



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Université
de Lille
2 DROIT
ET SANTÉ



La paralysie supranucléaire progressive

Pr Luc Defebvre

Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement,
Centre Expert Parkinson, CHRU Lille

Cours DES, 10 février 2017

Historique

333

Progressive Supranuclear Palsy

*A Heterogeneous Degeneration
Involving the Brain Stem,
Basal Ganglia and Cerebellum
With Vertical Gaze and
Pseudobulbar Palsy, Nuchal
Dystonia and Dementia*

JOHN C. STEELE, MD
J. CLIFFORD RICHARDSON, MD
AND
JERZY OLSZEWSKI, MD
TORONTO

Introduction

In this report we are describing a progressive brain disease featured by supranuclear ophthalmoplegia affecting chiefly vertical gaze, pseudobulbar palsy, dysarthria, dystonic rigidity of the neck and upper trunk, and other less constant cerebellar and pyramidal symptoms. Dementia has usually remained mild. This disease would appear to be predominantly a nerve cell degeneration centered chiefly in the brain stem.

The fully developed clinical picture presented by this disease seems to follow a fairly definitive pattern and does not conform to the classical system degenerations such as motor neurone disease, paralysis agitans, cerebellar degeneration, Creutzfeldt-Jakob disease, or the presenile dementias. Yet it would seem unlikely that the disease shown by our cases is a new one, and similar earlier cases may well have been accepted as arteriosclerotic parkinsonism when that diagnosis was used in a very broad sense such as in Critchley's monograph of 1929.¹ There are some resemblances to Lhermitte's pyramido-pallidal syndrome and to the cases with rigidity and dementia sometimes called Jakob's disease. However, none of these older writings seem to describe the peculiar combination of oculomotor, dystonic, pseudobulbar, and mental signs that has seemed to develop in a common mold in our cases. Moreover, the pathological findings which were provided by our case were clearly not

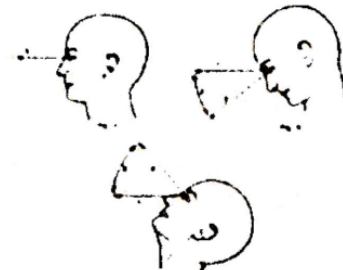
Presented at the meeting of the American Neurological Association, Atlantic City, June, 1963 (clinical observations) and the meeting of the American Association of Neuropathologists, Atlantic City, June, 1963 (neuropathological findings).

Assistant Resident in Neuropathology (Dr. Steele); Associate Professor of Medicine (Dr. Richardson); Professor of Neuropathology (Dr. Olszewski).

From the Division of Neuropathology, Department of Pathology, University of Toronto, and from the neurological divisions of the Medical Services of the Toronto General Hospital and Sunnybrook Hospital, D.V.A.

Supported in part by a grant from the Canadian Medical Research Council to Dr. Olszewski.

Fixité du regard par hypertonie, prédominant dans le sens vertical, avec conservation des mouvements automatico-réflexes, aspect spécial de syndrome de Parinaud par hypertonie associée à un syndrome extrapyramidal avec troubles pseudo-bulbaires, par TH. ALAJOUANINE, P. DELAFONTAINE et J. LACAN.



Psychisme. — A part la lenteur de l'idéation, le psychisme du malade semble assez normal. Son jugement est juste. Il est orienté. Il montre un bon sens qui n'est pas sans faveur, manifeste un caractère bienveillant, une affectivité normale, une juste inquiétude des intérêts des siens.

**Alajouanine, Delafontaine et Lacan.
Rev Neurol 1926**

9 cas : Steele, Richardson and Olszewski. Arch Neurol 1964

Epidémiologie (1)

- 3 à 6 % des syndromes parkinsoniens
- Sexe ratio > 1 (études américaines) : 1,2 à 1,7
- Prévalence : 6,4 / 100 000 (MP : 150 / 100 000)
- Fréquence sous estimée Hughes (1992) : 1/4 des 24% d'erreurs
- $> 20\%$ des cas prouvés anatomiquement non-diagnostiqués avant le décès (formes atypiques)
- Age de début : 63 ans (45 - 75)
- Délai du diagnostic : variable quelques mois à 9 ans (moyenne : 3 ans)

Epidémiologie (2)

- Formes familiales décrites (qqs dizaines de familles, AD) : phénotype PSP ou démence fronto-temporale
- Mutations gène MAPT (microtubule associated protein) chromosome 17 : tableau DFT & SP ou tableau proche de la PSP-RS (Williams, 2007)
- Prédisposition génétique sur-représentation de l'allèle A0/A0 du gène de la protéine tau et haplotype H1/H1 (pas d'influence âge et sévérité)
- MAPT gene : significant hypomethylation in PSP-affected frontal cortices when compared with controls (Huin, 2016)
- A genome-wide association study : 1114 autopsied PSP et 1051 living patients identified common genetic variations highly associated with the disease in the genes syntaxin 6 (STX6), eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3 (EIF2AK3), myelin-associated oligodendrocyte basic protein (MOBP), and microtubule-associated protein tau (MAPT) (Hoglinger, 2011)

Epidémiologie (3)

- Origine toxique : (Guadeloupe ; Caparros-Lefebvre, 1999, 2002, 2015)
 - Tableaux de SP non dopasensible et de PSP (3/4 série 87 patients, 1/3 PSP, H > F)
 - Consommation importante de plantes thé et de fruits tropicaux (substances annonacées contiennent des s. alcaloïdes toxiques), ch respirat. mitoch.
 - Exposition arsenic et chrome (industries du textile et tannerie)
- Facteurs vasculaires ? HTA lacunes ds la mésencéphale

Brain (2002), **125**, 801–811

Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy

Dominique Caparros-Lefebvre,¹ Nicolas Sergeant,² Andrew Lees,⁶ Agnes Camuzat,³ Susan Daniel,⁶ Annie Lannuzel,¹ Alexis Brice,³ Eduardo Tolosa,⁵ Andre Delacourte² and Charles Duyckaerts⁴

A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in northern France

Maladie de Parkinson

Atrophie multisystématisée

Démence à corps de Lewy



Synucléinopathie

Paralysie supranucléaire progressive

Dégénérescence cortico-basale

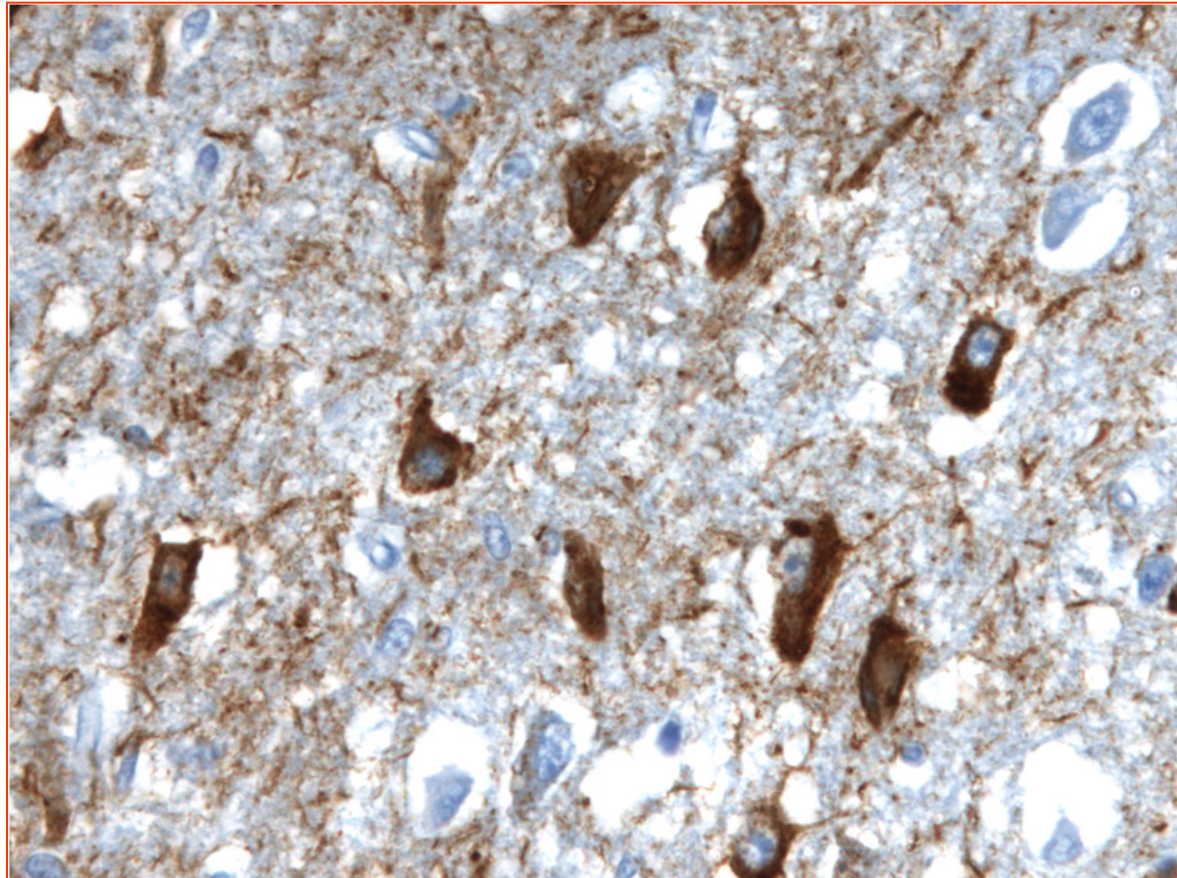
Maladie d'Alzheimer



Tauopathie

Données anatomopathologiques

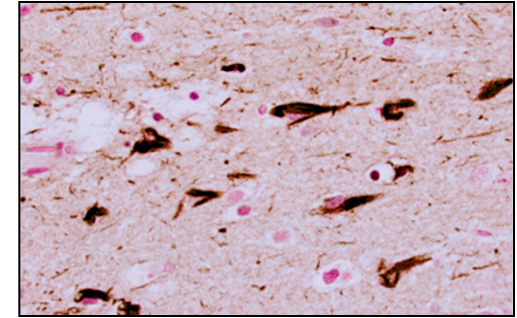
Tauopathie



DNF marquées par AC anti tau

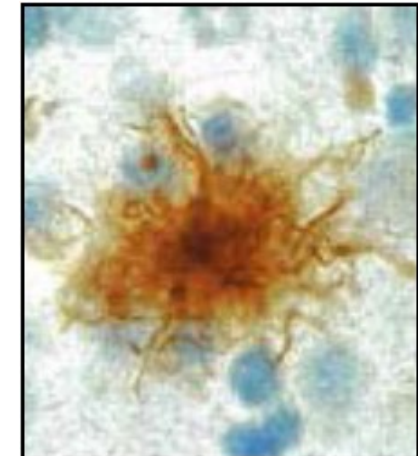
- Lésions de type PSP :

- Neurones : dégénérescence neurofibrillaire
- Astrocytes : touffes astrocytaires
- Oligodendrocytes : corps spiralés



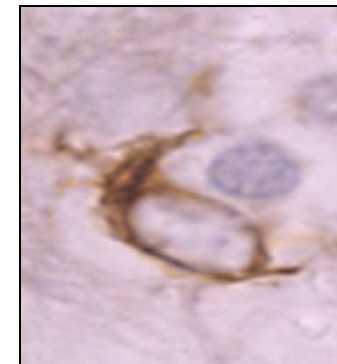
- Contenu des lésions :

- Protéine Tau anormalement phosphorylée
- DNF (astrocytes marqués par protéine tau 64-69)
- Isoforme 4R prédominant = tauopathie



- Topographie des lésions :

