

Liste des abréviations

AST	Antisaccade Task/ Tâche des Antisaccades
BG	Basal Ganglia/ Ganglions de la Base
CFP	Central Fixation Point/ Point de Fixation Central
CMH	Major Histocompatibility Complex/ Complexe majeur d'Histocompatibilité
CNS	Central Nervous System/ Système Nerveux central
CO	Occipital Cortex/ Cortex Occipital
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex / Cortex Préfrontal Dorsolatéral
EMR	Eye Movement Recording / Enregistrement des Mouvements Oculaires
ER	Error rate/ Taux d'Erreur
FEF	Frontal Eye Field/ Champs Oculaire Frontal
FT	Fixation Task/ Tâche de fixation
HLA	Human Leukocyte Antigens/ Antigènes des Leucocytes Humains
LCH	Langerhans Cell Histiocytosis/ Histiocytose Langerhansienne
MRI/IRM	Magnetic Resonance Imaging/ Imagerie par Résonance Magnétique
MSA	Multiple System Atrophy / Atrophie MultiSystématisée
MT V5	Middle Temporal Visual Area / Aire visuelle médiane temporale
MVN	Median Vestibular Nucleus/ Noyau Vestibulaire Median
NPH	Prepositus Hypoglossi Nucleus/ Noyau Prepositus Hypoglossi
PDN LCH	PseudoDegenerative Neuro-Langerhans Cell Histiocytosis/ Neurohistiocytose Langerhansienne PseudoDégénérative
PEF	Parietal Eye Field/ Champ Oculaire Parietal
PET	Positon Emission Tomography/ Tomographie par Emission de Positons
PLAP	Placental Alcaline Phosphatase
PNA	Peanut Agglutinin
PPRF	Paramedian Pontine Reticular Formation / Formation Réticulée Pontine Paramédiane
SC	Superior Colliculus / Colliculus Supérieur
SCA	Spino-Cerebellar Atrophy /Atrophie Spinocérébelleuse
SG	Saccadic Generator/ Générateur de saccade
SP	Smooth Pursuit / Poursuite oculaire
SWJ	Square Wave Jerks / Ondes Carrées
TDM	Tomodensitometrie
VGST	Visually-Guided Saccade Task / Saccades Visuellement Guidées

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	-
1. L'Histiocytose langerhansienne.....	- 3 -
1.1. Histoire	- 3 -
1.2. Epidémiologie.....	- 3 -
1.3. Physiopathologie.....	- 4 -
1.3.1. Histiocyte et Histiocytose	- 4 -
1.3.2. La cellule de Langerhans.....	- 4 -
1.3.3. La cellule de l'histiocytose langerhansienne	- 5 -
1.3.4. Développement pathologique.....	- 5 -
1.4. Les principales atteintes d'organe.....	- 5 -
1.4.1. L'atteinte osseuse	- 5 -
1.4.2. L'atteinte cutanée	- 6 -
1.4.3. L'atteinte hypothalamo-hypophysaire	- 6 -
1.4.4. L'atteinte pulmonaire.....	- 6 -
1.4.5. L'atteinte digestive.....	- 6 -
1.4.6. L'atteinte hématologique.....	- 7 -
1.4.7. L'atteinte neurologique de la maladie.....	- 7 -
1.5. Le diagnostic.....	- 8 -
1.6. Le traitement	- 8 -
2. Les mouvements oculaires	- 9 -
2.1. Rappels anatomiques	- 9 -
2.2. Physiologie des mouvements oculaires.....	- 10 -
2.2.1. Les saccades	- 10 -
2.2.2. La poursuite oculaire	- 11 -
2.2.3. La fixation du regard	- 11 -
2.3. L'analyse des mouvements oculaires	- 12 -
2.3.1. Les tests.....	- 12 -
a) Analyse des saccades visuellement guidées (VGST).....	- 12 -
b) Tâche de fixation centrale et périphérique (FT)	- 13 -
c) Tâche des antisaccades (AST)	- 13 -
d) Tâche de poursuite (SP)	- 14 -
METHODS	- 16 -
1. Material	- 16 -
2. Eye Movement Recording	- 16 -
2.1. Visually guided saccade task (VGST)	- 16 -
2.2. Central and peripheral fixation task (FT)	- 17 -
2.3. Antisaccade task (AST)	- 17 -
2.4. Smooth pursuit task (SP)	- 17 -
3. Statistics.....	- 17 -
RESULTS.....	- 18 -
1. Population	- 18 -
2. Eye Movement Recording	- 19 -
2.1. Visually guided saccade task (VGST)	- 19 -

2.2.	Antisaccade task (AST)	- 20 -
2.3.	Central and peripheral fixation task (FT)	- 21 -
2.4.	Smooth pursuit task (SP)	- 21 -
2.5.	Evolution over time	- 21 -
2.6.	Correlation between MRI features and EMR.....	- 22 -
CONCLUSION.....		- 24 -
COMMENTAIRE		- 25 -
BIBLIOGRAPHIE		- 26 -
LISTE DES FIGURES.....		- 33 -
LISTE DES SCHEMAS.....		- 34 -
ANNEXES.....		- 35 -
TABLE DES MATIERES.....		

Eye movement abnormalities in pseudodegenerative neuro-Langerhans cell histiocytosis.

Anomalies des mouvements oculaires dans la neurohistiocytose langerhansienne pseudodégénérative.

Autier L.¹, Gaymard B.², Idbaih A³

¹Département de Neurologie, CHU, Angers, France ; Université d'Angers, Angers, France.

²Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Service d'explorations fonctionnelles de Neurologie - Babinski, F-75013, Paris, France.

³Sorbonne Université, Inserm, CNRS, UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Service de Neurologie 2-Mazarin, F-75013, Paris, France

RESUME :

L'histiocytose langerhansienne (LCH) est une maladie multisystémique rare caractérisée par la prolifération d'histiocytes tumoraux. La LCH peut toucher presque tous les organes dont le système nerveux central. Le tableau clinique de la neurohistiocytose langerhansienne pseudodégénérative (PDN-LCH) est dominé par une ataxie cérébelleuse associée à un syndrome dysexécutif. Le processus physiopathologique sous-jacent reste imparfaitement connu mais pourrait affecter les mouvements oculaires de manière spécifique. Notre étude a pour but de caractériser le profil des mouvements oculaires et d'évaluer son intérêt clinique chez les patients souffrant de PDN-LCH.

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux de vingt patients souffrant de PDN-LCH ayant réalisé un enregistrement des mouvements oculaires (EMR) dans notre hôpital entre 2015 et 2018.

Les résultats mettent en évidence chez les patients présentant une PDN-LCH : (i) des anomalies dans le gain des saccades visuellement guidées, dominées par une hypermétrie et une variabilité excessive du gain - 45,0% -, (ii) une augmentation du taux d'erreur moyen dans l'épreuve des antisaccades - 66,7% -, (iii) une altération de la poursuite oculaire - 50,0% - et, (iv) un nombre excessif d'ondes carrées et de nystagmus - 25% -.

Les patients souffrant de PDN-LCH présentent un type particulier d'anomalies des mouvements oculaires concordant avec les atteintes cérébelleuses et préfrontales déjà connues mais il existe également des mouvements oculaires anormaux originaux plaidant, par exemple, pour une atteinte des noyaux fastigiaux.

En tant que méthode non invasive, la vidéo-oculographie pourrait être un outil utile au diagnostic et au suivi des patients souffrant de PDN-LCH. Des études prospectives incluant un plus grand nombre de patients permettraient de préciser nos résultats.

1. L'Histiocytose langerhansienne

L'Histiocytose langerhansienne (LCH) est une maladie multisystémique caractérisée par la prolifération monoclonale de cellules dendritiques de la lignée myéloïde aux caractéristiques morphologiques proches de celles des cellules de Langerhans¹.

1.1. Histoire

Au cours des siècles, l'histiocytose langerhansienne (LCH) a été caractérisée sous différentes formes et décrite sous de multiples noms.

Au début du XIX^{ème} siècle, une première forme syndromique associant exophtalmie, diabète insipide et lacunes osseuses chez l'enfant prend le nom de maladie de HandSchullerChristian d'après les premiers médecins l'ayant rapportée. Par la suite, sera appelée « maladie de Letterer-Siwe » une affection hématologique grave du nourrisson se présentant sous la forme de lésions cutanées étendues. D'autres médecins décriront d'autres formes en fonction de la localisation anatomique comme le granulome éosinophile de l'os ou la maladie de Hashimoto-Pritzker lors d'atteintes cutanées exclusives chez le nourrisson.

C'est en 1953 que le pathologiste Lichtenstein met en évidence dans chacune de ces entités une prolifération histiocytaire commune et regroupe l'ensemble de ces pathologies sous le terme « d'histiocytose X »².

Au début des années 1960, les auteurs Basset et Nezelof rattachent la pathologie à la cellule de Langerhans³. Le « X » disparaît et le terme « Histiocytose langerhansienne » est consacré⁴.

1.2. Epidémiologie

La LCH reste à ce jour une maladie rare dont les mécanismes de survenue sont mal connus. Le diagnostic est souvent établi dans l'enfance, néanmoins, la maladie peut survenir à n'importe quel âge de la vie et son phénotype diffère selon l'âge de survenue⁵. Il s'agit avant tout d'une maladie sporadique même si quelques formes familiales ont été rapportées. Il existe une prédominance de la prévalence en Europe du Nord. La répartition entre sexes est équilibrée. L'incidence chez l'adulte est estimée à 2,6/1000000/an et semble diminuer avec l'âge^{6,7}.

.

1.3. Physiopathologie

1.3.1. Histiocyte et Histiocytose

L'histiocyte est issu de la différenciation d'un progéniteur médullaire commun CD34+ qui, sous l'influence de facteurs de croissance et de cytokines, va donner naissance aux cellules phagocytaires de l'organisme^{8,9}: les monocytes puis macrophages d'une part, et les cellules dendritiques d'origine myéloïde d'autre part. Dans les tissus conjonctifs, ces cellules phagocytaires sont appelées histiocytes¹⁰.

Les histiocytoses correspondent aux pathologies associées à des anomalies du développement des histiocytes, qu'elles soient qualitatives (dystrophie) ou quantitatives (prolifération). Il existe donc deux principales entités liées aux types d'histiocytes impliqués : les histiocytoses « monocytiques/macrophagiques » et les histiocytoses « dendritiques ». On utilise également souvent les termes d'histiocytose « langerhansienne », lorsque les anomalies concernent les cellules dendritiques de Langerhans, et d'histiocytose « non langerhansienne » dans les autres cas⁴. Cependant, des études plus récentes ont révélé de nombreux points communs entre ces différentes entités (i.e. coexistence des mêmes lésions dans différents types d'histiocytoses, altérations moléculaires communes) rendant cette classification moins aisée. Emile et al. ont ainsi proposé de regrouper les différentes histiocytoses en 5 groupes selon leurs caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires^{11,12}. (Annexe 1)

1.3.2. La cellule de Langerhans

Elle doit son nom au médecin et biologiste allemand Paul Langerhans qui en fit la première description dans ses travaux de médecine au XX^{ème} siècle¹³.

