* 43 (1993) 962–965.
- [30] L. Silveira-Moriyama, G. Hughes, A. Church, H. Ayling, D.R. Williams, A. Petrie, et al., *Mov. Disord.* 25 (2010) 570–577.
- [31] V.C. De Cock, A. Lannuzel, S. Verhaeghe, E. Roze, M. Ruberg, J.P. Derenne, et al., REM sleep behavior disorder in patients with guadeloupean parkinsonism, a tauopathy, *Sleep* 30 (2007) 1026–1032.
- [32] M. Colom-Cadena, O. Grau-Rivera, L. Planellas, C. Cerquera, E. Morenas, S. Helgueta, L. Muñoz, et al., Regional overlap of pathologies in Lewy body disorders, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 76 (2017) 216–224.
- [33] B.N. Dugger, C.H. Adler, H.A. Shill, J. Caviness, S. Jacobson, E. Driver-Dunckley, T.G. Beach, Arizona Parkinson's disease consortium, concomitant pathologies among a spectrum of parkinsonian disorders, *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (2014) 525–529.
- [34] R. Frigerio, A. Elbaz, K.R. Sanft, B.J. Peterson, J.H. Bower, J.E. Ahlskog, B.R. Grossardt, et al., Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study, *Neurology* 65 (2005) 1575–1583.
- [35] W.A. Rocca, D.W. Anderson, F. Meneghini, F. Grigoletto, L. Morgante, A. Reggion, Occupation, education, and Parkinson's disease: a case-control study in an Italian population, *Mov. Disord.* 11 (1996) 201–206.
- [36] C.A. Taylor, M.H. Saint-Hilaire, L.A. Cupples, C.A. Thomas, A.E. Burchard, R.G. Feldman, R.H. Myers, Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study, *Am. J. Med. Genet.* 88 (1999) 742–749.
- [37] C. Lucero, M.C. Campbell, H. Flores, B. Maiti, J.S. Perlmutter, E.R. Foster, Cognitive reserve and  $\beta$ -amyloid pathology in Parkinson disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 (2015) 899–904.
- [38] M.K. Sunwoo, J.E. Lee, J.Y. Hong, B.S. Ye, H.S. Lee, J.S. Oh, et al., Premorbid exercise engagement and motor reserve in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 34 (2017) 49–53.
- [39] V. Kotagal, K.M. Langa, B.L. Plassman, G.G. Fisher, B.J. Giordani, R.B. Wallace, et al., Factors associated with cognitive evaluations in the United States, *Neurology* 84 (2015) 64–71.
- [40] Y. Stern, Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease, *Lancet Neurol.* 11 (2012) 1006–1012.
- [41] T.Y.C. Pang, A.J. Hannan, Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity, *Neuropharmacology* 64 (2013) 515–528.
- [42] W. Xu, L. Tan, H.-F. Wang, M.-S. Tan, L. Tan, J.-Q. Li, Q.-F. Zhao, J.-T. Yu, Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies, *Mol. Neurobiol.* 53 (2016) 3113–3123.
- [43] A. Lannuzel, P.P. Michel, G.U. Höglinger, P. Champy, A. Jousset, F. Medja, et al., The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism, *Neuroscience* 121 (2003) 287–296.
- [44] M. Escobar-Khondiker, M. Höllerhage, M.-P. Muriel, P. Champy, A. Bach, C. Depienne, et al., Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons, *Neuroscience* 27 (2007) 7827–7837.
- [45] P. Champy, G.U. Höglinger, J. Féger, C. Gleye, R. Hocquemiller, A. Laurens, et al., Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe, *J. Neurochem.* 88 (2004) 63–69.
- [46] R. Rottscholl, M. Haegele, B. Jainsch, H. Xu, G. Respondek, M. Höllerhage, et al., Chronic consumption of *Annona muricata* juice triggers and aggravates cerebral tau phosphorylation in wild-type and MAPP transgenic mice, *J. Neurochem.* 139 (2016) 624–639.

En complément des résultats obtenus, nous avons cherché à mettre en évidence l'influence des facteurs environnementaux sur la survenue de la maladie par les questionnaires alimentaires et de mode de vie (Annexe 1).

Concernant les fumeurs, on retrouve les actuels et les anciens avec une consommation de cigarettes, pipes, cigares ou de cigarillos. Les consommateurs réguliers d'alcool sont ceux qui en consommaient de manière quotidienne et quelquefois par semaine, par exemple toutes les fins de semaines. Les sujets exposés aux pesticides et aux solvants sont ceux qui ont répondu « oui » à l'utilisation de produits pesticides (insecticides, fongicides, herbicides) ou aux solvants. Les consommateurs d'annonacine sont ceux dont la consommation d'annonacine est  $>$  à 0,50g/kg (10 fruits/année).

Nous n'avons retrouvé aucune différence significative entre les faibles et les forts consommateurs d'annonacine, de tabac et d'alcool ou entre les exposés et les non exposés aux pesticides et aux solvants (**tableau II-1**)

Une des hypothèses de ce résultat négatif, y compris en Guadeloupe, serait une modification des réponses aux questionnaires alimentaires en ce qui concerne la consommation des fruits de la famille des annonacées. La médiatisation de l'influence de cette toxine sur la survenue des syndromes parkinsoniens est susceptible d'avoir entraîné une sous-déclaration de la consommation.

**Tableau II-1 : Influence des facteurs environnement sur les groupes MPI et PA**

	<b>MPI (n,%)</b>	<b>PA (n,%)</b>	<b>p</b>
<b>Fumeur ou ex-fumeur</b>	24 (24.2)	48 (24.0)	0.963
<b>Consommation régulière d'alcool</b>	13 (13.3)	34 (17.0)	0.406
<b>Pesticides ou solvants</b>	49 (49.0)	105 (52.0)	0.626
<b>Corossol – (Anonacine <math>\geq</math> 0.50g/kg)</b>	14 (14.3)	26 (13.1)	0.772

## CHAPITRE 3

**NORMES OCULOMOTRICES EN POPULATION ANTILLAISE :**

**CONSTITUTION D'UNE POPULATION TEMOIN**

Pour obtenir des valeurs normales de paramètres oculomoteurs les laboratoires établissent leurs propres normes ou se basent sur des valeurs publiées dont la plupart sont issues de sujets d'origine occidentale. Des différences significatives sur certains paramètres telles que les latences des saccades ont été observées chez des sujets d'origine asiatique (Amatya et al., 2011) par rapport aux populations européennes. Plus précisément des « express saccades » ont été enregistrées en proportion plus importante chez les asiatiques. Les stratégies d'exploration visuelle qui interviennent dans l'identification des visages sont différentes chez des populations témoins orientales et occidentales. Il est par ailleurs établi que certains paramètres oculomoteurs se modifient selon l'âge. Partant de l'hypothèse que les valeurs normales pouvaient varier en fonction de l'origine géographique, nous avons fait le choix d'établir nos propres normes en enregistrant un groupe de sujets sains partageant les caractéristiques géographiques, culturelles, génétiques des patients parkinsoniens de la cohorte « Caribbean Atypical Parkinsonism » (CAP).

L'objectif principal de notre travail sur les témoins a été d'établir des normes de données oculomotrices afin de constituer un groupe contrôle pour l'étude des troubles oculomoteurs chez le Parkinsonien de Guadeloupe et de la Martinique.

### **Caractéristiques générales des témoins enregistrés**

Nous avons enregistré 61 **témoins**, 29 Guadeloupéens et 32 Martiniquais d'un âge moyen de 63 ±8 ans. Leurs caractéristiques socio-démographiques et modalités de recrutement sont présentées dans le **tableau III-1**.

**Tableau III-1 : Caractéristiques sociodémographiques de la population témoin**

Caractéristiques		Témoins (n=61)
Age (m)		63±8
Département (n)	Guadeloupe	29
	Martinique	32
Sexe (n)	Homme	19
	Femme	42
Nombre d'année d'études	<3 années	17
Catégorie Socio-professionnelle (n)	Agriculteurs exploitants	3
	Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	0
	Cadres et professions intellectuelles supérieures	9
	Professions Intermédiaires	9
	Employé	34
	Ouvriers	5
	Aucune profession exercée	1
	Ne souhaite pas répondre	0
	Recrutement (n)	Proches
	Travailleurs hospitaliers	23
	Visiteurs	9

## Valeurs normales en oculomotricité

Les valeurs moyennes obtenues chez 59 de ces sujets sains sont présentées dans le tableau III-2.

**Tableau III-2. Normes oculomotrices en population Antillaise**

Paramètres saccadiques (Moyenne $\pm$ SD)	Cible à Droite	Cible à Gauche	Cible en Haut	Cible en Bas
Latence (ms)	188 $\pm$ 40	188 $\pm$ 39	219 $\pm$ 52	217 $\pm$ 50
Vitesse moyenne (°/s)	227 $\pm$ 42	220 $\pm$ 39	178 $\pm$ 36	211 $\pm$ 31
Vitesse maximum (°/s)	403 $\pm$ 81	373 $\pm$ 68	329 $\pm$ 68	389 $\pm$ 66
Gain <1	0.91 $\pm$ 0.08	0.91 $\pm$ 0.07	0.79 $\pm$ 0.10	0.92 $\pm$ 0.08
% d'erreurs aux AS	55 $\pm$ 29	48 $\pm$ 31		
Latence aux AS (ms)	282 $\pm$ 71	273 $\pm$ 59		
Fréquence des OC (hz)	0.248 $\pm$ 0.211			
Durée des OC (ms)	226 $\pm$ 54			
Amplitude des OC (°)	1.06 $\pm$ 0.38			

AS:antisaccades, OC : ondes carrées

Nous avons comparé les données obtenues chez 59 sujets à celles enregistrées, selon des méthodes rigoureusement identiques, chez des témoins d'origine européenne ayant toujours vécu en Tchécoslovaquie. Les sujets ont été appareillés sur l'âge. Nous avons observé plusieurs différences significatives : 1) les valeurs des vitesses maximales des saccades horizontales ou verticales sont inférieures dans notre population témoins et ce, indépendamment de l'amplitude et de la vigilance ; 2) les latences des saccades verticales sont allongées avec des gains plus courts ; 3) le pourcentage d'erreurs aux antisaccades est plus élevé et 4) les ondes carrées sont plus nombreuses et plus petites.

Nos résultats permettent d'établir des normes de valeurs oculomotrices dans une population Antillaise et soulignent la nécessité de créer des groupes de témoins issus du même territoire géographique que les patients lorsqu'ils est étudiés sur le plan oculomoteur.

Par ailleurs nos résultats remettent en cause le caractère constitutionnel et invariable de certains paramètres oculomoteurs. La relation entre la vitesse et l'amplitude, est ainsi considérée comme invariable chez tous les individus (plus la cible est éloignée, plus la vitesse est rapide, pour des saccades d'amplitude inférieure à 20°). Or dans notre étude des valeurs de vitesses maximales ont été retrouvées ralenties indépendamment de l'amplitude et de la vigilance aux saccades visuellement guidées. Cette caractéristique mériterait d'être étudiée dans diverses populations mais également dans d'autres classes d'âge afin de déterminer s'il s'agit d'une caractéristique spécifique à notre population, en lien avec son origine géographique, ou de manière spécifique à la classe d'âge des sujets de 50 ans et plus.

Les ondes carrées plus nombreuses et plus petites, pourraient constituer des caractéristiques spécifiques à notre population. Néanmoins des investigations complémentaires seront

nécessaires pour conclure car les normes et la physiopathologie de ces paramètres ne sont pas clairement définies. Le pourcentage d'erreurs plus élevé et les latences verticales allongées sont susceptibles d'être influencés par des paramètres attentionnels ou cognitifs. Ces résultats devront être confortés par des enregistrements sur un échantillon plus important, dans différentes classes d'âge et intégrant des tests cognitifs.

## **Influence de certains facteurs environnementaux sur le comportement oculomoteur**

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'influence de certains facteurs environnementaux sur le comportement oculomoteur de sujets supposés en bonne santé. Les sujets sains ont été interrogés sur les modes de vie et habitudes alimentaires selon un questionnaire identique à celui soumis aux patients de l'étude CAP. Les données recueillies portaient sur différents facteurs : les habitudes alimentaires, la consommation de tabac, d'alcool, le niveau éducatif, l'exposition professionnelle ou domestique aux pesticides, aux solvants. Nous avons retrouvé des latences raccourcies et des vitesses verticales inférieures aux vitesses horizontales chez les sujets déclarant une forte consommation de corossol (*Annona Muricata*). Ces deux caractéristiques sont parfois observées dans des phases très précoces de Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP). Ceci suggère que l'exposition à l'annonacine, une toxine impliquée dans la physiopathologie des syndromes parkinsoniens atypiques aux Antilles, pourrait modifier le fonctionnement des structures de contrôle de certains mouvements oculomoteurs comme le cortex pré-frontal dorso-latéral et la formation réticulée mésencéphalique. Le profil oculomoteur des forts consommateurs d'annona muricata pourrait constituer un marqueur précoce de certaines formes de parkinson à un stade présymptomatique. Nous n'avons pas retrouvé d'influence des autres facteurs testés sur les différents paramètres oculomoteurs.

**En conclusion** : nos résultats suggèrent qu'en l'absence de tout contexte pathologique, les paramètres oculomoteurs peuvent être influencés par des facteurs génétiques et environnementaux.

# **Different Oculomotor Behaviors in Healthy Caribbean and Czech Subjects: Ethnic and/or Environmental Factors?**

Angela Lackmy<sup>1\*</sup>, Annie Lannuzel<sup>2,3,4\*</sup>, Benoit Tressières<sup>1</sup>; Régine Edragas<sup>5</sup>, Veronique Pélonde-Erimée<sup>1</sup>, Cecilia Bonnet<sup>6,7</sup>, Sophie Rivaud-Péchoux<sup>4</sup>, Bertrand Gaymard<sup>8\*\*</sup>.

<sup>1</sup> Centre Investigation Clinique Antilles Guyane, 1424 Inserm, F.W.I., French Guiana, France

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre, Département de Neurologie, Guadeloupe, F.W.I., France. <sup>3</sup> Faculté de Médecine de l'Université des Antilles, F.W.I, France. <sup>4</sup> Inserm U1127, CNRS, UMR 7225, Université de la Sorbonne, Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Paris, France. <sup>5</sup> Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique, Département de Gériatrie, F.W.I., France. <sup>6</sup> Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience and General University Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>7</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, F-75013, Paris, France.

<sup>8</sup> AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Service de Neurophysiologie Clinique, F-75013, Paris, France.

\* These authors contributed equally to this work.

\*\* Correspondence: Dr Bertrand Gaymard

[bertrand.gaymard@gmail.com](mailto:bertrand.gaymard@gmail.com)

Number of Words: 3624

## Abstract

**Background:** To show that oculomotor behavior likely differs between healthy European and non-European subjects, and may be dependent upon ethnic and environmental factors.

**Objectives:** To investigate eye movement performances in two populations composed of carefully selected healthy subjects with strikingly different ethnic origins and living in markedly different environments.

**Methods:** Eye movements were recorded in two groups, European subjects (n=63), long-time residents of the Czech Republic, and Caribbean subjects (n=59), long-time residents of the French Caribbean. Both control groups performed the same oculomotor tasks, recorded with the same setup, acquired and analyzed with the same software. Caribbean subjects were specifically asked about their dietary exposure to annonacin, a toxin believed to cause atypical Caribbean Parkinsonism.

**Results:** Healthy European and Caribbean subjects differed markedly in their oculomotor behaviors, in both simple and more cognitive eye movement tasks. Compared to the Czech subjects, Caribbean subjects had slower maximum velocity of visually guided saccades, longer vertical saccade latencies, smaller vertical saccade gain and a higher frequency of square wave jerks. In the more cognitive antisaccade task, Caribbean subjects had longer latencies and higher error rates. Within the Caribbean group, high annonacin consumers had shorter visually guided saccade latencies and relatively lower vertical saccade velocities, two characteristics observed in patients at early stages of Progressive Supranuclear Palsy.

**Conclusion:** Beyond distinguishing between normal and pathological behaviors, this study emphasizes the variability of normative data across healthy populations and questions the appropriateness of control groups in clinical research. In addition, our study revealed a specific pattern of oculomotor behavior observed in some of our Caribbean subjects that could correspond to a presymptomatic stage of atypical Parkinsonism, induced by toxic environmental factors. A follow-up study is warranted in the next years to confirm this hypothesis.

**Keywords:** saccade, eye movement, healthy subjects, annonacin, Caribbean.

## **Introduction**

Cultural, environmental, and genetic factors may influence the way healthy subjects react to a given situation [1]. Despite this variety, each behavior is nevertheless qualified as normal variants. Even in intuitively stereotyped situations such as the visual exploration of a human face, different scanning patterns have been reported in populations of different origins [2]. Such variations have also been observed in very simple, reflexive-like, motor tasks. For example, when asked to follow a jumping visual target, a population of healthy Chinese subjects showed a much higher proportion of very short saccadic reaction times than “usually” observed [3]. An interesting but often unresolved issue is the relative weights of constitutional factors and acquired factors behind this variation. Whereas patterns of visual exploration of human faces have been mainly attributed to cultural differences by Kelly and colleagues [4], short reaction times in Chinese subjects have been attributed to genetic factors [5]. Consideration of these other factors therefore places the boundary between normal behaviors (with their variants) and pathological behaviors under scrutiny. The distinction between what is considered normal and abnormal is especially significant in clinical research, in which patients are evaluated in comparison to control groups composed of subjects deemed healthy.

In a previous study conducted in the French Caribbean island of Guadeloupe, we isolated specific parkinsonian syndromes, which are strongly believed to be caused by environmental toxins [6]. These patients presented a dopa-resistant parkinsonian syndrome, with around half characterized by abnormal eye movement pattern when performing oculomotor tasks. However, the parameters for “abnormal behavior” are debatable since comparisons should be made with an appropriate control group of subjects deemed healthy, and, according to the above-mentioned factors, control subjects and patients should ideally belong to the same socio-cultural population (i.e. having similar ethnic origin and being exposed to similar environmental factors).

In order to reveal potential population-related biases in oculomotor behaviors, we investigated the same oculomotor paradigms as in our previous study [6] in two large groups of healthy subjects selected from two strikingly different ethnic and socio-cultural populations. A group of healthy subjects from the French Caribbean islands of Guadeloupe and Martinique, living in the same environment and sharing the

same Afro-Caribbean origin as our parkinsonian patients, and a group of Caucasian European subjects living in Prague. Special attention was given to the use of identical procedures and methodology in investigating both groups [7]. Strikingly different oculomotor parameters were observed in both groups.

## **Methods**

### **Participants**

The 59 Caribbean subjects (42 women, age 40-79, mean  $63 \pm 8$  years) were recruited in the University Hospitals of Martinique and Guadeloupe (hospital staff, relatives of patients, and visitors) from January to December 2015. All were of afro-Caribbean origin and have spent  $52 \pm 11$  years in Martinique or Guadeloupe.

The 63 European subjects (30 women, age 50-82 years; mean  $64 \pm 3$  years, no Caribbean subjects) were recruited in the General University Hospital of Prague (Czech Republic) [7]. To ensure similar age distribution for both groups, only subjects from 40 yo to 79 yo were considered.

All subjects had normal neurological examination, no history of neurological or psychiatric disorder, or psychoactive drug prescription. They provided signed, informed consent. The study was approved by the French national regulatory authorities and the local ethics committee in Prague, and complied with the Declaration of Helsinki.

### **Oculomotor recordings**

Set-up and experimental paradigms were similar for both groups. Oculomotor recordings were made in a dark and quiet room. Subjects were seated with their head held in place with a chin- and headrest. Visual stimulations were displayed on an Iiyama monitor located 60 cm in front of the subject at eye level (visual angle:  $56^\circ \times 35^\circ$ ). Horizontal and vertical movements of both eyes were recorded with a remote video-based eye tracker (Mobile EBT©, eyeBRAIN, France, sampling rate 330 Hz). Each session started with a calibration procedure in which subjects visually located a target that appeared at 13 successive locations covering the entire screen. Oculomotor tasks were controlled by MeyeParadigm software, and data were subsequently stored and analyzed with MeyeAnalysis software. Saccade onset

and offset were automatically detected by a velocity threshold criterion and systematically controlled by the experimenter. Saccades with a latency of less than 90 ms or altered by blinks were discarded. Viewing was binocular, but only movements from one eye were analyzed.

A recording session consisted of two saccade paradigms, each being performed twice. Short breaks were taken after each pair of paradigms, during which the instructions for the next paradigm were given. A calibration procedure was systematically performed before starting each new pair of paradigms. The recording session did not exceed 20 minutes.

## Oculomotor Tasks

*Visually guided saccade task (VGST)*: A green central fixation point (FP) was shown at the center of the screen for a 2400-4100 ms period. The central FP then disappeared and 200 ms later a red target appeared for 1000 ms at a 13° lateral position, right or left in the horizontal block of trials, or up and down in the vertical block of trials. The central FP then reappeared, and a new trial began. The subject was instructed to trigger saccades as accurately and as quickly as possible from the central FP to the lateral target, then back to the central FP. A total number of 32 (Caribbean) and 28 (Prague) trials were performed in the horizontal VGST, and 16 (Caribbean) and 28 (Prague) in the vertical VGST. With this paradigm, subjects triggered reflexive visually guided saccades. In this task saccade latency, saccadic gain (the ratio of first saccade amplitude to final eye position) and velocity (average and maximum) were analyzed.

The horizontal VGST was used to evaluate square wave jerks (SWJ) amplitude, duration, frequency and morphology.

*Antisaccade task (AST)*: Conditions identical to the horizontal VGST were used, but subjects were instructed to trigger, as quickly as possible, a saccade in the opposite direction of the lateral target. This task was used to trigger volitional non-visually guided saccades, and to evaluate the ability to inhibit reflexive saccades. A total number of 32 Caribbean and 48 Prague trials were performed. We evaluated the antisaccade error (ER, i.e. percentage of misdirected saccade) and the latency of correct AS.

The Caribbean group's performance was analyzed. The Prague group's performance was analyzed retrospectively based on results published by Bonnet and colleagues [7]; in addition, SWJ frequency was calculated since this was not included in the study published by Bonnet and colleagues [7].

## Environmental Questionnaire

Each Caribbean subject was asked to answer a questionnaire, which specifically asked about local dietary toxic factors (e.g. consumption of Annonaceae), exposure to chemicals, and phytosanitary products.

Consumption of soursop (*Annona muricata*) fruit/juice and of soursop infusions were evaluated separately for successive ten-year periods over subjects' life. One glass of fruit juice was taken to be equivalent to one fruit. Consumption was expressed as fruit-years and/or cup-years, defined as the number of fruits/glasses of juice and/or cups of infusion consumed per day, multiplied by the number of years of consumption (1 fruit/day for 10 years, or 2 fruits/day for 5 years both result in a cumulative consumption of 10 fruit-years). Fruit-years and cup-years were converted into milligrams of annonacin, applying conversion rules that have been previously determined [8]: one average-sized fruit or glass of juice was estimated to contain 15 mg of annonacin and one cup of infusion 0.14 mg. The patients were eventually classified into low and high consumers, with a cut-off value of 10 fruits per year or cup per year, or 50 g of annonacin.