- Ganglions de la base (Gpi, NST, SN)
- Mésencéphale
- Noyau dentelé
- Cortex



Lésions anatomopathologiques

- Atteinte constante et sévère :
 - Pallidum interne, NST, SN (pars compacta et reticulata)
 - Colliculus supérieur, aire prétectale, SG périaqueducale
 - Formation réticulée pontique et pédonculaire
 - Noyaux du pont
- Atteinte modérée et inconstante :
 - Noyau dentelé, noyau rouge, Locus coeruleus, striatum, thalamus
 - Olive bulbaire, noyaux oculomoteurs, FR bulbaire
 - Noyaux septaux, hippocampe, cortex frontal et temporal, hypothalamus postérieur

Perturbations neurochimiques

- Atteinte dopaminergique (90%) +++ :
 - Système nigro-striatal (composantes pré- et postsynaptiques)
 - Chute du taux de dopamine striatale et réduction des récepteurs dopaminergiques D2
 - Systèmes mésocortical et mésolimbique épargné
- Atteinte cholinergique (40%) :
 - Réduction de l'activité choline-acétyl-transférase dans le striatum, le pallidum, le noyau basal de Meynert et dans le tronc cérébral (colliculus supérieur, **noyau pédonculo-pontin**)
- Atteinte GAD *glutamic acid décarboxylase* (40à 60 %) :
 - Réduction dans putamen, pallidumNST

Corrélations anatomocliniques

- Syndrome parkinsonien : atteinte nigrique +/- pallidale
- Atteinte axiale : lésions pallidales, PPN
- Hypertonie axiale : lésion mésencéphalique (noyau interstitiel de cajal)
- Différence syndrome parkinsonien PSP / MP ?
 - Lésions pars compacta insuffisante
 - Pas d'intégrité des autres structures (GPI, NST effet lésionnel + ?)
- Doparésistance : lésions striatales et pallidales progressives


Caractéristiques cliniques

Triade classique

- Syndrome parkinsonien axial
- Instabilité posturale précoce
- Troubles oculomoteurs

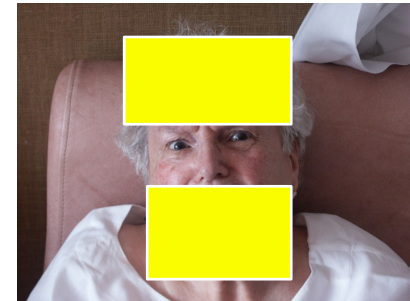


Signes initiaux

- Syndrome Parkinsonien : 30 à 50 % (parfois type MP)
- Troubles de la marche et rétropulsions : 60 % 
- Altérations cognitives (30 %) en association à d'autres symptômes
- Souvent syndrome parkinsonien et troubles de la marche
- Troubles visuels (50%) mais passent inaperçus
- Autres signes isolés possibles : dysarthrie (33%), syndrome pseudobulbaire, ophtalmoplégie (13%), tremblement...

Caractéristiques du SP







- Symétrie des signes
- Rareté du tremblement de repos (15 %, transitoire)
- *Hypertonie en extension*, absence d'attitude en flexion (cou, tronc)
- Rétrocolis 50 %
- *Prédominance axiale et proximale akinésie et hypertonie*
- Absence de déformations des mains
- Faciès caractéristique : regard fixe, spasticité
- Marche raide avec polygone élargi (cervelet), balancement des bras
- *Précocité instabilité posturale et chutes*, pseudo-ataxie, perte des réflexes posturaux









Les autres signes

- Ophtalmoplégie supranucléaire verticale (parfois tardive)   
- Anomalie de la convergence, trouble mobilité palpébrale avec rétraction des paupières supérieures, apraxie de l'ouverture des paupières, 
blépharospasme, photophobie, irritation conjonctivale, larmoiement
- Syndrome pseudobulbaire : dysarthrie spastique et hypokinétique, dysphagie, incontinence émotionnelle puis anarthrie, palilalie, soupirs profonds 
- Dystonie segmentaire et cricopharyngienne (dysphagie) 
- Syndrome pyramidal
- *SDE et attaque sommeil, Synd cérébelleux, troubles sphinctériens tardifs (1/3)*

Syndrome sous-cortico-frontal + démence d'apparition précoce (cf diaporama Pr Dujardin)

- Troubles attentionnels et baisse d'efficacité cognitive
- Troubles mnésiques (récupération en mémoire épisodique) plus sévères que dans les autres syndromes sous-cortico-frontaux
- Syndrome dysexécutif d'emblée sévère (BREF) :
 - Fluences, troubles des séquences gestuelles, persévérations
- Palilalie
- Troubles du comportement : 
 - Syndrome frontal : grasping, imitation, signe de l'applaudissement.... 
 - Apathie, inertie, désinhibition, troubles compulsifs, dépression, anosognosie +/-
- Dégradation progressive mais rapide :
 - Démence après 15 mois d'évolution : plus de 50 % des patients

Paralyse Supranucléaire Progressive

Aspects cognitifs et psycho-comportementaux

**Pr Kathy Dujardin
Neuropsychologue, CHRU Lille**

DES de Neurologie

Introduction

- Hétérogénéité dans la distribution anatomique et la sévérité de la pathologie Tau ➡ large spectre clinique de la PSP
- Implications sur le phénotype des troubles cognitifs et psycho-comportementaux
- Du prototype de la démence sous-corticale au syndrome cortico-basal....

- Modifications cognitives et comportementales : constantes dès le début de la maladie

Forme classique (PSP-RS)

- Albert et al. (1974) : démence sous-corticale

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1974, 37, 121–130

The ‘subcortical dementia’ of progressive supranuclear palsy

MARTIN L. ALBERT¹, ROBERT G. FELDMAN, AND ANNE L. WILLIS

- Ralentissement cognitif marqué
- Syndrome dysexécutif (difficulté à manipuler les représentations mentales)
- Inefficacité des stratégies de rappel en mémoire mais pas d’amnésie

Forme classique (PSP-RS)

- **Examen neuropsychologique**

- ✓ baisse globale de l'efficience cognitive : déficits diffus
- ✓ ralentissement de la vitesse de traitement de l'information :
 - allongement des temps de réponse
 - très précoce
- ✓ capacités de maintien, de focalisation et d'orientation de l'attention :
 - très affaiblies
 - trouble précoce
 - gêne l'examen des fonctions cognitives
- ✓ déficits mnésiques : sévérité > autres syndromes parkinsoniens (mais < MA)
 - score d'apprentissage < MP (plusieurs essais d'encodage)
 - score au rappel libre immédiat très effondré (3 à 4 mots)
 - score de rappel total quasi normal
 - peu d'oubli lors du rappel différé
 - Perte de la capacité à organiser spontanément des informations nouvelles au moment de leur encodage et de leur récupération

Forme classique (PSP-RS)

- **Examen neuropsychologique**

- ✓ syndrome dysexécutif :

- touche toutes les épreuves d'évaluation des fonctions exécutives
 - précoce
 - sévérité >> autres syndromes parkinsoniens
 - aggravation rapide
 - évaluation difficile

Forme classique (PSP-RS)

- **Examen neuropsychologique**

- ✓ syndrome dysexécutif :

- touche toutes les épreuves d'évaluation des fonctions exécutives
 - précoce
 - sévérité >> autres syndromes parkinsoniens
 - aggravation rapide
 - évaluation difficile

- ✓ Intérêt de la « Frontal Assessment Battery » de Dubois et al.

1. Similitudes		/3
<p>- Une orange et une banane, en quoi ça se ressemble? Si le patient ne sait pas répondre spontanément à ce premier item, on l'aide en lui disant: "une orange et une banane, ce sont toutes les deux des..." Ne plus donner d'aide pour les deux items suivants.</p> <p>- une table et une chaise? - une tulipe, une rose et une marguerite? Seules les réponses catégorielles (fruits, meubles, fleurs) sont considérées comme correctes, 1 point par réponse correcte.</p>		
2. Evocation lexicale		/3
<p>"Nommez-moi le plus possible de mots différents, p.ex. des animaux, des plantes, des objets qui commence par la lettre S. Attention, il ne faut pas me donner de prénom ni de nom propre". Si au bout de 5 secondes, le patient ne dit rien, on lui dit: "par exemple serpent,.." En cas de pause de plus de 10 secondes, on le stimule en lui disant "n'importe quel mot qui commence par S" On arrête au bout de 60 secondes. Les répétitions de mots, les variations d'un même mot ne sont pas comptées comme des bonnes réponses >10 mots = 3; 6 à 10 mots = 2; 3 à 5 mots = 1; < 3 mots = 0</p>		
3. Comportement de préhension		/3
<p>L'examineur est assis face au patient dont les mains reposent sur les genoux, paumes ouvertes vers le haut. L'examineur approche doucement les mains et touche celles du patient pour voir s'il va les saisir spontanément. Si le patient les prend, lui demander "Maintenant ne prenez plus mes mains" Le patient ne prend pas les mains = 3; il hésite et demande ce qu'il doit faire = 2; il prend les mains sans hésitation = 1; il prend les mains sans hésitation et continue à les prendre après qu'on lui ait demandé d'arrêter = 0</p>		
4. Séquences motrices		/3
<p>"Regardez attentivement ce que je fais". L'examineur réalise seul 3 fois de suite la séquence tranche-poing-paume avec la main gauche. "Maintenant vous allez faire comme moi avec votre main droite. D'abord en même temps que moi puis seul" l'examineur exécute 3 fois la séquence avec la main gauche en même temps que le patient. Le patient exécute au moins 6 séquences correctes seul=3; au moins 3 séquences correctes seul=2; échoue seul mais 3séquences correctes en même temps que l'examineur=1; sinon=0.</p>		
5. Consignes conflictuelles		/3
<p>"Lorsque je tape une fois, vous devez taper deux fois" "Lorsque je tape 2 fois, vous devez taper une fois" "Maintenant on mélange les deux" Aucune erreur = 3; 1 ou 2 erreurs=2; plus de 2 erreurs=1; plus de 4 erreurs=0</p>	<p>Faire 3 essais Faire 3 essais Faire la séquence 1,1,2,1,2,2,2,1,1,2</p>	
6. Go No Go		/3
<p>"Lorsque je tape une fois, vous devez taper une fois" "Lorsque je tape 2 fois, vous ne devez pas taper" "Maintenant on mélange les deux" Aucune erreur = 3; 1 ou 2 erreurs=2; plus de 2 erreurs=1; plus de 4 erreurs=0</p>	<p>Faire 3 essais Faire 3 essais Faire la séquence 1,1,2,1,2,2,2,1,1,2</p>	

Forme classique (PSP-RS)

- **Examen neuropsychologique**

- ✓ syndrome dysexécutif :

- touche toutes les épreuves d'évaluation des fonctions exécutives
- précoce
- sévérité >> autres syndromes parkinsoniens
- aggravation rapide
- évaluation difficile

- ✓ Intérêt de la « Frontal Assessment Battery » de Dubois et al.