La cellule de Langerhans est située dans les épithéliums malpighiens (peau, voies aéro-digestives supérieures, vagin et rectum) et les ganglions lymphatiques. Il s'agit d'une cellule discoïde plate allongée de 10-12µm et d'environ 213 µm³. Elle possède entre 5 et 9 prolongements dendritiques dans un même plan horizontal. Son cytoplasme contient un noyau lobulé et loge une structure trilamellaire en « raquette de tennis » appelée granule de Birbeck qui joue un rôle dans les mécanismes d'endocytose¹⁴.

Les cellules de Langerhans sont issues de la différenciation de progéniteurs médullaires CD34+ mais présentent également la capacité de se diviser et de proliférer¹⁵. Elles ont à leur surface plusieurs marqueurs et notamment les marqueurs myéloïdes CD33 et CD13, les antigènes HLA de classe I et II du CMH, la glycoprotéine CD1a, la protéine de surface S100 et la langerine/CD207. Ce sont principalement des cellules présentatrices d'antigènes impliquées dans les mécanismes immunitaires de rejet ou de tolérance¹⁶.

1.3.3. La cellule de l'histiocytose langerhansienne

Les cellules de la LCH partagent des similitudes avec les cellules de Langerhans normales comme l'expression des mêmes marqueurs de surface dont les antigènes HLA de classe II du CMH, la glycoprotéine CD1a, la protéine de surface S100 et la langerine/CD207¹⁷. Cependant, elles présentent également de nettes différences¹⁸ et notamment trois marqueurs utiles à leur identification : la peanut agglutinin (PNA)¹⁹, la placental alcaline phosphatase (PLAP) et l'interféron gamma¹⁶.

Leur présence n'est pas limitée aux épithéliums malpighiens et on peut observer leur prolifération dans tous les tissus de l'organisme. Leur fonction de présentation antigénique aux Lymphocytes T est moindre, au profit d'une capacité de sécrétion de cytokines inflammatoires augmentée.

1.3.4. Développement pathologique

Il est actuellement supposé que certains facteurs génétiques de prédisposition pourraient être associés à des facteurs environnementaux sans que ces hypothèses aient pu être validées.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs études ont mis en évidence l'altération de la voie RAF-RAS-MEK-ERK dans les histiocytoses langerhansiennes. Le rôle de la mutation somatique V600E de BRAF²⁰, activatrice de cette voie et retrouvée dans de nombreux cas, permet désormais de classer la maladie parmi les pathologies néoplasiques²¹.

1.4. Les principales atteintes d'organe

1.4.1. L'atteinte osseuse

Elle représente la majorité des atteintes lésionnelles. Les lésions peuvent être uniques ou multiples, révélées le plus souvent par des douleurs, des tuméfactions ou des fractures, ou, de façon fortuite, lors d'un examen d'imagerie²². La maladie atteint préférentiellement le crâne, puis par ordre de fréquence les os longs et les os plats. Elle épargne généralement souvent ceux des mains et des pieds. Les clichés montrent le plus souvent une image de lacune osseuse « à l'emporte-pièce » avec parfois soufflage de la corticale et/ou réaction périostée. Les lésions peuvent atteindre les tissus avoisinants et entraîner de graves conséquences fonctionnelles.

L'atteinte osseuse est définie par une image radiologique ou scintigraphique compatible. La réalisation d'un PET-Scan reste la norme. L'IRM et la TDM permettent l'évaluation des complications de proximité²³.

1.4.2. L'atteinte cutanée

Les lésions cutanées sont polymorphes et siègent préférentiellement au niveau du tronc, du visage et du cuir chevelu ainsi que dans les plis²⁴. La biopsie cutanée est indispensable au diagnostic et le bilan d'extension est nécessaire pour l'évaluation de l'atteinte systémique.

L'atteinte cutanée est reconnue si l'examen histologique retrouve la présence de cellules CD1a+ ou comportant des granules de Birbeck ou si elle apparaît au cours d'une LCH connue²⁵.

1.4.3. L'atteinte hypothalamo-hypophysaire

Les atteintes hypophysaires sont fréquentes. Il peut s'agir d'atteinte de l'antéhypophyse avec un pan hypopituitarisme ou de la post-hypophyse^{26,27}. Le diabète insipide est l'endocrinopathie la plus fréquente au cours de la LCH, il est retrouvé dans 5 à 50 % des cas selon les séries. L'IRM cérébrale montre classiquement un épaississement de la tige pituitaire et une perte de l'hypersignal T1 post-hypophysaire normal²⁸. Le déficit en hormone de croissance qui peut être responsable d'un retard de croissance staturo-pondéral sévère doit être recherché. Une atteinte thyroïdienne est également possible²⁹.

L'atteinte hypophysaire au cours de la LCH est définie par le diagnostic d'une endocrinopathie centrale²⁵.

1.4.4. L'atteinte pulmonaire

Elle se caractérise par des signes de détresse respiratoire sans infection pulmonaire lors d'une LCH connue. L'imagerie retrouve un syndrome interstitiel micronodulaire diffus en rayons de miel ou un emphysème bulleux³⁰. La fibrose pulmonaire peut entraîner une insuffisance respiratoire sévère nécessitant une transplantation³¹. L'association avec le tabac est établie³².

1.4.5. L'atteinte digestive

Plus rare, elle peut toucher le tube digestif ou l'appareil hépatobiliaire.

L'atteinte intestinale se voit essentiellement chez l'enfant jeune et se manifeste dans un contexte d'atteinte multiviscérale par des diarrhées parfois compliquées de malabsorption³³. On retrouve une alternance de zones sténotiques et de dilatations post-sténotiques le long du tube digestif avec une infiltration focale de la muqueuse digestive par des cellules de la LCH³⁴. Chez l'adulte, il s'agit surtout de lésion colique unique³⁵.

L'atteinte hépatique est variable, allant de l'atteinte aigüe possiblement réversible sous traitement à la cholangite sclérosante et à la cirrhose biliaire primitive³⁶. Elle est définie par une cytolyse hépatique supérieure ou égale à 5 fois la limite supérieure de la normale, une hépatomégalie et/ou des signes d'insuffisance hépatocellulaire²⁵.

1.4.6. L'atteinte hématologique

Parfois retrouvée dans les tableaux d'atteinte multiviscérale de l'enfant (10%)³⁷, elle reste exceptionnelle chez l'adulte mais, de même qu'une atteinte ganglionnaire, doit faire discuter une hémopathie myéloïde notamment car il existe des passages de l'histiocytose vers des leucémies³⁸.

Elle est définie par la présence de cellules de la LCH sur le myélogramme et sur des critères biologiques : anémie inférieure à 10g/l sans cause identifiée, leucopénie inférieure à $4 \times 10^9/L$, neutropénie inférieure à $1,5 \times 10^9/L$ et/ou thrombopénie inférieure à $100 \times 10^9/L$ ²⁵. Une splénomégalie survenue pendant la maladie définit l'atteinte de la rate.

1.4.7. L'atteinte neurologique de la maladie

L'atteinte neurologique de la maladie survient dans 5 à 10 % des cas³⁹. Elle rassemble l'ensemble des manifestations neurologiques en rapport avec une lésion intrinsèque du système nerveux au sens large, survenant dans le cadre d'une histiocytose⁴⁰.

On distingue trois principales formes d'atteintes neurologiques,^{25, 41}:

1/ La forme tumorale : Elle représente 45% des formes de neuro-histiocytose. Elle touche préférentiellement l'adulte jeune autour de 20 ans. Elle est caractérisée par la présence de lésions cérébrales, uniques ou multiples, pouvant siéger dans n'importe quelle région du cerveau, y compris méninges, ventricules et nerfs crâniens, et apparaissant généralement à l'IRM très fortement rehaussées par l'injection de produit de contraste et accompagnées d'un discret œdème péri-lésionnel. Elle peut être isolée ou associée à d'autres signes extra-neurologiques avec, parmi les plus fréquents, des lacunes osseuses, un diabète insipide ou des lésions cutanées. Le diagnostic de certitude nécessite une confirmation histologique. Le traitement repose principalement sur l'exérèse chirurgicale de la tumeur en cas de lésion unique ou sur la chimiothérapie en cas de lésions multiples. Le pronostic neurologique est favorable.

2/ La forme pseudo-dégénérative : Elle représente également environ 45% des cas de neuro-histiocytose. Le tableau neurologique s'installe progressivement et est dominé par une ataxie cérébelleuse associée ou non à un syndrome pyramidal, à un syndrome pseudo-bulbaire et à un syndrome dysexécutif⁴². L'IRM cérébrale retrouve une atrophie globale et/ou cérébelleuse, des lésions en hypersignal T2 du cervelet, du tronc cérébral, et parfois de manière aspécifique de la région périventriculaire et des hypersignaux T1 ou T2 des noyaux dentelés. Ces lésions ne prennent pas le produit de contraste. Les manifestations neurologiques sont presque toujours associées à une histiocytose langerhansienne systémique. L'analyse neuropathologique n'a jamais mis en évidence de prolifération histiocytaire, elle retrouve surtout une démyélinisation et une gliose⁴⁰. Les traitements ont une efficacité modeste. Les patients présentent une perte d'autonomie progressive et se retrouvent menacés par les complications de décubitus.

3/ La forme mixte combine les deux formes précédentes. Elle est plus rare (10%) avec un âge médian autour de 30 ans. Là encore, les patients présentent un syndrome cérébello-spasmodique mais l'IRM cérébrale retrouve à la fois

les anomalies de la forme pseudo-dégénérative et celles de la forme tumorale. Le pronostic à long terme rejoint celui de la forme pseudo-dégénérative.

1.5. Le diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'expression de l'anticorps CD1a et/ou langerine/CD207 lors de l'examen histologique et immunohistochimique. La recherche des granules de Birbeck en microscopie électronique est également possible, très spécifique, mais plus complexe en pratique et de moins en moins réalisée^{23,43}.

Les autres marqueurs ne sont pas spécifiques et ne permettent pas l'affirmation diagnostique⁴⁴ cependant la suspicion diagnostique est évoquée devant les caractéristiques morphologiques compatibles en microscopie optique et le diagnostic est dit « probable » si s'ajoute à ces caractéristiques morphologiques, un immunomarquage positif pour au moins 2 marqueurs parmi : adénosine triphosphate, protéine S100, α -D-mannosidase et/ou peanut agglutinine²⁵. La recherche d'une mutation des gènes de la voie des MAP kinases est également réalisée.

1.6. Le traitement

Les lésions osseuses ne nécessitent pas de traitement spécifique hormis un curetage ou une corticothérapie de courte durée en cas de douleurs ou d'atteintes multiples. La radiothérapie n'est plus indiquée.

Les atteintes cutanées, sous réserve d'un bilan d'extension négatif, sont traitées localement par chimiothérapie locale. Lorsqu'elles sont extensives ou résistantes, une association vinblastine et stéroïdes est possible.

Pour les atteintes multiviscérales, il est possible d'utiliser la vinblastine et les corticoïdes ou une association plus agressive comprenant (Stéroïdes, Vinblastine, VP16, 6 mercaptopurine).

Dans les formes résistantes après échec d'un traitement par vinblastine et corticoïdes, il n'y a pas de consensus. Il est possible d'utiliser des chimiothérapies anticancéreuses ou immunomodulatrices comme le méthotrexate, le Chloraminophène, le cyclophosphamide, la 6 mercaptopurine, l'interféron α , la ciclosporine A, les antiTNF α , la thalidomide, l'acide tout trans-rétinoïque, la 2-Chlorodeoxyadenosine et 2'-Deoxycoformycine. La greffe de moelle osseuse est discutable.