## Statistics

Results are presented as mean (SD). Oculomotor parameters of the Caribbean group were compared to those found by Bonnet et al. in the Czech group using Student's t-test. This test was also used to compare the oculomotor parameters between exposure and non-exposure to the different environmental parameters. The normality assumption was validated using the Kolmogorov-Smirnov test. The significance level was defined as  $p < 0.05$ . Analyses were conducted using SPSS (v. 21, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL)

## Results

The oculomotor data of the two groups were compared by selecting the corresponding age groups in the Bonnet and colleagues study [7]. Some parameters, such as SWJ frequency and characteristics that were not included in the previous study, were analyzed retrospectively.

### Visually Guided Saccade (Table 1)

Differences were found in the maximum velocity (Vmax), vertical saccade reaction times (SRT), and vertical gain in the Caribbean group compared with the Czech. In the Caribbean group, the Vmax was slower ( $p < 0.001$ ) in the four directions (right, left, up, and down), vertical SRT was longer ( $p = 0.014$  up;  $p = 0.001$  down), and the gain was smaller but only in vertical tasks ( $p = 0.027$  up;  $p < 0.001$  down). Horizontal SRT and mean velocity (Vag) were comparable.

**Table 1.** Comparison of oculomotor data between the Caribbean and the Czechs.

Paradigm	Target	Saccadic Parameters Mean $\pm$ SD	Total $\geq 50$ y		p-value
			The Caribbean (n=59)	The Czechs (n=63)	
Saccade	R	SRT (ms)	188 $\pm$ 40	193 $\pm$ 33	0.444
		Vavg ( $^{\circ}$ /s)	227 $\pm$ 42	230 $\pm$ 46	0.704
		Vmax ( $^{\circ}$ /s)	403 $\pm$ 81	475 $\pm$ 109	<0.001 **
		Gain	0.91 $\pm$ 0.08	0.91 $\pm$ 0.07	1.000
	L	SRT (ms)	188 $\pm$ 39	187 $\pm$ 26	0.864
		Vavg ( $^{\circ}$ /s)	220 $\pm$ 39	217 $\pm$ 56	0.731
		Vmax ( $^{\circ}$ /s)	373 $\pm$ 68	458 $\pm$ 106	< 0.001 **
		Gain	0.91 $\pm$ 0.07	0.92 $\pm$ 0.06	0.390
	U	SRT (ms)	219 $\pm$ 52	200 $\pm$ 32	0.014 *
		Vavg ( $^{\circ}$ /s)	178 $\pm$ 36	166 $\pm$ 35	0.060
		Vmax ( $^{\circ}$ /s)	329 $\pm$ 68	396 $\pm$ 102	<0.001 **
		Gain	0.79 $\pm$ 0.10	0.83 $\pm$ 0.10	0.027 *
	D	SRT (ms)	217 $\pm$ 50	198 $\pm$ 30	0.001 **
		Vavg ( $^{\circ}$ /s)	211 $\pm$ 31	223 $\pm$ 60	0.170
		Vmax ( $^{\circ}$ /s)	389 $\pm$ 66	495 $\pm$ 125	< 0.001 **
		Gain	0.92 $\pm$ 0.08	0.98 $\pm$ 0.08	<0.001 **
Antisaccade	R	SRT (ms)	282 $\pm$ 71	225 $\pm$ 48	< 0.001 **
		Error (%)	55 $\pm$ 29	44 $\pm$ 28	0.032 *
	L	SRT (ms)	273 $\pm$ 59	247 $\pm$ 56	0.013 *
		Error (%)	48 $\pm$ 31	34 $\pm$ 28	0.009 **
Square Wave Jerks		Frequency (/s)	0.248 $\pm$ 0.211	0.119 $\pm$ 0.12	< 0.001 **
		Duration (ms)	226 $\pm$ 54	279 $\pm$ 126	0.002 **
		Amplitude ( $^{\circ}$ )	1.06 $\pm$ 0.38	1.32 $\pm$ 0.97	0.046 *

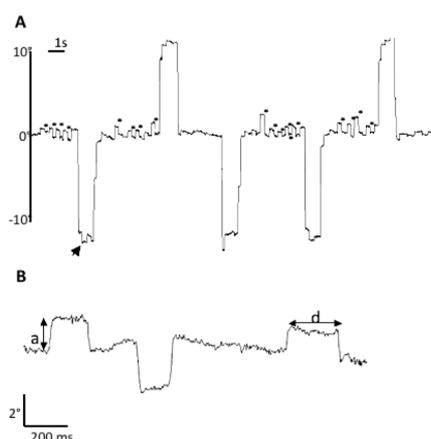
SRT, saccade reaction time; Vavg, saccade average velocity; Vmax, saccade maximum velocity; Error, antisaccade task error rate; R, right; L, left; U, up; D, Down. \*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$

## Antisaccades (Table 1)

SRT and ER for the Caribbean group differed significantly from those of the Czech group; the Caribbean group's rightward ( $p < 0.001$ ) and leftward ( $p = 0.013$ ) antisaccades latencies were longer, and rightward ( $p = 0.032$ ) and leftward ( $p = 0.009$ ) ER were higher.

## Square Wave Jerks (Fig 1)

SWJ were smaller ( $p = 0.046$ ), shorter ( $p = 0.002$ ), and of higher frequency ( $p < 0.001$ ) (**Table 1**) in the Caribbean group.



**Fig 1. Oculomotor recording from a Caribbean healthy subject performing the horizontal visually guided saccade task.** (A) Frequent square wave jerks (\*) are observed during central fixation but may also be seen during eccentric fixation (arrow). Rightward eye movements correspond to an upward deflection on the recording. (B) Closer view of square wave jerks, characterized by their amplitude (a) and duration (d).

## Influence of Age and Environmental Factors

Years of residence in the Caribbean did not influence the oculomotor parameters of the Caribbean group but significant differences were found according to soursop consumption. High consumers of soursop, measured as a cumulative dose of 50 grams or more of annonacin over their entire life, have shorter horizontal and vertical VGS ( $p < 0.001$  or  $p = 0.001$ ), and shorter AS latencies ( $p = 0.015$  on the right,  $p = 0.022$  on the left) (**Table 2**). This prompted us to further analyze vertical Vmax. For each Caribbean subject, we calculated the ratio of vertical Vmax to horizontal Vmax, for which a ratio of 1 indicates similar vertical and horizontal Vmax, and a ratio of less than 1 indicates relatively slower vertical Vmax compared to horizontal Vmax (**Table 2**). We found that high annonacin consumers were more likely to

have a ratio of less than 1 (ratio < 1: 7 subjects; ratio >1: 1 subject; i.e. 88% less than 1) than low annonacin consumers (ratio < 1: 30 subjects; ratio > 1: 20 subjects, i.e. 60% less than 1) (**Fig 2**). The maximum velocity, average velocity, and gain were not significantly different in high and low consumers.

No significant differences in the oculomotor parameters were observed according to tobacco and alcohol consumption, nor to pesticides and solvent exposure.

A synthesis of main oculomotor data is presented in **Table 3**.

**Table 2.** Comparison of oculomotor data between low and high soursop Caribbean consumers expressed at the cumulative dose of annonacin.

Paradigm	Target	Saccadic Parameters Mean ±SD	Cumulative Dose of Annonacin, g		p-value
			Low dose, <50g (n=50)	High dose, ≥ 50 g (n=9)	
Saccade	R	SRT (ms)	193±40	156±10	< 0.001**
		Vavg (°/s)	227 ±43	227±32	0.992
		Vmax (°/s)	403±84	403±66	0.996
		Gain	0.90±0.09	0.93±0.03	0.174
	L	SRT (ms)	194±40	154±12	< 0.001**
		Vavg (°/s)	218±38	231±42	0.334
		Vmax (°/s)	371±70	385±62	0.572
		Gain	0.91±0.07	0.90±0.07	0.513
	U	SRT (ms)	226±54	185±24	0.001**
		Vavg (°/s)	180±36	167±33	0.343
		Vmax (°/s)	332±70	307±57	0.306
		Gain	0.80±0.11	0.77±0.08	0.587
D	SRT (ms)	223±51	177±15	< 0.001**	
	Vavg (°/s)	213±32	201±21	0.323	
	Vmax (°/s)	392±64	368±80	0.334	
	Gain	0.93±0.08	0.90±0.12	0.386	
Antisaccade	R	SRT (ms)	292±70	230±54	0.015*
		Error (%)	55±30	56±19	0.892
	L	SRT (ms)	282±59	230±30	0.022*
		Error (%)	47±31	50±29	0.784
<b>Ratio Vmax V/Vmax H</b>			0.96±0.22	0.87±0.17	0.253
<b>Square Wave Jerks</b>		Frequency, /s	0.26±0.22	0.15±0.13	0.176

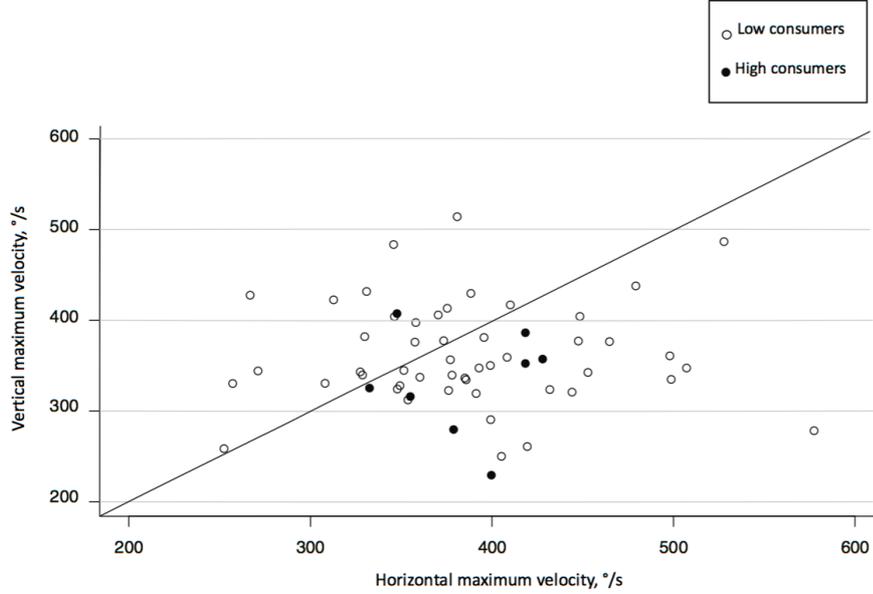
SRT, saccade reaction time; Vavg, saccade average velocity; Vmax, saccade maximum velocity; Error, antisaccade task error rate; Vmax V, vertical saccade maximum velocity; Vmax H, horizontal saccade maximum velocity; R, right; L, left; U, up; D, down.

\* p ≤ 0.05; \*\* p ≤ 0.01

**Table 3.** Differences of oculomotor features between Caribbean (CB) compared to Czechs (CZ) and influence of soursop consumption

Paradigm	Saccadic Parameters	CB vs CZ	CB high consumers vs CB low consumers
<b>VGS</b>			
<b>H</b>	SRT	-	↓
	Vmax	↓	-
	Gain	-	-
<b>V</b>	SRT	↑	↓
	Vmax	↓	-
	Gain	↓	-
<b>AS</b>	SRT	↑	↓
	ER	↑	-
<b>SWJ</b>	F	↑	-

VGS, visually guided saccades; H, horizontal; V, vertical; AS, antisaccade; SWJ, square wave jerks; SRT, saccade reaction time; Vmax, maximum velocity of saccade; ER, error rate; F, frequency; ER, error rate; ↑, increased; ↓, decreased, -, no significant difference.



**Fig 2. Plot of vertical versus horizontal maximum velocities for each Caribbean subject, relative to soursop consumption.** High consumers of annonacin (cumulative dose of annonacin  $\geq 50$  g) are in black circles; low consumers (cumulative dose of annonacin  $< 50$  g) are represented with white circles. Subjects with vertical maximum velocity slower than horizontal maximum saccade velocity appear below the bisector line.

## Discussion

The main goal of this study was to compare the oculomotor behaviors of two strikingly different populations of healthy subjects, and to investigate any significant differences not attributable to methodological differences. Beyond this practical issue, this study questions the influence of ethnic and environmental factors in the behavior of subjects deemed healthy and, more generally, questions the validity of control groups in medical research.

Our two populations were composed of carefully selected healthy subjects, but differed markedly on both ethnic and environmental factors: European subjects who were long-term residents of the Czech Republic, and Caribbean subjects who were long-term residents of Martinique or Guadeloupe. Any methodological differences (data acquisition and analysis) were strictly ruled out, since all subjects were analyzed with the same setup and controlled by experimenters with the same background (CB for the Czech group, AL for the Caribbean group, both instructed by BG). Furthermore, the same oculomotor paradigms and software were used for data acquisition and analysis. The main result is that both groups showed striking differences in many aspects of oculomotor behavior, i.e. during fixation, simple visually guided saccades, and the more cognitive antisaccade task.

Square wave jerks (SWJ) are a very common type of saccadic intrusion that may be observed in healthy subjects [9]. Regular SWJ consist of two “to-and-fro” horizontal saccades with an amplitude of  $0.5-4^\circ$ , separated by a 200-400 ms plateau [10]. Apart from macro-SWJ (amplitude greater than  $5^\circ$  and of shorter duration) that are highly evocative of cerebellar disease, only a higher frequency is considered pathological, usually encountered in patients with degenerative diseases involving the basal ganglia and/or the cerebellum [11]. A major problem, however, is the absence of a clear boundary between “normal” and “abnormal” frequencies. Previous studies have shown that both cognitive and physical factors may influence frequency [12,13]. In our study, a significantly higher SWJ frequency was observed in the Caribbean group, with slightly smaller amplitudes and shorter durations. Since both groups performed the same tasks under similar conditions, methodology could not be responsible for the observed difference in frequencies. Neither could a correlation to toxic factor be found in the Caribbean group. Using the Czech group as a control group, 72% of our Caribbean subjects would have qualified

as having overly high SWJ frequency. Our result therefore suggests that the criterion for “normal” vs “abnormal” frequency of SWJ is not universal, but should be linked to a given population.

Besides fixation, differences were also observed in visually guided saccades. Compared to the Czech group, the Caribbean group showed slower maximum velocities ( $V_{max}$ ) for both horizontal and vertical saccades, and slightly longer latencies and lower gain for vertical saccades. Saccade velocity is controlled by pontine (horizontal saccades) and mesencephalic (vertical saccades) burst neurons [14], determined principally by saccade amplitude (the so-called main sequence) and alertness. Saccade velocity is not under voluntary control but is minimally influenced by cognitive factors such as motivation, or by the presence of a visual cue at the saccadic goal [15–18]. In our study,  $V_{max}$  differences could not be attributed to differences in saccade amplitude since we carefully selected saccades of a similar range in both groups. Diminished alertness results in saccade velocities [18] falling in the short term, producing increased  $V_{max}$  variability on a short timescale. In our Caribbean group, we did not observe such an increase in  $V_{max}$  variability. Moreover, the short duration of our oculomotor recording sessions with regular breaks does not support diminished alertness as the cause for slower  $V_{max}$ . Since no correlation with any environmental factor could be found for overall slower  $V_{max}$  for our Caribbean subjects, a constitutional mechanism may be the cause. A further analysis of saccade velocities over a larger range of amplitudes would help to determine whether this lower  $V_{max}$  applies to all saccade sizes. This would imply that the main sequence is not universal, but should instead be specifically adapted to a given population, at least for Caribbean subjects.

Latencies and gains were identical in both groups for horizontal saccades, but slightly longer latencies and lower gains for vertical saccades were found in the Caribbean group. Latencies of reflexive visually guided saccades are believed to result from afferent visual delays and from cortical processing, mainly performed in the parietal eye field [19]. The neural basis for saccade latency is identical for horizontal and vertical saccades, except that vertical saccade triggering is usually considered to require bilateral cortical eye field activation [20]. It is therefore difficult to propose a biological explanation for higher levels of vertical saccade latencies. Conversely, it must be noted that vertical saccades are usually more effortful than horizontal saccades, especially for the elderly [21]. A mechanical, orbital factor could

be responsible for this effect, and for the lower vertical range and lower velocity of eye movements in the elderly, especially for upward eye movements [22]. An analysis of younger Caribbean subjects would help to determine whether these effects occur at younger ages in the Caribbean population compared with other populations.

Investigations into possible environmental influence on visually guided saccade parameters revealed no influence on saccadic gain, but a significant effect on saccade latencies, with *shorter* latencies in high annonacin consumers. It is unclear whether this observation reveals longer latencies in low consumers or shorter latencies in high consumers. The latter is supported by the fact that eliminating high annonacin consumers from the Caribbean group reveals strikingly similar latencies between low Caribbean consumers and the Czech group (**Table 4**). Furthermore, this effect appears to be quite robust, being observed in all saccade tasks. Shorter saccade latency is unusually reported in neurological patients. It has been observed in subjects with focal frontal lobe lesions [23], and in patients with early-stage progressive supranuclear palsy (PSP) [24]. A cardinal symptom in patients with PSP is a selective decrease of vertical saccade velocities [25]. This prompted us to further analyze vertical Vmax, and to calculate the ratio of vertical Vmax to horizontal Vmax for each Caribbean subject. Interestingly, high annonacin consumers were more likely to have low vertical saccade velocities (ratio < 1) than low annonacin consumers. Thus, high annonacin consumers show lower saccade latencies and relatively lower vertical saccade Vmax, two characteristics in common with the oculomotor pattern observed during early-stage PSP [24]. This observation must be interpreted in the light of known toxic effects of this substance, suspected to induce atypical Parkinsonism resembling PSP with, at autopsy, widespread neural loss including the frontal cortex and the basal ganglia [6,26]. Therefore, a major concern is to determine whether the oculomotor pattern observed in high annonacin consumers represents a presymptomatic stage of PSP, or a benign side effect of consumption. A clinical and oculomotor follow-up of these subjects during the next years is therefore warranted. Our results thus suggest that the lower saccade velocities overall may result from constitutional factors, an interesting result that calls for further investigation to determine whether a specific main sequence must be applied to the Caribbean population and, beyond this population, to other ethnic groups. Our results are also consistent with the existence of

an environmental factor related to high anonnacin consumption resulting in a pre PSP-like pattern, which requires confirmation through a follow-up study.

**Table 4.** Comparison between the Caribbean low consumers and the Czechs.

Paradigm	Target	Saccadic parameters Mean $\pm$ SD	Total $\geq$ 50 y		p-value
			The Caribbean low consumers (n=50)	The Czechs (n=63)	
Saccade	R	SRT (ms)	193 $\pm$ 40	193 $\pm$ 33	1.000
		Vavg ( $^{\circ}$ /s)	227 $\pm$ 43	230 $\pm$ 46	0.724
		Vmax ( $^{\circ}$ /s)	403 $\pm$ 84	475 $\pm$ 109	< 0.001 **
		Gain	0.90 $\pm$ 0.09	0.91 $\pm$ 0.07	0.508
	L	SRT (ms)	194 $\pm$ 40	187 $\pm$ 26	0.287
		Vavg ( $^{\circ}$ /s)	218 $\pm$ 38	217 $\pm$ 56	0.910
		Vmax ( $^{\circ}$ /s)	371 $\pm$ 70	458 $\pm$ 106	< 0.001 **
		Gain	0.91 $\pm$ 0.07	0.92 $\pm$ 0.06	0.416
	U	SRT (ms)	226 $\pm$ 54	200 $\pm$ 32	0.004 **
		Vavg ( $^{\circ}$ /s)	180 $\pm$ 36	166 $\pm$ 35	0.039 *
		Vmax ( $^{\circ}$ /s)	332 $\pm$ 70	396 $\pm$ 102	< 0.001 **
		Gain	0.80 $\pm$ 0.11	0.83 $\pm$ 0.10	0.133
D	SRT (ms)	223 $\pm$ 51	198 $\pm$ 30	0.003 **	
	Vavg ( $^{\circ}$ /s)	213 $\pm$ 32	223 $\pm$ 60	0.259	
	Vmax ( $^{\circ}$ /s)	392 $\pm$ 64	495 $\pm$ 125	< 0.001 **	
	Gain	0.93 $\pm$ 0.08	0.98 $\pm$ 0.08	0.001 **	
Antisaccade	R	SRT (ms)	292 $\pm$ 70	225 $\pm$ 48	< 0.001 **
		Error (%)	55 $\pm$ 30	44 $\pm$ 28	0.047
	L	SRT (ms)	282 $\pm$ 59	247 $\pm$ 56	0.002 **
		Error (%)	47 $\pm$ 31	34 $\pm$ 28	0.021
Square Wave Jerks		Frequency (/s)	0.26 $\pm$ 0.22	0.119 $\pm$ 0.126	< 0.001 **

SRT: saccade reaction time; Vavg: saccade average velocity; Vmax: saccade maximum velocity; Error: antisaccade task error rate; R, right; L, left; U, up; D, down.

\*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$

Lastly, all antisaccade parameters were found to be markedly different in both groups, with longer latencies and higher errors rates in the Caribbean group. The antisaccade task is a cognitively demanding task that requires the ability to inhibit a reflexive saccade towards the visual target and to trigger a contraversive purposive non-visually guided saccade. This task relies mostly on frontal lobe areas

[27,28]: the frontal eye field, responsible for the antisaccade computation [29] (vector inversion) and triggering [19]; and the dorsolateral prefrontal cortex, mainly responsible for reflexive saccade inhibition [30]. No relationship between these parameters and any environmental factor could be detected in our Caribbean subjects. Since latencies of reflexive visually guided saccades were normal in Caribbean subjects, these results are therefore consistent with a constitutional frontal lobe origin. A follow-up control of these subjects during the next years will help to determine if this pattern is a pathological evolving process.

## **Conclusion**

Our study demonstrates clear oculomotor differences between two distinct populations of healthy subjects performing identical tasks under similar conditions. These results add to previous studies showing different saccade reaction times between Chinese and European healthy subjects [3], and extend this finding to robust parameters such as saccade velocities. The first main conclusion is that normative data may not be “exportable,” even when methodological differences are ruled out. In the field of oculomotor clinical studies, most normative data have been drawn from Western, Caucasian populations, which may provide biased results if applied to different populations. The second main conclusion is that both ethnic and environmental factors may be responsible for these differences, therefore challenging the validity of control groups composed of subjects deemed healthy. Environmental factors may induce benign, reversible, short-term side effects that reduces reaction times [31], similar to coffee consumption, but may also induce pathological processes. The population from which healthy subjects are recruited is crucial. Critical analysis of observed differences is therefore warranted, which may lead to the discovery of potentially pathological agents. In the present study, we show that soursop consumption, which has been suspected as the cause of atypical Parkinsonism in Caribbean subjects, may have a greater effect on the Caribbean population as a whole. A more detailed follow-up study would help to distinguish between a benign side effect and a presymptomatic stage of atypical Parkinsonism.

## **Ethics statement**

Subjects provided signed, informed consent. The study was approved by the French national regulatory authorities and the local ethics committee in Prague, and complied with the Declaration of Helsinki.