- Suivi évolutif
- Signes spécifiques : persévérations, préhension, imitation, déficits d'inhibition

- ✓ Démence : 70% des patients après 15 mois d'évolution (en lien avec la pathologie tau au niveau cortical)

Forme classique (PSP-RS)

- **Examen neuropsychologique**

- ✓ syndrome dysexécutif comportemental

- Apathie : précoce et quasi constante ++
 - Aboulie (déficit pathologique de volonté et incapacité à agir dans différentes situations, inhibition de l'activité tant physique qu'intellectuelle)
 - Trouble de l'inhibition
 - Grasping et comportements moteurs aberrants (imitation, préhension, répétition, stéréotypies verbales et/ou gestuelles)

Autres présentations

PSP-P ; PSP-OM ; PSP-PI

- Aucune étude spécifique concernant la cognition
- Les troubles cognitifs ne sont pas au premier plan
- Tableau assez proche de celui rencontré dans la maladie de Parkinson
 - Syndrome striato-frontal (attention, mémoire de travail, fonctions exécutives)
 - Signes corticaux postérieurs (fns visuospatiales) ou temporaux médians (mémoire épisodique et/ou sémantique)
 - Dépression, anxiété, apathie

Autres présentations

PSP-FTD

- Dégradation progressive de l'état cognitif
- Syndrome dysexécutif et relative préservation de la mémoire et des fonctions visuospatiales
- De façon précoce*
 - Apathie
 - Persévérations, stéréotypies verbales et gestuelles
 - Désinhibition
 - Modifications du comportement alimentaire
 - Hyperoralité

* Dans les trois premières années d'évolution

Autres présentations

PSP-CBS

- Pathologie tau > PSP-RS dans les régions pariétales inférieures et médio-frontales
- Aucune étude systématique de l'état cognitif
- Tableau proche du syndrome corticobasal
 - Apraxie prédominant à un héli-corps
 - Apraxie d'exécution/production (plus rarement conceptuelle)
 - Ralentissement, troubles attentionnels
 - Syndrome dysexécutif
 - Parfois, troubles du langage (production), des fonctions visuospatiales
 - Dépression, irritabilité, parfois utilisation, désinhibition

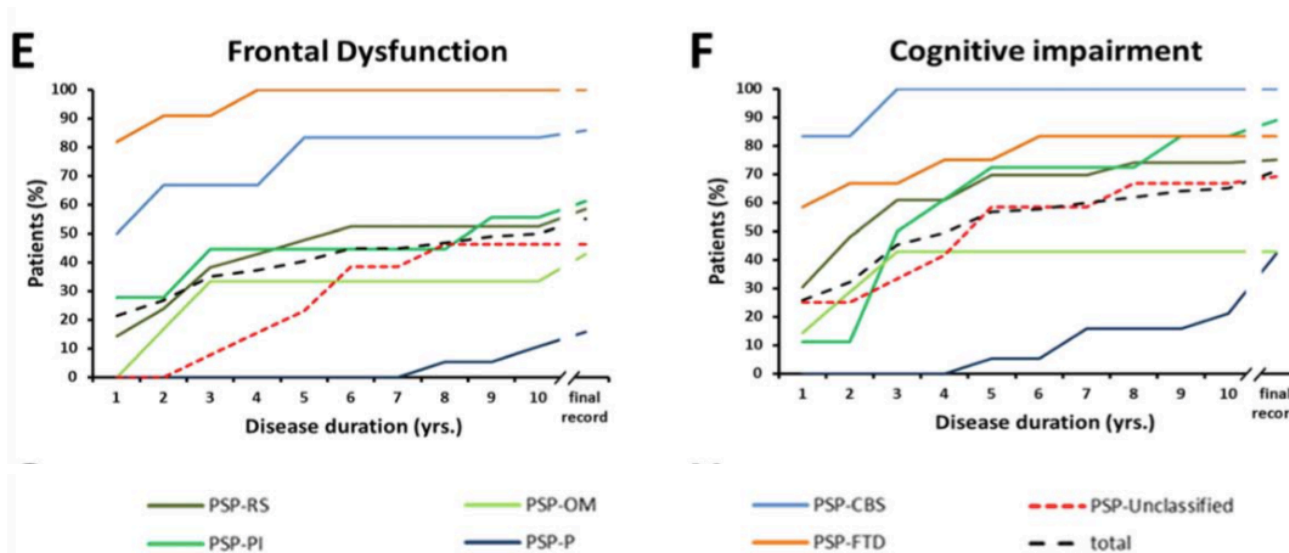


FIG. 2. Frequency of important clinical features as a function of time after disease onset in the different PSP-predominance types in the N = 100 definitive PSP cases from the present series.

Les critères diagnostiques

Critères de PSP Litvan (1996)

Tableau II. Critères diagnostiques du NINDS-SPSP.

Niveau du diagnostic	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion (un seul suffit)
Certain	Critères probable ou possible Et Présence d'anomalies caractéristiques à l'examen anatomopathologique post-mortem	Antécédent récent d'encéphalite Membre étranger Troubles sensitifs corticaux Atrophie frontale ou temporo-pariétale
Probable	Âge > 40 ans Et Début progressif Et Paralysie de la verticalité du regard Et Instabilité posturale et chutes dans la 1 ^{re} année	Hallucinations non liées à la dopathérapie Démence de type Alzheimer Signes cérébelleux précoces et marqués Dysautonomie précoce Syndrome parkinsonien asymétrique sévère Anomalies structurales en neuroradiologie Maladie de Whipple
Possible	Âge > 40 ans Et Début progressif Et Paralysie de la verticalité du regard Ou Ralentissement des saccades verticales avec instabilité posturale et chutes dans la 1 ^{re} année	

NINDS-SPSP : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) and the Society for PSP

Critères de PSP Litvan (1996)... Richardson

- Possible**
- Affection d'évolution progressive après 40 ans
 - Ophthalmoplégie supranucléaire progressive avec paralysie de la verticalité du regard (bas ou haut) **ou**
 - Ralentissement des saccades verticales + instabilité posturale avec chutes dans la 1^{er} année d'évolution
- Probable**
- Affection d'évolution progressive après 40 ans
 - Ophthalmoplégie supranucléaire progressive avec paralysie de la verticalité du regard (bas ou haut) **et** instabilité posturale avec chutes dans la 1^{er} année d'évolution

« Critères d'exclusion »

- Syndrome de la main étrangère, signes corticaux sensitifs, atrophie focale frontale ou temporo-pariétale
- Hallucinations indépendantes de la L-dopa
- Démence de type Alzheimer
- Dysautonomie précoce *et syndrome cérébelleux (PSP-C)*
- Signes parkinsoniens sévères et asymétriques
- Exclusion d'une maladie de Whipple si nécessaire

Critères secondaires de PSP

- Syndrome akinéto-rigide symétrique proximal > distal
- Rétrocollis
- Peu ou pas de réponse à la L-dopa
- Dysarthrie et dysphagie précoce
- Troubles cognitifs précoces associant au moins 2 éléments :
 - apathie, difficultés de pensée abstraite
 - réduction des fluences
 - comportement d'utilisation ou d'imitation, signes frontaux
- Facteurs de mauvais pronostic : chutes, troubles de déglutition (âge de début, sexe, tr cognitifs précoces, ophtalmoplégie, rigidité axiale : pas d'influence sur le pronostic)

Critères NNIPPS (2013)

TABLE 1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP) and the Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) diagnostic criteria

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
NINDS-SPSP	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> ● Age at disease onset ≥ 40 years; ● Gradually progressive disorder 	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ● Recent history of encephalitis ● Alien limb syndrome ● Cortical sensory deficits ● Focal frontal or temporoparietal atrophy ● Hallucinations or delusions unrelated to dopaminergic therapy ● Cortical dementia of Alzheimer's type ● Prominent, early cerebellar symptoms ● Early unexplained dysautonomia ● Severe, asymmetric parkinsonian signs ● Neuroradiologic evidence of relevant structural abnormality ● Whipple's disease
Probable	A. Vertical supranuclear palsy <i>And</i> B. Postural instability with falls within 1 year of disease onset	
Possible	A. Vertical supranuclear palsy <i>Or</i> B. 1. Slowing of vertical saccades <i>And</i> 2. Postural instability with falls within 1 year of disease onset	

NNIPPS	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> ● Supranuclear ophthalmoplegia ● Postural instability or falls (within 3 years from disease onset) ● Akinetic-rigid syndrome ● Disease duration (12 months to 8 years) ● Age at disease onset ≥ 30 years 	Any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ● Idiopathic Parkinson's disease ● Evidence of any other neurological disease that could explain signs ● History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features ● History of major stroke ● Any history of severe or repeated head injury ● History of encephalitis ● History of neuroleptic use for a prolonged period of time or within the past 6 months ● Street-drug-related parkinsonism ● Significant other neurological disease on CT scan/MRI ● Oculogyric crises ● Signs of corticobasal degeneration ● Signs of Lewy body disease ● Cerebellar ataxia ● Symptomatic autonomic dysfunction ● Tremor at rest
--------	--	---

Formes cliniques et cadre nosologique

Acta Neurol Scand 2016; 134: 242–249 DOI: 10.1111/ane.12546 Published 2016. This article is a U.S. Government work and is in the public domain in the USA

ACTA NEUROLOGICA
SCANDINAVICA

Review Article

Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants

Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand* 2016; 134: 242–249. Published 2016. This article is a U.S. Government work and is in public domain in the USA.

G. Lopez¹, K. Bayulkem²,
M. Hallett^{2,a}

Movement Disorders, Vol. 29, No. 14, 2014

RESEARCH ARTICLE

The Phenotypic Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: A Retrospective Multicenter Study of 100 Definite Cases

Gesine Respondek, MD,^{1,2,3†} Maria Stamelou, MD,^{3,4†} Carolin Kurz, MD,^{1,2} Leslie W. Ferguson, MD,⁵ Alexander Rajput, MD,⁵ Wan Zheng Chiu, MD,⁶ John C. van Swieten, MD,⁶ Claire Troakes, PhD,⁷ Safa al Sarraj, FRCPath,⁷ Ellen Gelpi, MD,⁸ Carles Gaig, MD,⁸ Eduardo Tolosa, MD,⁹ Wolfgang H. Oertel, MD,³ Armin Giese, MD,¹⁰ Sigrun Roeber, MD,¹⁰ Thomas Arzberger, MD,¹⁰ Stefan Wagenpfeil,^{11,12} and Günter U. Högl, MD,^{1,2,3*}
for the Movement Disorder Society—endorsed PSP Study Group