Depuis peu, les inhibiteurs de MEK comme le Trabetinib ou les médicaments dirigés contre la mutation Braf prennent une place grandissante dans la prise en charge des patients souffrant de LCH : (i) anti-MEK en l'absence de mutation BRAF et, (ii) anti-BRAF ou anti-BRAF + anti-MEK en cas de mutation BRAF^{10,23,38,44}.

2. Les mouvements oculaires

2.1. Rappels anatomiques

L'œil et les voies d'intégration cérébrale du signal lumineux sont le support de la vision.

Le globe oculaire mesure environ 2 à 3 cm de diamètre. Il est constitué d'une structure gélatineuse riche en eau, le corps vitré, entouré de trois tuniques⁴⁵.

- La tunique externe est constituée d'une membrane solide appelée sclérotique, recouverte dans sa partie antérieure par la conjonctive et percée en avant par la cornée.
- La tunique moyenne comporte une membrane pigmentée et vascularisée, la choroïde, qui forme en avant l'iris au sein duquel la pupille laisse passer la lumière. En arrière de la pupille, le cristallin, transparent et flexible, permet, grâce aux muscles du corps ciliaire qui adaptent sa courbure, de focaliser l'image sur la rétine.
- Enfin, la tunique interne concentre l'ensemble des cellules visuelles et leurs efférences. La rétine est le siège des photorécepteurs, sa partie centrale contient essentiellement des cônes qui assurent une vision fine en pleine lumière alors que sa partie périphérique contient plus de bâtonnets sensibles en basse luminosité. Au centre de la rétine, se trouve la zone où l'acuité visuelle est maximale : la fovéa.

Les photorécepteurs transforment l'information lumineuse en signal électrique qui pourra être transmis au cerveau. Ils sont connectés aux cellules ganglionnaires via les cellules bipolaires.

L'ensemble des axones des cellules ganglionnaires se retrouve au niveau de la tache aveugle pour donner naissance aux nerfs optiques qui vont véhiculer l'information visuelle jusqu'au cerveau.

Les nerfs optiques croisent au niveau du chiasma optique où les fibres visuelles décussent en partie. Les fibres issues des hémichamps nasaux projettent sur le cortex controlatéral alors que celles provenant des hémichamps visuels temporaux projettent sur les hémichamps ipsilatéraux⁴⁶.

L'ensemble de l'information visuomotrice est ensuite traité au niveau cérébral par différents réseaux d'analyse impliquant le cortex, le tronc cérébral et les noyaux gris centraux.

Enfin, l'information motrice est transmise par les nerfs III, IV et VI jusqu'aux quatre muscles oculomoteurs (droits et obliques) pour la réalisation du mouvement oculaire désiré. Cette voie est appelée voie finale commune car elle est mise en jeu quel que soit le mouvement oculaire réalisé.

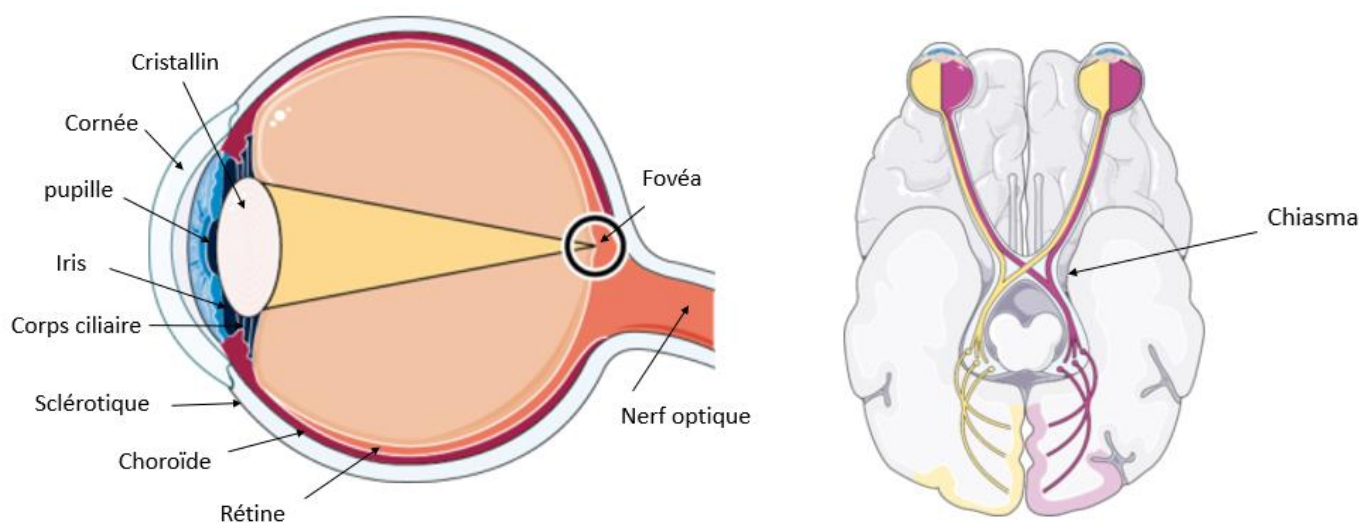


Schéma 1 : Représentation schématique du globe oculaire et du chiasma optique

2.2. Physiologie des mouvements oculaires

L'objectif du système visuel est de procurer une vision fine et détaillée de l'environnement. Pour cela, l'objet visualisé doit être placé sur la zone centrale de la rétine, la fovéa, où l'acuité visuelle est la meilleure.

On distingue différents types de mouvements oculaires : les mouvements rapides de capture de l'image appelés saccades et les mouvements de maintien de l'image qui regroupent le réflexe oculo-vestibulaire, la poursuite oculaire et la vergence⁴⁷.

Dans ce travail, nous aborderons essentiellement les mouvements de saccades et de poursuite oculaire.

2.2.1. Les saccades

Les saccades sont des mouvements précis et rapides.

On distingue les saccades à déclenchement exogène, dites réflexes ou réactives, et les saccades à déclenchement endogène, dites volontaires, réalisées lors de l'exploration libre de l'environnement. Ces dernières peuvent être mémorisées, retardées, prédictives ou même opposées au stimulus, on les appelle alors antisaccades⁴⁸.

Lors de l'apparition d'un stimulus visuel, les cellules sensorielles de la rétine perçoivent l'information qu'elles relaient via les nerfs optiques, selon une organisation rétinotopique, jusqu'au cortex visuel situé dans le lobe occipital.

En réaction, les structures corticales impliquées dans le contrôle des saccades vont s'activer. Il s'agit essentiellement du champ oculomoteur frontal, pour les saccades volontaires, et pariétal pour les saccades réflexes^{49,50,51}.

Ces structures projettent ensuite de manière directe et indirecte, via les ganglions de la base, sur le colliculus supérieur qui va stimuler le générateur de saccades situé dans le tronc cérébral⁵².

Les noyaux du générateur de saccades contrôlent la vitesse du mouvement oculaire. Il s'agit du noyau interstitiel du faisceau longitudinal médian pour les saccades verticales et de la formation réticulée pontique paramédiane pour les saccades horizontales.

Le cervelet, et particulièrement les noyaux dentelés et fastigiaux, interviennent pour moduler les saccades et contrôler leur trajectoire^{53,54}.

Le cortex préfrontal dorsolatéral inhibe les saccades réflexes et joue un rôle prépondérant dans la réalisation correcte des antisaccades⁵⁵.

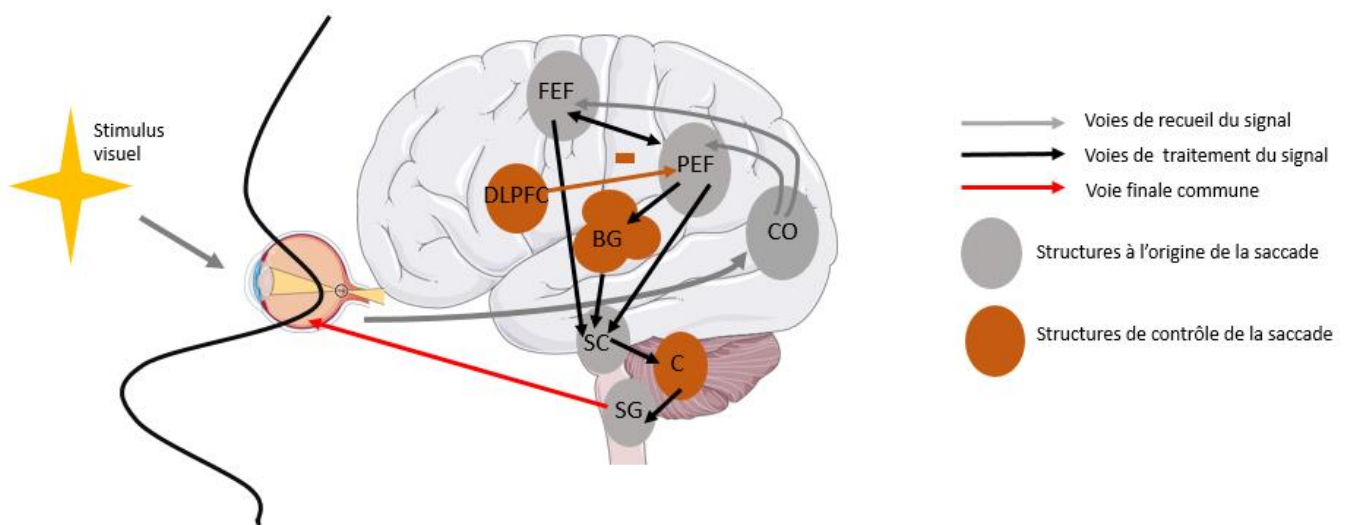


Schéma 2 : Représentation très simplifiée des structures impliquées dans les saccades. CO (Cortex occipital), FEF (Frontal Eye Field), PEF (Parietal Eye Field), DLPFC (DorsoLateral Prefrontal Cortex), BG (Basal Ganglia), SC (Superior Colliculus), C (Cerebellum), SG (Saccadic Generator).

2.2.2. La poursuite oculaire

C'est l'aire MT V5 située au niveau de la jonction pariéto-temporale qui détecte la cible en mouvement et stimule les aires corticales frontales et pariétales pour déclencher le mouvement de poursuite oculaire. Les noyaux du pont et du cervelet influent sur le gain et la vitesse de la poursuite. Lorsque la vitesse de la cible est trop rapide pour le système oculomoteur des mouvements saccadiques de rattrapage apparaissent⁵⁶.

2.2.3. La fixation du regard

Le mouvement oculaire s'oppose à deux types de force : les forces visqueuses qui freinent le mouvement rapide et les forces élastiques qui ramènent l'œil en position centrale et limitent la fixation excentrée.

Pour contrer ces forces, les motoneurones déchargent de façon « pulse-step ». Le « pulse » permet aux yeux de se déplacer et le « step » permet le maintien des yeux dans leur position finale. Ce sont les neurones du noyau prepositus hypoglossi (NPH) et du noyau vestibulaire médian (NVM), dits toniques qui sont responsables du maintien de la position. La décharge est d'autant plus intense que l'œil est en position excentrée^{47,56}.