## **Author contributions**

ALac performed eye movements recordings and participated in study organization, data collection, data analysis, and writing. BG wrote the article, participated in recording, analysis, and interpretation of eye movements. ALan designed, organized, coordinated the project, and participated in data collection, data analysis, data interpretation, and writing. BT performed the statistical analysis and participated in study design, data analysis, data interpretation, and writing. RE participated in study organization, collection of clinical data, data analysis, and data interpretation. VP participated in study organization and data collection. CB participated in writing. SR participated in data analysis and expertise of the data.

## **Funding**

CAP study was funded by the French Ministry of Health (Inter-regional Hospital Clinical Research Program 2011-A01259-32, Interregional Group of Clinical Research and Innovation South-West – Overseas (GIRCI SOOM), promotion University Hospital of Pointe-à-Pitre, Guadeloupe).

## **Acknowledgments**

We thank Dr Marie-Laure Lalanne-Mistrih for her criticism of the study design. We thank all the individuals, their caregivers and their families who took part in the study. We thank the patients' associations Association des Parkinsoniens de Martinique et Accompagnants (AMPA) and Gwadeloup Parkinson for their participation. We thank neurologists and geriatricians for referring patients, the team of the department of neurology of Pointe-à-Pitre and the “Centre de Référence des maladies neuromusculaires et neurologiques rares (CeRCa)” in Martinique for her daily help in managing patient reception.

## Conflict of interest statement

Angéla Lackmy, Benoit Tressières, Véronique Pelonde, Cecilia Bonnet, Sophie Rivaud-Péchoux, Bertrand Gaymard had nothing to disclose. Annie Lannuzel received research support from the French Ministry of Health (Hospital Clinical Research Program), Vitalair, Aguettant, UCB pharma, PSP-France, Gwadeloup Parkinson; received speech honoraria from Novartis; and received travel funding from Vitalair and Aguettant. Régine Edragas received travel funding from Vitalair.

## References

1. McGue M, Bouchard TJ. Genetic and environmental influences on human behavioral differences. *Annu Rev Neurosci.* 1998;21: 1–24. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.1> PMID: 9530489
2. Kelly DJ, Jack RE, Mielle S, De Luca E, Foreman K, Caldara R. Social experience does not abolish cultural diversity in eye movements. *Front Psychol.* 2011;2: 95. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00095>
3. Amatya N, Gong Q, Knox PC. Differing proportions of “express saccade makers” in different human populations. *Exp Brain Res.* 2011;210(1): 117–129. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2609-z> PMID: 21374077
4. Kelly DJ, Liu S, Rodger H, Mielle S, Ge L, Caldara R. Developing cultural differences in face processing. *Dev Sci.* 2011;14(5): 1176–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2011.01067.x> PMID: 21884332
5. Knox PC, Wolohan FDA. Cultural diversity and saccade similarities: culture does not explain saccade latency differences between Chinese and Caucasian participants. *PloS One.* 2014;9(4): e94424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094424> PMID: 24709988
6. Lannuzel A, Ruberg M, Michel PP. Atypical parkinsonism in the Caribbean island of Guadeloupe: etiological role of the mitochondrial complex I inhibitor annonacin. *Mov Disord.* 2008;23(15): 2122–2128. <https://doi.org/10.1002/mds.22300> PMID: 18816693
7. Bonnet C, Hanuška J, Rusz J, Rivaud-Péchoux S, Sieger T, Majerová V, et al. Horizontal and vertical eye movement metrics: what is important? *Clin Neurophysiol.* 2013;124(11): 2216–2229. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.002> PMID: 23806744
8. Champy P, Melot A, Guérineau Eng V, Gleye C, Fall D, Höglinger GU, et al. Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical parkinsonism in guadeloupe. *Mov Disord.* 2005;20(12): 1629–1633. <https://doi.org/10.1002/mds.20632> PMID: 16078200
9. Shallo-Hoffmann J, Petersen J, Mühlendyck H. How normal are “normal” square wave jerks? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(5): 1009–1011. PMID: 2722436
10. Leigh RJ, M.D DSZ. *The Neurology of Eye Movements.* Oxford University Press; 2015.
11. Lemos J, Eggenberger E. Saccadic intrusions: review and update. *Curr Opin Neurol.* 2013;26(1): 59–66. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c5e1d> PMID: 23302805

12. Shaffer DM, Krisky CM, Sweeney JA. Frequency and metrics of square-wave jerks: influences of task-demand characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(3): 1082–1087. PMID: 12601033
13. McCamy MB, Najafian Jazi A, Otero-Millan J, Macknik SL, Martinez-Conde S. The effects of fixation target size and luminance on microsaccades and square-wave jerks. *PeerJ.* 2013;1: e9. <https://doi.org/10.7717/peerj.9> PMID: 23638403
14. Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. Neurology of saccades and smooth pursuit. *Curr Opin Neurol.* 1999;12(1): 13–19. PMID: 10097879
15. Bahill AT, Clark MR, Stark L. The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Math Biosci.* 1975;24(3): 191–204. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(75\)90075-9](https://doi.org/10.1016/0025-5564(75)90075-9)
16. Smit AC, Van Gisbergen JA, Cools AR. A parametric analysis of human saccades in different experimental paradigms. *Vision Res.* 1987;27(10): 1745–1762. PMID: 3445465
17. Takikawa Y, Kawagoe R, Itoh H, Nakahara H, Hikosaka O. Modulation of saccadic eye movements by predicted reward outcome. *Exp Brain Res.* 2002;142(2): 284–291. <https://doi.org/10.1007/s00221-001-0928-1> PMID: 11807582
18. Di Stasi LL, Catena A, Cañas JJ, Macknik SL, Martinez-Conde S. Saccadic velocity as an arousal index in naturalistic tasks. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(5): 968–975. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.011> PMID: 23541685
19. Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C. Cortical control of saccades. *Exp Brain Res.* 1998;123(1-2): 159–163. PMID: 9835405
20. Bender MB. Comments on the physiology and pathology of eye movements in the vertical plane. *J Nerv Ment Dis.* 1960;130: 156–166. PMID: 13798784
21. Oguro H, Okada K, Suyama N, Yamashita K, Yamaguchi S, Kobayashi S. Decline of vertical gaze and convergence with aging. *Gerontology.* 2004;50(3): 177–181. <https://doi.org/10.1159/000076777> PMID: 15114040
22. Clark RA, Demer JL. Effect of aging on human rectus extraocular muscle paths demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6): 872–878. PMID: 12470756
23. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Penet C, Rigolet MH. Latencies of visually guided saccades in unilateral hemispheric cerebral lesions. *Ann Neurol.* 1987;21: 138–148. <https://doi.org/10.1002/ana.410210206> PMID: 3827222
24. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Pillon B, Fournier E, Agid Y. Lateral visually-guided saccades in progressive supranuclear palsy. *Brain J Neurol.* 1989;112 ( Pt 2): 471–487. PMID: 2706440
25. Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, Pillon B, Bonnet AM, Gaymard B, et al. Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol.* 1994;35(4): 420–426. <https://doi.org/10.1002/ana.410350408> PMID: 8154868
26. Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, et al. Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain J Neurol.* 2002;125: 801–811. PMID: 11912113
27. 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): 455–472. PMID: 4007089

28. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y. Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain J Neurol.* 1991;114 ( Pt 3): 1473–1485. PMID: 2065261
29. Jaun-Frutiger K, Cazzoli D, Müri RM, Bassetti CL, Nyffeler T. The frontal eye field is involved in visual vector inversion in humans--a theta burst stimulation study. *PloS One.* 2013;8(12): e83297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083297> PMID: 24376682
30. Ploner CJ, Gaymard BM, Rivaud-Péchoux S, Pierrot-Deseilligny C. The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biol Psychiatry.* 2005;57(10): 1159–1165. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.017> PMID: 15866556
31. Kamimori GH, McLellan TM, Tate CM, Voss DM, Niro P, Lieberman HR. Caffeine improves reaction time, vigilance and logical reasoning during extended periods with restricted opportunities for sleep. *Psychopharmacology.* 2015;232(12): 2031–2042. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3834-5> PMID: 25527035

## CHAPITRE 4

### CARACTÉRISTIQUES OCULOMOTRICES DES SYNDROMES PARKINSONIENS AUX ANTILLES FRANÇAISES

## **Introduction**

Les paramètres oculomoteurs des saccades, des antisaccades et de la poursuite oculaire font partie des éléments qui permettent la caractérisation des syndromes parkinsoniens. Dans la Maladie de Parkinson Idiopathique (MPI) les mouvements oculaires peuvent présenter des anomalies. Au stade initial de la maladie, les paramètres des saccades visuellement guidées sont normaux (Gaymard 2013). Les altérations sont consécutives à un dysfonctionnement des noyaux gris centraux et du lobe frontal. En cours d'évolution, les atteintes corticales s'étendent, se traduisant par un déclin cognitif (MacAskill et al., 2012; MacAskill and Anderson, 2016). Dès lors les altérations concernent également les saccades visuellement guidées (Gaymard, 2013; Pretegianni and Optican, 2017). Les principales anomalies sont une diminution du gain, l'augmentation de la latence, l'apparition de défauts de fixation avec des ondes carrées en proportion élevée. Le pourcentage d'erreurs aux antisaccades et la poursuite restent dans la norme (Gaymard, 2013). Comme pour la MPI chaque syndrome parkinsonien atypique a un profil oculomoteur spécifique (tableau I-4). Pour rappel, dans un des syndromes parkinsoniens atypiques (PA) , la Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP), l'existence d'une paralysie oculomotrice supranucléaire, à l'examen clinique et/ou le ralentissement des vitesses verticales à l'enregistrement, font partie des signes cardinaux indispensables au diagnostic de la maladie (Boxer et al., 2017; Litvan et al., 1996).

Dans ce travail, nous décrivons les paramètres oculomoteurs des différents syndromes parkinsoniens observés dans les Antilles Françaises.

Les objectifs de l'étude sont : 1) de comparer les données oculomotrices des patients de la cohorte CAP aux normes oculomotrices définies chez les témoins ; 2) de comparer les paramètres oculomoteurs des patients porteurs d'une MPI ou d'un PA ; 3) de définir le profil oculomoteur des PA en le comparant aux anomalies oculomotrices des différentes formes de PA décrites antérieurement : PSP, Dégénérescence corticobasale (DCB), Maladie à Corps de Lewy (MCL), Atrophie multisystématisée (AMS).

## **Patients et méthodes**

### **Patients**

Nous avons effectué les enregistrements oculomoteurs chez 197 des 305 patients de la cohorte CAP. Vingt-six patients ont refusé l'enregistrement, 82 n'ont pas bénéficié de l'enregistrement en raison de déficiences cognitives ou posturales.

Les patients ont été définis comme porteurs d'une MPI s'ils répondaient aux critères cliniques suivants : 1) bradykinésie distale ou axiale, et d'une rigidité ou d'un tremblement de repos ; 2) ET pourcentage d'amélioration de 50% au score UPDRS III (Unified Parkinson's disease rating scale III) lors du test à la L-dopa ou ressentie sous médication. Les critères d'exclusion pour le diagnostic de MPI étaient : 1) une instabilité posturale dans les deux premières années d'évolution ; 2) OU une ophtalmoplégie horizontale ou verticale, 3) OU un syndrome cérébelleux ; OU une hypotension orthostatique symptomatique ou retrouvée à l'examen et inférieure à deux années d'évolution ; OU une démence sévère ou précoce (MMS inférieur à la norme indexée sur le niveau socio-culturel (Kim et al., 2016) ou score la Mattis < 123 (Llebaria et al., 2008) ; OU la présence d'un signe Babinski ; OU une ophtalmoplégie supranucléaire décelable cliniquement ; OU un ralentissement des vitesses des saccades oculomotrices verticales.

Les patients ne répondant pas aux critères de la MPI étaient considérés comme parkinsoniens atypiques (PA). Dans ce groupe le diagnostic de PSP était retenu en présence d'une paralysie supranucléaire des mouvements oculaires verticaux ou d'un ralentissement des saccades verticales (s'écartant de plus de 2 DS de la valeur des témoins) avec des chutes précoces apparaissant dans la première année d'évolution. Les PA dont la vitesse des saccades verticales étaient normale constituait un groupe PA non PSP.

### Méthode d'enregistrement oculomoteur et paramètres enregistrés

Nous avons enregistré les patients CAP dans les mêmes conditions en Guadeloupe et en Martinique et dans les mêmes conditions que pour notre population témoin. La méthode d'enregistrement est décrite en chapitre 1, § C 1.2.

Les paramètres enregistrés étaient les vitesses, les latences et les gains des saccades visuellement guidées, les latences et les pourcentages d'erreurs aux antisaccades et l'aspect de la poursuite.

Une valeur oculomotrice était définie comme anormale lorsque les valeurs mesurées s'écartaient des normes calculées chez la population témoin (tableau III-2) de plus ou moins deux fois l'écart type. Dans ces conditions, les latences étaient considérées comme anormalement élevées, les vitesses ralenties et les gains plus ou moins hypométriques. Le pourcentage d'erreurs aux antisaccades était considéré comme anormal lorsqu'il était supérieur à 50%. Les ondes carrées ont été comptées manuellement ; il n'y a pas de normes exactes mais leur fréquence moyenne est entre 0,15 et 0,33 hertz chez les sujets normaux et 0,83 à 1,15 hertz chez les parkinsoniens.

## Statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  déviation standard (SD) et d'effectifs (pourcentages)

Le test de Student a été utilisé pour comparer différents paramètres quantitatifs entre les deux groupes (maladie de Parkinson ou MPI et syndrome parkinsonien atypique). Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les paramètres oculomoteurs entre les témoins, les patients MPI, PA et PSP et le test post-hoc de Dunn a été utilisé si la valeur p globale (test de Kruskal - Wallis) était significative pour déterminer les groupes qui différaient. Le niveau de significativité a été défini comme  $p < 0,05$ . Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (version 21, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL).

## Résultats

### 1° Caractéristiques cliniques et démographiques des patients idiopathiques et atypiques

Les caractéristiques démographiques des patients MPI et PA figurent dans le **tableau IV-1**.

**Tableau IV-1.** Caractéristiques sociodémographiques de la population enregistrée.

Caractéristiques		MPI (n=70)	PA (n=125)	p
Age (m)		65	68	0.029
Département (n)	Guadeloupe	37	68	0.836
	Martinique	33	57	
Sexe (n)	Homme	41	50	0.845
	Femme	29	75	
Nombre d'année d'études	<3 années	25	71	0.006
Catégorie	Agriculteurs exploitants	3	10	0.294
Socio-professionnelle (n)	Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	8	10	
	Cadres et professions intellectuelles supérieures	9	11	
	Professions Intermédiaires	5	9	
	Employé	38	54	
	Ouvriers	7	28	
	Aucune profession exercée	0	2	
	Ne souhaite pas répondre	0	1	

Les patients PA sont plus âgés avec une courte durée d'évolution de leur maladie (**tableau IV-2**). Les troubles cognitifs évalués par le MMSE (Minimal State Examination), la BREF (Batterie d'Efficiency Frontale), l'échelle de MATTIS (échelle de démence), et les stades moteurs évalués par les scores d'UPDRS III, V et VI sont également significativement différents dans les deux groupes de patients.

**Tableau IV-2.** Caractéristiques cliniques des parkinsoniens idiopathiques et atypiques.

Caractéristiques	MPI	PA	p
Effectif (n)	70	125	-
Hommes (n,%)	41(58.6)	75(60.0)	0.845
Femmes (n,%)	29(41.4)	50(40.0)	-
Age (m)	67(59-71)	69 (63-75)	<b>0.025</b>
Age de début (m)	57(50-65)	65 (56-70)	<b>&lt;0.001</b>
Durée de la maladie (m)	7(3-12)	3 (1- 6)	<b>&lt;0.001</b>
Niveau d'éducation ≤3	25 (36.2)	12 (48.0)	-
Hoehn et Yahr (m)	3 (2-3)	3(3-3)	<b>&lt;0.001</b>
Hoehn et Yahr >3 (n,%)	2(2.9)	5(20.0)	<b>0.005</b>
Schwab et England (m)	8(7-9)	7(6-8)	<b>0.036</b>
Schwab et England ≤ 40 % (n,%)	7(10.0)	4(16.0)	0.157
RBD (m)	5(2-7)	5(2-7)	0.319
RBD ≥5 (n,%)	35(50.0)	14(56.0)	0.555
Hallucinations (n,%)	15(21.4)	8(32.0)	<b>0.004</b>
Vigilance (n,%)	1(0.2)	1(0-2)	0.374
MMS (m)	28(25-29)	24(20-27)	<b>&lt;0.001</b>
BREF (m)	14(12-16)	12(9-14)	<b>&lt;0.001</b>
MATTIS(m)	135(128-140)	125(116-135)	<b>&lt;0.001</b>
UPDRS 3 (m)	19(10-28)	28(19-41)	<b>&lt;0.001</b>
Myoclonies (n,%)	16(22.9)	9(36.0)	<b>0.018</b>
Dystonie (n,%)	13(18.6)	5(20.0)	0.789
Dysautonomie (n,%)	16(23.9)	11(47.8)	<b>&lt;0.001</b>
Syndromes cérébelleux (n,%)	0(0.0)	2(8.0)	<b>0.015</b>

**MPI** : Maladie de Parkinson Idiopathique ; **PA** : Parkinson atypique ; **RBD** : troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal ; **MMS** : mini Mental State ; **BREF** : Batterie d'Efficiency Frontale, **UPDRS 3** : Unified Parkinson Disease Rating Scale : score moteur ; **Hoehn & Yahr** : score de sévérité de la maladie ; **Schwab & England** : score de d'autonomie ; **med.** : médiane ; **m** : médiane.

## 2° Caractéristiques oculomotrices des parkinsoniens idiopathiques et atypiques (tableau IV-3).

Les différents paramètres oculomoteurs des saccades et des antisaccades des patients parkinsoniens idiopathiques et atypiques ont été comparés à ceux des témoins de manière groupée (test de Kruskal-Wallis), ils étaient tous significativement différents, et l'analyse post hoc (test de Dunn) indiquait des différences plus importantes au sein des groupes.

Valeurs obtenues chez les patients par rapport aux témoins (tableau IV-3) :

En comparant les patients MPI à la population témoin, les gains horizontaux et verticaux étaient plus hypométriques ( $p=0.001$  ;  $p=0.002$ ), les vitesses verticales plus ralenties ( $p=0.002$ ) alors que les vitesses horizontales et les latences des saccades n'étaient pas significativement différentes. Les latences, les pourcentages d'erreurs aux AS et la fréquence des ondes carrées des MPI et des contrôles ne différaient pas

La plupart des paramètres des saccades des patients PA étaient différents par rapport aux témoins : la latence verticale était plus allongée ( $p < 0.001$ ), les vitesses horizontales et verticales étaient plus lentes ( $p < 0.001$ ), les gains horizontaux et verticaux étaient plus hypométriques ( $p < 0.001$ ). Seule la latence horizontale était identique à celle du groupe témoin. Les latences et pourcentages d'erreurs aux AS étaient plus élevés que dans le groupe témoin ( $p < 0.001$ ). La fréquence des ondes carrées n'était pas significativement différente de celle des témoins (**tableau IV-3**).

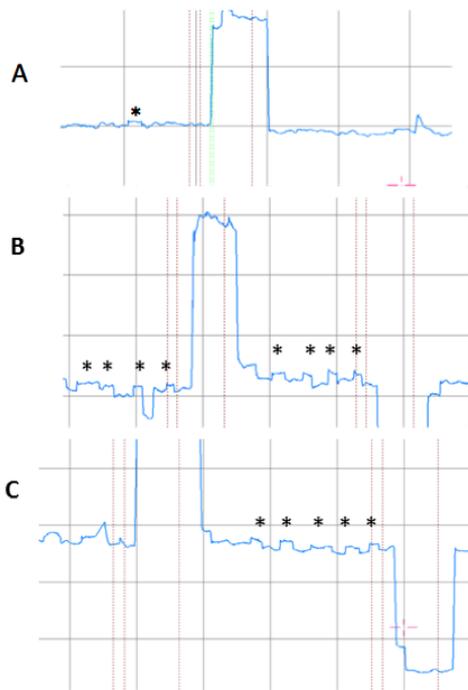
**Tableau IV-3.** Caractéristiques oculomotrices chez des sujets contrôles et les patients parkinsoniens idiopathiques et atypiques.

Paradigmes	Paramètres	CT (N=61)	MPI (N=70)	PA (N=125)	p (KW)		p (Dunn)
SVG	H Latence (ms)	187 ± 36	187 ± 46	213 ± 76	<b>0.006</b>	PA-MPI	<b>0.011</b>
	Vitesse (°/s)	223 ± 36	214 ± 51	194 ± 47	<b>&lt;0.001</b>	PA-CT	<b>&lt;0.001</b>
	Gain	0.91 ± 0.06	0.85 ± 0.08	0.80 ± 0.11	<b>&lt;0.001</b>	PA- MPI PA -CT MPI-CT	<b>0.003</b> <b>&lt;0.001</b> <b>0.001</b>
SVG	V Latence (ms)	218 ± 47	238 ± 66	285 ± 104	<b>&lt;0.001</b>	PA -CT PA - MPI	<b>&lt;0.001</b> <b>0.001</b>
	Vitesse (°/s)	194 ± 28	173 ± 41	158 ± 57	<b>&lt;0.001</b>	PA -CT MPI-CT	<b>&lt;0.001</b> <b>0.002</b>
	Gain	0.86 ± 0.08	0.80 ± 0.09	0.77 ± 0.12	<b>&lt;0.001</b>	PA -CT MPI-CT	<b>&lt;0.001</b> <b>0.002</b>
AS	Latence (ms)	273 ± 59	290 ± 88	346 ± 114	<b>&lt;0.001</b>	PA -CT PA - MPI	<b>&lt;0.001</b> <b>0.010</b>
	ER (%)	50±27	58±26	72±24	<b>&lt;0.001</b>	PA -CT PA -MPI	<b>&lt;0.001</b> <b>0.004</b>
OC	(Hz)	0.24±0.21	0.17±0.16	0.18±0.19	<b>0.042</b>		

CT: Témoins ; MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique ; PA : Parkinson atypique ; SVG : saccades visuellement guidées ; AS : antisaccades ; OC : ondes carées ; ER : pourcentage d'erreurs aux antisaccades ; H : horizontale ; V : verticale; ms : millisecondes ; °/sec : degrés par seconde ; KW : test de Kruskal-Wallis ; Dunn : test de Dunn.

Valeurs obtenues chez les patients parkinsoniens idiopathiques par rapport aux patients parkinsoniens atypiques (**tableau IV-3**) :

Chez les patients porteurs d'un PA, les latences horizontales et verticales étaient plus allongées ( $p=0.011$ ;  $p=0.001$ ) et les gains horizontaux étaient plus hypométriques ( $p < 0.001$ ). En revanche, les gains verticaux et les vitesses horizontales et verticales n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes. Les latences des AS étaient plus allongées ( $p=0.010$ ) et les pourcentages d'erreurs étaient plus élevés ( $p=0.004$ ). La fréquence des ondes carrées n'était pas significativement différente entre les deux groupes (**figure 20**).