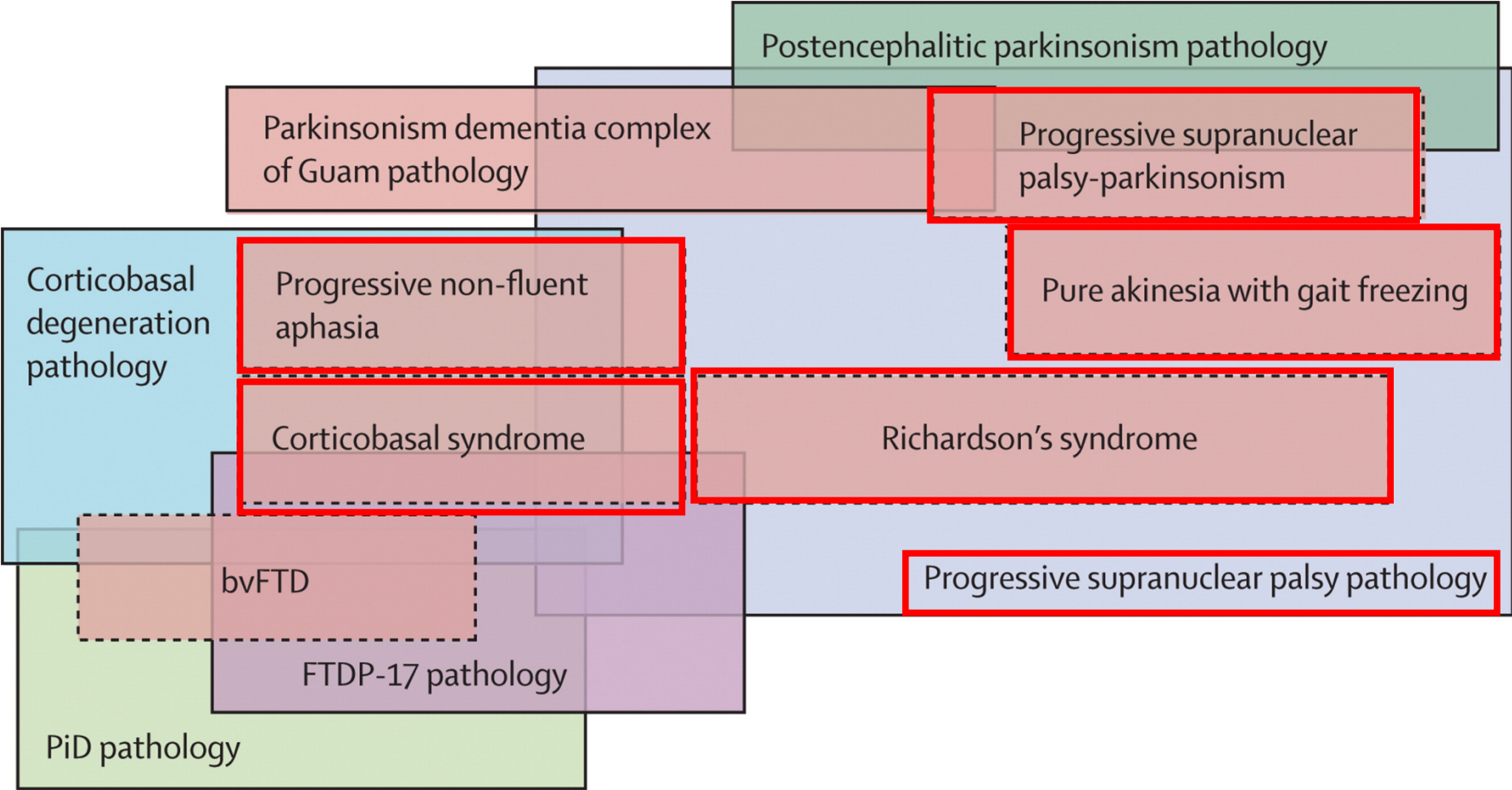
Confrontations neuro-pathologiques

- Précision évaluée à partir de 60 observations avec vérification neuropathologique : diagnostic clinique confirmé dans 78 % des cas (Osaki, 2004)
- **Recouvrement du phénotype anatomo-clinique avec la dégénérescence cortico-basale ++ PSP with cortico-basal syndrome**
- Deux phénotypes cliniques ont été identifiés à partir de cas confirmés sur le plan neuropathologique (Williams, 2005) :
 - l'un spécifique dénommé syndrome de Richardson avec des caractéristiques cliniques typiques précédemment décrites (évolution en 6 ans)
 - l'autre moins spécifique évoluant sous une forme parkinsonienne de durée plus longue, réponse initiale modérée à la L-dopa

Autres formes

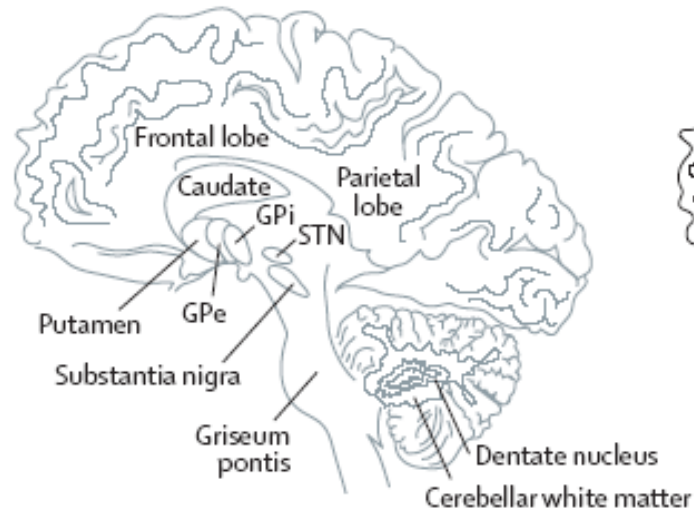
- Depuis les années 80, nombreuses observations de formes cliniquement atypiques (sans ophtalmoplégie, sans démence, sans rigidité, avec tremblement de repos, avec freezing isolé...) mais avec une anatomopathologie de PSP
- Corrélation entre localisation des lésions histopathologiques et hétérogénéité clinique
- Nouveau cadre nosologique :
 - Richardson's syndrome = PSP classique
 - PSP-Parkinsonisme
 - PSP-PAGF (Pure akinesia with gait freezing)
 - PSP-CBS : corticobasal syndrome
 - PNFA : aphasie progressive non fluente

Williams et al, 2005
Williams and Lees, 2009
Respondek, 2014



← Predominant pathological distribution →
 Cortical Williams and Lees, 2009 Brainstem

A Key to anatomical structures



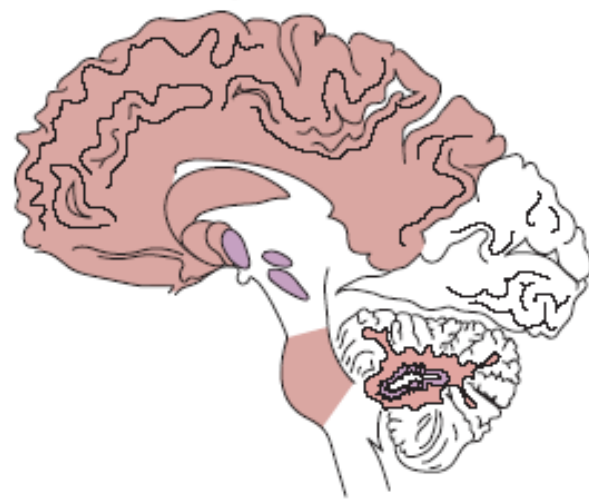
B PSP-P or PAGF



C Richardson's syndrome, PSP-P, or PAGF



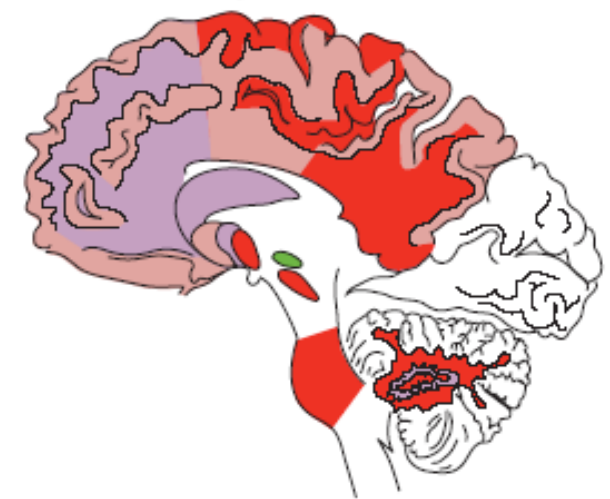
D Richardson's syndrome, PSP-P, or PAGF



E Richardson's syndrome

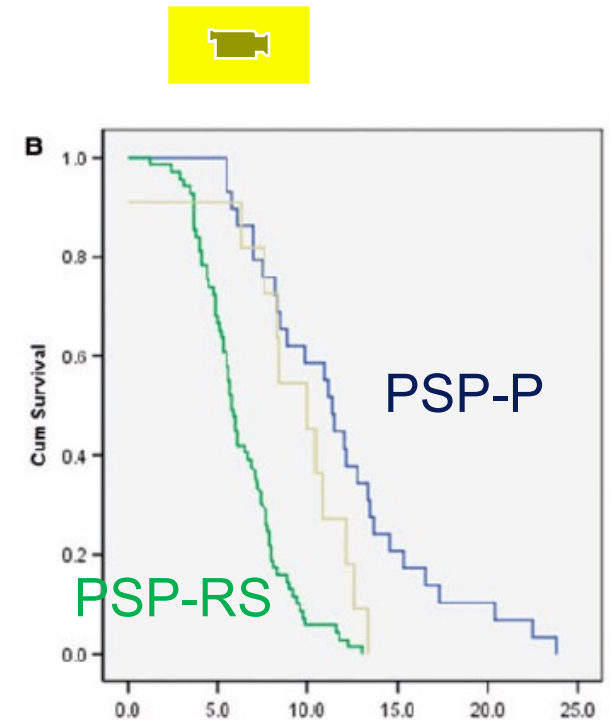


F Richardson's syndrome



PSP-Parkinson

- Prévalence : 8 à 32%, diagnostic d'une MP
- Absence de chutes, troubles oculomoteurs, démence précocement
- Syndrome akinétorigide des membres (notamment inf)
- Parfois asymétrique
- Tremblement postural irrégulier ou de repos (4 Hz)
- Réponse modérée mais transitoire L-Dopa
- Tableau proche d'une MPI du sujet âgé
- Le plus souvent évolution vers PSP-RS après 6 ans
- Médiane de survie : 12 ans



PSP-PAGF : Pure akinesia with gait freezing

- 1^{ère} description en 1974 : freezing de la marche, micrographie, hypophonie. Identification histologie de type PSP en 2007
- Installation progressive d'une hésitation au démarrage puis freezing, dysarthrie
- Absence : rigidité, tremblement, démence ou trouble oculomoteurs les 5 premières années
- Le plus souvent évolution vers PSP-RS (moins de troubles cognitifs, tr OM 9 ans après), dopathérapie non efficace
- Médiane de survie = 11 ans (liée au retard d'apparition des signes PSP)
- IRM : pas de lésions vasculaires



PSP-CBS : corticobasal syndrome



- Rare, SP asymétrique
- Apraxie, dystonie, membre étranger, myoclonies
- Parfois troubles sensitifs corticaux, aphasie
- Tr OM, instabilité posturale et chutes précoces
- Doparésistant
- Allongement des latences des saccades oculaires, parfois ralentissement mais moins sévère que dans PSP-RS

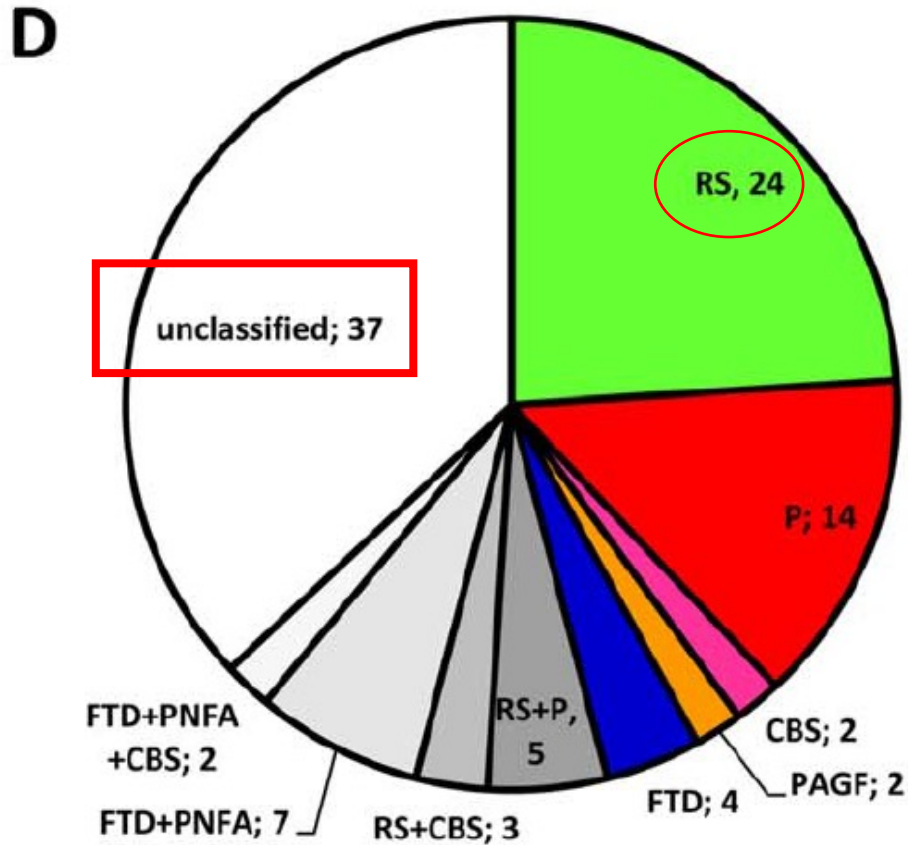
APNF : aphasie progressive non fluente

- Rare
- APNF : trouble du langage appartenant au spectre des DFT et peut également se voir dans le syndrome cortico-basal
- APNF = discours spontané non fluent avec :
 - agrammatisme, paraphasies phonémiques, manque du mot
- Apraxie bucco-faciale plus fréquemment associée avec des lésions de type PSP
- Evolution vers PSP-RS ?