Ces noyaux envoient des projections sur le flocculus cérébelleux qui compense le rappel central. En cas de lésion, l'impossibilité de maintien de cette position fait apparaître un nystagmus du regard excentré (gaze-evoked nystagmus)⁵¹.

2.3. L'analyse des mouvements oculaires

L'examen consiste initialement par une analyse clinique précise. Le sujet est assis face à l'examineur et réalise différents tests.

L'examineur observe les yeux en position primaire puis lors de la réalisation de saccades ou de poursuite oculaire. Cela permet notamment d'évaluer en premier lieu la présence de mouvement anormal (nystagmus), la vitesse des saccades et leur précision, la conjugaison des yeux, le maintien de la fixation et la convergence.

Ensuite, les mouvements sont enregistrés par caméra haute fréquence (eye tracker). Le sujet est assis tête fixée face à un écran sur lequel apparaissent des stimuli visuels auxquels il doit réagir selon une consigne donnée⁵⁶.

2.3.1. Les tests

a) Analyse des saccades visuellement guidées (VGST)

On demande au sujet de fixer un point de central puis de réaliser le plus vite possible une saccade oculaire vers une cible qui apparaît en position excentrée.

Les mouvements sont répétés à plusieurs reprises afin de limiter la variabilité. Les saccades sont évaluées pour des cibles périphériques horizontales et verticales.

Les principaux paramètres analysés lors de l'étude des saccades visuellement guidées sont :

- La latence qui correspond au temps entre l'instant où le stimulus apparaît et celui où le mouvement est déclenché.
- Le gain qui donne une information sur la précision de la saccade et correspond au rapport entre l'amplitude réelle du mouvement (différence entre la position finale et la position initiale des yeux) et la distance théorique à parcourir appelée erreur rétinienne. Lorsque les yeux atteignent directement leur cible, la saccade est normométrique, le gain est de 1. Les saccades sont en général hypométriques avec un gain autour de 0,95⁵⁷.
- La vitesse, constituée d'une rapide accélération puis d'une décélération. Elle est fonction de l'amplitude⁵⁸.

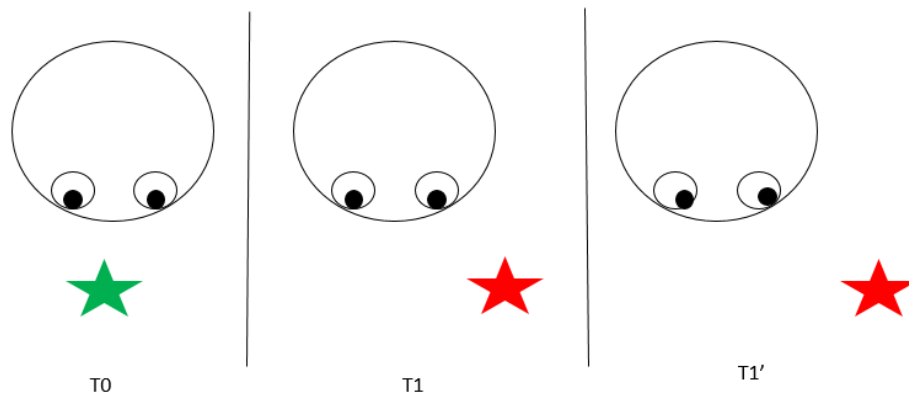


Schéma 3 : Représentation schématique de la tâche des saccades visuellement guidées

b) Tâche de fixation centrale et périphérique (FT)

Les sujets regardent une cible présentée initialement dans une position centrale puis dans des positions excentriques maintenues quelques secondes. L'analyse recherche l'apparition d'ondes carrées et / ou de nystagmus.

c) Tâche des antisaccades (AST)

Il s'agit du même principe que pour les saccades visuellement guidées mais la consigne donnée est de regarder le plus rapidement possible, dans la direction opposée à la cible latérale. On analyse le pourcentage d'erreur commis.

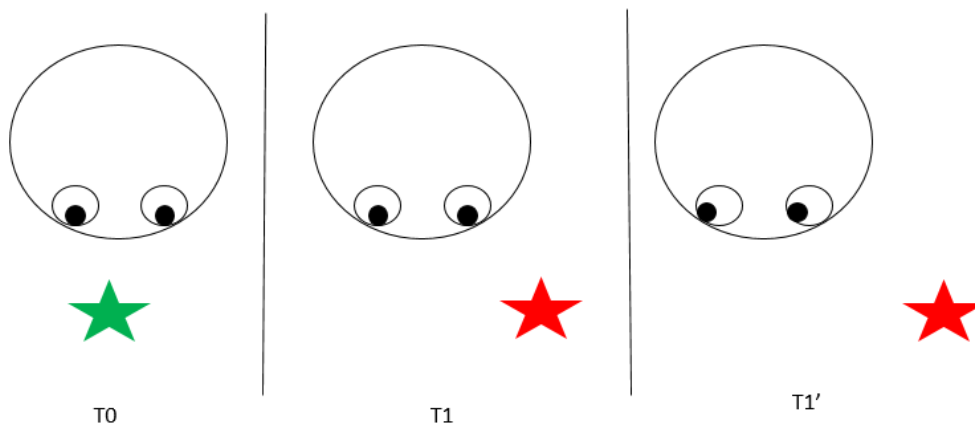


Schéma 4 : Représentation schématique de la tâche des antisaccades

d) Tâche de poursuite (SP)

Les patients ont pour consigne de suivre une cible en mouvement.

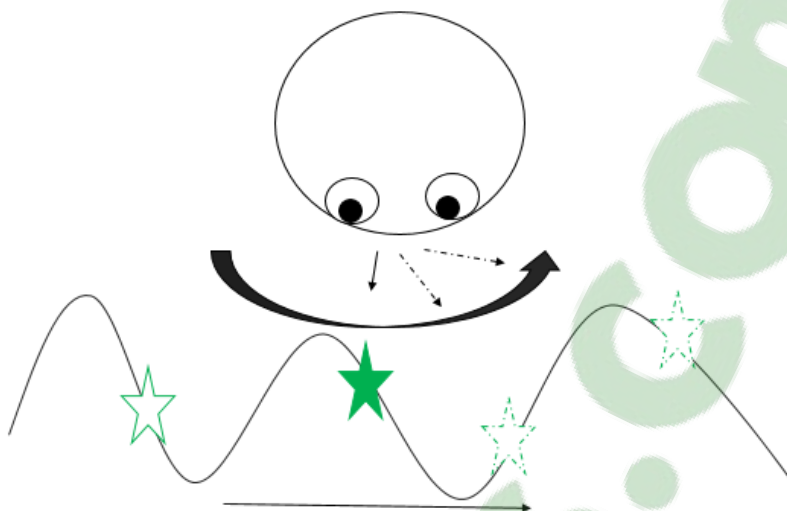


Schéma 5 : Représentation schématique de la tâche de poursuite oculaire

L'ensemble des données recueillies lors de l'enregistrement est ensuite analysé grâce à des logiciels d'analyse spécifiques à la technique d'enregistrement.

ARTICLE

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare inflammatory myeloid neoplasm characterized by proliferation of tumor histiocytes⁵⁹. Its clinical presentation is heterogeneous, from single to multiple organs localization, particularly skull bones, skin, hypothalamo-pituitary axis, lung, liver and central nervous system (CNS)^{6,60}. CNS impairment, termed neuro-LCH, is rare and occurs in 5 to 10% of cases²¹. Two main forms of neuro-LCH are described: (i) the tumor form and, (ii) the pseudodegenerative form⁴¹.

The tumor form is characterized by proliferation of LCH cells within the CNS. In contrast, pseudodegenerative neuro-LCH (PDN-LCH) is less well understood.⁴¹ Patients suffering from PDN-LCH present progressive cerebellar ataxia with or without tetrapyramidal syndrome, cognitive impairments, psychologic disorders and/or pseudobulbar palsy⁴². Mostly, brain MRI can reveal : (i) brain hemispheres, brainstem and/or cerebellar atrophy, (ii) brain hemispheres, brainstem and/or cerebellar high T2 signal abnormalities located in the white matter and finally, (iii) basal ganglia, cranial nerves nuclei and/or dentate nuclei spontaneous high T1 signal⁶¹.

Multiple previous studies have shown that eye movement analysis might be useful for investigations of CNS diseases⁵¹, especially neurodegenerative disorders with posterior fossa and cortical oculomotor area lesions^{62,63,64}. Indeed, control of eye movements involves multiple neuronal networks including cerebral cortical areas, cerebellar and brainstem structures⁴⁹. Its investigation may provide useful information for both location and physiopathology of CNS diseases^{65,66}.

Saccades are very fast eye movements that redirect the eyes from one fixation point to another. Cortical structures are responsible for planning ,triggering or inhibiting saccades^{67,52,55}. These cortical areas are connected with the brainstem “saccade generator” encoding saccade velocities and with the cerebellum controlling saccades trajectory and accuracy⁵³.

Schematically, a lesion affecting one of these structures may result in increased saccade reaction times (cortical areas), impaired saccade accuracy (cerebellum) or decreased saccade velocities (brainstem saccade generator).

In this line, video-oculography, a non-invasive recording method for eye movement analysis, has emerged as a useful diagnostic tool for the evaluation of neurodegenerative diseases^{68, 69}.

The physiopathologic process underlying PDN-LCH remains imperfectly settled but since cerebellum and brainstem are frequently affected, we hypothesized that eye movement could be disrupted.

The aim of our study was to search for a particular pattern of eye movement impairments in PDN-LCH and determine its potential clinical value.

METHODS

1. Material

We retrospectively analyzed the medical records of all PDN-LCH patients investigated with eye movement recording at the AP-HP-La Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université hospital, Paris, France, between 2015 and 2018.

Clinical, radiological, histological and molecular features were collected in parallel from their medical record.

2. Eye Movement Recording

Eye movements were first inspected clinically. Analysis of abnormal eye movements (e.g. square wave jerks, nystagmus) were performed asking patients to focus on central and peripheral targets. Then, in head fixed conditions, horizontal saccades, vertical saccades, horizontal smooth pursuit and vergence were examined.

Eye movements were then recorded in a dark and quiet room. Subjects were seated in an armchair with the head immobilized by a chinrest and a forehead contact. Visual stimulations were displayed on an Iiyama monitor located 57 cm in front of them (visual angle $56^{\circ} \times 35^{\circ}$).

Horizontal and vertical eye movements were recorded with a video-based Eye tracker (Mobile EBT©, eye BRAIN, www.eye-brain.com France), with a data sampling rate of 300 Hz.

Each session started with a calibration procedure. Patients were asked to focus on a target presented at 13 successive sites. The oculomotor tasks were controlled by the MeyeParadigm software. Data were stored and analyzed subsequently using the MeyeAnalysis software (both softwares: www.eye-brain.com, France). Saccade onset and offset were automatically detected by a velocity threshold criterion and they were systematically controlled by the observer. Saccades below 90 ms-latency or altered by blinks were discarded.

A recording session included multiple saccade paradigms always presented in the same sequence from the easiest to the most demanding tasks. Short breaks after each pair of paradigms allowed instructions for the following paradigm. A calibration procedure was systematically performed before starting each new pair of paradigms. The recording session did not exceed 20 min.