**Figure 20.** Ondes carrées à l'enregistrement. **A** : patient MPI ; **B** : patient PA non PSP ; **C** : patient PSP.  
\*Ondes carrées monophasiques.

3° Caractéristiques oculomotrices de deux sous-types de parkinson atypique comparés à celles des témoins et des parkinsoniens idiopathiques (**tableau IV-4**).

Au sein du groupe PA nous avons identifié un sous-groupe de patients ayant une diminution des vitesses verticales et répondant ainsi aux caractéristiques oculomotrices d'une PSP.

Valeurs obtenues chez les patients parkinsoniens atypiques de type PSP et non PSP par rapport aux témoins (**tableau IV-4**) :

Par rapport aux témoins, en dehors de la latence horizontale et de la fréquence des ondes carrées, tous les paramètres des saccades et anti-saccades des patients PA, qu'ils soient de type PSP ou non, différaient de manière très significative.

Valeurs obtenues chez les patients parkinsoniens atypiques de type PSP et non PSP par rapport aux patients idiopathiques (**tableau IV-4**) :

Les valeurs des latences verticales et des gains horizontaux différaient chez les patients PA, de type PSP ou non, lorsqu'ils étaient comparés aux MPI. Seuls les patients de type PSP différaient des patients MPI pour les valeurs des vitesses des saccades et la latence des AS. Seuls les pourcentages d'erreurs aux AS des patients PA de type non PSP différaient de ceux des MPI .

**Tableau IV- 4.** Caractéristiques oculomotrices chez les sujets contrôles et les groupes de patients parkinsoniens idiopathiques et atypiques de type non PSP et PSP.

Paradigmes	Paramètres	CT (N=61)	MPI (N=70)	PAn (N=100)	PSP (N=25)	p (KW)	P(Dunn)		
SVG	H	Latence (ms)	187 ± 36	187 ± 46	213 ± 77	216 ± 72	0.014		
		Vitesse (°/s)	223 ± 36	214 ± 51	200 ± 45	171 ± 49	<0.001	PSP-PAn 0.043 PSP-MPI 0.002 PSP-CT <0.001 PAn-CT 0.004	
		Vitesse max. (°/s)	386 ± 65	386 ± 97	366 ± 82	338 ± 92	0.051		
		Gain	0.91 ± 0.06	0.85 ± 0.08	0.80 ± 0.11	0.77 ± 0.12	<0.001	PSP-MPI 0.009 PSP-CT <0.001 PAn-MPI 0.031 PAn-CT <0.001 MPI-CT 0.001	
	SVG	V	Latence (ms)	218 ± 47	238 ± 66	280 ± 102	311 ± 114	<0.001	CT-PAn <0.001 CT-PSP 0.001 MPI-PAn 0.006 MPI-PSP 0.015
			Vitesse (°/s)	194 ± 28	173 ± 41	170 ± 53	93 ± 27	<0.001	PSP-PAn <0.001 PSP-MPI <0.001 PSP-CT <0.001 PAn-CT <0.001 MPI-CT 0.004
			Vitesse max. (°/s)	359 ± 57	343 ± 78	349 ± 117	203 ± 45	<0.001	PSP-PAn <0.001 PSP-MPI <0.001 PSP-CT <0.001
			Gain	0.86 ± 0.08	0.80 ± 0.09	0.78 ± 0.11	0.70 ± 0.15	<0.001	PSP-CT <0.001 PAn-CT <0.001 MPI-CT 0.004
		AS	Latency (ms)	273 ± 59	290 ± 88	337 ± 117	390 ± 91	<0.001	CT-PAn 0.001 CT-PSP <0.001 MPI-PSP 0.007
			ER (%)	50 ± 27	58 ± 26	72 ± 23	72 ± 26	<0.001	CT-PAn <0.001 CT-PSP 0.012 MPI-PAn 0.013
SWJ		(Hz)	0.24 ± 0.21	0.17 ± 0.16	0.17 ± 0.16	0.24 ± 0.27	0.075		

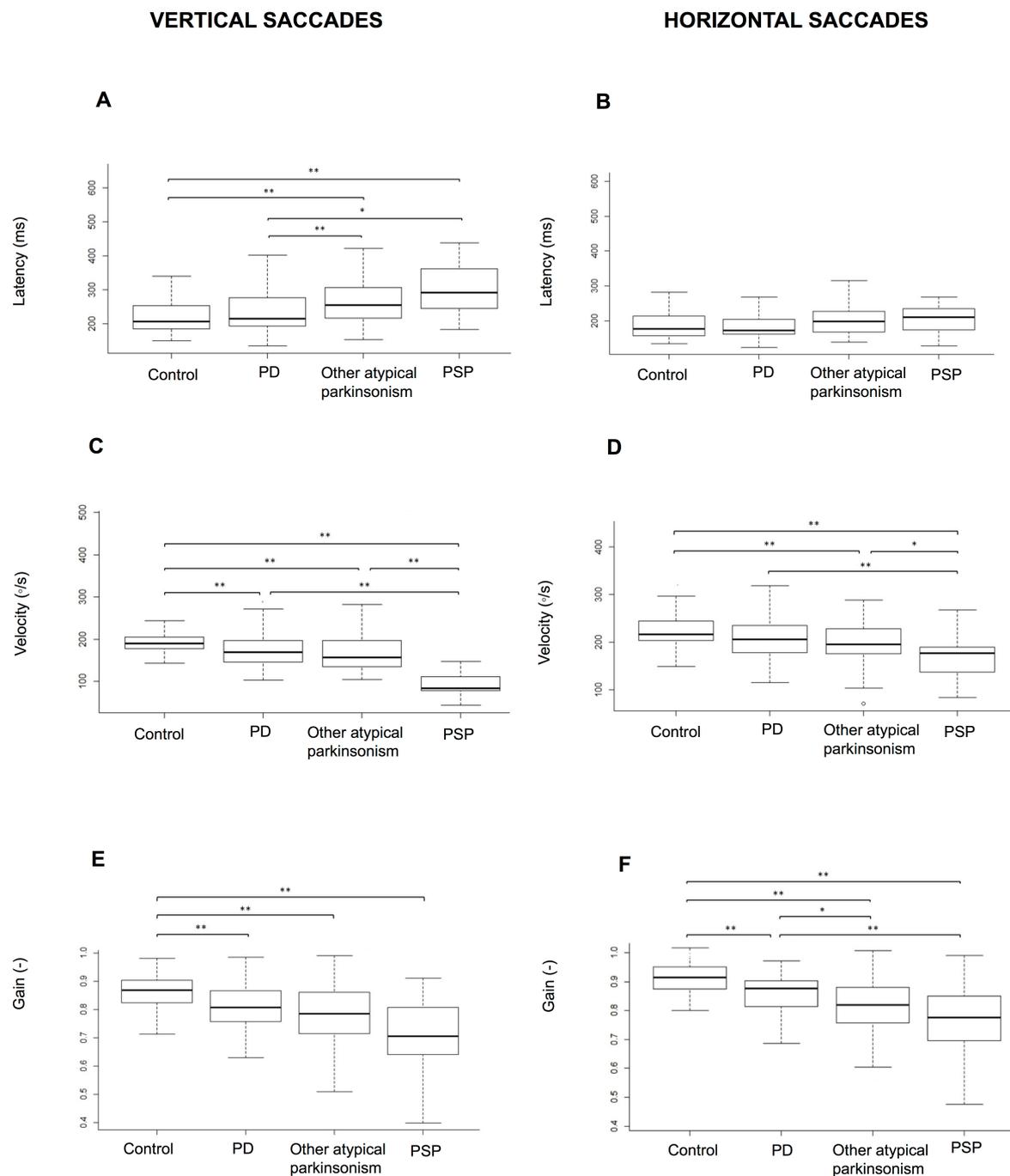
CT: Témoins ; MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique ; PAn : Parkinson atypique « non PSP » ; SVG : saccades visuellement guidées ; AS : antisaccades ; OC : ondes carées ; ER : pourcentage d'erreurs aux antisaccades ; H : horizontale ; V : verticale; ms : millisecondes ; %sec : degrés par seconde ; KW : test de Kruskal-Wallis ; Dunn : test de Dunn.

Valeurs obtenues chez les patients parkinsoniens atypiques de type PA non PSP par rapport aux PSP (**tableau IV-4**) :

Les vitesses moyennes horizontales et verticales et la vitesse maximale verticale des patients du groupe PSP étaient plus ralenties ( $p < 0.001$ ). Les autres paramètres oculomoteurs n'étaient pas significativement différents.

Un gradient progressif du degré d'altération des paramètres des saccades était observé depuis le groupe contrôle, puis MPI, puis PA non PSP et enfin PA non PSP (**figure 21**). Ce gradient n'était cependant pas observé pour la latence horizontale.

**Figure 21.** Comparaison des paramètres oculomoteurs chez les groupes de patients de patients idiopathiques et atypiques non PSP et PSP.



**Control** : Témoins ; **MPI** : Maladie de Parkinson idiopathique ; **PA not PSP** : Parkinson atypique non PSP ; **PSP** : Paralyse Supranucléaire Progressive ; \*  $p < 0.05$  ; \*\*  $p < 0.01$  ; **ms** : millisecondes ; **°/sec** : degré par seconde.

#### 4° Anomalies oculomotrices des patients parkinsoniens idiopathiques : influence de l'altération cognitive

Nous avons voulu déterminer si l'altération cognitive pouvait rendre compte des anomalies observées chez les patients MPI. Les groupes de patients MPI avec troubles cognitifs (MPI

déments, n=17) et sans altération cognitive (MPI non déments, n=53) différaient uniquement par leur durée d'évolution de la maladie, les scores moteurs de l'UPDRS V et VI, et le score cognitif de la BREF (**tableau IV- 5**). La valeur des différents paramètres oculomoteurs n'était pas significativement différente entre les patients sans altération cognitive ou avec troubles cognitifs (**tableau IV- 6**).

**Tableau IV-5.** Caractéristiques démographiques et cliniques des patients MPI avec et sans démence

Caractéristiques	MPI-ND	MPI-D	p
Effectif (n)	53	17	-
Hommes (n,%)	32 (60.4)	9 (52.9)	<b>0,588</b>
Femmes (n,%)	29 (41.4)	8 (47.1)	-
Age (m)	67 (57 - 70)	67 (63 - 72)	0,376
Age de début (m)	59 (50 - 65)	53 (50 - 63)	0,403
Durée de la maladie (m)	5 (3 - 10)	12 (9 - 14)	<b>&lt;0.001</b>
Niveau d'éducation $\leq 3$	16 (30.8)	9 (52.9)	0,099
Hoen et Yahr (m)	2 (1 - 3)	3 (3 - 3)	0.051
Hoen et Yahr $>3$	0 (0 .0)	2(12.5)	<b>0.014</b>
Schwab et England (m)	8 (7 - 9)	7 (5 - 8)	0.051
Schwab et England $\leq 40$ %	4 (7.5)	3(18.8)	<b>0.003</b>
RBD (m)	4 (2 - 6)	5 (3 - 7)	0.34
RBD $\geq 5$	25 (47.2)	10 (58.8)	0,127
Hallucinations (m)	10 (18.9)	5 (29.4)	0,403
Vigilance (m)	1 (0 - 2)	2 (1 - 3)	0,497
MMS (m)	28 (27 - 29)	24 (20 - 25)	0,118
BREF (m)	14 (13 - 16)	13 (12- 14)	<b>&lt;0.001</b>
MATTIS (m)	137 (132 - 140)	124 (121 - 130)	0,061
Démence (m)	0 (0.0)	17 (100.0)	<b>0,002</b>
UPDRS3 (m)	18 (10 - 26)	27 (14 - 35)	-
Dysautonomie (n)	16 (23.9)	11(47.8)	<b>&lt;0.001</b>

**MPI-ND** : Maladie de Parkinson Idiopathique sans démence ; **MPI-D** : Maladie de Parkinson Idiopathique avec démence ; **RBD** : troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal ; **MMS** : mini Mental State ; **BREF** : Batterie d'efficiency Frontale ; **UPDRS 3** : Unified Parkinson Disease Rating Scale : score moteur ; **UPDRS V** : score de sévérité de la maladie ; **UPDRS VI** : score de d'autonomie ; **m** : médiane.

**Tableau IV-6.** Comparaison des caractéristiques oculomotrices des groupe de patients MPI avec et sans démence

Paradigmes	Paramètres	MPI-ND (N=53)	MPI-D (N=17)	p	
SVG	H	Latence (ms)	183 $\pm$ 45	202 $\pm$ 49	0,17
		Vitesse ( $^{\circ}$ /s)	215 $\pm$ 54	212 $\pm$ 44	0,863
		Gain	0.85 $\pm$ 0.07	0.85 $\pm$ 0.09	0,782
SVG	V	Latence (ms)	235 $\pm$ 69	247 $\pm$ 59	0,561
		Vitesse ( $^{\circ}$ /s)	174 $\pm$ 40	169 $\pm$ 47	0,693
		Gain	0.81 $\pm$ 0.09	0.78 $\pm$ 0.10	0,266
AS		Latence (ms)	290 $\pm$ 90	291 $\pm$ 82	0,993
		ER (%)	57 $\pm$ 25	63 $\pm$ 33	0,506
OC		0.18 $\pm$ 0.17	0.13 $\pm$ 0.10	0.386	

**MPI-ND** : Maladie de Parkinson idiopathique non dément ; **MPI-D** : Maladie de Parkinson idiopathique avec démence ; **SVG** : saccades visuellement guidées ; **AS** : antisaccades ; **OC** : onde carré, **H** : horizontal ; **V** : vertical.

## 5° Proportion des sujets parkinsoniens ayant des paramètres oculomoteurs anormaux (**tableau IV-7**).

Des anomalies des saccades et des antisaccades, définies comme des valeurs s'écartant de la valeur moyenne des témoins de 2 DS, étaient observées dans les groupes de MPI et de PA. L'anomalie la plus fréquemment observée dans la MPI était un pourcentage élevé d'erreurs aux antisaccades (>50%). Cette anomalie était notée chez 60% des sujets. Des anomalies des saccades étaient observées chez 1/3 des patients environ. Il s'agissait essentiellement d'un allongement des latences verticales et d'une diminution des gains horizontaux et verticaux. Un seul patient présentait un ralentissement de la vitesse des saccades horizontales, il s'agissait d'un homme âgé de 78 ans, à six années d'évolution de sa maladie. La majorité des PA avait au moins un paramètre oculomoteur altéré. Plus de 80% d'entre eux faisaient plus de 50% d'erreurs aux AS. Une augmentation des latences verticales ou une diminution du gain des saccades étaient les anomalies les plus fréquemment observées. Les vitesses étaient ralenties chez 11% des patients en horizontale et 15 % en verticale.

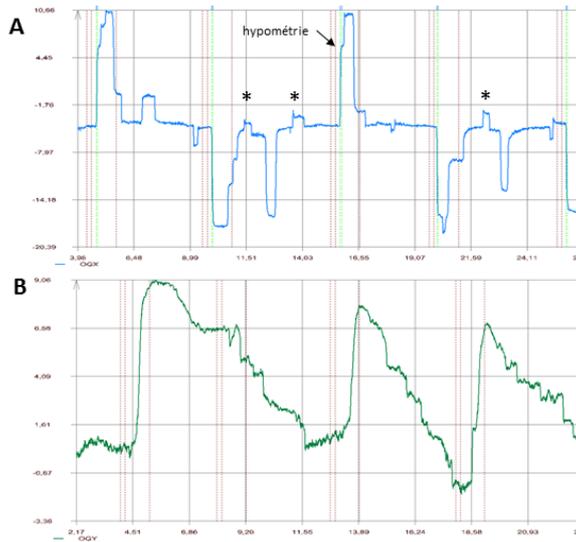
**Tableau IV-7.** Anomalies oculomotrices chez les patients de patients idiopathiques et atypiques

Paradigmes	Paramètres	MPI (N=70)		PA (N=125)		p
		n	%	n	%	
SVG	Normal	49	76.6	52	44.4	<0.001
	Augmentation des latences verticales*	7	10.6	26	22.2	0.050
	Augmentation des latences horizontales *	3	4.5	13	11.0	0.135
	Diminution des vitesses verticales † **	0	0.0	18	15.4	0.001
	Diminution des vitesses horizontales † **	1	1.5	13	11.0	0.020
	Gain vertical faible †	9	12.9	33	26.8	0.024
	Gain horizontal faible †	8	12.1	32	27.6	0.015
AS	% ER > 50%	35	60.3	83	81.4	0.004
	Latences allongées *	4	7.0	26	28.3	0.002

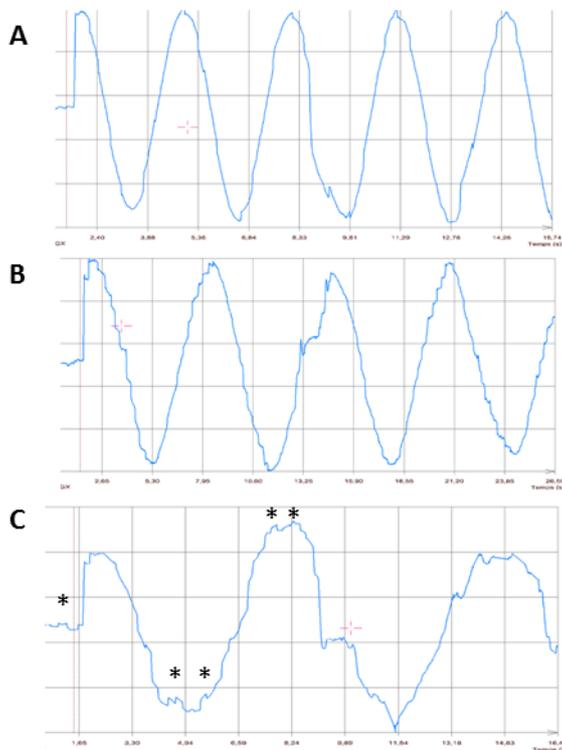
**MPI** : Maladie de Parkinson Idiopathique ; **PA** : Parkinson atypique ; **SVG** : saccades visuellement guidées ; **AS** : Antisaccades ; **ER** : pourcentage d'erreurs aux antisaccades ; \* : > 2sd / sujets contrôles ; † : <2sd / sujets contrôles; \*\* : vitesse moyenne.

Nous remarquons que, le ralentissement de la vitesse verticale était typiquement plus précoce et plus marqué en vertical qu'en horizontal chez les patients de type PSP (**figure 22**). La poursuite avait un aspect typiquement saccadé chez PA de type PSP et à un moindre chez les PA non PSP alors qu'elle était normale chez les patients MPI (**figure 23**).

L'aspect des ondes carrées chez les témoins, les patients MPI ou PA pouvait prendre un caractère monophasique (**figure 20**) ou biphasique.



**Figure 22.** Tracé d'enregistrement des saccades d'un patient PSP. **A** : Saccades horizontales, **B** : saccades verticales. \*Ondes carrées



**Figure 23.** Tracé d'enregistrement de poursuite. **A** : patient MPI ; **B** : patient PA ; **C** : patient PA non PSP  
\*Ondes carrées

## Discussion

Dans cette étude de l'oculomotricité des sujets de la cohorte CAP, les patients des groupes MPI et PA présentent une altération de l'ensemble des paramètres oculomoteurs à l'exception des latences des saccades horizontales. Les altérations observées sont moins fréquentes et moins sévères chez les malades porteurs d'une MPI et ne semblent pas corrélées au développement de troubles cognitifs.

Dans le groupe PSP, l'ensemble des paramètres, hormis la latence horizontale qui reste dans la norme, est très altéré. Ceci suggère un dysfonctionnement généralisé des structures corticales et sous-corticales et des réseaux impliqués dans les mouvements oculaires des saccades. Le ralentissement de la vitesse verticale indique une atteinte de la formation réticulée mésencéphalique et celui des vitesses horizontales une atteinte de la formation réticulée paramédiane au niveau pontique (Gaymard, 2013). Ces observations semblent comparables à celles décrites habituellement chez les patients PSP qui ont typiquement des latences horizontales normales voire raccourcies (Pierrot-Deseilligny 1989, Vidailhet 1994), des latences verticales augmentées (Lemos J, 2017) et un gain altéré dans toutes les directions (Vidailhet 1994). L'altération d'autres paramètres suggèrent des dysfonctionnements corticaux au niveau pariétal (allongement des latences des saccades verticales), frontal (allongement des latences aux antisaccades) et préfrontal dorso-latéral (pourcentage d'erreurs élevés aux antisaccades) (Pierrot-Deseilligny, 2005; Pierrot-Deseilligny et al., 2002). Les hypométries (Waitzman et al., 2000) des saccades observées en horizontal et en vertical suggèrent une atteinte du cervelet ou des noyaux gris centraux. Des arguments cliniques et électrophysiologiques en faveur d'altérations corticales ont été décrits lors de travaux antérieurs chez des patients Guadeloupéens porteurs d'une PSP : hallucinations, myoclonies corticales, profil cognitif en faveur d'une atteinte temporale et frontale. Une étude en imagerie multimodale chez ces mêmes patients a mis en évidence une atrophie corticale diffuse (Lannuzel et al., 2007), des anomalies structurelles de la substance blanche fronto-centrale et des anomalies structurelles et de diffusion au niveau des lobes temporaux et du cervelet (Lehéricy et al., 2010).

Les patients du groupe PA « non PSP » partagent avec le groupe PSP l'ensemble des anomalies oculomotrices en dehors des vitesses des saccades horizontales et verticales qui ne sont pas autant altérées dans le groupe « non PSP ». Les vitesses des saccades des patients PSP sont plus lentes que celles des patients PA « non PSP ». Ceci laisse supposer que les dysfonctionnements des neurones *burstiers* pontiques et mésencéphaliques (Gaymard, 2013) sont présents de manière moins sévère chez les PA « non PSP ».

Une atteinte corticale et cérébelleuse suggérée par les latences allongées et les gains hypométriques existent dans les deux groupes de PA « non PSP » et PSP. L'allongement des latences des saccades visuellement guidées est marquée en vertical. La latence correspond au retard visuel afférent et au temps requis pour le traitement cortical, principalement dans le champ visuel pariétal (Gaymard et al., 1998). La base anatomique de la latence est similaire pour les saccades horizontales et verticales. Le déclenchement d'une saccade verticale

nécessite une activation bilatérale du champ oculaire cortical (Leigh and Zee, 2006). Il est donc difficile de proposer une explication simple expliquant une augmentation sélective des latences de saccades verticales par rapport aux saccades horizontales.

Tout comme dans le groupe PSP, dans le groupe « PA non PSP » des lésions corticales préfrontales et frontales des patients PA sont suggérées par l'altération des paramètres des antisaccades. Le taux élevé d'erreurs aux antisaccades observé chez les patients PA « non PSP » et PSP suggère un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorso-latéral (Pierrot-Deseilligny et al., 1989; Vidailhet et al., 1994). Les latences allongées aux antisaccades résultent d'altérations de l'aire oculomotrice frontale (Gaymard et al., 1998a).