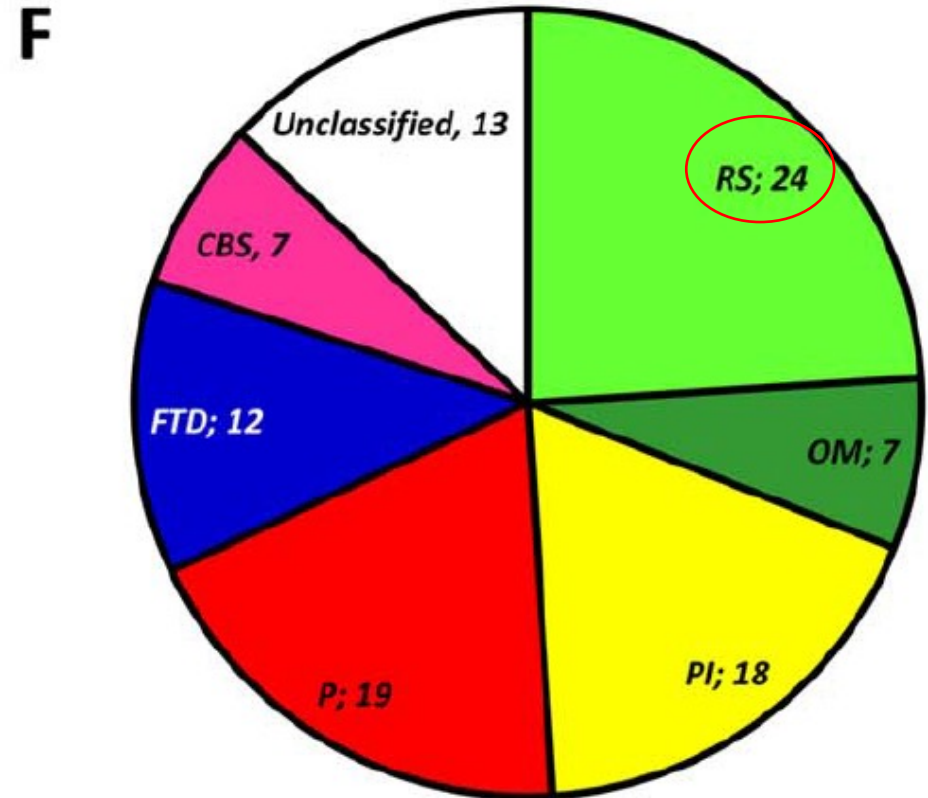
Autres formes

- PSP-bvFTD (behavioral variant frontotemporal dementia) : présence de signes évoquant une DFT comportementale (désinhibition sociale, apathie, perte empathie)
- PSP-C : présence d'une ataxie cérébelleuse (patients japonais) (Kanazawa, 2009 ; Koga et al, 2016)

Hétérogénéité clinique



Phénotypes cliniques 100 cas

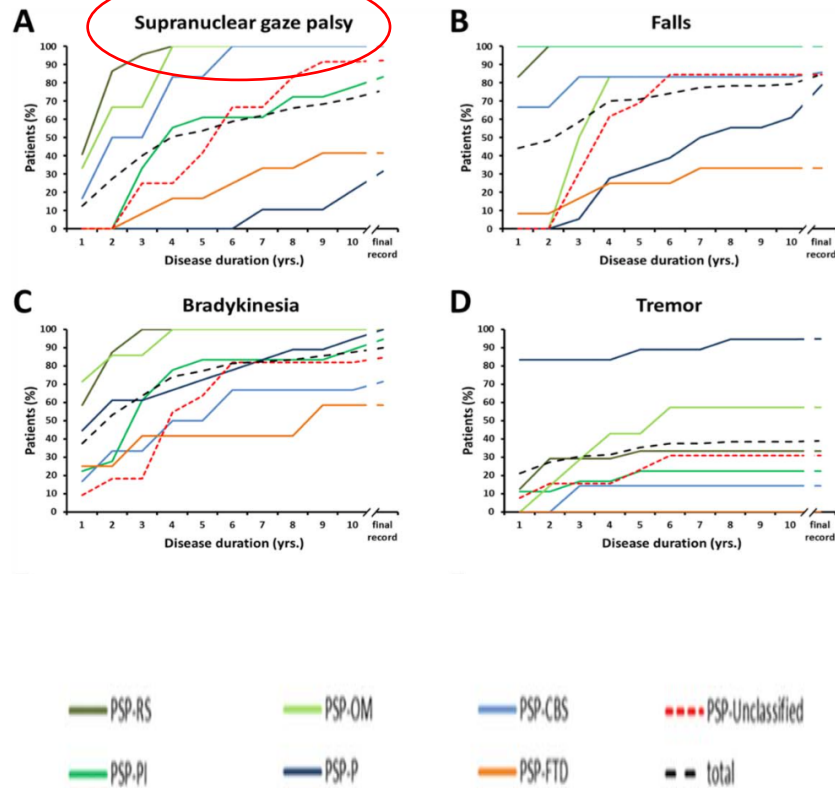


Classification par présentation clinique 2^{er} années

Respondek et al, 2014

Evolution des symptômes / différentes formes

RESPONDEK ET AL



3 signes plus fréquents entre les FC :

- Troubles oculomoteurs
- S Parkinsonien
- S frontal

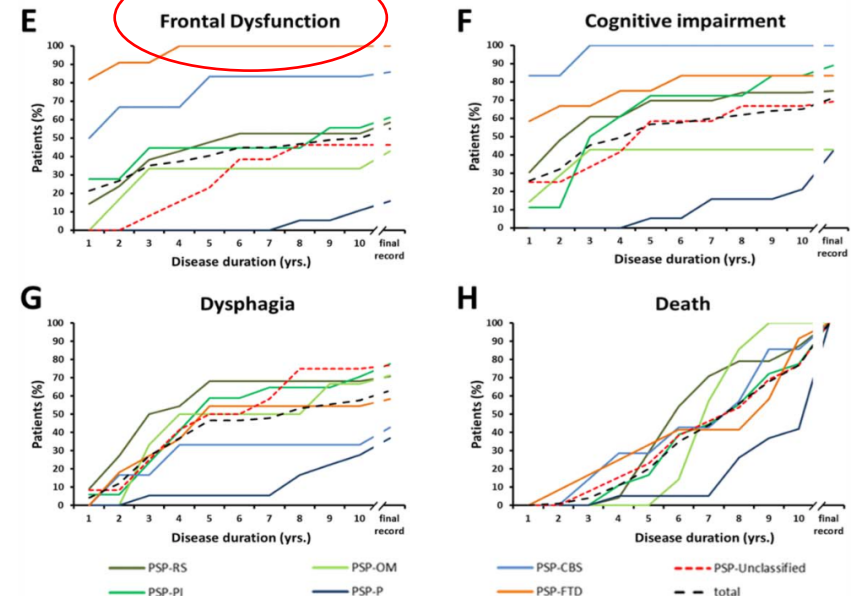


FIG. 2. Frequency of important clinical features as a function of time after disease onset in the different PSP-predominance types in the N = 100 definitive PSP cases from the present series.

Pathologies mixtes

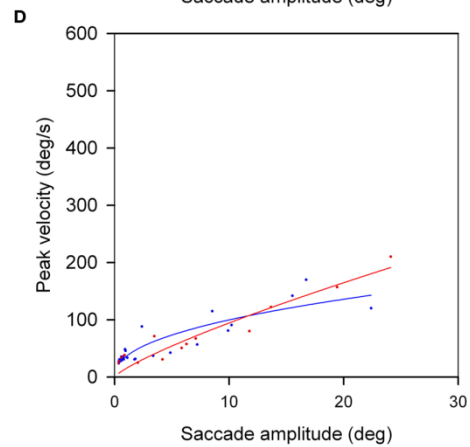
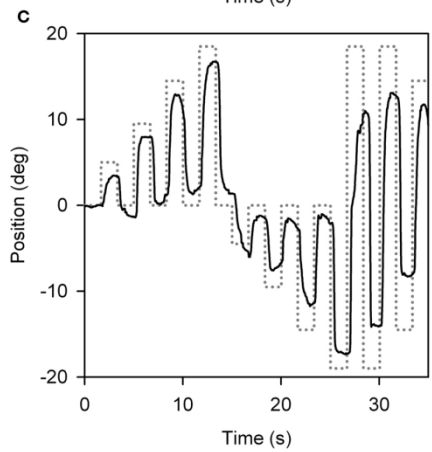
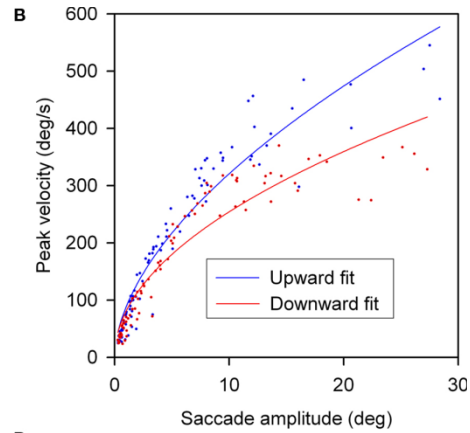
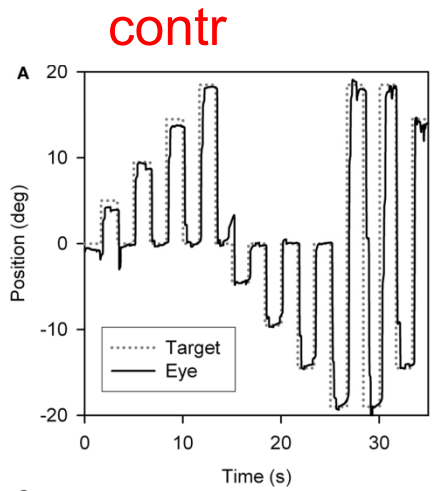
- 64 cas de PSP prouvés par l'anapath
- Lésions associées :
- MA : 36%
- MP : 20%
- DCL : 10%
- Grains argyrophyles : 44%
- Lésions SB : 52%
- Angiopathie amyloïde : 25%

Investigations paracliniques

- Evaluation des fonctions cognitives
- Imagerie morphologique
- Imagerie fonctionnelle
- Mouvements oculaires
- *Explorations électrophysiologiques*