2.1. Visually guided saccade task (VGST)

A green central fixation point (FP) was initially presented at the center of the screen for 1500–2800 ms. A red target appeared 200 ms after FP offset, at a 13° eccentric position for 1000 ms. The central FP was then turned on again, and a new trial began. Patients were instructed to trigger saccades as accurately and as fast as possible from the central FP to the eccentric target, then back to the central FP. This paradigm allowed triggering of reflexive visually guided

saccades. Each block of trials included 16 saccades presented in a semi-random sequence. Two blocks of trials were performed in the horizontal direction and one block of trials in the vertical direction. We collected and analyzed saccade latencies (time between target onset and saccade onset in ms), and saccade gain (ratio of initial saccade amplitude on final eye position and maximum saccade velocities in °/s).

2.2. Central and peripheral fixation task (FT)

Subjects were required to focus on a white target that was presented initially at a central position for 4s, then at eccentric (30° rightward and leftward, 20° upward and downward) positions for 8s each. The analysis was performed by the observer searching for square wave jerks (SWJ) and/or nystagmus. Number of SWJ was quantified by the following index: 0 = no SWJ, 1= between 1 and 10 SWJ/min, 2 = between 11 and 20 SWJ/min and, 3 = more than 20 SWJ/min.

2.3. Antisaccade task (AST)

Similar conditions as in the horizontal VGST were used, but with a red FP, and with instructions to triggers, as fast as possible, a saccade in the opposite direction to the lateral target. This task evaluates ability: (i) to inhibit reflexive saccades and (ii) to trigger volitional non-visually guided saccades. We analyzed the percentage of errors, defined as the percentage of initially misdirected saccades, i.e. saccades triggered towards the peripheral target.

2.4. Smooth pursuit task (SP)

Subjects were asked to follow a white target moving horizontally with a sine wave motion at 0.32 Hz. The analysis was semi-quantitative using the following index: 0 = normal pursuit, 1 = moderately saccadic pursuit, 2 = mainly saccadic pursuit and, 3 = no pursuit.

EMR values were compared to clinical normal values used in the laboratory.

3. Statistics

Results are expressed as percentages. Comparisons were performed using the student t-test or the one sample t-test for variables with normal distribution otherwise the Mann-Whitney test, the Kruskal-Wallis test or the one-sample Wilcoxon signed rank test were used. For matched samples, the two-sample Wilcoxon signed rank test and the Friedman

test were used. For multiples samples comparison, tests were adjusted with Bonferroni correction. Differences were considered statistically significant if the P-value was < 0.05.

RESULTS

1. Population

Twenty patients, including 10 males and 10 females, were enrolled in the present study. The median ages at the onset of LCH and PDN-LCH were 4 years (range: 0-27) and 9 years (range: 0.33-40) respectively. The median duration of the neurological disease at the time of the EMR was 12.5 years (range: 0-31). At time of the EMR, seven patients regularly used cannabis and/or alcohol and seven patients were treated with psychotropic medications for psychological disorders. Eighteen patients received chemotherapy for LCH (vinblastine, cyclophosphamide or vesanoid).

There was no significant difference between men and women, (Figure 1).

The pathological diagnosis of LCH was obtained on bone biopsy (8 cases), skin biopsy (11 cases) and, lung biopsy (1 case).

Neurological symptoms at EMR were cerebellar syndrome (80%), pyramidal tract signs (55%), pseudobulbar palsy (25 %) and cognitive impairments (95%).

Brain MRI analysis mostly showed cerebellar atrophy (40%), brainstem atrophy (30 %), cerebellar, brainstem T2 hypersignal (20%) and, hemispheric T2 hypersignal (20%). Dentate nuclei abnormalities were present in 40 % of cases with T2 hypersignal (62.5 %) or T1 hypersignal (37.5 %).

	Male	Female	Total	P
Number	10	10	20	
Median age at neurological symptoms (Range) in years	8 (0.33- 40)	14.5 (5- 29)	9 (0.33-40)	0.24
Median age at histiocytosis diagnosis (Range)in years	4(0.25 - 25)	4(0 - 27)	4 (0-27)	0.54
Median age at EMR (Range)in years	21.5 (14 - 32)	26 (16 - 43)	23.5 (14-43)	0.40
Median duration of neurological illness at EMR time in years	15,5 (3-31)	6 (0 -18)	12.5 (0-31)	0.09
mean KPS at EMR evaluation	74.4	78	76.2	0.32
Mean number of other localisation in : bones, lung, liver , hypophyse, skin, ORL, Thyroïde	3.5	2.8	3.15	0.16
Presence of toxic : alcool, cannabis (nb of patients)	5	2	7	
Presence of psychotropic treatment (nb of patients)	4	3	7	
History of histiocytosis chemotherapy (nb of patients)	9	8	17	

Figure 1 : Main characteristics of the patients

2. Eye Movement Recording

Our patients presented a large range of abnormalities in all eye movement tasks, (Figure 2).

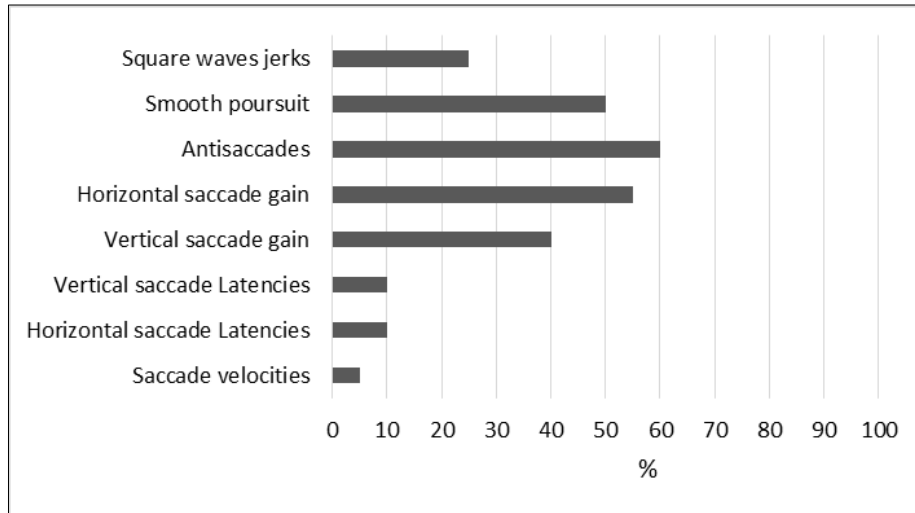


Figure 2 : EMR abnormalities observed in patients with PDN-LCH

2.1. Visually guided saccade task (VGST)

The latencies were not significantly different from those usually observed in healthy individuals ($p = 0.401$)

Maximum saccade velocity was normal in all patients but two. Indeed, one patient had slowed leftward saccades and one had slowed adducting saccades of the left eye.

Abnormal saccade gain was observed in 11/20 patients, mainly consisting in saccade hypermetria (7/10 patients for horizontal saccades and 7/8 for vertical saccades), (Figure 3).

There was a significant difference in hypermetria depending on saccade direction $p < 0.00002$.

Saccade hypermetria was more frequently observed when saccades were directed downwards compared to other direction, (Figure 4).

Excessive gain variability was observed in 45% of our patients.

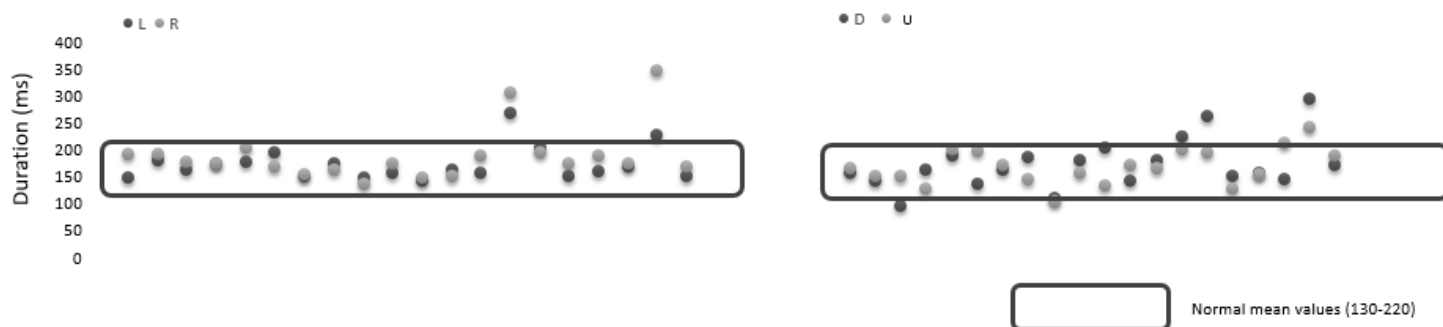


Figure 3: Saccade latencies

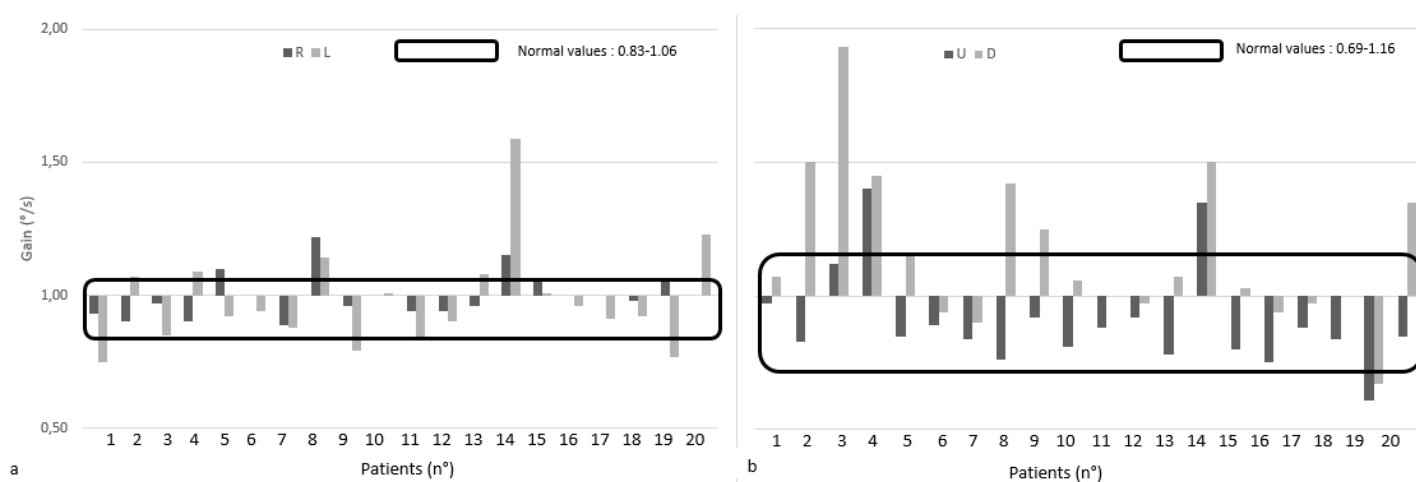


Figure 4 : Saccade gain. Downward bars represent hypometria and upward bars represent hypermetria.

(a): horizontal saccades. (b): vertical saccades.

2.2. Antisaccade task (AST)

This task was not performed in two patients for technical reasons. A statistically significant difference was observed in the mean antisaccade error rate (ER) compared to standard population ($p=0.016$) regardless antisaccades direction. Increased ER was observed in 12/20 patients (66.67%), (Figure 5).