Comme attendu les paramètres oculomoteurs des saccades de la plupart des patients MPI de notre étude, pris individuellement sont normaux. Les anomalies observées chez 10 à 12% d'entre eux sont une diminution des gains, un allongement des latences verticales des saccades visuellement guidées, 60% d'entre eux présentent plus de 50 % d'erreurs aux antisaccades. Analysées de manière groupée, des différences significatives pour les valeurs des gains et de la vitesse verticale des SVG sont observées chez les MPI. Comme démontré précédemment pour la vitesse des saccades des patients MPI, les écarts chez nos patients par rapport aux normes des latences, vitesses, gains et pourcentage d'erreurs ne semblent pas dues à une altération cognitive, puisque les valeurs recueillies ne diffèrent pas en cas de démence associée à la MPI.

Enfin, le gradient observé depuis le groupe contrôle jusqu'au groupe PSP, sur l'ensemble des paramètres de SVG suggère la possibilité d'un continuum clinique et lésionnel entre la MPI et les syndromes parkinsoniens atypiques caraïbéens.

# DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

## Le profil des témoins

Le travail sur les témoins fait ressortir un certain nombre de différences entre les paramètres oculomoteurs des sujets sains antillais et tchèques, chez les faibles et les forts consommateurs d'annonacées antillais. Chez les Antillais par rapport aux tchèques, la fréquence des ondes carrées est plus élevée, les antisaccades ont des latences plus longues et des pourcentages d'erreurs plus élevés et tous les paramètres verticaux des saccades visuellement guidées sont différents, avec des vitesses maximales ralenties, des latences plus longues et des gains hypométriques.

Les ondes carrées sont des mouvements oculaires anormaux appartenant au groupe des intrusions saccadiques (Leigh and Zee, 2006). Ils consistent en deux saccades horizontales conjuguées involontaires et successives, la première écartant les yeux de la cible en fixation et la seconde se produisant après un plateau et ramenant l'œil à la cible fixée. Généralement, elles ne modifient pas la perception visuelle et peuvent être détectées par un examen clinique. Les ondes carrées peuvent être observées chez des sujets sains mais peuvent aussi révéler des maladies neurologiques (Gorges et al., 2014; Leigh and Zee, 2006) si elles dépassent une fréquence donnée (Abadi and Gowen, 2004; Shallo-Hoffmann et al., 1989). Cependant, il convient de noter que le seuil entre la fréquence normale et anormale des ondes carrées n'est pas précisément déterminé, bien que la plupart des études suggèrent qu'une fréquence supérieure à 15 / min (0,25 hz) est pathologique (Abadi and Gowen, 2004; Shallo-Hoffmann et al., 1989). Chez les sujets sains, plusieurs paramètres peuvent influencer la fréquence des ondes carrées comme la taille de la cible ou le niveau d'attention (McCamy et al., 2013; Shaffer et al., 2003). L'augmentation de leurs fréquences chez les sujets âgés est encore débattue (Shallo-Hoffmann et al., 1990). Dans notre étude, aucune corrélation entre la fréquence des ondes carrées et l'âge des sujets n'a été trouvée dans les deux groupes, ni aucune relation entre leurs fréquences et un facteur environnemental.

Le groupe des antillais a un pourcentage d'erreurs aux antisaccades plus élevé et des latences plus longues. Bien qu'il ait été démontré que des différences méthodologiques peuvent entraîner des taux d'erreurs différents aux antisaccades (Antoniades et al., 2013), ce facteur est à exclure dans notre étude puisque les mêmes techniques ont été utilisées dans les groupes antillais et tchèques. La tâche des antisaccades est difficile à interpréter car elle implique des processus cognitifs. Le taux d'erreurs aux antisaccades est le reflet d'un processus inhibiteur impliquant le cortex préfrontal dorsolatéral (Pierrot-Deseilligny, 2005) et la latence des

antisaccades est le reflet d'une activation de l'aire oculomotrice frontale qui déclenche les antisaccades (Gaymard et al., 1998a). Dans ce travail aucune corrélation n'a été observée entre l'âge et le pourcentage d'erreurs aux antisaccades contrairement à l'étude de Bonnet et al. 2013. Ces paramètres relatifs au lobe frontal ne sont pas non plus corrélés à un facteur environnemental.

Les vitesses maximales des saccades visuellement guidées sont plus faibles en horizontale et en verticale chez la population antillaise. Par définition, la vitesse maximale est dépendante de l'amplitude des saccades (Leigh and Zee, 2006) or les saccades ont été sélectionnées dans une gamme d'amplitude de 13 degrés lors de l'analyse des tracées. La vigilance peut faire varier les vitesses maximales (Di Stasi, 2013) mais les sessions d'enregistrements sont courtes (20 minutes) et incluent des pauses régulières entre chaque paire de paradigme. Aucune corrélation avec un facteur environnemental n'a été retrouvée.

Les latences des saccades visuellement guidées sont plus longues dans la direction verticale et leurs gains sont plus courts. La latence est le temps de réaction nécessaire pour déplacer les yeux lorsque la cible passe d'un lieu à une autre sur l'écran. Cette action comprend le temps physiologique minimal d'environ 60 ms pour le traitement de l'information au niveau corticale et de plusieurs processus qui sont l'attention visuelle, la sélection de cible et la programmation motrice (Gaymard, 2012). La latence est contrôlée par le cortex frontal et le cortex pariétal (Gaymard, 2012). La nature du stimulus (forme, couleur) et la motivation du sujet influencent ce paramètre (Leigh and Zee 2006). Les temps de réaction peuvent augmenter avec le vieillissement. La latence verticale diffère de la latence horizontale par le fait qu'elle implique une activation bilatérale des champs oculaires corticaux. Il faudrait tester les paramètres des saccades verticales visuellement guidées verticales sur une population plus jeune.

#### *Suivi de la population témoin*

Il serait intéressant de mettre en place une étude de suivi de la population témoin sur plusieurs années afin de contrôler l'évolution des paramètres oculomoteurs tels que :

- les latences courtes des saccades et des antisaccades
- et les vitesses verticales des SVG.

Une évolution de certains témoins (forts consommateurs d'annonacées) vers un syndrome parkinsonien de type PSP serait en faveur d'un allongement des latences et d'une diminution des vitesses verticales (Pierrot-Deseilligny et al., 1989).

Pour vérifier les hypothèses **liées à l'âge** (latences verticales allongées) et à la **spécificité oculomotrice de la population antillaise** (Onde carrées vitesse maximale, antisaccades), il sera nécessaire :

- d'augmenter la taille de notre échantillon en intégrant de sujets jeunes (< 50 ans) afin qu'il soit plus ressemblant à la population antillaise de référence,

- de comparer l'échantillon à la population de Bonnet et al. (2013) aux mêmes tranches d'âge.

Afin de vérifier **l'intégrité cognitive des sujets sains** (pourcentage d'erreurs aux antisaccades, latences des antisaccades) :

- effectuer des bilans neuropsychologiques complets,

- réaliser le test des antisaccades et celui des saccades mémorisées qui sont cognitivement exigeantes.

Enfin pour **tester la séquence principale** (relation vitesse-amplitude) et vérifier son universalité :

- enregistrer les saccades à plusieurs gammes d'amplitudes, des petites (<13°) et des grandes amplitudes (>13°).

### **Le profil des patients**

Au sujet des patients, les études antérieures publiées sur les syndromes parkinsoniens atypiques en Guadeloupe décrivent principalement la Paralyse Supranucléaire (PSP) (Apartis et al., 2008; Lannuzel et al., 2008). Nous avons donc caractérisé les syndromes parkinsoniens atypiques aussi bien que la Maladie de Parkinson Idiopathique (MPI) au niveau oculomoteur et nous avons émis l'hypothèse que leurs lésions oculomotrices pouvaient faire suspecter l'existence d'une entité unique.

Nos patients MPI ont des légères déficiences du gain et de la vitesse verticale des saccades visuellement guidées. En effet, les vitesses verticales sont plus lentes par rapport à celles des témoins. La vitesse des saccades reflète l'intégrité des structures du mésencéphale et du colliculus supérieur. Les saccades verticales sont contrôlées par le faisceau longitudinal interstitiel rostral (riMLF) (Gaynard, 2012). Le ralentissement des saccades verticales est l'une des principales caractéristiques oculomotrices du diagnostic de la paralyse supranucléaire progressive (PSP) (Litvan et al., 1996). Cette caractéristique a également été retrouvée chez des patients présentant des formes atypiques de Parkinson rapportées en Guadeloupe (Lannuzel et al 2007, Apartis et al, 2008). Il est donc difficile de donner une explication à ces résultats.

Dans un futur projet, les changements occasionnés par la démence sur les paramètres oculomoteurs des MPI devront être découverts. Un groupe de patients MPI déments plus

conséquent ( $n > 17$ ) pourrait être constitué. Ils seraient soumis aux tests des saccades visuellement guidées. Pour leur constitution, une des solutions seraient de suivre de manière longitudinale les patients MPI non déments qui pourraient développer une démence. Pour analyser les paramètres verticaux, les patients devraient être testés sur de faibles gammes d'amplitudes (inférieur à  $13^\circ$ ), cela les affranchirait des limites mécaniques existant dans les mouvements oculaires verticaux du sujet âgé (Oguro et al., 2004).

Chez les PA, nous avons montré que nos patients atypiques avaient des latences allongées en verticale, des vitesses ralenties, des gains hypométriques, des latences et des pourcentages d'erreurs élevées aux antisaccades. Donc, pratiquement toutes les structures oculomotrices étaient atteintes dans ce groupe. Ce n'est pas étonnant car il est constitué de l'ensemble des syndromes parkinsoniens atypiques qui renferment diverses anomalies oculomotrices (Tableau I- 4)

Il semble intéressant de déterminer le profil de lésions oculomotrices dans chaque groupe diagnostique atypiques des Antilles et de les comparer à ceux de la littérature, pour cela il nous faudrait des effectifs suffisants. Nous pourrions réaliser ce travail par une collecte continue des données oculomotrices des patients nouvellement diagnostiqués au CHU de Pointe-à-Pitre. En effet, depuis l'achat du dispositif d'enregistrement des mouvements oculaires, cet examen est pratiqué de façon courante pour le diagnostic des syndromes parkinsoniens.

Nous avons caractérisé les patients PSP des Antilles et nous avons démontré que leurs lésions étaient les plus importantes, avec des vitesses très altérées. Chez les patients Gd-PSP, Apartis et al. (2008) ont montré que l'atteinte des structures oculomotrices corticales était supérieure à l'atteinte mésencéphalique. Nous n'avons pas démontré ce gradient de densité cortico-mésencéphalique. Une première hypothèse serait le fait que nous n'avons pas séparé les patients Gd-PSP des patients PSP classiques, dont les vitesses sont très altérées spécialement dans la direction verticale (Vidailhet et al., 1994). Mais il faudrait aussi tenir compte des techniques de mesure utilisées qui sont différentes. Apartis et al. (2008) utilisent l'électro-oculographie (EOG) qui exploite les propriétés électriques de l'œil. En effet, l'œil se comporte comme un dipôle électrique avec le pôle positif situé au niveau de la cornée et le pôle négatif situé au niveau de la paroi postérieure du globe oculaire. Quand il change de position, il en résulte une modification du champ électrique environnant au niveau des zones orbitaires, du front, de la tempe et des joues. Les électrodes de mesure qui sont positionnées sur ces zones enregistrent les différences de potentiel électrique. Cette méthode fournit une mesure indirecte des mouvements des yeux et pourrait fournir des informations différentes de celles mesurées avec la technique de l'Eye tracking qui se base sur le principe du reflet

cornéen (cf. chapitre 1). Il serait intéressant de vérifier cette hypothèse en séparant les patients Gd PSP des PSP de notre étude.

## REFERENCES

- Abadi, R. V. and Gowen, E.: Characteristics of saccadic intrusions, *Vision Res.*, 44(23), 2675–2690, 2004.
- Amatya, N., Gong, Q. and Knox, P. C.: Differing proportions of “express saccade makers” in different human populations, *Exp. Brain Res.*, 210(1), 117–129, 2011.
- Anderson, T. J. and MacAskill, M. R.: Eye movements in patients with neurodegenerative disorders, *Nat. Rev. Neurol.*, 9(2), 74, 2013.
- Antoniades, C., Ettinger, U., Gaymard, B., Gilchrist, I., Kristjánsson, A., Kennard, C., John Leigh, R., Noorani, I., Pouget, P., Smyrnis, N., Tarnowski, A., Zee, D. S. and Carpenter, R. H. S.: An internationally standardised antisaccade protocol, *Vision Res.*, 84(Supplement C), 1–5, 2013.
- Apartis, E., Gaymard, B., Verhaeghe, S., Roze, E., Vidailhet, M. and Lannuzel, A.: Predominant cortical dysfunction in Guadeloupean parkinsonism, *Brain J. Neurol.*, 131(Pt 10), 2701–2709, 2008.
- Bahill, A. T., Clark, M. R. and Stark, L.: The main sequence, a tool for studying human eye movements, *Math. Biosci.*, 24(3), 191–204, 1975.
- Bonnet, C., Hanuška, J., Ruzs, J., Rivaud-Péchoux, S., Sieger, T., Majerová, V., Serranová, T., Gaymard, B. and Růžicka, E.: Horizontal and vertical eye movement metrics: what is important?, *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, 124(11), 2216–2229, 2013.
- Boxer, A. L., Yu, J.-T., Golbe, L. I., Litvan, I., Lang, A. E. and Höglinger, G. U.: Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches, *Lancet Neurol.*, 16(7), 552–563, 2017.
- Camps, J., Eugène, D., Gauthier, M., Gioanni, Y.: *Neurosciences*. Dunod, 2013
- Caparros-Lefebvre, D. and Elbaz, A.: Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group, *Lancet Lond. Engl.*, 354(9175), 281–286, 1999.
- Caparros-Lefebvre, D., Sergeant, N., Lees, A., Camuzat, A., Daniel, S., Lannuzel, A., Brice, A., Tolosa, E., Delacourte, A. and Duyckaerts, C.: Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy, *Brain*, 125(4), 801–811, 2002.
- Champy, P., Höglinger, G. U., Féger, J., Gleye, C., Hocquemiller, R., Laurens, A., Guérineau, V., Laprévote, O., Medja, F., Lombès, A., Michel, P. P., Lannuzel, A., Hirsch, E. C. and Ruberg, M.: Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe, *J. Neurochem.*, 88(1), 63–69, 2004.
- Cock, D., Cochen, V., Lannuzel, A., Verhaeghe, S., Roze, E., Ruberg, M., Derenne, J. P., Willer, J. C., Vidailhet, M. and Arnulf, I.: REM Sleep Behavior Disorder in Patients With Guadeloupean Parkinsonism, a Tauopathy, *Sleep*, 30(8), 1026–1032, 2007.
- Di Stasi, L. L., Catena, A., Cañas, J. J., Macknik, S. L. and Martinez-Conde, S.: Saccadic velocity as an arousal index in naturalistic tasks, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 37(5), 968–975, 2013.
- Dorris, M. C. and Munoz, D. P.: A neural correlate for the gap effect on saccadic reaction times in monkey, *J. Neurophysiol.*, 73(6), 2558–2562, 1995.

Escobar-Khondiker, M., Höllerhage, M., Muriel, M.-P., Champy, P., Bach, A., Depienne, C., Respondek, G., Yamada, E. S., Lannuzel, A., Yagi, T., Hirsch, E. C., Oertel, W. H., Jacob, R., Michel, P. P., Ruberg, M. and Höglinger, G. U.: Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons, *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, 27(29), 7827–7837, 2007.

Fahey, M. C., Cremer, P. D., Aw, S. T., Millist, L., Todd, M. J., White, O. B., Halmagyi, M., Corben, L. A., Collins, V., Churchyard, A. J., Tan, K., Kowal, L. and Delatycki, M. B.: Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia, *Brain*, 131(4), 1035–1045, 2008.

Gaymard, B., Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S. and Velut, S.: Smooth pursuit eye movement deficits after pontine nuclei lesions in humans., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56(7), 799–807, doi:10.1136/jnnp.56.7.799, 1993.

Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud, S., Vermersch, A. I. and Pierrot-Deseilligny, C.: Cortical control of saccades, *Exp. Brain Res.*, 123(1–2), 159–163, 1998a.

Gaymard, B., Rivaud, S., Cassarini, J. F., Dubard, T., Rancurel, G., Agid, Y. and Pierrot-Deseilligny, C.: Effects of anterior cingulate cortex lesions on ocular saccades in humans, *Exp. Brain Res.*, 120(2), 173–183, 1998b.

Gaymard, B.: Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application, *Rev. Neurol. (Paris)*, 168(10), 734–740, 2012.

Gaymard, B.: Les mouvements oculaires: intérêt de l'enregistrement des mouvements oculaires en clinique neurologique, *Neurol. Libérale*, 4, 18–23, 2013.

Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., Wood, N. W., Colosimo, C., Dürr, A., Fowler, C. J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K. and Vidailhet, M.: Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy, *Neurology*, 71(9), 670–676, 2008.

Gorges, M., Pinkhardt, E. H. and Kassubek, J.: Alterations of eye movement control in neurodegenerative movement disorders, *J. Ophthalmol.*, 2014, 2014.

Herishanu, Y. O. and Sharpe, J. A.: Normal square wave jerks., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 20(2), 268–272, 1981.

Hikosaka, O., Takikawa, Y. and Kawagoe, R.: Role of the Basal Ganglia in the Control of Purposive Saccadic Eye Movements, *Physiol. Rev.*, 80(3), 953–978, 2000.

Ito, S., Stuphorn, V., Brown, J. W. and Schall, J. D.: Performance Monitoring by the Anterior Cingulate Cortex During Saccade Countermanding, *Science*, 302(5642), 120–122, doi:10.1126/science.1087847, 2003.

Kaneko, C. R. S.: Saccade-Related, Long-Lead Burst Neurons in the Monkey Rostral Pons, *J. Neurophysiol.*, 95(2), 979–994, 2006.

Kapoula, Z., Yang, Q., Vernet, M., Dieudonné, B., Greffard, S. and Verny, M.: Spread deficits in initiation, speed and accuracy of horizontal and vertical automatic saccades in dementia with Lewy bodies, *Front. Neurol.*, 1, 2010.

Kim, J. I., Sunwoo, M. K., Sohn, Y. H., Lee, P. H. and Hong, J. Y.: The MMSE and MoCA for Screening Cognitive Impairment in Less Educated Patients with Parkinson's Disease, *J. Mov. Disord.*, 9(3), 152–

159, 2016.

Lannuzel, A., Michel, P. P., Höglinger, G. U., Champy, P., Jousset, A., Medja, F., Lombès, A., Darios, F., Gleye, C., Laurens, A., Hocquemiller, R., Hirsch, E. C. and Ruberg, M.: The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism, *Neuroscience*, 121(2), 287–296, 2003.

Lannuzel, A., Höglinger, G. U., Verhaeghe, S., Gire, L., Belson, S., Escobar-Khondiker, M., Poullain, P., Oertel, W. H., Hirsch, E. C., Dubois, B. and Ruberg, M.: Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes?, *Brain J. Neurol.*, 130(Pt 3), 816–827, 2007.

Lannuzel, A., Ruberg, M. and Michel, P. P.: Atypical parkinsonism in the Caribbean island of Guadeloupe: etiological role of the mitochondrial complex I inhibitor annonacin, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 23(15), 2122–2128, 2008.

Lannuzel, A., Edragas, R., Lackmy, A., Tressières, B., Pelonde, V., Kaptué, M. E. N., Mécharles, S., Demas, A., François, B., McGovern, E., Vidailhet, M., Gaymard, B. and Roze, E.: Further evidence for a distinctive atypical degenerative parkinsonism in the Caribbean: A new cluster in the French West Indian Island of Martinique, *J. Neurol. Sci.*, 388, 214–219, 2018.

Lehéricy, S., Hartmann, A., Lannuzel, A., Galanaud, D., Delmaire, C., Bienaimée, M.-J., Jodoin, N., Roze, E., Gaymard, B. and Vidailhet, M.: Magnetic resonance imaging lesion pattern in Guadeloupean parkinsonism is distinct from progressive supranuclear palsy, *Brain J. Neurol.*, 133(Pt 8), 2410–2425, 2010.

Leigh, R. J. and Zee, D. S.: *The Neurology of Eye Movements*, Oxford University Press., 2006.

Lévy-Schoen, A.: Les mouvements oculaires d'exploration, *Année Psychol.*, 67(2), 569–599, 1967.

Lewis, A. J. and Gaweł, M. J.: Diffuse lewy body disease with dementia and oculomotor dysfunction, *Mov. Disord.*, 5(2), 143–147, 1990.

Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R. C., Goetz, C. G., Golbe, L. I., Grafman, J., Growdon, J. H., Hallett, M., Jankovic, J., Quinn, N. P., Tolosa, E. and Zee, D. S.: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop, *Neurology*, 47(1), 1–9, 1996.

Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A. and Martínez-Corral, M.: Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 23(11), 1546–1550, 2008.

MacAskill, M. R. and Anderson, T. J.: Eye movements in neurodegenerative diseases:, *Curr. Opin. Neurol.*, 29(1), 61–68, 2016.

MacAskill, M. R., Graham, C. F., Pitcher, T. L., Myall, D. J., Livingston, L., van Stockum, S., Dalrymple-Alford, J. C. and Anderson, T. J.: The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease, *Neuropsychologia*, 50(14), 3338–3347, 2012.

McCamy, M. B., Najafian Jazi, A., Otero-Millan, J., Macknik, S. L. and Martinez-Conde, S.: The effects of fixation target size and luminance on microsaccades and square-wave jerks, *PeerJ*, 1, e9, 2013.

Moschovakis, A. K., Scudder, C. A. and Highstein, S. M.: The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system, *Prog. Neurobiol.*, 50(2), 133–254, 1996.