Electro-oculographie

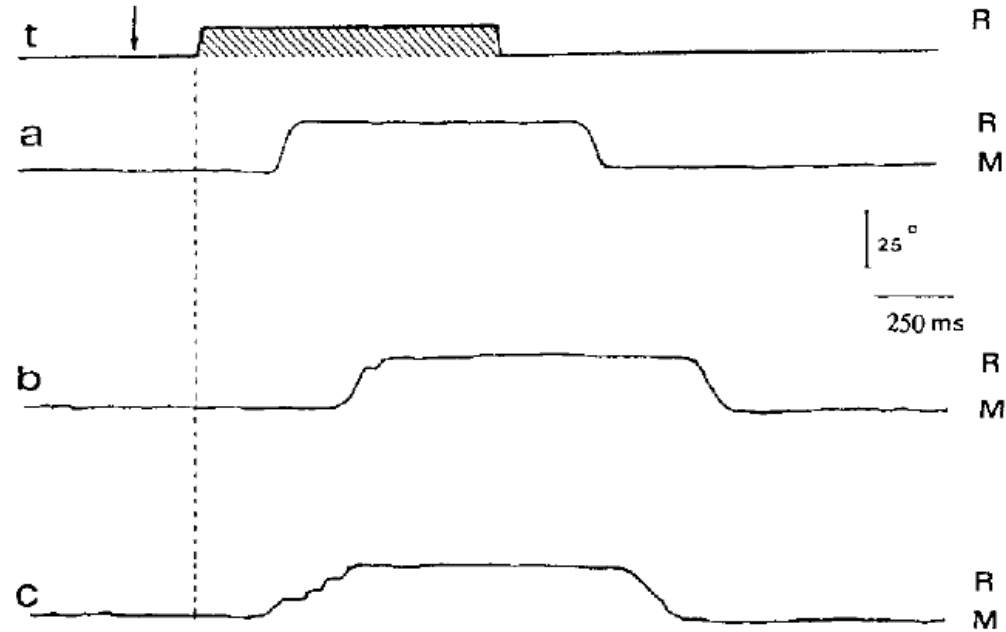
- Intérêt stade précoce
- Ralentissement vitesse des saccades verticales (=4)
Ralentissement des saccades horizontales (=2)
Poursuite multisaccadée (=1)
Ondes carrées (=1)
> 50 % erreurs anti-saccades (=2)
- Score / 10 score entre 5 et 10 en faveur PSP (si < 5 DCB ?)
- Latence normale # DCB
- Abolition précoce nystagmus optocinétique



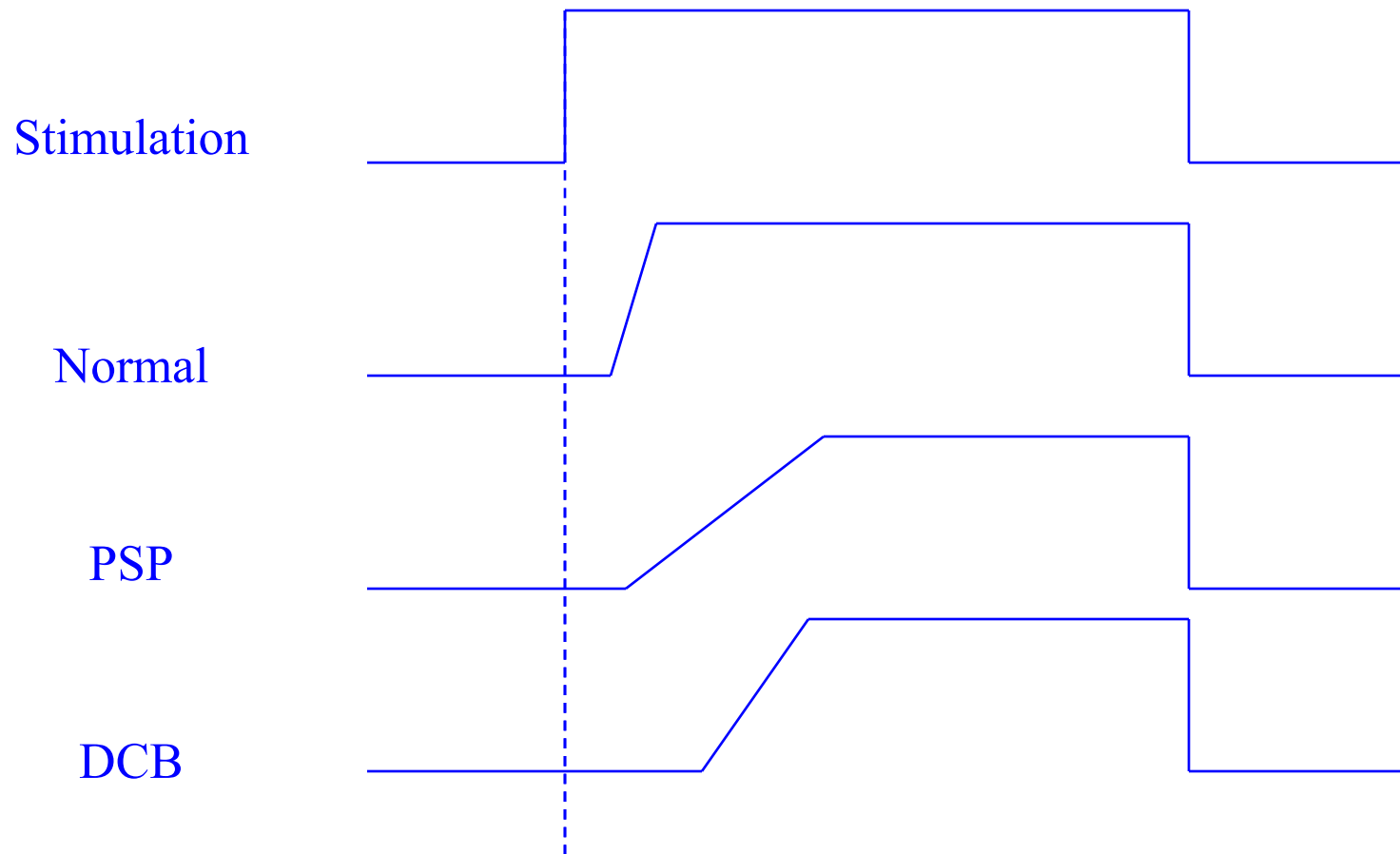
contr

DCB

PSP



Troubles oculo-moteurs

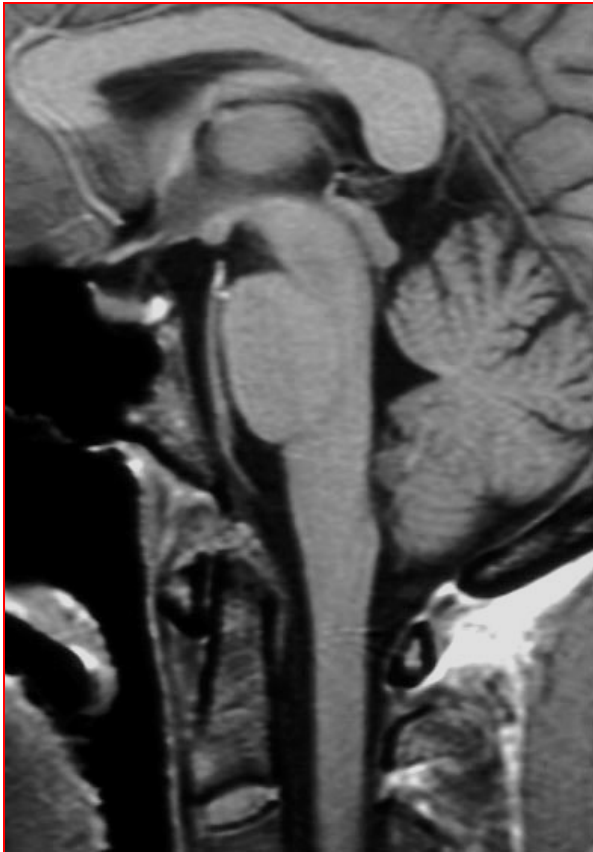


IRM

- Anomalies ne sont observées dans 50 % des cas
- Atrophie mésencéphalique, élargissement des citernes interpédonculaires (réduction du diamètre antéro-postérieur du mésencéphale, ouverture angle)
- Dilatation de l'aqueduc de sylvius et du 3^{ème} ventricule
- Hypersignaux en T2 région périaqueducale, au niveau du mésencéphale, du plancher de la protubérance et des noyaux olivaires inférieurs
- Hypersignal pointe ventrale antérieure pallidum
- Modifications de signal compatibles avec des lésions vasculaires (syndrome parkinsonien asymétrique prédomine aux membres inférieurs)

PSP : atrophie du mésencéphale (saggitale T1)