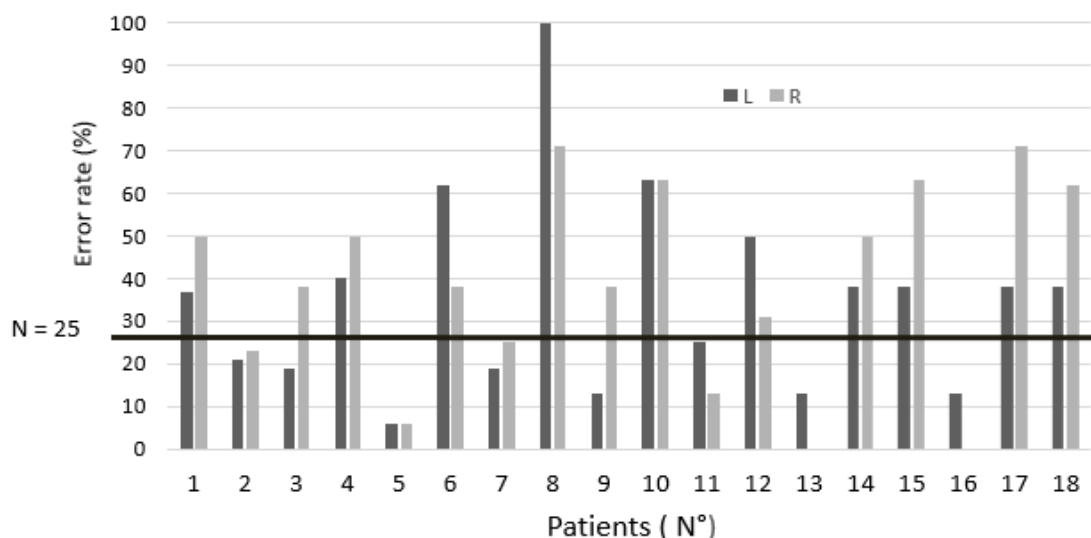


Figure 5: Antisaccade error rates. 25% is the error rate usually observed in healthy population.

2.3. Central and peripheral fixation task (FT)

More than ten SWJ /minute were observed in five patients, with more than twenty SWJ in two of them and macroSWJ (amplitude above 5°) in one patient.

A gaze evoked nystagmus (centrifugal fast phases observed on sustained eccentric gaze) was initially present in three patients and appeared at the second examination in two other patients.

2.4. Smooth pursuit task (SP)

Smooth pursuit was often altered (50%), from slightly saccadic (10%) to absent (40%).

2.5. Evolution over time

A second EMR was performed one year after the initial EMR in four patients, two years after in three patients and three years after in one patient. One patient had three EMR (Y0, Y1 and, Y2).

Our results did not reveal any statistically significant change. The limited number of observations does not allow drawing robust conclusions but support slow progression of the disease.

2.6. Correlation between MRI features and EMR

As expected, all patients with MRI abnormalities had EMR alterations. Saccades hypermetria were in line with MRI cerebellar atrophy and/or hypersignal and abnormal antisaccades with MRI cortical/subcortical abnormalities and/or dentate nuclei involvement.

Interestingly five patients with abnormal EMR had normal MRI, suggesting that EMR might be a sensitive tool for PDN-LCH diagnosis in challenging cases. Among these patients, EMR revealed cortical dysfunctions without cerebellar pattern (antisaccades high error rate in three patients and increased latency in two patients).

Patients without EMR alteration did not present any MRI abnormalities.

DISCUSSION

To our knowledge, our study is the first investigating eye movements in PDN-LCH patients.

Our results reveal a peculiar pattern of oculomotor abnormalities in PDN-LCH including mainly: (i) hypermetric saccades with increased variability of saccade accuracy, (ii) saccadic smooth pursuit, (iii) increased error rate in the antisaccade tasks, (iv) increased number of SWJ and, (v) a gaze-evoked nystagmus. This oculomotor pattern is in agreement with neurological examination findings (i.e. dysexecutive and cerebellar syndromes).

Saccades involve cortical structures: (i) the frontal eye field -FEF-, for planning and triggering voluntary saccades, (ii) the parietal eye field -PEF-, for programing reflexive saccades^{67,52} and, (iii) the dorsolateral prefrontal cortex -DLPFC-, for inhibiting reflexive saccades when necessary⁵⁵.

These cortical areas are connected with the superior colliculus⁷⁰ that projects on the brainstem “saccade generator”, located in the rostral midbrain (rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus) and in the pontine tegmentum (paramedian pontine reticular formation PPRF) that encodes vertical and horizontal saccade velocities, respectively.

The cerebellum, especially the dentate nuclei and the fastigial nucleus, interconnected between the superior colliculus and the brainstem saccade generator, mainly controls saccades trajectory and accuracy⁵³.

With regards to saccade analysis, three parameters are worthy of interest: latency, velocity and gain. Latency mostly reflects functioning of cortical oculomotor areas, namely the PEF and the FEF⁷¹. Saccade velocity is regulated by the saccades generator located in the paramedian pontine reticular formation for horizontal saccades and in the rostral mesencephalon for vertical saccades. Abnormal saccade gain may consist in: (i) hypometria, that may result from either a cortical or a cerebellar dysfunction- and, (ii) hypermetria, known to be specifically correlated with a cerebellar dysfunction. Presence of horizontal hypermetria is strongly linked to the fastigial nuclei involvement. Vertical hypermetria is an unusual observation. It assumes a cerebellar injury but exact localization of involved structures remains unknown⁷².

Although troubles to perform the antisaccades task points are mainly due to of the DLPFC dysfunction, it may also be due to dysfunction of dentate nuclei and/or its efferent pathways towards the DLPFC⁵⁵.

Smooth pursuit enables the eyes to follow a moving target. The motion signal, initially perceived by the primary visual cortex, is analyzed by cortical areas in the parieto-temporal cortex and then transmitted to a parieto-frontal network (including the FEF). It is further processed in brainstem before reaching the cerebellum, and is sent back to premotor brainstem structures, mainly the vestibular nuclei^{73,74,75}. Alteration of this pathway may result in a "saccadic" smooth pursuit.

Saccadic smooth pursuit task is not specific, since it may result either from a cortical and/or a cerebellar impairment⁷⁶.

Gaze-evoked nystagmus reveals dysfunction of the neural integrator, a distributed network that enables to maintain sustained eccentric gaze despite orbital elastic centripetal forces⁷⁷. This network includes specific brainstem (NPH and MVN) and cerebellar (mainly flocculus) structures. In clinical neurology, it most often reveals cerebellar dysfunction.

Pathological SWJ, defined here as a frequency above 10/min, is usually seen in basal ganglia or cerebellar diseases. Macro SWJ, defined as SWJ above 5°, are specifically related to cerebellar dysfunction.

Taken together, our data lead us to conclude that PDN-LCH patients present:

- Dysfunction of the prefrontal cortex (high error rates in the antisaccade task) supporting the dysexecutive syndrome seen in our patients⁷⁸
- Dysfunction of the cerebellum (hypermetric saccades, saccadic smooth pursuit, presence of numerous square wave and gaze evoked nystagmus)
- A slowly progressing disease (no evolution over a short observation time).
- No evidence for dysfunction of the FEF and PEF (normal latencies)
- No evidence for any dysfunction of brainstem oculomotor structures, especially the reticular formation (normal velocities)

All these observations are part of the first described^{79,80} in this pathology but remains consistent with those of other CNS degenerative diseases reported in the literature.

This EMR pattern is different from those of other neurodegenerative disease as basal ganglia disorders^{64,81,82} but seems more similar to what has already been described for neurodegenerative cerebellar disorder as MSA-C or SCA^{62,68}.

Our results highlight the role of structures such as the fastigial nucleus or the prefrontal cortex, which appear to be clearly altered, which is consistent with the clinical presentation of the patients but has not been described morphologically.

Major limits for EMR interpretation are consumption of toxic or psychotropic substances that can artificially alter the attentional capacities of the patients and may interfere with the eye movement tasks. Furthermore, the age at EMR differs between patients that may induce difference even if the studied parameters are not known to be age-dependent. Further studies are needed to confirm our results.

CONCLUSION

PDN-LCH is intriguing complication of LCH. Diagnosis and monitoring of this slow progressing disease remain challenging. Its diagnosis is based on a panel of clinical, psychological and imaging criteria. Our study shows that video-oculography reveals a special pattern including hypermetric saccades, alteration of smooth pursuit, high error rate in the antisaccade task, numerous square wave jerks and a gaze evoked nystagmus that may help diagnosis. This pattern seems well explained by the physiopathology of the disease. As a non-invasive recording device it could be a useful tool to help for PDN-LCH diagnosis or monitoring.

Further studies are needed to confirm this analysis.

COMMENTAIRE

A notre connaissance notre étude est la première série à explorer le profil des mouvements oculaires dans une cohorte de patients souffrant de PDN-LCH.

Les anomalies des mouvements oculaires enregistrées chez les patients souffrant de PDN-LCH confortent leurs principales manifestations cliniques neurologiques (i.e. syndrome cérébelleux et syndrome dysexécutif).

Cependant, bien que ces anomalies se rapprochent de celles observées dans certaines maladies neurodégénératives comme les atrophies multi-systématisées et les ataxies spino-cérébelleuses, elles présentent une caractéristique originale plus spécifique de la PDN-LCH. En effet, la présence d'une hypermétrie prédominante lors de la réalisation de saccades vers le bas est rarement détectée dans l'étude des mouvements oculaires. Ce mouvement oculaire anormal, d'origine cérébelleuse, est mal connu. Il laisse supposer que l'atteinte cérébelleuse de la PDN-LCH implique, certes les noyaux dentelés, mais également les autres noyaux gris profonds du cervelet comme le noyau fastigial. Compte tenu de la petite taille des noyaux gris du cervelet et de leur proximité les uns avec les autres, leur atteinte sur l'IRM cérébrale est difficilement détectable. Des études plus précises pourraient développer cette hypothèse.

L'étude des mouvements oculaires chez les patients souffrant de PDN-LCH s'est avérée être un examen paraclinique plus sensible que l'IRM pour la détection d'anomalies. En effet chez certains patients cliniquement symptomatique l'IRM était normale or l'étude des mouvements oculaires montrait des erreurs lors de la réalisation de la tâche d'antisaccades sans anomalies de gain, en faveur d'une atteinte corticale encore isolée. Il est donc possible que l'atteinte corticale préfrontale soit particulièrement précoce dans l'évolution de la maladie. Il pourrait être intéressant de réaliser rapidement un dépistage de cette atteinte chez les enfants présentant une LCH pour mettre en place une rééducation cognitive limitant leurs difficultés d'intégration sociale et leurs difficultés scolaires.

Notre étude a cependant plusieurs limites appelant des études complémentaires idéalement prospectives. En effet, notre analyse est rétrospective avec les biais inhérents à ce type d'études (i.e. biais de sélection, données manquantes). Bien qu'il s'agisse de la plus grande cohorte de patients souffrant de PDN-LCH, le nombre limité de patients inclus constitue également une limite de notre travail. De plus, la réalisation de l'enregistrement oculaire pourrait être impactée par l'état de concentration des patients qui, pour beaucoup, étaient sous traitement psychotrope même si, afin de minimiser cet impact, les examens ont été réalisés uniquement chez les patients en mesure de réaliser la tâche.