- Mosimann, U. P., Müri, R. M., Burn, D. J., Felblinger, J., O'Brien, J. T. and McKeith, I. G.: Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies, *Brain*, 128(6), 1267–1276, 2005.
- Müri, R. M., Gaymard, B., Rivaud, S., Vermersch, A., Hess, C. W. and Pierrot-Deseilligny, C.: Hemispheric asymmetry in cortical control of memory-guided saccades. A transcranial magnetic stimulation study, *Neuropsychologia*, 38(8), 1105–1111, 2000.
- Oguro, H., Okada, K., Suyama, N., Yamashita, K., Yamaguchi, S. and Kobayashi, S.: Decline of vertical gaze and convergence with aging, *Gerontology*, 50(3), 177–181, 2004.
- O'Sullivan, J. D., Maruff, P., Tyler, P., Peppard, R. F., McNeill, P. and Currie, J.: Unilateral pallidotomy for Parkinson's disease disrupts ocular fixation, *J. Clin. Neurosci.*, 10(2), 181–185, 2003.
- Petit, L. and Haxby, J. V.: Functional Anatomy of Pursuit Eye Movements in Humans as Revealed by fMRI, *J. Neurophysiol.*, 82(1), 463–471, 1999.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Nyffeler, T. and Milea, D.: The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1039, 239–251, 2005.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Pillon, B., Fournier, E. and Agid, Y.: Lateral visually-guided saccades in progressive supranuclear palsy, *Brain J. Neurol.*, 112 ( Pt 2), 471–487, 1989.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B. and Agid, Y.: Cortical control of reflexive visually-guided saccades, *Brain J. Neurol.*, 114 ( Pt 3), 1473–1485, 1991.
- Pierrot-Deseilligny, C., Ploner, C. J., Müri, R. M., Gaymard, B. and Rivaud-Péchéux, S.: Effects of Cortical Lesions on Saccadic, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 956(1), 216–229, 2002.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S. and Rivaud-Péchéux, S.: Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour, *Brain*, 126(6), 1460–1473, 2003.
- Pierrot-Deseilligny, C.: Déficiés neurologiques, *MS M233decine Sci.*, 20(3), 357–362, 2004.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D. and Muri, R. M.: Eye movement control by the cerebral cortex:, *Curr. Opin. Neurol.*, 17(1), 17–25, 2004.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H. and Deuschl, G.: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria, *Mov. Disord.*, 30(12), 1591–1601, 2015.
- Pretegianni, E. and Optican, L. M.: Eye Movements in Parkinson's Disease and Inherited Parkinsonian Syndromes, *Front. Neurol.*, 8, 2017.
- Richard, D., Orsal, D. *Neurophysiologie*. Nathan Université. 1994
- de Rijk, M. C., Rocca, W. A., Anderson, D. W., Melcon, M. O., Breteler, M. M. and Maraganore, D. M.: A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease, *Neurology*, 48(5), 1277–1281, 1997.
- Rivaud-Péchéux, S., Vidailhet, M., Brandel, J. P. and Gaymard, B.: Mixing pro- and antisaccades in

patients with parkinsonian syndromes, *Brain J. Neurol.*, 130(Pt 1), 256–264, 2007.

Robinson, D. A.: Eye movements evoked by collicular stimulation in the alert monkey, *Vision Res.*, 12(11), 1795–1808, 1972.

Shaffer, D. M., Krisky, C. M. and Sweeney, J. A.: Frequency and metrics of square-wave jerks: influences of task-demand characteristics, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 44(3), 1082–1087, 2003.

Shaikh, A. G., Xu-Wilson, M., Grill, S. and Zee, D. S.: ‘Staircase’ square-wave jerks in early Parkinson’s disease, *Br. J. Ophthalmol.*, 95(5), 705–709, 2011.

Shallo-Hoffmann, J., Petersen, J. and Mühlendyck, H.: How normal are “normal” square wave jerks?, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 30(5), 1009–1011, 1989.

Shallo-Hoffmann, J., Sendler, B. and Mühlendyck, H.: Normal square wave jerks in differing age groups., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 31(8), 1649–1652, 1990.

Sparks, D. L.: The brainstem control of saccadic eye movements, *Nat. Rev. Neurosci.*, 3(12), 952–964, 2002.

Strassman, A., Highstein, S. M. and McCrea, R. A.: Anatomy and physiology of saccadic burst neurons in the alert squirrel monkey. I. Excitatory burst neurons, *J. Comp. Neurol.*, 249(3), 337–357, 1986a.

Strassman, A., Highstein, S. M. and McCrea, R. A.: Anatomy and physiology of saccadic burst neurons in the alert squirrel monkey. II. Inhibitory burst neurons, *J. Comp. Neurol.*, 249(3), 358–380, 1986b.

Vernet, M., Quentin, R., Chanes, L., Mitsumasu, A. and Valero-Cabré, A.: Frontal eye field, where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations, *Front. Integr. Neurosci.*, 8, 2014.

Vidailhet, M., Rivaud, S., Gouider-Khouja, N., Pillon, B., Bonnet, A. M., Gaymard, B., Agid, Y. and Pierrot-Deseilligny, C.: Eye movements in parkinsonian syndromes, *Ann. Neurol.*, 35(4), 420–426, doi:10.1002/ana.410350408, 1994.

Wade, N. J., Tatler, B. W. and Heller, D.: Dodge-ing the issue: Dodge, Javal, Hering, and the measurement of saccades in eye-movement research, *Perception*, 32(7), 793–804, 2003.

Waitzman, D. M., Silakov, V. L., DePalma-Bowles, S. and Ayers, A. S.: Effects of Reversible Inactivation of the Primate Mesencephalic Reticular Formation. II. Hypometric Vertical Saccades, *J. Neurophysiol.*, 83(4), 2285–2299, 2000.

Williams, D. R. and Lees, A. J.: Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges, *Lancet Neurol.*, 8(3), 270–279, 2009.

## ANNEXE 1 : CAHIER D'OBSERVATION DE L'ÉTUDE CAP

# Etiologie et physiopathologie des syndromes parkinsoniens en région Caraïbe

**Acronyme : Caribbean Atypical Parkinsonism (CAP)**

**Code promoteur :**

CRF Patient

Version n°2.6 du 06/08/2015

Code du centre	N° d'inclusion du patient	Initiales du patient	
_	_ _ _	_  1ère lettre du nom	_  1ère lettre du prénom

Promoteur :

**Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre  
Direction de la Recherche et de l'Innovation  
Hôpital Ricou  
97159 Pointe-à-Pitre**

Investigateur coordonnateur (recherche multicentrique):

**Lannuzel Annie, Service de Neurologie, CHU de Pointe-à-Pitre ; 97159 Pointe-à-Pitre cedex.**

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

**Centre d'Investigation Clinique - Epidémiologie Clinique 802 Antilles Guyane –  
Direction de la recherche - CHU de Pointe à Pitre, 97159 Pointe à Pitre, Guadeloupe**

## RECUEIL DU CONSENTEMENT POUR L'ETUDE PRINCIPALE

Je soussigné(e) Docteur \_\_\_\_\_ certifie avoir donné au patient une information complète sur l'étude et recueilli le consentement libre et éclairé

du patient

du représentant du patient

Pour la participation du patient à :

- l'étude : « Etiologie et physiopathologie des syndromes parkinsoniens en région Caraïbe »
- la sous-étude : « Analyse neuropathologique des syndromes parkinsoniens atypiques »
- la constitution d'une banque de plasma et de sérum
- la constitution d'une banque d'ADN

en date du \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Faire signer le consentement par le patient en 2 exemplaires originaux : un exemplaire pour le patient, un exemplaire pour le promoteur, une copie de l'exemplaire du promoteur sera conservée par l'investigateur.

<b>CRITERES D'INCLUSION DANS L'ETUDE</b>	<b>(0) Non</b>	<b>(1) Oui</b>
- Patient âgé de plus de 18 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient consultant en neurologie ou en gériatrie pour symptomatologie parkinsonienne ou pour troubles cognitifs évocateurs d'une démence à corps de Lewy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient domicilié aux Antilles-Guyane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient ou tiers responsable ayant reçu une information sur l'étude et ayant signé le consentement éclairé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient suivi par l'une des trois structures participantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient résidant en Guadeloupe, en Martinique ou en Guyane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Si une réponse négative est obtenue l'inclusion du patient dans l'étude ne peut se poursuivre.</b>		

<b>CRITERES DE NON INCLUSION DANS L'ETUDE</b>	<b>(0) Non</b>	<b>(1) Oui</b>
<b>Recherche des critères en faveur d'un syndrome parkinsonien vasculaire</b>		
Début du syndrome parkinsonien 1 mois après un AVC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ATCD de 2 AVC ou +	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence de 2 facteurs de risque vasculaire ou + (HTA, diabète, tabagisme, hyperlipidémie, cardiopathie emboligène)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scanner ou IRM montrant 2 images d'AVC ou plus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score total (nombre de réponses OUI)	/4	

<b>Critères de non inclusion</b>	<b>(0) Non</b>	<b>(1) Oui</b>
- Traumatisme crânien grave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Prise de neuroleptiques prolongée (arrêt < 1 an)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ATCD encéphalite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Score de <b>Recherche des critères en faveur d'un syndrome parkinsonien vasculaire &gt; 2</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Si une réponse positive est obtenue l'inclusion du patient dans l'étude ne peut se poursuivre.</b>		

<b>CRITERES D'INCLUSION POUR LE SUIVI LONGITUDINAL</b>	<b>(0) Non</b>	<b>(1) Oui</b>
- Patient nouvellement diagnostiqué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Patient compliant au suivi longitudinal à raison d'une consultation ou d'un contact téléphonique par an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Si une réponse négative est obtenue le patient ne peut pas intégrer le suivi longitudinal.</b>		

## GENERALITES

Date de naissance : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|  
 Sexe :  (1) Homme  (2) Femme  
 Poids (kg) |\_|\_|\_|  
 Taille (cm) |\_|\_|\_|

## FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE

HTA connue  (1) Oui  (0) Non  (9) Inconnu  
 Si Oui, date de début |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Diabète connu  (0) Non  (1) DNID  (2) DID  (3) DIR  (9) Inconnu  
 Si Oui, date de début |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Hypercholestérolémie connue  (1) Oui  (0) Non  (9) Inconnu  
 Si Oui, date de début |\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

## ANTECEDENTS FAMILIAUX (PARKINSON, DEMENCE)

	Parkinson			SLA			Démence		
	(1) Oui	(0) Non	(2) NSP*	(1) Oui	(0) Non	(2) NSP*	(1) Oui	(0) Non	(2) NSP*
Père :	<input type="checkbox"/>								
Mère :	<input type="checkbox"/>								
Frère / Sœur :	<input type="checkbox"/>								
Oncle/ tante	<input type="checkbox"/>								
Grands parents	<input type="checkbox"/>								

\*NSP : Ne Sait Pas

En cas de présence d'antécédent familial insérer dans le dossier du patient un arbre généalogique indiquant l'âge du début des symptômes pour les apparentés.



## SIGNES EXTRAPYRAMIDAUX

<b>Akinésie globale</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
<b>Bradykinésie distale</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
<b>Bradykinésie axiale</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
<b>Rigidité</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Si Oui, Rigidité des membres	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (1) Unilatérale	<input type="checkbox"/> (2) Bilatérale	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Rigidité axiale	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Si Oui, rigidité axiale prédominante		<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Tremblement de repos (4-6 Hz)</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Si Oui, localisation	<input type="checkbox"/> (1) Unilatérale	<input type="checkbox"/> (2) Bilatérale	<input type="checkbox"/> (3) Axiale	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Tremblement postural</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
<b>Tremblement intentionnel</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
<b>Symétrie des signes parkinsoniens</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

### Autres signes extrapyramidaux :

<b>Posture</b>	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) « Erect »	<input type="checkbox"/> (2) Penché en avant	<input type="checkbox"/> (8) NA	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Marche</b>	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Anormale	<input type="checkbox"/> (8) Non Applicable	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Si (1) Anormale,	Ralentie	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
	Petits pas	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
	Instable	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
<b>Instabilité posturale</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (8) Non Applicable	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
<b>Chutes</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (8) Non Applicable	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Si Oui, date de début (mm/aaaa)		_ _  /  _ _ _ _			
Fréquence actuelle		_	(1) Multi-quotidienne		
			(2) Quotidienne		
			(3) Hebdomadaire		
			(4) Mensuelle		
			(5) Moins d'1 fois / mois		
			(9) Inconnu		
<b>Micrographie</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (8) Non Applicable	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
<b>Hypophonie</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (8) Non Applicable	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

## SCORES PARKINSONIENS (Possibilité de calculé le score UPDRS III à 3 moments différents)

**Consignes :** si une composante n'est pas évaluable saisir le code A => Non applicable

<b>Date de l'UPDRS III</b>		/ /	/ /	/ /
<b>18-Parole</b>		__	__	__
0-Normale 1-Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal 2-Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée 3-Altération marquée, difficile à comprendre 4-Incompréhensible				
<b>19-Expression faciale</b>		__	__	__
0-Normale 1-Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible 2-Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale 3-Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes 4-Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)				
<b>20-Tremblement de repos*</b>				
0-Absent	Visage	__	__	__
1-Léger et rarement présent	Main G	__	__	__
2-Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	Main D	__	__	__
3-Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	Pied G	__	__	__
4-Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps	Pied D	__	__	__
<b>21-Tremblement d'action ou tremblement postural des mains*</b>				
0-Absent				
1-Léger, présent lors de l'action	Main G	__	__	__
2-Modéré en amplitude, présent lors de l'action				
3-Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	Main D	__	__	__
4-Amplitude marquée, gêne l'alimentation				
<b>22-Rigidité*</b> (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)				
0-Absente	Nuque	__	__	__
1-Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation	Hémicorps sup. G	__	__	__
2-Légère ou modérée	Hémicorps sup. D	__	__	__
3-Marquée mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.	Hémicorps inf. G	__	__	__
4-Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	Hémicorps inf. D	__	__	__
<b>23-Tapotement des doigts*</b> (le malade fait des mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)				
0-Normal				
1-Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	Main G	__	__	__
2-Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement				
3-Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	Main D	__	__	__
4-Peut à peine effectuer le mouvement				
<b>24-Mouvements des mains*</b> (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)				
0-Normal				
1-Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	Main G	__	__	__
2-Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement				
3-Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	Main D	__	__	__
4-Peut à peine effectuer la tâche				

<b>25-Mouvements alternatifs rapides*</b> (mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)				
0-Normaux 1-Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude 2-Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement 3-Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement 4-Peut à peine effectuer la tâche	Main G	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Main D	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>26-Agilité de la jambe*</b> (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)				
0-Normaux 1-Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude 2-Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement 3-Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement 4-Peut à peine effectuer la tâche	Jambe G	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Jambe D	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>27-Se lever d'une chaise</b> (le patient essaie de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)				
0-Normal 1-Lentement ou a besoin de plus d'un essai 2-Pousse sur les bras du siège 3-Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide 4-Incapable de se lever sans aide		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>28-Posture</b>				
0-Normalement droite 1-Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut-être normale pour une personne plus âgée 2-Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté 3-Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté 4-Flexion marquée avec posture très anormale		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>29-Stabilité posturale</b> (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu.)				
0-Normale 1-Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide 2-Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur 3-Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément 4-Incapable de se tenir debout sans aide		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>30-Démarche</b>				
0-Normale 1-Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festinations, ni propulsions possibles 2-Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles 3-Perturbation sévère de la marche, nécessitant une aide 4-Ne peut pas marcher du tout, même avec aide		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>31-Bradykinésie corporelle et hypokinésie</b> (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant du bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)				
0-Aucune 1-Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude 2-Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus il existe une certaine réduction d'amplitude 3-Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement 4-Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Score UPDRS III</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Efficacité du traitement au moment du calcul du score</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0 - OFF ( <i>traitement inefficace ou patient non traité</i> ) 1 - ON ( <i>efficacité thérapeutique</i> ) 2 - Intermédiaire				

**Test à la L-dopa effectué**       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Si oui, Date      |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Dose L-dopa (mg)      |\_|\_|\_|

UPDRS III ON      |\_|\_|\_| / 108

UPDRS III OFF      |\_|\_|\_| / 108

% d'amélioration  
=  $100 * (OFF - ON) / OFF$       |\_|\_|\_|

**Score de Hoehn et Yahr (UPDRS 5)**      |\_|      **Efficacité thérapeutique**       (1) ON (*efficacité thérapeutique*)

(0) Stade 0 : Pas de signe de la maladie

(0) OFF (*traitement inefficace*)

(1) Stade 1 : Maladie unilatérale

(9) Inconnu

(2) Stade 2 : Maladie unilatérale sans trouble d'équilibre

(3) Stade 3 : Maladie bilatérale, sévère à modérée, une certaine instabilité posturale, physiquement autonome

(4) Stade 4 : Handicap sévère, toujours capable de marcher sans aide

(5) Stade 5 : Malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé

(9) Inconnu

**Echelle de Schwab et England (UPDRS 6)**      |\_|\_|

(0) – 0% : alité, troubles végétatifs

(1) – 10% : alité, totalement dépendant

(2) – 20% : ne fait rien seul, aide légèrement

(3) - 30% : peu d'activités effectuées seul

(4) – 40% : très dépendant

(5) – 50% : aidé dans 50% des activités

(6) – 60% : partiellement dépendant

(7) - 70% : pas tout à fait indépendant, 3 à 4 fois plus lent

(8) – 80% : indépendant mais conscient de sa lenteur

(9) – 90% : indépendant mais plus lent

(10) – 100% : totalement indépendant

(99) - Inconnu

## SIGNES BULBAIRES / PSEUDO BULBAIRES

	(1) Oui	(0) Non	(8) Non applicable	(9) Inconnu	Si Oui, date de début
<b>Dysphonie</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _  /  _ _ _ _
<b>Dysarthrie</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _  /  _ _ _ _
<b>Anarthrie</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _  /  _ _ _ _
<b>Dysphagie</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _  /  _ _ _ _
<b>Fausses routes</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _  /  _ _ _ _
<b>SNG/gastrostomie</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _  /  _ _ _ _

## AUTRES SYMPTOMES

### Signes pyramidaux

<b>ROT</b>	<input type="checkbox"/> (0) Normaux	<input type="checkbox"/> (1) Vifs	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Babinsky</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Hoffmann</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Réflexe palmo-mentonnier droit</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Réflexe palmo-mentonnier gauche</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Réflexe policho -mentonnier droit</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Réflexe policho -mentonnier gauche</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Grasping</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Myoclonies</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si Oui, «Small Amplitude Myoclonus»	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Myoclonies extensives	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Aggravation par la stimulation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Membre supérieur droit	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Membre inférieur droit	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Face	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Dystonie cervicale</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si Oui, Retrocolis	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Laterocolis	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Antecolis	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Torticolis	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Dystonie d'un membre</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si Oui, membre supérieur droit	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
membre inférieur droit	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Dystonie de la face</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Alien limb</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si Oui, membre supérieur droit	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
membre supérieur gauche	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
membre inférieur droit	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
membre inférieur gauche	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Syndrome cérébelleux</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si oui, type	<input type="checkbox"/> (1) Statique	<input type="checkbox"/> (2) Cinétique	<input type="checkbox"/> (3) Stato-Cinétique
<b>Déficit sensitif</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Oculomotricité</b>	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Anormale	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si, anormale, décrivez : .....			
<b>Diplopie</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si, (1) Oui, préciser : .....			

## EXAMEN OCULOMOTEUR

---

**Ophtalmoplégie**

Verticale	<input type="checkbox"/> (0) Absente	<input type="checkbox"/> (1) Incomplète	<input type="checkbox"/> (2) Complète	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (2) complète, ROC		<input type="checkbox"/> (1) Présent	<input type="checkbox"/> (0) Absent	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Horizontale	<input type="checkbox"/> (0) Absente	<input type="checkbox"/> (1) Incomplète	<input type="checkbox"/> (2) Complète	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (2) complète, ROC		<input type="checkbox"/> (1) Présent	<input type="checkbox"/> (0) Absent	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu

**Saccades verticales vers le haut**  Non réalisable

Vitesse	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Ralentie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Amplitude	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Hypométrie	<input type="checkbox"/> (2) Hypermétrie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (1) Hypométrie ou (2) Hypermétrie,		<input type="checkbox"/> Centrifuge	<input type="checkbox"/> Centripète	
Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Saccades verticales vers le bas**  Non réalisable

Vitesse	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Ralentie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Amplitude	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Hypométrie	<input type="checkbox"/> (2) Hypermétrie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (1) Hypométrie ou (2) Hypermétrie,		<input type="checkbox"/> Centrifuge	<input type="checkbox"/> Centripète	
Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Saccades horizontales vers la droite**  Non réalisable

Vitesse	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Ralentie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Amplitude	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Hypométrie	<input type="checkbox"/> (2) Hypermétrie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (1) Hypométrie ou (2) Hypermétrie,		<input type="checkbox"/> Centrifuge	<input type="checkbox"/> Centripète	
Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Saccades horizontales vers la gauche**  Non réalisable

Vitesse	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Ralentie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Amplitude	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Hypométrie	<input type="checkbox"/> (2) Hypermétrie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (1) Hypométrie ou (2) Hypermétrie,		<input type="checkbox"/> Centrifuge	<input type="checkbox"/> Centripète	
Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Poursuite verticale**  (0) Normale  (1) Anormale  (9) Non réalisable

Si (1) Anormale, Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	<input type="checkbox"/> Haut	<input type="checkbox"/> Bas
Saccades	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	<input type="checkbox"/> Haut	<input type="checkbox"/> Bas

**Poursuite horizontale**  (0) Normale  (1) Anormale  (9) Non réalisable

Si (1) Anormale, Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche
Saccades	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche

**Enregistrement oculomoteur**  (1) Réalisable  (0) Non réalisable

Si (0) non réalisable	Trouble comportemental	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
	Trouble postural	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu

## DYSAUTONOMIE

---

		Systolique	/	Diastolique
Tension artérielle	Couché	_ _ _	/	_ _ _
	Debout à 1 min	_ _ _	/	_ _ _
	Debout à 3 min	_ _ _	/	_ _ _
	Debout à 5 min	_ _ _	/	_ _ _

<b>Hypotension orthostatique symptomatique</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Recherche d'hypotension orthostatique (Chute tensionnelle &gt;20 mmHg TAS/ 15 mmHg TAD)</b>	<input type="checkbox"/> (1) positive	<input type="checkbox"/> (0) Négative	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Pollakiurie</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Mictions impérieuses</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Incontinence urinaire</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
<b>Impuissance</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (8) NA <input type="checkbox"/> (9) Inconnu

## EPILEPSIE

---

<b>Crises d'épilepsie</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si Oui, types de crises	_  (1) Partielles (2) Partielles secondairement généralisées (3) Généralisées (4) Non précisé		
Date de la 1 <sup>ère</sup> crise	_ _  /  _ _ _ _		
Fréquence	_  (1) Multi-quotidienne (2) Quotidienne (3) Hebdomadaire (4) Mensuelle (5) Moins d'1 fois / mois (9) Inconnu		

## SIGNES NEURO-PSYCHIATRIQUES

**Troubles psychiatriques**       (1) Oui       (0) Non       (9) inconnu

Si Oui, Date de début (mm/aaaa)    |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Types de troubles :                      (1) Oui      (0) Non      (9) Inconnu

- Hallucinations                                       

- Illusions                                               

- Idées délirantes                                     

- Visuelles - personnes                             

    animaux                                             

    autres                                               

    Si Oui, précisions .....  
.....