Signe du colibri



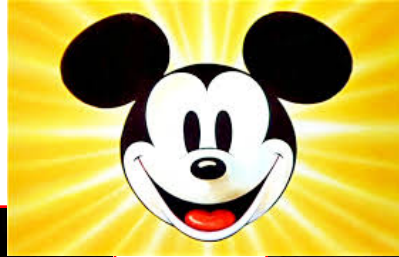
Absente



Modérée

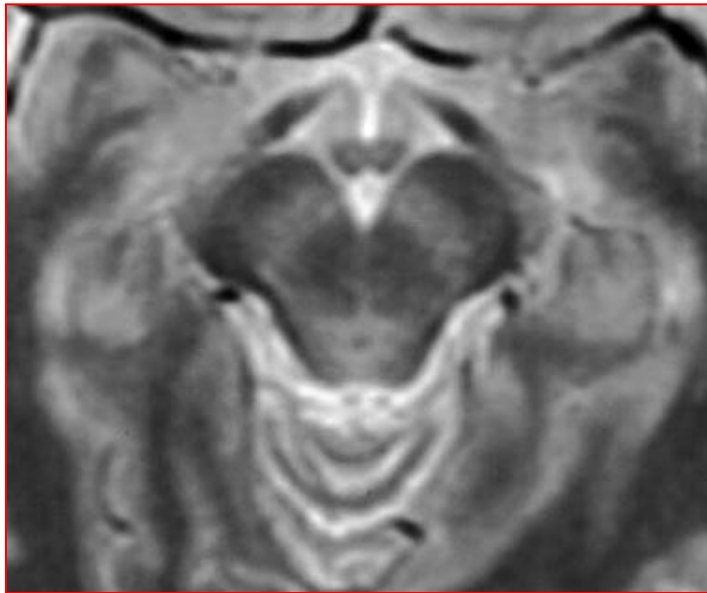


Sévère



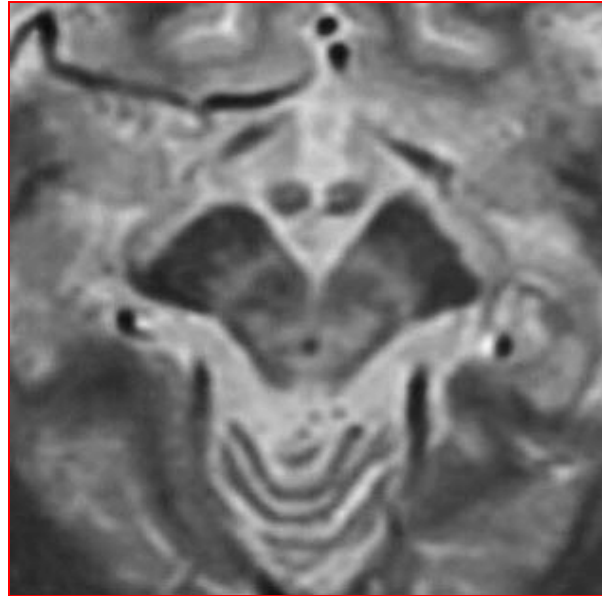
PSP ouverture de l'angle bipédonculaire

dilatation de l'aqueduc de Sylvius



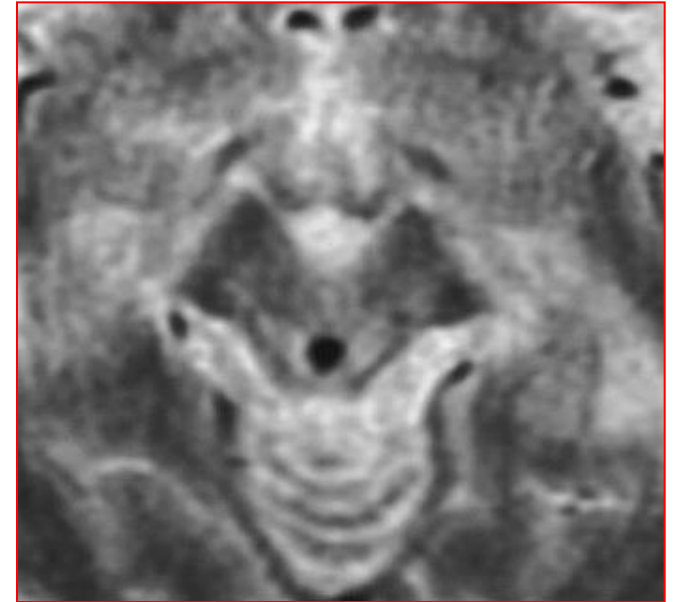
Absente

Absente



Modérée

Minime

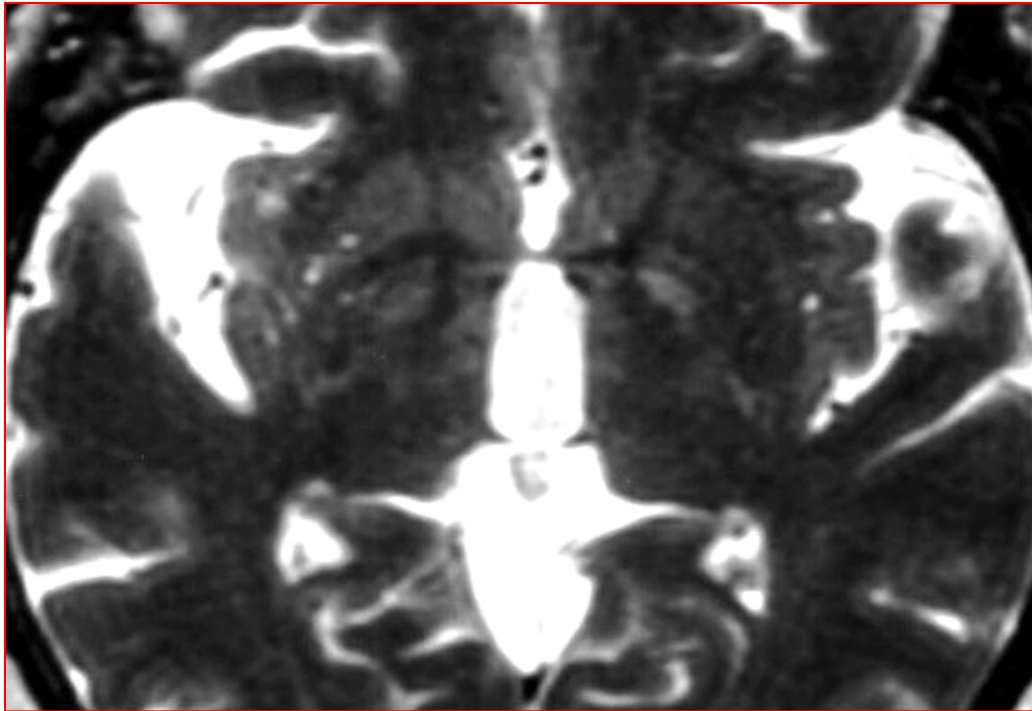


Sévère

Sévère

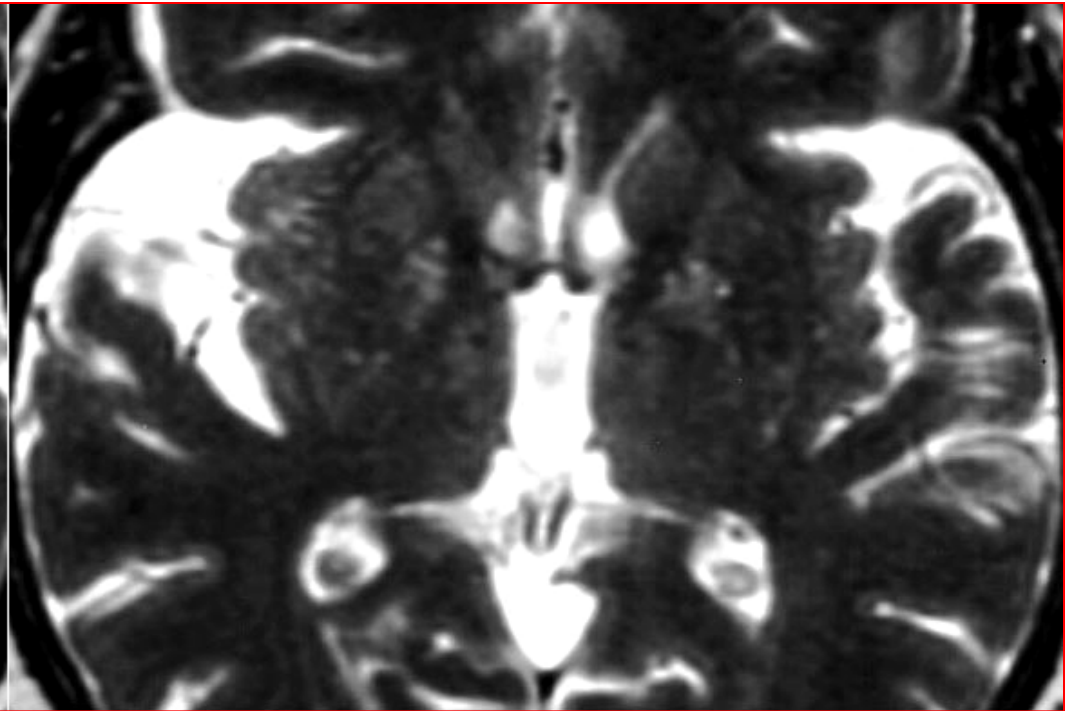
PSP hypersignal pallidal interne

dilatation du 3ème ventricule



Modéré

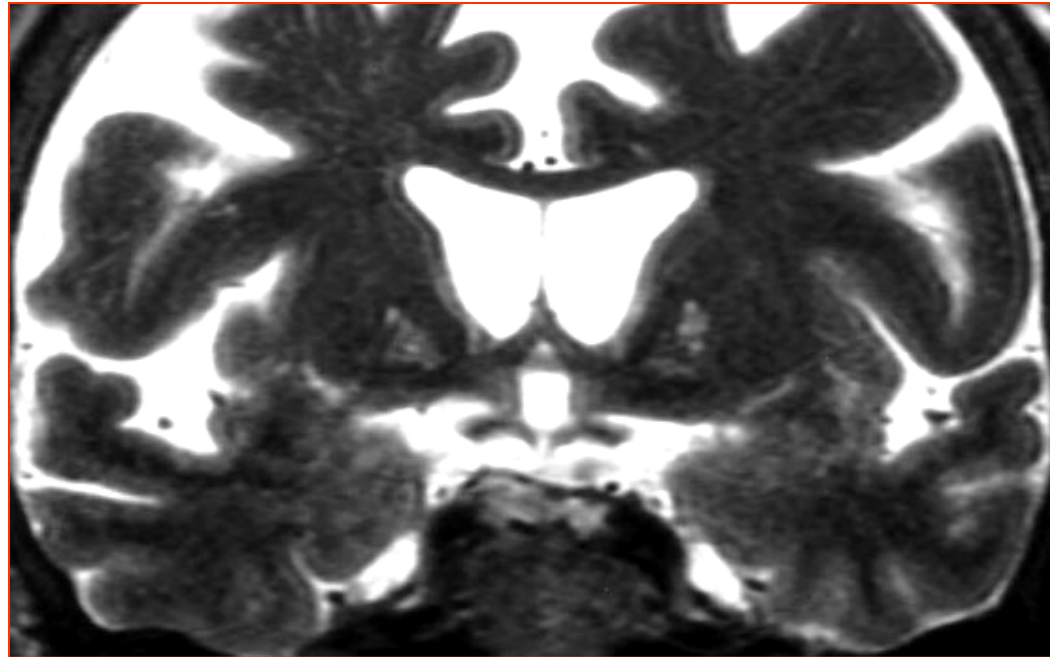
Modéré



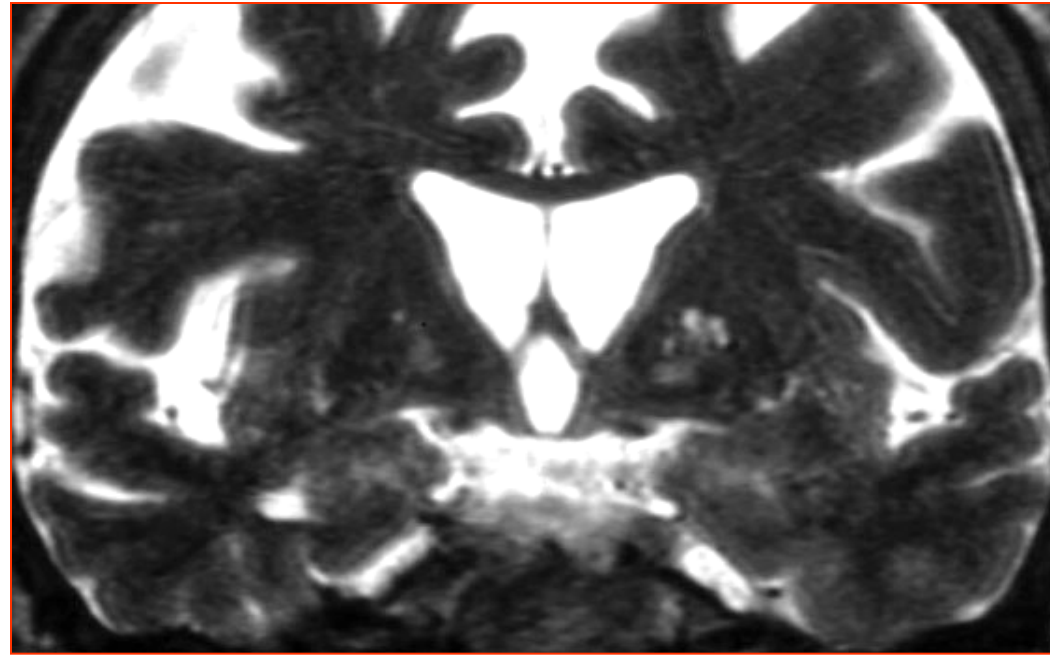
Sévère

Modéré

PSP hypersignal pallidal interne

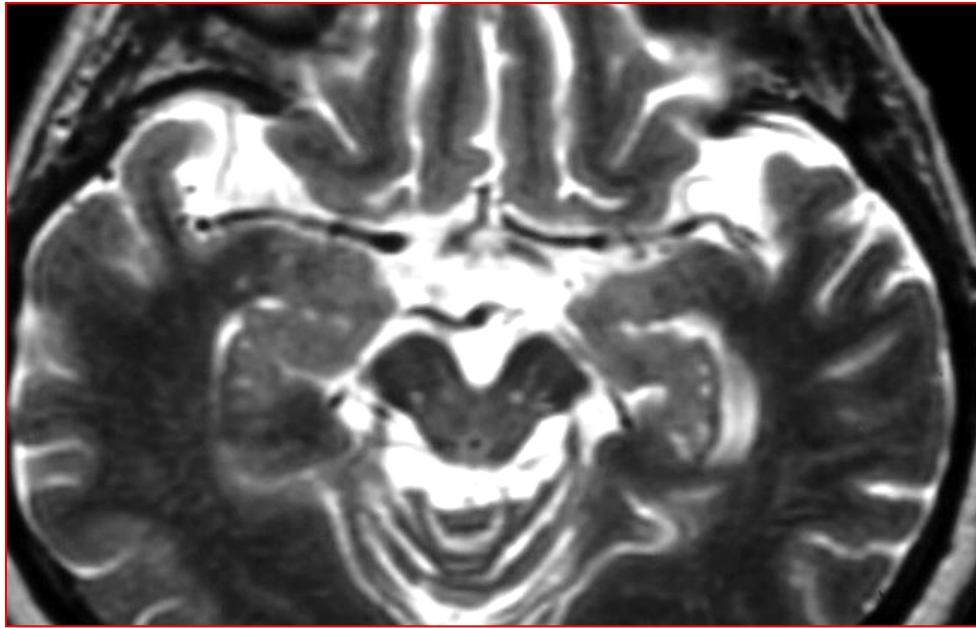


Sévère

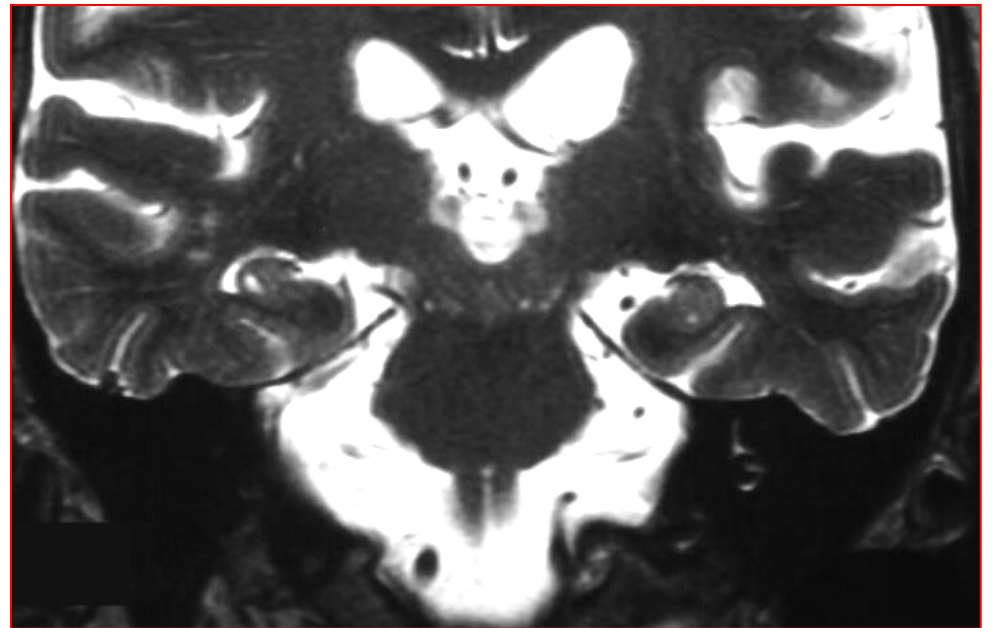


Sévère

PSP hypersignaux mésencéphaliques



Sévère

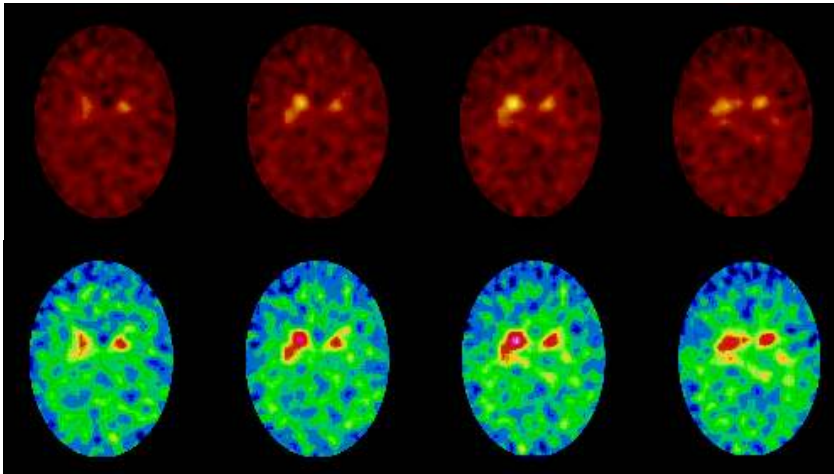


Sévère

Imagerie Fonctionnelle