Enfin, nos analyses comparent les résultats chez nos patients souffrant de PDN-LCH à une norme théorique retrouvée en population standard. Nous n'avons pas de groupe contrôle sain propre à l'étude.

Cette première étude souligne l'intérêt de l'étude des mouvements oculaires chez les patients souffrant le PDN-LCH pour : (i) le diagnostic de l'atteinte neurologique, (ii) la surveillance évolutive et, (iii) la compréhension de la physiopathologie de la PDN-LCH. Des études prospectives à plus long terme et avec un groupe témoin pourront compléter nos résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans'-Cell Histiocytosis (Histiocytosis X) -- A Clonal Proliferative Disease. *N Engl J Med*. 1994;331(3):154-160.
2. Lichtenstein I. Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol*. 1953;56(1):84-102.
3. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine*. 1973;18(5):365-371.
4. Society H. Histiocytosis syndromes in children. Writing Group of the Histiocyte Society. *Lancet (London, England)*. 1987;1(8526):208-209.
5. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):71-75.
6. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*. 1999;85(10):2278-2290.
7. de Menthon M, Meignin V, Mahr A, Tazi A. Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte. *Press Medicale*. 2017;46(1):55-69.
8. Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood*. 1994;84(9):2840-2853.
9. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, et al. GM-CSF and TNF- α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature*. 1992;360(6401):258-261.
10. Bineau D. Histiocytose langerhansienne de l'adulte discussion a propos d'une forme cutaneo-musculaire exceptionnelle.
11. Emile J-F, Abela O, Frairot S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
12. Emile J-F, Charlotte F, Chassagne-Clement C, et al. Classification histologique et altérations moléculaires des histiocytoses. *Presse Med*. 2017;46(1):46-54.
13. Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Arch für Pathol Anat und Physiol und für Klin Med*.

1868;44(2-3):325-337.

14. McDermott R, Bausinger H, Fricker D, et al. Reproduction of Langerin/CD207 Traffic and Birbeck Granule Formation in a Human Cell Line Model. *J Invest Dermatol*. 2004;123(1):72-77.
15. Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):935-947.
16. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. *Br J Cancer Suppl*. 1994;23:S4-10.
17. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical Expression of Langerin in Langerhans Cell Histiocytosis and Non-Langerhans Cell Histiocytic Disorders. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(4):615-619.
18. Allen CE, Li L, Peters TL, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol*. 2010;184(8):4557-4567.
19. Fartasch M, Vigneswaran N, Diepgen TL, Hornstein OP. Immunohistochemical and ultrastructural study of histiocytosis X and non-X histiocytoses. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(5 Pt 1):885-892.
20. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-1923.
21. Héritier S, Barkaoui M-A, Miron J, et al. Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. *Br J Haematol*. 2018;183(4):608-617.
22. Oehler E, Léogite J, Hellal K, Feuillet B, Evenat F, Ghawche F. Des lésions osseuses. *Rev Med Interne*. 2014;35(8):554-555.
23. Néel A, Artifoni M, Donadieu J, et al. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. *Rev Med Interne*. 2015;36(10):658-667.
24. Poompuen S, Chaiyarit J, Techasatian L. Diverse cutaneous manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a 10-year retrospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2019;178(5):771-776.
25. Idbaih A, Hoang-Xuan K. Neurohistiocytose langerhansienne ; étude de 119 observations.
26. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1370-1376.

27. Sagna Y, Courtillot C, Drabo JY, et al. Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):275-285.
28. Redhu R, Nadkarni T, Mahesh R. Diabetes insipidus associated with a thickened pituitary stalk in a case of Langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr Neurosci*. 2011;6(1):62-64.
29. Vergez S, Rouquette I, Ancy M, et al. Langerhans Cell Histiocytosis of the Thyroid is a Rare Entity, but an Association with a Papillary Thyroid Carcinoma is Often Described. *Endocr Pathol*. 2010;21(4):274-276.
30. Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv Respir Med*. 2017;85(5):277-289.
31. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2017;72(10):937-945.
32. Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):30.
33. Geissmann F, Thomas C, Emile JF, et al. Digestive tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. The French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. *J Pediatr*. 1996;129(6):836-845.
34. Sutphen JL, Fechner RE. Chronic gastroenteritis in a patient with histiocytosis-X. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 5(2):324-328.
35. Shankar U, Prasad M, Chaurasia OP. A rare case of langerhans cell histiocytosis of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2012;18(12):1410-1413.
36. Abdallah M, Généreau T, Donadieu J, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(6-7):475-481.
37. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175-184.
38. Nguyen AK, Tazi A. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. 2006:1-13.
39. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al. Central Nervous System Disease in Langerhans Cell Histiocytosis. *J Pediatr*. 2010;156(6):873-881.e1.
40. Grois N, Prayer D, Prosch H, et al. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain*. 2005;128(4):829-838.

41. Le Guennec L, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, et al. Neurohistiocytose langerhansienne. *Presse Med.* 2017;46(1):79-84.
42. Le Guennec L, Decaix C, Donadieu J, et al. The cognitive spectrum in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *J Neurol.* 2014;261(8):1537-1543.
43. Recommendations, Centre H. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique, le suivi des patients porteurs d'une histiocytose langerhansienne. 2010:1-82.
44. Donadieu J. Histiocytose langerhansienne. *Encycl Orphanet.* 2003.
45. Kels BD, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol.* 2015;33(2):140-146.
46. Anatomique AR. Sémiologie oculaire.
47. Panouill M, Contrôle du regard : mécanismes et substrats neuronaux de l'adaptation des mouvements oculaires saccadiques chez l'homme : 2013.
48. Gaymard B. Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168(10):734-740.
49. McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, et al. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn.* 2008;68(3):255-270.
50. Lackmy a. Caractérisation de l'oculomotricité des syndromes parkinsoniens aux antilles françaises. 2018:1-154.
51. Kennard C. *Disorders of Higher Gaze Control.* Vol 102. 1st ed. Elsevier B.V.; 2011.
52. Gaymard B, Lynch J, Ploner CJ, et al. The parieto-collicular pathway: anatomical location and contribution to saccade generation. *Eur J Neurosci.* 2003;17(7):1518-1526.
53. Kheradmand A, Zee DS. Cerebellum and ocular motor control. *Front Neurol.* 2011;SEP(September):1-15.
54. Kunimatsu J, Suzuki TW, Tanaka M. Implications of lateral cerebellum in proactive control of saccades. *J Neurosci.* 2016;36(26):7066-7074.
55. Pierrot-deseilligny c, müri rm, nyffeler t et al. The role of the human dorsolateral Prefrontal Cortex in Ocular Motor Behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1039(1):239-251.
56. Gaymard B. Les mouvements oculaires : intérêt de l'enregistrement des mouvements oculaires en clinique

neurologique. 2013;(2):18-23.

57. Becker W, Fuchs AF. Further properties of the human saccadic system: Eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Res.* 1969;9(10):1247-1258.
58. Habchi O. HAL Id : tel-01289967 Saccades oculaires , adaptation sensori-motrice et attention visuo-spatiale. 2016.
59. Yu RC, Chu C, Buluwela L et al. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet (London, England).* 1994;343(8900):767-768.
60. Néel A, Artifoni M, Donadieu J, et al. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. *La Rev Médecine Interne.* 2015;36(10):658-667.
61. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol.* 2006;16(9):2074-2082.
62. Moscovich M, Okun MS, Favilla C, et al. Clinical Evaluation of Eye Movements in Spinocerebellar Ataxias. *J Neuro-Ophthalmology.* 2015;35(1):16-21
63. Attoni T, Beato R, Pinto S, et al. Abnormal eye movements in three types of chorea. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(9):761-766. d
64. Jung I, Kim J-S. Abnormal Eye Movements in Parkinsonism and Movement Disorders. *J Mov Disord.* 2019;12(1):1-13.
65. Baird-Gunning JJD, Lueck CJ. Central control of eye movements. *Curr Opin Neurol.* 2017;31(1):1.
66. Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O. What do eye movements tell us about patients with neurological disorders? - An introduction to saccade recording in the clinical setting. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(10):772-801.
67. Ptak R, Müri RM. The parietal cortex and saccade planning: lessons from human lesion studies. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:254.
68. Vintonyak O, Gorges M, Müller H-P, et al. Patterns of Eye Movement Impairment Correlate with Regional Brain Atrophy in Neurodegenerative Parkinsonism. *Neurodegener Dis.* 2017;17(4-5):117-126.
69. Daye PM, Optican LM, Roze E, et al. Neuromimetic model of saccades for localizing deficits in an atypical

eye-movement pathology. *J Transl Med.* 2013;11(1):125.

70. van Opstal AJ, Kasap B. Maps and sensorimotor transformations for eye-head gaze shifts: Role of the midbrain superior colliculus. In: *Progress in Brain Research.* Vol 249. ; 2019:19-33.
71. Gaymard B. Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168(10):734-740.
72. Robinson FR, Fuchs AF. The Role of the Cerebellum in Voluntary Eye Movements. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24(1):981-1004.
73. Komatsu H, Wurtz RH. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. I. Localization and visual properties of neurons. *J Neurophysiol.* 1988;60(2):580-603.
74. Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. *J Neurophysiol.* 1988;60(2):604-620.
75. Komatsu H, Wurtz RH. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. III. Interaction with full-field visual stimulation. *J Neurophysiol.* 1988;60(2):621-644.
76. Oh AJ, Chen T, Shariati MA, et al. A simple saccadic reading test to assess ocular motor function in cerebellar ataxia. Hu Y, ed. *PLoS One.* 2018;13(11):e0203924.
77. Sanchez K, Rowe FJ. Role of neural integrators in oculomotor systems: a systematic narrative literature review. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):e111-e118.
78. Katsuki F, Constantinidis C. Unique and shared roles of the posterior parietal and dorsolateral prefrontal cortex in cognitive functions. *Front Integr Neurosci.* 2012;6:17.
79. Anagnostou E, Papageorgiou SG, Potagas C et al. Square-wave jerks and smooth pursuit impairment as subtle early signs of brain involvement in Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(3):286-290.
80. Pierrot-Deseilligny C, Goasguen J. Isolated abducens nucleus damage due to histiocytosis X. Electro-oculographic analysis and physiological deductions. *Brain.* 1984;107 (Pt 4)(4):1019-1032.
81. MacAskill MR, Anderson TJ. Eye movements in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(1):61-68.