- Auditives                                             

- Somatosensitives                                   

- Retentissement émotionnel                       

**Dépression**                               (1) Oui       (0) Non       (9) inconnu

Si Oui, Date de début (mm/aaaa)    |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Traitement :                                           

**Troubles de la mémoire**               (1) Oui       (0) Non       (9) inconnu

Si Oui, Date de début (mm/aaaa)    |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

**MMSE**                                      |\_|\_| / |\_|\_|      |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

**BREF**                                        |\_|\_| / 18      |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

<b>Questionnaire cognitif Parkinson (QCP)</b> <input type="checkbox"/> (1) Fait <input type="checkbox"/> (0) Non fait	(1) Oui	(0) Non	(A) Non applicable
1/ Ressentez-vous un ralentissement sur le plan intellectuel ? (Ex : difficultés à prendre des décisions ou raisonner) ☞ Bradyphrénie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2/ Avez-vous des difficultés à rester attentif ? ☞ Attention soutenue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3/ Avez-vous des difficultés à rassembler vos idées ? (Ex : au cours des conversations) ☞ Récupération des infos en mémoire (mémoires épisodique et sémantique), organisation de la pensée (fonctions exécutives)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4/Avez-vous du mal à vous organiser au quotidien ? (Ex : Planifier des tâches dans la journée) ☞ Fonctions exécutives : planification	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5/ Avez-vous des difficultés à réaliser deux tâches simultanées ? (Ex : prise de notes) ☞ Fonctions exécutives : mémoire de travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6/ Avez-vous des difficultés à vous repérer dans l'espace ? ☞ Capacités visuo-spatiales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Total Questionnaire cognitif Parkinson (QCP)</b>	_  / 6		

<b>Troubles de la vigilance</b> <input type="checkbox"/> (1) Fait <input type="checkbox"/> (0) Non fait			
	(1) Oui	(0) Non	(A) Non applicable
Présence constante ou fréquente d'une somnolence et léthargie dans la journée en dépit d'une durée de sommeil suffisante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durée cumulée de sommeil diurne d'au moins deux heures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence de périodes prolongées de regard dans le vide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Episodes de désorganisation du langage et de la pensée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Score de Ferman et al. (Mayo Fluctuation Scale)</b>	_ _  / 4		

### Questionnaire RBD

Dormez vous seul ?       (1) Oui       (0) Non       (9) inconnu

Si oui est-ce que quelqu'un peut observer votre sommeil ?       (1) Oui       (0) Non       (9) inconnu

<b>Stiasny-Kolster et al., Mov Disord, 2007 ; 2386-93</b>	(1) Oui	(0) Non	(A) Non applicable
1-Je fais parfois des rêves éveillés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Mes rêves ont souvent une composante agressive et mouvementée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Le contenu de mes rêves et mon comportement nocturne correspondent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Je sais que mes bras et jambes bougent durant mes rêves	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Il arrive que je blesse mon partenaire ou moi-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-J'ai ou ai eu ce type de phénomènes durant mon sommeil :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.1-Parler, crier, injurier, rire fortement			
6.2-Mouvements brusques des jambes, mouvements de lutte			
6.3-Gesticulations, mouvements complexes, qui sont inhabituels durant le sommeil (saluer quelqu'un, chasser les moustiques, tomber de mon lit)			
6.4-Choses qui tombent par terre autour de mon lit (lampe de chevet, livre, lunettes)			
7-Il arrive que mes mouvements me réveillent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-Après mon réveil, je me souviens à peu près du contenu de mes rêves	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-Mon sommeil est fréquemment perturbé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10-J'ai ou j'ai eu une maladie du système nerveux (AVC, traumatisme crânien, Parkinson, dépression, épilepsie, maladie inflammatoire.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Score de Stiasny-Kolster</b>	_ _ _  / 10		

Si Score de Stiasny-Kolster > 5 :

description des rêves :

.....  
 .....

Date de début des RBD (mm/aaaa)

|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

# IMAGERIE

	Fait le	Vu			Si vu, imagerie		
		(1) Oui	(0) Non	(9) Inc	(0) Norm	(1) Anorm	(9) Inc
Scanner cérébral	<input type="checkbox"/>    _ _  /  _ _  /  _ _ _ _	<input type="checkbox"/>					
IRM cérébrale	<input type="checkbox"/>    _ _  /  _ _  /  _ _ _ _	<input type="checkbox"/>					

Si imagerie faite, le patient doit apporter l'imagerie à la prochaine consultation et à la visite d'inclusion.

Si imagerie non faite, prescrire au patient un examen d'imagerie cérébrale (IRM ou scanner si contre-indication à l'IRM), à apporter lors de la prochaine consultation et à la visite d'inclusion.

## Précision en cas d'IRM anormale

<b>Atrophie</b> - corticale	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
sous-corticale	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
mésencéphalique	<input type="checkbox"/> (0) Absence	<input type="checkbox"/> (1) Stade 1	<input type="checkbox"/> (2) Stade 2 <input type="checkbox"/> (9) inconnu
Tectale	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
Cérébelleuse	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
Calleuse	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
<b>Elargissements des Ventric.</b> - VL	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
3 <sup>ème</sup> V	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
4 <sup>ème</sup> V	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
<b>Hyposignal T2-T2*</b> - Putamen	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
Pallidum	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
SN	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
NR	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
<b>Autres signes</b>	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) inconnu
Si Oui, précisions	.....		

## TRAITEMENTS ACTUELS (ANTIPARKINSONIENS)

---

Traitements	en cours	Posologie (mg/jour)
L-Dopa	<input type="checkbox"/>	.....
<u>Agonistes Ergotés</u>		
Bromocriptine (Parlodel/Bromo-kin)	<input type="checkbox"/>	.....
Lisuride (Dopergine)	<input type="checkbox"/>	.....
<u>Agonistes Non Ergoté</u>		
Ropinirole (Requip)	<input type="checkbox"/>	.....
Pramipexole (Sifrol)	<input type="checkbox"/>	.....
Piribédil (Trivastal)	<input type="checkbox"/>	.....
Rotigotine (Neupro)	<input type="checkbox"/>	.....
Apomorphine (Apokinon)	<input type="checkbox"/>	.....
<u>Autres Anti-Park</u>		
Inhibiteurs de la MAO B		
Sélégiline (Déprényl/Otrasele)	<input type="checkbox"/>	.....
Rasagiline (Azilect)	<input type="checkbox"/>	.....
Inhibiteurs de la COMT		
Entacapone/Stalevo (Comtan)	<input type="checkbox"/>	.....
Tolcapone (Tasmar)	<input type="checkbox"/>	.....
<u>Autres</u>		
Amantadine (Mantadix)	<input type="checkbox"/>	.....

Autres traitements  (1) Oui  (0) Non  (9) Inconnu

Si (1) Oui, précision .....

Neurostimulation  (1) Oui  (0) Non  (9) Inconnu

## TRAITEMENTS ACTUELS (AUTRES)

---

	En cours	Si en cours, précision
Midodrine (gutron)	<input type="checkbox"/>	.....
Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine	<input type="checkbox"/>	.....
Antihypertenseur	<input type="checkbox"/>	.....
Antidiabétique oral	<input type="checkbox"/>	.....
Antilipémiant	<input type="checkbox"/>	.....
Anticholinesterasiques	<input type="checkbox"/>	.....
Autres médicaments	<input type="checkbox"/>	.....

## EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

---

### Patient sous LDopa

**Amélioration clinique sous Sinemet, Modopar ou Stalevo**       (1) Oui     (0) Non     (9) NA

**Si Oui, réponse**       (0) Nulle     (1) Douteuse     (2) Transitoire     (3) Prolongée     (9) Inconnu

%  
**d'amélioration**      |\_\_|\_\_|\_\_| (ressenti du patient ou de son entourage)

**Complications motrices induites par la L-DOPA**       (1) Oui       (0) Non       (9) NA

Si Oui, Dyskinésie       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Dystonie       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Blocage       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Freezing       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Autre       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Si Autre, précisions .....

### Patient sous agoniste

**Complications sous agonistes**       (1) Oui       (0) Non       (9) NA

Si Oui, Confusion       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Troubles digestifs (nausées, vomissements,...)       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Somnolence       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Hypotension orthostatique symptomatique       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Autre       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

Si Autre, précision.....

### Patient sous neuroleptique

**Sensibilité sévère aux neuroleptiques**       (1) Oui     (0) Non     (8) Non évaluable     (9) Inconnu



## BILAN NEURO-PSYCHOLOGIQUE

Prescription d'un bilan neuropsychologique  (1) Oui  (0) Non

Si (0) non, justification :  (1) MMS<15 et NSC>2  (2) MMS<10 et NSC≤2  (3) Trouble moteur, du langage ou autre trouble

EXAMENS NEURO-PSYCHOLOGIQUE  (1) Fait  (0) Non fait le |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

### FONCTIONS COGNITIVES I

5 mots Dubois		_ _  / 10		
DO80		_ _  / 80		
EMPANS	Endroit	_ _  / 9	Envers	_ _  / 8
FBI		_ _  / 72		
Grober Bushke	Rappel immédiat	_ _  / 16	RL D	_ _  / 16
	3 RL	_ _  / 48	RI D	_ _  / 16
	3 RI	_ _  / 48	Reconnaissance	_ _  / 16
Horloge		_  / 7		
MATTIS		_ _ _  / 144		
NPI		_ _ _  / 144		
Praxies	Programmation motrice	_ _  / 15		
	Dextérité	_ _  / 10		
	Praxies idéomotrices	_ _  / 12		
	Praxies buccofaciales	_  / 3		
	Engramme moteur	_ _  / 12		
Score frontal		_ _  / 60		
TMT	A (en secondes)	_ _ _  / 180	Si >180	_ _ _
	B (en secondes)	_ _ _  / 180	Si >180	_ _ _
VOSP	Perception de l'objet	_ _  / 20	Perception de l'espace	_ _  / 10

### FONCTIONS COGNITIVES II (conclusion)

	(1) Oui	(0) Non	(9) Inconnu	
Démence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Syndrome dysexécutif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(cf. wisconsin)
Troubles visuospatiaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(cf. Batterie de Warrington)
Persévérations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Profil cognitif : - Cortical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Sous-cortical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- C-SC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- SC-F	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Si Oui, précisions .....

**DIAGNOSTIC RETENU**

|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|

**Diagnostic retenu :**    (1) MPI    (2) Parkinson atypique    (3) Autre Parkinson

Si (2) Parkinson atypique :    (1) PSP    (2) CPD    (3) AMS    (4) DCB    (5) Inclassable

**Si (1) PSP :**    (1) PSP-p    (2) RS    (3) Gd-PSP

**Si (2) CPD :**    (1) Gd-CPD    (2) DCL    (3) ND

**Si (3) AMS :**    (1) AMS-p    (2) AMS-c

Si (3) Autre Parkinson, précisions : .....

**Commentaires :**

# PRELEVEMENT BIOTHEQUE

Prélèvement pour la bibliothèque effectué

(1) Oui

(0) Non

(9) Inconnu

Si (1) oui, date du prélèvement

|\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

## QUESTIONNAIRE ENVIRONNEMENTAL

|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_|

Lorsque les participants ne savent pas répondre à une question, utilisez les codes 9, 99, ou 999, qui correspondent aux réponses « Ne sait pas » (NSP)

### VARIABLES DEMOGRAPHIQUES

Lieu de naissance :

- <sub>(1)</sub> France métropolitaine      Code INSEE commune de naissance : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- <sub>(2)</sub> DOM-TOM      Code INSEE commune de naissance : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- <sub>(3)</sub> Pays étranger      Code INSEE pays de naissance :      99 |\_|\_|\_|\_|

### **ORIGINE(S) DE LA FAMILLE** (*rapportées par le patient ou sa famille, plusieurs réponses possibles*)

- Parent ou ancêtre originaire d'Afrique sub-saharienne
- Parent ou ancêtre originaire du fleuve Maroni
- Parent ou ancêtre originaire d'Afrique du Nord
- Parent ou ancêtre originaire d'Europe
- Parent ou ancêtre originaire d'Inde
- Parent ou ancêtre originaire d'Asie du Sud-est
- Parent ou ancêtre originaire de Chine
- Parent ou ancêtre amérindiens
- Inconnu / Ne sais pas
- Ne souhaite pas répondre
- Autre, précisez : .....

**Code INSEE de la commune de résidence** |\_|\_|\_|\_|\_|\_| 99999 NSP

### **Lieu d'habitat**

Code INSEE de la commune où vous avez habité le plus longtemps entre		Type d'habitat 1. Rural 2. Village 3. Ville
0-20 ans	_ _ _ _ _  99999 - NSP	_  9 - NSP
20-40 ans	_ _ _ _ _  99999 - NSP	_  9 - NSP
40-60 ans	_ _ _ _ _  99999 - NSP	_  9 - NSP
après 60 ans	_ _ _ _ _  99999 - NSP	_  9 - NSP

**Combien d'années avez-vous vécu hors du territoire antillais ?** |\_|\_| 99 - NSP

## EDUCATION ET STATUT SOCIO-ECONOMIQUE

### - Niveau socio-culturel

	<b>Nbre d'années d'études</b>	<b>Caractéristiques</b>
<input type="checkbox"/> <sub>(1)</sub> NC1	0	Illettré
<input type="checkbox"/> <sub>(2)</sub> NC2	<5 ans	Sait, lire, écrire, compter
<input type="checkbox"/> <sub>(3)</sub> NC3	5 ans (5 – 8)	Fin d'étude de premier cycle Pour les métiers manuels, niveau CAP sans spécialisation
<input type="checkbox"/> <sub>(4)</sub> NC4	9 ans (9-10)	Niveau brevet d'étude de premier cycle
<input type="checkbox"/> <sub>(5)</sub> NC5	11-12 ans	Niveau classe de terminale (fin de deuxième cycle secondaire) Pour les métiers manuels, niveau ouvrier ou artisan avec responsabilités techniques ou de gestion
<input type="checkbox"/> <sub>(6)</sub> NC6	12-14 ans	Niveau baccalauréat ou métiers manuels hautement qualifiés
<input type="checkbox"/> <sub>(7)</sub> NC7	> 14 ans	Niveau diplôme universitaire
<input type="checkbox"/> <sub>(9)</sub> Inconnu		

### - Situation professionnelle actuelle

- <sub>(1)</sub> En activité professionnelle
- <sub>(2)</sub> Pas d'activité professionnelle
- <sub>(3)</sub> Chômeur ou recherche d'emploi
- <sub>(4)</sub> Retraité
- <sub>(5)</sub> N'a jamais travaillé
- <sub>(6)</sub> Autre, préciser.....
- <sub>(9)</sub> Inconnu

### - Catégorie socio-professionnelle (Dernière profession exercée)

- <sub>(1)</sub> Agriculteurs exploitants
- <sub>(2)</sub> Artisans, commerçants, chefs d'entreprise
- <sub>(3)</sub> Cadres et professions intellectuelles supérieures  
*(Professions libérales, cadres de la fonction publique, professeurs, scientifiques, professions de l'information, des arts et des spectacles, cadres administratifs, et commerciaux d'entreprise, Ingénieurs et cadres techniques d'entreprise).*
- <sub>(4)</sub> Professions Intermédiaires  
*(Instituteurs et assimilés, professions intermédiaires de la santé et du travail social, clergé, religieux, professions intermédiaires administratives de la fonction publique, professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises, techniciens, contremaîtres, agents de maîtrise)*
- <sub>(5)</sub> Employé  
*(Employés civils et agents de service de la fonction publique, Policiers, militaires, employés administratifs, Employés de commerce, personnels des services directs aux particuliers).*
- <sub>(6)</sub> Ouvriers  
*(Ouvriers qualifiés de type industriel, de type artisanal, chauffeurs, Ouvriers qualifiés de la manutention, du magasinage et du transport, Ouvriers non qualifiés de type industriel et de type artisanal, Ouvriers agricoles)*
- <sub>(7)</sub> Aucune profession exercée
- <sub>(8)</sub> Ne souhaite pas répondre
- <sub>(9)</sub> Inconnu

## FACTEURS DE RISQUE

### TABAC

Tabagisme :

0 - vous n'avez jamais fumé

1 – vous êtes un ex-fumeur

2 - vous fumez actuellement

9 - NSP

Si **1-Ex-fumeur ou 2-Fumeur**, remplir le tableau suivant :

	De quel âge	à quel âge	Consommation journalière (approximative) Nbre de cigarettes / pipes / cigares
Cigarettes	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>
	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>
	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>
Pipe	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>
	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>
	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>
Cigare / Cigarillos	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>
	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>
	<input type="text"/> ans	<input type="text"/> ans	<input type="text"/>

La consommation de tabac est variable en fonction des étapes de la vie: par rapport à la consommation de tabac, la vie sera divisée en trois étapes au maximum, mais elle peut être divisée en une ou deux étapes uniquement si la consommation de tabac est restée relativement constante. Indiquez le nombre moyen de cigarettes, pipes, ou cigares fumés de tel âge à tel âge.

Vivez-vous ou avez-vous vécu avec un partenaire fumeur ?  0-non ; 1-oui ; 9-NSP  
(partenaire fumeur défini comme fumant plus de 10 cigarettes par jour) ?

Si oui, nombre d'années vécues avec ce partenaire ?  99 - NSP

Exposition à la fumée de tabac pendant votre vie professionnelle ?  0-non ; 1-oui ; 9-NSP  
(dans votre environnement professionnel)

Si oui, pendant combien de temps (années) ?  99 - NSP

## ALCOOL

Avez-vous eu actuellement ou dans le passé l'habitude de consommer des boissons alcoolisées?

0 - jamais ou pratiquement jamais

1 - de manière très occasionnelle (grands événements, fêtes de famille, dîners d'amis, ...)

2 - de manière occasionnelle (fêtes), mais excessive

3 - de manière régulière, mais non quotidienne (par exemple, toutes les fins de semaine)

4 - de manière quotidienne

9 - NSP

Si consommation **2-de manière occasionnelle** ou **3-de manière régulière**, remplir le tableau suivant :

	De quel âge	à quel âge	Nombre de verres approximatif / semaine
Vin	_ _  ans	_ _  ans	_ _
	_ _  ans	_ _  ans	_ _
	_ _  ans	_ _  ans	_ _
Bière ou cidre	_ _  ans	_ _  ans	_ _
	_ _  ans	_ _  ans	_ _
	_ _  ans	_ _  ans	_ _
Apéritifs alcoolisés ou alcools forts	_ _  ans	_ _  ans	_ _
	_ _  ans	_ _  ans	_ _
	_ _  ans	_ _  ans	_ _

La consommation d'alcool est variable en fonction des étapes de la vie: par rapport à la consommation d'alcool, la vie sera divisée en trois étapes au maximum, mais elle peut être divisée en une ou deux étapes uniquement si la consommation d'alcool est restée relativement constante. Indiquez le nombre moyen de verres bus par semaine de tel âge à tel âge.

## HISTOIRE PROFESSIONNELLE

**Pouvez-vous faire la liste de TOUS les métiers que vous avez exercé plus de 6 mois tout au long de votre vie professionnelle**

Vous considèrerez comme nouvel emploi, tout changement d'entreprise, de lieu de travail, ou de poste de travail.

**N'oubliez pas d'inclure** : les périodes d'apprentissage ou de formation, le service militaire, les travaux exercés en plus de vos heures de travail.

**Pour les femmes** : si pas d'activité professionnelle, le préciser, et indiquer les activités principales (ménagères ou autres).

	Métier 1		Métier 2		Métier 3		Métier 4		Métier 5	
Année de début	_ _ _ _		_ _ _ _		_ _ _ _		_ _ _ _		_ _ _ _	
Année de fin	_ _ _ _		_ _ _ _		_ _ _ _		_ _ _ _		_ _ _ _	
Département	_ _		_ _		_ _		_ _		_ _	
Activité de l'entreprise	..... .....									
Métier exercé	..... .....									
Utilisation de pesticides	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Si Oui, Insecticides (Contre les insectes)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Fongicide (Champignons) Boullie Bordelaise, cuivre, soufre	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Herbicides (Desherbants)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Autre	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Si Autre, précision	..... .....									
Utilisation de solvants (Acides, éthanol, acétone, éthers,...)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non								
Si Oui, précision	..... .....									

## LOISIRS

### JARDINAGE

Avez-vous actuellement, ou avez-vous dans le passé, l'habitude de jardiner ?  0-non ; 1-oui ; 9-NSP  
(inclus : desherbage des cours, allées, etc)

Si oui, environ de quel âge à quel âge ? de   99 - NSP à   99 - NSP

Si oui, avez-vous utilisé vous-même les produits suivants au cours du jardinage (utilisation non professionnelle) :

	0 - non ; 1 - oui ; 9 - NSP	De quel âge	A quel âge
Herbicides (desherbants)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans
Insecticides (contre les insectes) Inclus : Arsenic	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans
Fongicides (contre les champignons) Inclus : Boullie Bordelaise, cuivre, souffre	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans
Pesticides, sans autre précision	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans

### AUTRES LOISIRS REGULIERS

	0 - non ; 1 - oui ; 9 - NSP	De quel âge	A quel âge
Peinture (artistique) Si oui, type (Huile, aquarelle, gouache,....) : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans
Peinture régulière (> 1fois/ an) (bâtiment: murs, plafonds, maison, fenêtres, ... ) Si oui, fréquence / an : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans
Activités de mécanique régulières (> 1fois/ an) (réparation autos, motos, machines, ....) Si oui, type : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans
Autre activité Si oui, type : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans
Autre activité Si oui, type : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans
Autre activité Si oui, type : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> ans	<input type="text"/> <input type="text"/> ans

## **ALIMENTATION**

Habituellement, avec quelle fréquence consommiez-vous les aliments suivants avant le début de votre maladie ?

Lait et produits laitiers	<input type="checkbox"/>	1 - Moins d'une fois / semaine
Viande (bœuf, veau, agneau, porc...), volaille (poulet, pintade, canard, oie), gibier (pigeon, lapin)	<input type="checkbox"/>	2 - Environ 1 fois / semaine 3 - Deux à 3 fois / semaine 4 - Quatre à 6 fois / semaine
Poisson ou crustacés	<input type="checkbox"/>	5 - Au moins une fois / jour
Œufs	<input type="checkbox"/>	6 - Jamais
Céréales (pâtes, riz, semoule)	<input type="checkbox"/>	9 - NSP
Fruits crus	<input type="checkbox"/>	
Légumes crus (crudités)	<input type="checkbox"/>	
Légumes cuits	<input type="checkbox"/>	
Légumes secs (lentilles, haricots rouges, pois),	<input type="checkbox"/>	
Racines (patate douce, ignames, madère, manioc)	<input type="checkbox"/>	
Fruit à pain, dendés	<input type="checkbox"/>	

## **FRUITS TROPICAUX**

Consommez-vous ou avez-vous consommé l'un ou plusieurs des **fruits ou jus de fruits tropicaux** suivants ?

0 - Jamais ; 1 - Parfois ; 2 - Souvent ; 9 - NSP			
1-Noix de coco	<input type="checkbox"/>	11-Chadek	<input type="checkbox"/>
2-Bananes	<input type="checkbox"/>	12-Tamarin	<input type="checkbox"/>
3-Corossol	<input type="checkbox"/>	13-Fruits de la passion (marakudja)	<input type="checkbox"/>
4-Prunes cithère	<input type="checkbox"/>	14-Pommes d'eau	<input type="checkbox"/>
5-Cachiman (kaïmite)	<input type="checkbox"/>	15-Abricots des Antilles	<input type="checkbox"/>
6-Mangues	<input type="checkbox"/>	16-Carambole	<input type="checkbox"/>
7-Goyave	<input type="checkbox"/>	17-Canne	<input type="checkbox"/>
8-Ananas	<input type="checkbox"/>	18-Pomme Cajou	<input type="checkbox"/>
9-Pomme cannelle	<input type="checkbox"/>	19-Cerises Pays	<input type="checkbox"/>
10-Papaye	<input type="checkbox"/>	20-Quenettes	<input type="checkbox"/>

**Remplir les tableaux suivant si les fruits 3-Corossol, 5- Cachiman (kaïmite) ou 9-Pomme cannelle sont consommés 1-parfois ou 2-souvent (cf. tableau précédent)**

Consommation	Fréquence moyenne	Période	Fruits	Jus (Volume en cl)
Cocher la case en cas de consommation sur la période	4. presque tous les jours 3. au moins 1 fois/semaine 2. quelques fois/mois 1. quelques fois dans l'année 0. 1fois/an ou moins	0. Toute l'année 1. En saison	Nbre de fruits	Verre=20 cl Cannette=33 cl Bouteille=150 cl

**Corossol (code fruit : 3)**

[0 ; 10[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[10 ; 20[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[20 ; 30[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[30 ; 40[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[40 ; 50[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[50 ; 60[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[60 ; 70[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[70 ; 80[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
≥ 80	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Cachiman (kaïmite) (code fruit : 5)**

[0 ; 10[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[10 ; 20[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[20 ; 30[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[30 ; 40[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[40 ; 50[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[50 ; 60[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[60 ; 70[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[70 ; 80[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
≥ 80	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Pomme cannelle (code fruit : 9)**

[0 ; 10[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[10 ; 20[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[20 ; 30[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[30 ; 40[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[40 ; 50[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[50 ; 60[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[60 ; 70[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
[70 ; 80[	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
≥ 80	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## THE, TISANES, INFUSIONS, CAFE

**Buvez-vous ou avez-vous déjà bu** une ou plusieurs des boissons suivantes ?

0 - Jamais ; 1 - Parfois ; 2 - Souvent ; 9 - NSP			
1- Corossol	<input type="checkbox"/>		
2- Pomme-cannelle	<input type="checkbox"/>	16- Aloes	<input type="checkbox"/>
3- Chiendent	<input type="checkbox"/>	17- Gros Thym	<input type="checkbox"/>
4- Thé pays	<input type="checkbox"/>	18- Pourpier	<input type="checkbox"/>
5- Tilleul	<input type="checkbox"/>	19- Paroka	<input type="checkbox"/>
6- Menthe	<input type="checkbox"/>	20- Herbe Charpentier	<input type="checkbox"/>
7- Verveine	<input type="checkbox"/>	21- Grenadier	<input type="checkbox"/>
8- Citronelle	<input type="checkbox"/>	22- Cachiman	<input type="checkbox"/>
9- Fruits rouges	<input type="checkbox"/>	23- feuilles d'oranger	<input type="checkbox"/>
10- Corossol à chien (noni)	<input type="checkbox"/>	24- Café	<input type="checkbox"/>
11- Queues de cerise	<input type="checkbox"/>	25- Camomille	<input type="checkbox"/>
12- Simen contra	<input type="checkbox"/>	26- Thym	<input type="checkbox"/>
13- Graines en bas feuilles	<input type="checkbox"/>	27- Anis étoilé (Badiane)	<input type="checkbox"/>
14- Basilic	<input type="checkbox"/>		

**Remplir les tableaux suivant si les plantes 1-Corossol, 2-Pomme cannelle, 22-Cachiman ou 24-Café sont consommés 1-parfois ou 2-souvent (cf. tableau précédent)**

Consommatio n		Fréquence moyenne		Méthode	Nbre de feuilles
Cocher la case en cas de consommation sur la période		4. presque tous les jours	1. quelques fois / an	0. Infusion	
		3. au moins 1 fois/semaine	0. 1fois/an ou moins	1. Décoction (Feuilles ébouillantées)	
		2. quelques fois/mois			
<b>Corossol (code : 1)</b>					
[0 ; 10[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[10 ; 20[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[20 ; 30[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[30 ; 40[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[40 ; 50[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[50 ; 60[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[60 ; 70[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[70 ; 80[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
≥ 80	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pomme cannelle (code : 2)</b>					
[0 ; 10[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[10 ; 20[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[20 ; 30[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[30 ; 40[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[40 ; 50[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[50 ; 60[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[60 ; 70[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[70 ; 80[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
≥ 80	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cachiman (code : 22)</b>					
[0 ; 10[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[10 ; 20[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[20 ; 30[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[30 ; 40[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[40 ; 50[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[50 ; 60[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[60 ; 70[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[70 ; 80[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
≥ 80	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Café (code : 24)</b>					<b>Nbre de tasses</b>
[0 ; 10[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
[10 ; 20[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
[20 ; 30[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
[30 ; 40[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
[40 ; 50[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
[50 ; 60[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
[60 ; 70[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
[70 ; 80[	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
≥ 80	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

**L'interrogatoire a-t-il été réalisé en présence d'un apparenté ?**  0-non ; 1-oui ; 9-NSP

Si oui, - degré de parenté :  1 - Conjoint / Concubin  
2 - Enfant  
3 - Frère ou sœur  
4 - Ami  
5 - Autre, précision .....  
9 - NSP

- a-t-il participé à l'entretien et aidé à donner des réponses

- 1 - Non
- 2 - Il a rarement aidé le sujet interrogé à trouver certaines des réponses
- 3 - Il a souvent aidé le sujet interrogé à trouver de nombreuses réponses
- 4 - Le sujet interrogé ne pouvait pas répondre sans l'aide de son apparenté
- 5 - C'est uniquement l'apparenté qui a répondu aux questions
- 9 - NSP

**FICHE DE SUIVI (OBLIGATOIRE)**

|\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Mode du suivi :  (1) Consultation  (2) Téléphone  (9) InconnuPersonne répondant :  (1) Informant (proche)  (2) Patient  (9) InconnuSuivi réalisé par :  (1) Médecin  (2) ARC  (9) inconnuPatient décédé :  (1) Oui  (0) Non  (9) inconnu

Si décédé : date du décès : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

cause du décès .....

Depuis le dernier contact ou consultation de suivi le patient a-t-il :

Été hospitalisé :  (1) Oui  (0) Non  (9) inconnu

Si oui : date d'hospitalisation |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Lieu d'hospitalisation : .....

cause d'hospitalisation : .....

**Echelle de Schwab et England (UPDRS 6)** |\_|\_|

- (0) – 0% : alité, troubles végétatifs
- (1) – 10% : alité, totalement dépendant
- (2) – 20% : ne fait rien seul, aide légèrement
- (3) - 30% : peu d'activités effectuées seul
- (4) – 40% : très dépendant
- (5) – 50% : aidé dans 50% des activités
- (6) – 60% : partiellement dépendant
- (7) - 70% : pas tout à fait indépendant, 3 à 4 fois plus lent
- (8) – 80% : indépendant mais conscient de sa lenteur
- (9) – 90% : indépendant mais plus lent
- (10) – 100% : totalement indépendant
- (99) - Inconnu

Alimentation  (0) normale  (1) mixée  (2) sonde naso-gastrique  (3) gastrostomie  (9) incChutes  (0) jamais  (1) moins d'une fois/mois  (2) plusieurs fois /mois (=1 fois /semaines)  
 (3) plusieurs/semaines  (4) tous les jours  (9) incLangage  (0) normal  (1) difficile à comprendre  (2) incompréhensible ou nul  (9) incHallucinations  (1) oui  (0) non  (9) incSi oui, visuelles  (1) oui  (0) non  (9) inc auditives  (1) oui  (0) non  (9) incTroubles du sommeil (cauchemars, verbalisation...):  (1) oui  (0) non  (9) incIncontinence urinaire :  (1) oui  (0) non  (9) incSi oui, incontinence diurne :  (1) oui  (0) non  (9) inc nocturne  (1) oui  (0) non  (9) incActuellement sous traitement :  (1) oui  (0) non  (9) incSi Oui, pensez-vous que votre traitement améliore votre état général ?  (1) Oui (ON : efficacité thérapeutique)  
 (0) Non (OFF : traitement inefficace)

**Les items suivant sont à compléter uniquement si le suivi est effectué dans le cadre d'une consultation.**

**EXAMEN CLINIQUE**

Poids (en kg) | \_ | \_ | \_ |

Score de Hoehn et Yahr – UPDRS 5 | \_ |

- (0) Stade 0 : Pas de signe de la maladie
- (1) Stade 1 : Maladie unilatérale
- (2) Stade 2 : Maladie unilatérale sans trouble d'équilibre
- (3) Stade 3 : Maladie bilatérale, sévère à modérée, une certaine instabilité posturale, physiquement autonome
- (4) Stade 4 : Handicap sévère, toujours capable de marcher sans aide
- (5) Stade 5 : Malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé
- (9) Inconnu

Signes parkinsoniens : (0 - Absent ; 1 - Discret ; 2 - Modéré ; 3 – Sévère ; 9 - inconnu)

	Gauche	Droit
Akinésie	_	_
Rigidité	_	_
Tremblement	_	_

Signes axiaux (parole, lever, posture, marche, stabilité posturale à la poussée) | \_ |

**DYSAUTONOMIE**       (1) FAIT     (0) NON FAIT

		Systolique		Diastolique
Tension artérielle	Couché	_   _	/	_   _
	Debout à 1 min	_   _	/	_   _
	Debout à 3 min	_   _	/	_   _
	Debout à 5 min	_   _	/	_   _

**Hypotension orthostatique symptomatique**       (1) Oui       (0) Non       (9) Inconnu

**Recherche d'hypotension orthostatique**       (1) positive       (0) Négative       (9) Inconnu  
 (Chute tensionnelle >20 mmHg TAS/ 15 mmHg TAD)

**SCORES**

Si votre emploi du temps vous le permet ou si vous possédez ces informations, vous pouvez rajouter :

Score	Fait	Valeurs	Date
UPDRS III	<input type="checkbox"/>	_   _   / 108	_   /   _   /   _   _   _
MMSE	<input type="checkbox"/>	_   _   /   _	_   /   _   /   _   _   _
BREF	<input type="checkbox"/>	_   _   / 18	_   /   _   /   _   _   _

**Consignes :** si une composante n'est pas évaluable saisir le code A => Non applicable

<b>18-Parole</b>		_	
0-Normale 1-Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal 2-Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée 3-Altération marquée, difficile à comprendre 4-Incompréhensible			
<b>19-Expression faciale</b>		_	
0-Normale 1-Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible 2-Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale 3-Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes 4-Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)			
<b>20-Tremblement de repos*</b>			
0-Absent	Visage	_	
1-Léger et rarement présent	Main G	_	
2-Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	Main D	_	
3-Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	Pied G	_	
4-Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps	Pied D	_	
<b>21-Tremblement d'action ou tremblement postural des mains*</b>			
0-Absent			
1-Léger, présent lors de l'action	Main G	_	
2-Modéré en amplitude, présent lors de l'action			
3-Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	Main D	_	
4-Amplitude marquée, gêne l'alimentation			
<b>22-Rigidité*</b> (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)			
0-Absente	Nuque	_	
1-Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation	Hémicorps sup. G	_	
2-Légère ou modérée	Hémicorps sup. D	_	
3-Marquée mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.	Hémicorps inf. G	_	
4-Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	Hémicorps inf. D	_	
<b>23-Tapotement des doigts*</b> (le malade fait des mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)			
0-Normal			
1-Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	Main G	_	
2-Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement			
3-Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	Main D	_	
4-Peut à peine effectuer le mouvement			
<b>24-Mouvements des mains*</b> (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)			
0-Normal			
1-Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	Main G	_	
2-Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement			
3-Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	Main D	_	
4-Peut à peine effectuer la tâche			



## EXAMEN OCULOMOTEUR

Examen oculomoteur réalisé :  (1) OUI  (0) NON  
 Si OUI, merci de renseigner les items ci-dessous

**Ophtalmoplégie**

Verticale	<input type="checkbox"/> (0) Absente	<input type="checkbox"/> (1) Incomplète	<input type="checkbox"/> (2) Complète	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (2) complète, ROC	<input type="checkbox"/> (1) Présent	<input type="checkbox"/> (0) Absent	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Horizontale	<input type="checkbox"/> (0) Absente	<input type="checkbox"/> (1) Incomplète	<input type="checkbox"/> (2) Complète	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (2) complète, ROC	<input type="checkbox"/> (1) Présent	<input type="checkbox"/> (0) Absent	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Saccades verticales vers le haut**  Non réalisable

Vitesse	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Ralentie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Amplitude	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Hypométrique	<input type="checkbox"/> (2) Hypermétrique	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (1) Hypométrique ou (2) Hypermétrique,	<input type="checkbox"/> Centrifuge	<input type="checkbox"/> Centripète		
Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Saccades verticales vers le bas**  Non réalisable

Vitesse	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Ralentie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Amplitude	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Hypométrique	<input type="checkbox"/> (2) Hypermétrique	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (1) Hypométrique ou (2) Hypermétrique,	<input type="checkbox"/> Centrifuge	<input type="checkbox"/> Centripète		
Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Saccades horizontales vers la droite**  Non réalisable

Vitesse	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Ralentie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Amplitude	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Hypométrique	<input type="checkbox"/> (2) Hypermétrique	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (1) Hypométrique ou (2) Hypermétrique,	<input type="checkbox"/> Centrifuge	<input type="checkbox"/> Centripète		
Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Saccades horizontales vers la gauche**  Non réalisable

Vitesse	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Ralentie	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	
Amplitude	<input type="checkbox"/> (0) Normale	<input type="checkbox"/> (1) Hypométrique	<input type="checkbox"/> (2) Hypermétrique	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
Si (1) Hypométrique ou (2) Hypermétrique,	<input type="checkbox"/> Centrifuge	<input type="checkbox"/> Centripète		
Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	

**Poursuite verticale**  (0) Normale  (1) Anormale  (9) Non réalisable

Si (1) Anormale, Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	<input type="checkbox"/> Haut	<input type="checkbox"/> Bas
Saccades	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	<input type="checkbox"/> Haut	<input type="checkbox"/> Bas

**Poursuite horizontale**  (0) Normale  (1) Anormale  (9) Non réalisable

Si (1) Anormale, Limitation	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche
Saccades	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu	<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Gauche

**Enregistrement oculomoteur**  (1) Réalisable  (0) Non réalisable

Si (0) non réalisable	Trouble comportemental	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu
	Trouble postural	<input type="checkbox"/> (1) Oui	<input type="checkbox"/> (0) Non	<input type="checkbox"/> (9) Inconnu

## Mesures des mouvements oculomoteurs

Date      |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Saccades Horizontales	Latence Droite	_ _ _
	Vitesse moy Droite	_ _ _
	Gain Droit	_ ,  _ _
	Latence Gauche	_ _ _
	Vitesse moy Gauche	_ _ _
	Gain G	_ ,  _ _

Saccades Verticales	Latence haut	_ _ _
	Vitesse moy haut	_ _ _
	Gain haut	_ ,  _ _
	Latence bas	_ _ _
	Vitesse moy bas	_ _ _
	gain B	_ ,  _ _

Antisaccades	% erreur Droite	_ _ _	Latence cible Droite (ms)	_ _ _
	% erreur Gauche	_ _ _	Latence cible Gauche (ms)	_ _ _

Ondes carrées                       (1) Oui     (0) Non     (9) Inconnu

Si (1) Oui, fréquence      |\_|\_|, |\_|\_|\_| (nombre/s)  
*Nombre d'ondes carrés / temps*

## TRAITEMENTS

Traitements parkinsoniens	en cours	Posologie (mg/jour)
L-Dopa	<input type="checkbox"/>	.....
<u>Agonistes Ergotés</u>		
Bromocriptine (Parlodel/Bromo-kin)	<input type="checkbox"/>	.....
Lisuride (Dopergine)	<input type="checkbox"/>	.....
<u>Agonistes Non Ergoté</u>		
Ropinirole (Requip)	<input type="checkbox"/>	.....
Pramipexole (Sifrol)	<input type="checkbox"/>	.....
Piribédil (Trivastal)	<input type="checkbox"/>	.....
Rotigotine (Neupro)	<input type="checkbox"/>	.....
Apomorphine (Apokinon)	<input type="checkbox"/>	.....
<u>Autres Anti-Park</u>		
Inhibiteurs de la MAO B		
Sélégiline (Déprényl/Otrassel)	<input type="checkbox"/>	.....
Rasagiline (Azilect)	<input type="checkbox"/>	.....
Inhibiteurs de la COMT		
Entacapone/Stalevo (Comtan)	<input type="checkbox"/>	.....
Tolcapone (Tasmar)	<input type="checkbox"/>	.....
<u>Autres</u>		
Amantadine (Mantadix)	<input type="checkbox"/>	.....
.....	<input type="checkbox"/>	.....
.....	<input type="checkbox"/>	.....
.....	<input type="checkbox"/>	.....

Autres traitements	En cours	Si en cours, précision
Midodrine (gutron)	<input type="checkbox"/>	.....
Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine	<input type="checkbox"/>	.....
Antihypertenseur	<input type="checkbox"/>	.....
Antidiabétique oral	<input type="checkbox"/>	.....
Antilipémiant	<input type="checkbox"/>	.....
Anticholinesterasiques	<input type="checkbox"/>	.....
Autres médicaments	<input type="checkbox"/>	.....

Effets secondaires du traitement	(1) Oui	(0) Non	(9) Inconnu
Dyskinésies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fluctuations de performance motrice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hallucinations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Des électrodes de stimulation ont-elles été posées depuis le dernier examen ?

(1) Oui     (0) Non     (9) Inc    si oui, date    |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

## DIAGNOSTIC

---

**Diagnostic confirmé :**     (1) Oui     (0) Non

**Si (0) Non**

**Diagnostic retenu :**     (1) MPI     (2) Parkinson atypique     (3) Autre Parkinson

Si (2) Parkinson atypique :     (1) PSP     (2) CPD     (3) AMS     (4) DCB     (5) Inclassable

**Si (1) PSP :**     (1) PSP-p     (2) RS     (3) Gd-PSP

**Si (2) CPD :**     (1) Gd-CPD     (2) DCL     (3) ND

**Si (3) AMS :**     (1) AMS-p     (2) AMS-c

Si (3) Autre Parkinson, précisions : .....

**Commentaires :**

## QUESTIONNAIRE ENVIRONNEMENTAL

### Avez-vous depuis la dernière consultation :

	(1) Oui	(0) Non	(9) Inc	Si oui, précisions
Modifié votre alimentation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Votre activité professionnelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Vos loisirs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....

### Avez-vous, durant le mois passé, consommé :

	(1) Oui	(0) Non	(9) Inc	Si oui,
Tabac :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nombre de cigarette / jour :  _ _ _
Alcool :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
vin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nombre de verre /semaine :  _ _ _
Bière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nombre de verre /semaine :  _ _ _
Rhum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nombre de verre /semaine :  _ _ _
Autres alcools	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	nombre de verre /semaine :  _ _ _
				Précision : .....
Fruits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lesquels : .....

### Si consommation d'annonacées (pomme-cannelle, corrossol, cachiman) sous forme de fruits

Fruits	Consommation Dans le mois	Fréquence moyenne	Période	Fruits Nbre de fruits	Jus (Volume en cl)
		4.Plusieurs fois/jours 3.Une fois/jours 2. Plusieurs fois/semaine 1. Moins d'1/semaine	0.Toute l'année 1.En saison		Verre=20 cl Cannette=33 cl Bouteille=150 cl
Pomme-cannelle	<input type="checkbox"/>	_	_	_	_ _ _
Corrossol	<input type="checkbox"/>	_	_	_	_ _ _
Cachiman	<input type="checkbox"/>	_	_	_	_ _ _

Tisanes  (1) Oui  (0) Non  (9) Inc Lesquelles : .....

Café  (1) Oui  (0) Non  (9) Inc

### Si consommation de café ou d'annonacées (pomme-cannelle, corrossol, cachiman) sous forme de tisanes

Boisson	Consommation Dans le mois	Fréquence moyenne	Méthode	Nbre de feuilles
		4.Plusieurs fois/jours 3.Une fois/jours 2. Plusieurs fois/semaine 1. Moins d'1/semaine	0-Infusion 1-Décoction (Feuilles ébouillantées)	
Pomme-cannelle	<input type="checkbox"/>	_	_	_ _
Corrossol	<input type="checkbox"/>	_	_	_ _
Cachiman	<input type="checkbox"/>	_	_	_ _
				Nbre de tasses
Café	<input type="checkbox"/>	_		_ _

## ANNEXE 2 : MMS (MINIMENTAL STATE)

### Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

#### Orientation

/ 10

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 ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où 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 située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

#### Apprentissage

/ 3

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

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

#### Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

#### Rappel

/ 3

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

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

#### Langage

/ 8

- Montrer un crayon.  22. Quel est le nom de cet objet ?\*
- Montrer votre montre.  23. Quel est le nom de cet objet ?\*\*
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 : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre 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 caractère : « 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

/ 1

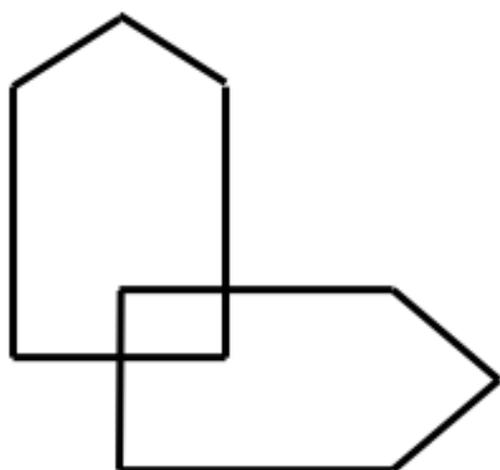
Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

# FERMEZ LES YEUX

**Phrase :**

.....  
.....  
.....

**Recopier le dessin :**



## ANNEXE 3 : BREF (BATTERIE D'EFFICIENCE FRONTALE)

<b>Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale (Dubois et Pillon)</b>		
<b>Cotation</b>		
<b>1- Epreuve des similitudes</b> <i>Demander en quoi se ressemblent</i> <input type="checkbox"/> une orange et une banane <input type="checkbox"/> une chaise et une table <input type="checkbox"/> une tulipe, une rose et une marguerite	. les trois réponses correctes . 2 réponses seulement . 1 réponse . aucune réponse	= 3 = 2 = 1 = 0
<b>2- Epreuve de fluence verbale</b> <i>Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S</i>	. plus de 10 mots . entre 5 et 10 mots . entre 3 et 5 mots . moins de 3 mots	= 3 = 2 = 1 = 0
<b>3- Comportement de préhension</b> <i>L'examineur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.</i>	. le patient ne saisit pas les mains de l'examineur . le patient hésite et demande ce qu'il doit faire . le patient prend les mains sans hésitation . le patient prend les mains alors que l'examineur lui demande de ne pas le faire	= 3 = 2 = 1 = 0
<b>4- Séquences motrices de Luria</b> <i>Le patient doit reproduire la séquence "tranche - point - paume" après que l'examineur lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisé 3 fois avec l'examineur.</i>	. le patient réussit seul 6 séquences consécutives . le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives . le patient peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examineur . le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examineur	= 3 = 2 = 1 = 0
<b>5- Epreuve des consignes conflictuelles</b> <i>Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examineur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i>	. aucune erreur . seulement 1 ou 2 erreurs . plus de 2 erreurs . le patient suit le rythme de l'examineur	= 3 = 2 = 1 = 0
<b>6- Epreuve de Go - No Go</b> <i>Le patient doit taper 1 fois quand l'examineur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examineur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i>	. aucune erreur . seulement 1 ou 2 erreurs . plus de 2 erreurs . le patient est perdu ou suit le rythme de l'examineur	= 3 = 3 = 1 = 0
<b>Total</b>		=