82. Turner TH, Goldstein J, Hamilton JM, et al. Behavioral measures of saccade latency and inhibition in manifest and premanifest Huntington's disease. *J Mot Behav*. 2011;43(4):295-302.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Main characteristics of the patients	- 18 -
Figure 2 EMR abnormalities observed in patients with PDN-LCH	- 19 -
Figure 3 Saccade latencies	- 20 -
Figure 4 Saccade gain.....	- 20 -
Figure 5 Antisaccade error rates.	- 21 -

Clicours.COM

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 Représentation schématique du globe oculaire et du chiasma optique	- 10 -
Schéma 2 Représentation très simplifiée des structures impliquées dans les saccades.	- 11 -
Schéma 3 Représentation schématique de la tâche des saccades visuellement guidées	- 13 -
Schéma 4 Représentation schématique de la tâche des antisaccades	- 13 -
Schéma 5 Représentation schématique de la tâche de poursuite oculaire	- 14 -

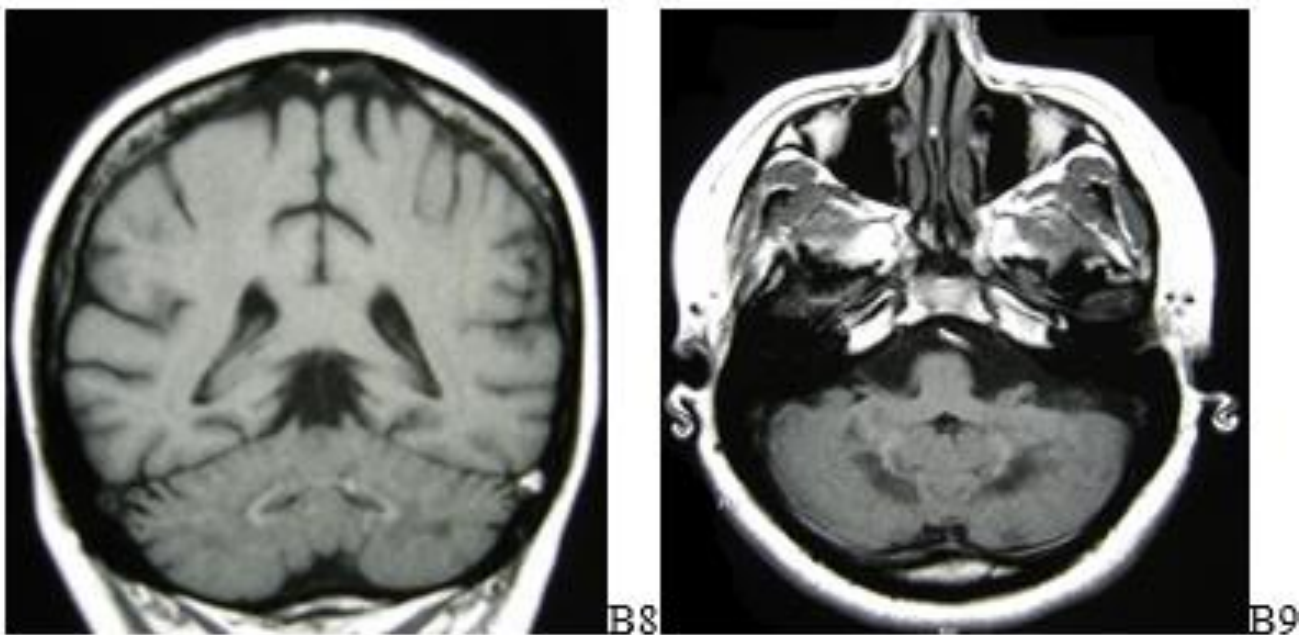
ANNEXES

1)

L Group	C Group Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis)	R Group Rosai-Dorfman disease and miscellaneous noncutaneous, non-Langerhans cell histiocytoses	M Group Malignant histiocytoses (histiocytic malignancy)	H Group Hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome (HLH/MAS)
Langerhans cell histiocytosis (LCH)	Xanthogranuloma family - Juvenile (JXG) - Adult (AXG) - Solitary reticulohistiocytoma (SRH) - Benign cephalic histiocytosis (BCH) - Generalized eruptive histiocytosis (GEH) - Progressive nodular histiocytosis (PNH)	Familial Rosai-Dorfman disease	Primary malignant histiocytoses: (histiocytic, Langerhans cell, interdigitating, indeterminate cell, or not specified)	Primary HLH: Monogenic, mendelian inherited conditions leading to HLH
Indeterminate dendritic cell tumor (ICH)	Non-xanthogranuloma family - Cutaneous Rosai-Dorfman disease - Necrobiotic xanthogranuloma (NXG) - Cutaneous histiocytosis not otherwise specified	Sporadic Rosai-Dorfman disease - Classic (nodal) - Extranodal - Neoplasia-associated - Immune disease-associated	Secondary malignant histiocytoses: (following or associated with another hematologic neoplasia)	Secondary HLH: (apparently non-mendelian HLH)
Erdheim-Chester disease (ECD)	Cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis with a major systemic component - Xanthogranuloma family Xanthoma disseminatum - Non-xanthogranuloma family: Multicentric reticulohistiocytosis (MRH)			HLH of unknown/uncertain origin
Mixed LCH/ECD				

Classification des histiocytoses inspirée de : Emile J-F, Ablu O, Fraïtag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.

2)



Images tirées de Idbah A. Hoang Xuan K. Neurohistiocytose langerhansienne ; étude de 119 observations.

Images B8 : IRM cérébrale coupe frontale séquence T1 sans injection de gadolinium : hypersignal T1 spontané bilatéral et symétrique des noyaux dentelés.

Image B9 : IRM cérébrale coupe axiale séquence T1 sans injection de gadolinium : hypersignal T1 spontané bilatéral et symétrique des noyaux dentelés et hyposignal bilatéral et symétrique du corps médullaire.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	-
1. L'Histiocytose langerhansienne.....	- 3 -
1.1. Histoire	- 3 -
1.2. Epidémiologie.....	- 3 -
1.3. Physiopathologie.....	- 4 -
1.3.1. Histiocyte et Histiocytose	- 4 -
1.3.2. La cellule de Langerhans.....	- 4 -
1.3.3. La cellule de l'histiocytose langerhansienne	- 5 -
1.3.4. Développement pathologique.....	- 5 -
1.4. Les principales atteintes d'organe.....	- 5 -
1.4.1. L'atteinte osseuse	- 5 -
1.4.2. L'atteinte cutanée	- 6 -
1.4.3. L'atteinte hypothalamo-hypophysaire	- 6 -
1.4.4. L'atteinte pulmonaire.....	- 6 -
1.4.5. L'atteinte digestive.....	- 6 -
1.4.6. L'atteinte hématologique.....	- 7 -
1.4.7. L'atteinte neurologique de la maladie.....	- 7 -
1.5. Le diagnostic.....	- 8 -
1.6. Le traitement	- 8 -
2. Les mouvements oculaires	- 9 -
2.1. Rappels anatomiques	- 9 -
2.2. Physiologie des mouvements oculaires.....	- 10 -
2.2.1. Les saccades	- 10 -
2.2.2. La poursuite oculaire	- 11 -
2.2.3. La fixation du regard	- 11 -
2.3. L'analyse des mouvements oculaires	- 12 -
2.3.1. Les tests.....	- 12 -
a) Analyse des saccades visuellement guidées (VGST).....	- 12 -
b) Tâche de fixation centrale et périphérique (FT)	- 13 -
c) Tâche des antisaccades (AST)	- 13 -
d) Tâche de poursuite (SP)	- 14 -
METHODS	- 16 -
1. Material	- 16 -
2. Eye Movement Recording	- 16 -
2.1. Visually guided saccade task (VGST)	- 16 -
2.2. Central and peripheral fixation task (FT)	- 17 -
2.3. Antisaccade task (AST)	- 17 -
2.4. Smooth pursuit task (SP)	- 17 -
3. Statistics.....	- 17 -
RESULTS.....	- 18 -
1. Population	- 18 -
2. Eye Movement Recording	- 19 -
2.1. Visually guided saccade task (VGST)	- 19 -

2.2.	Antisaccade task (AST)	- 20 -
2.3.	Central and peripheral fixation task (FT)	- 21 -
2.4.	Smooth pursuit task (SP)	- 21 -
2.5.	Evolution over time	- 21 -
2.6.	Correlation between MRI features and EMR.....	- 22 -
CONCLUSION.....		- 24 -
COMMENTAIRE		- 25 -
BIBLIOGRAPHIE		- 26 -
LISTE DES FIGURES.....		- 33 -
LISTE DES SCHEMAS.....		- 34 -
ANNEXES.....		- 35 -
TABLE DES MATIERES.....		

RÉSUMÉ

L'histiocytose langerhansienne (LCH) est une maladie multisystémique rare caractérisée par la prolifération d'histiocytes tumoraux. La LCH peut toucher presque tous les organes dont le système nerveux central. Le tableau neurologique de la neurohistiocytose langerhansienne pseudodégénérative (PDN-LCH) est dominé par une ataxie cérébelleuse associée à un syndrome dysexécutif. Le processus physiopathologique sous-jacent reste imparfaitement connu mais pourrait affecter les mouvements oculaires de manière spécifique. Notre étude a pour but de caractériser le profil des mouvements oculaires et d'évaluer son intérêt clinique chez les patients souffrant de PDN-LCH.

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux de vingt patients souffrant de PDN-LCH ayant réalisé un enregistrement des mouvements oculaires (EMR) dans notre hôpital entre 2015 et 2018.

Les résultats mettent en évidence chez les patients présentant une PDN-LCH : (i) des anomalies dans le gain des saccades visuellement guidées, dominées par une hypermétrie et une variabilité excessive du gain - 45,0% -, (ii) une augmentation du taux d'erreur moyen dans l'épreuve des antisaccades - 66,7% -, (iii) une altération de la poursuite oculaire - 50,0% - et, (iv) un nombre excessif d'ondes carrées et de nystagmus - 25% -.

Les patients souffrant de PDN-LCH présentent un type particulier d'anomalies des mouvements oculaires concordant avec les atteintes cérébelleuses et préfrontales déjà connues mais il existe également des mouvements oculaires anormaux originaux plaçant, par exemple, pour une atteinte des noyaux fastigiaux.

En tant que méthode non invasive, la vidéo-oculographie pourrait être un outil utile au diagnostic et au suivi des patients souffrant de PDN-LCH. Des études prospectives incluant un plus grand nombre de patients permettraient de préciser nos résultats.

Mots-clés : Neurohistiocytose pseudodégénérative, enregistrement des mouvements oculaires, diagnostic

Eye movement abnormalities in pseudodegenerative neuro-langerhans cell histiocytosis**ABSTRACT**

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare inflammatory myeloid neoplasm characterized by proliferation of tumor histiocytes. LCH affects multiple organs including central nervous system. The physiopathologic process underlying pseudodegenerative neuro-LCH (*i.e.* PDN-LCH) remains imperfectly settled. Since the main clinical features of PDN-LCH are cerebellar ataxia and dysexecutive syndrome, eye movements might be disrupted and may help in disease diagnosis and monitoring.

We retrospectively analyzed the medical records of twenty PDN-LCH patients investigated using eye movement recording (EMR) in our hospital between 2015 and 2018.

PDN-LCH patients exhibited: (i) abnormal gain in visually guided saccades including hypermetric saccades and excessive gain variability -45.0%- , (ii) increased mean antisaccade error rates -66.7%- , (iii) altered smooth pursuit -50.0%- and, (iv) excessive number of square wave jerks and gaze-evoked nystagmus -25%-

Our study suggests that PDN-LCH patients present a peculiar pattern of eye movement impairments supporting already known cerebellar and prefrontal dysfunctions and specifying dysfunctions (*i.e.* fastigial nuclei). As a non-invasive method, EMR could therefore be a useful tool for diagnosis and quantitative monitoring of PDN-LCH patients. Further studies are warranted to support our findings.

Keywords: Pseudodegenerative neuro Langerhans cell histiocytosis, eye movement recording, diagnosis