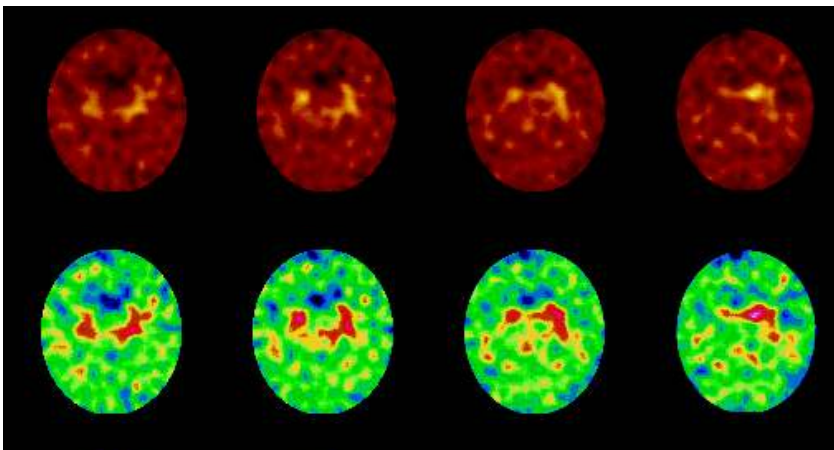
- Lésions anatomopathologiques diffuses sous-corticales et corticales
- Hypométabolisme et hypodébit frontal (démence sous-corticofrontale), striatum, thalamus
- Diminution capture 18F-Ldopa (NC et putamen) :
 - Différenciation avec MP (pas à l'échelon individuel)
- Diminution fixation TD (Datscan) (NC et putamen) :
 - Pas de différenciation avec autres SP dégénératifs
 - Réduction plus marquée ds le NC, atteinte bilatérale
- Diminution fixation des récepteurs D2 (IBZM) (pas D1) :
 - Différenciation avec MP mais pas des autres syndromes parkinsoniens atypiques

Imagerie Fonctionnelle : Datscan



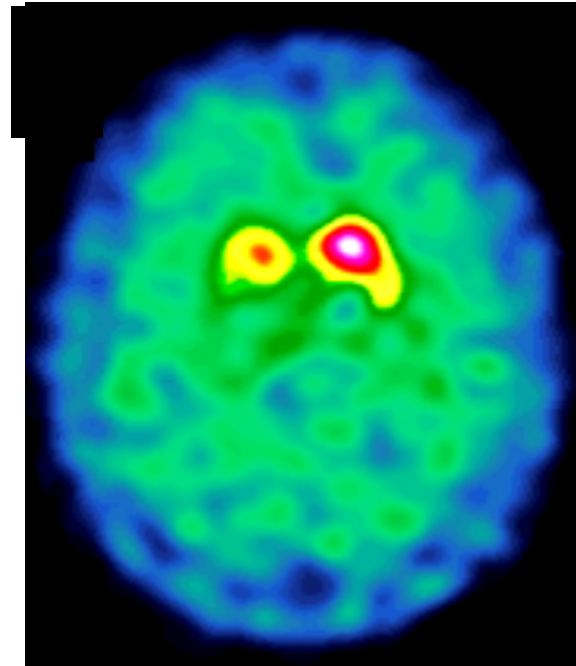
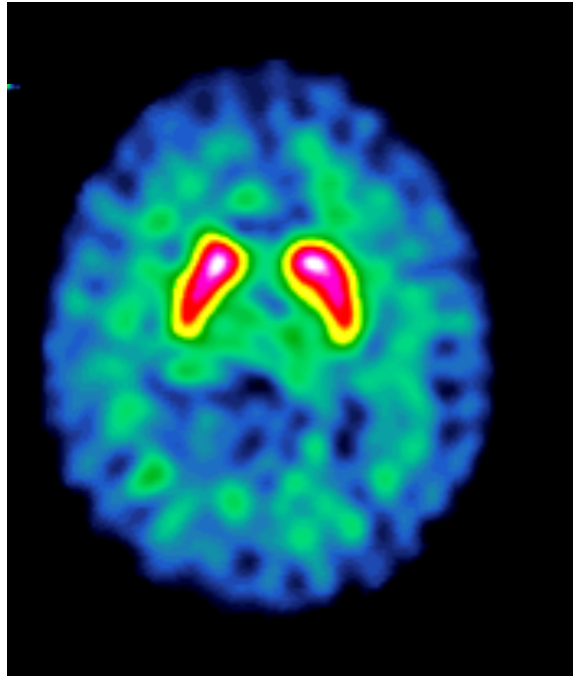
MPI

Le DaTSCAN ne permet pas, à l'échelon individuel de différencier les syndromes parkinsoniens dégénératifs entre eux

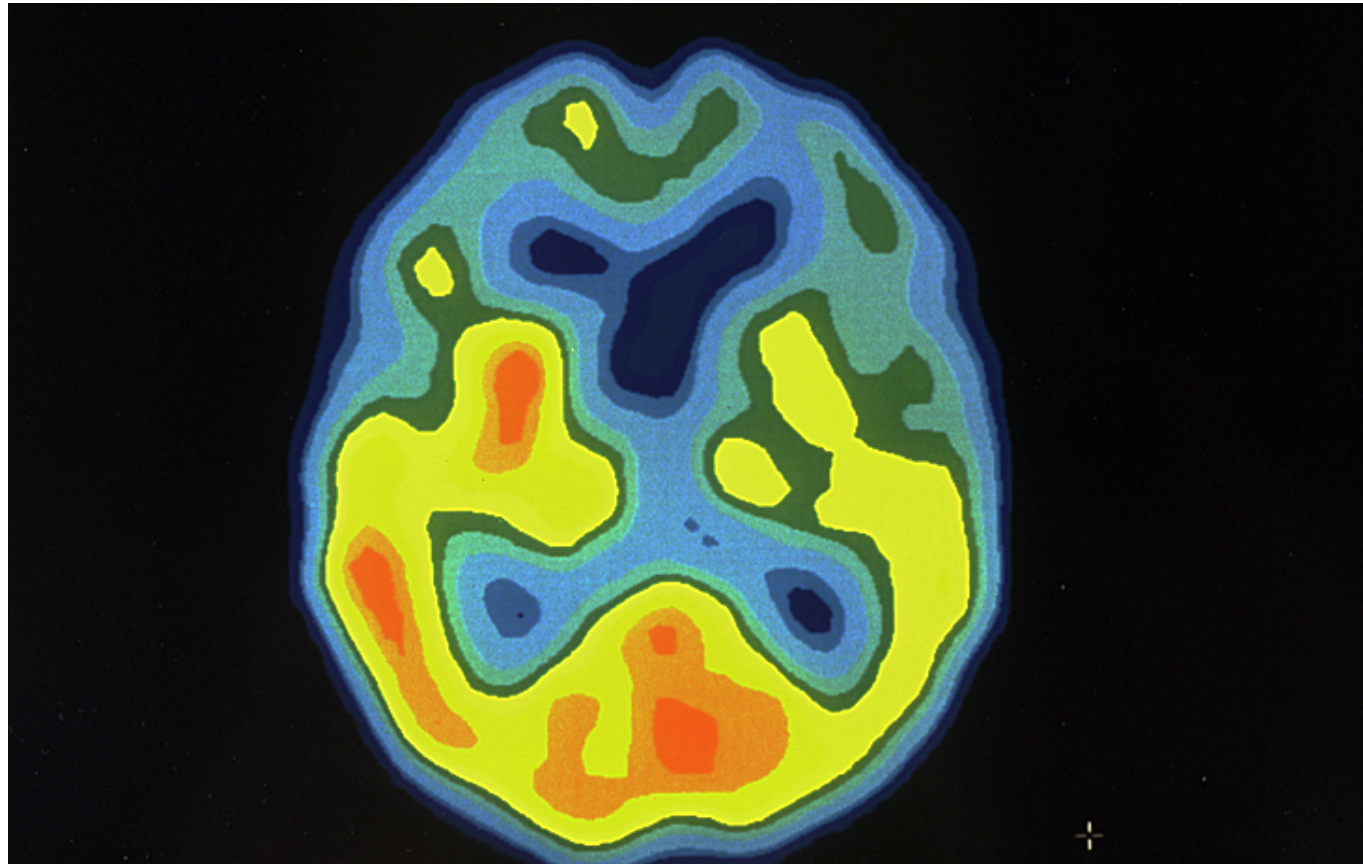


PSP

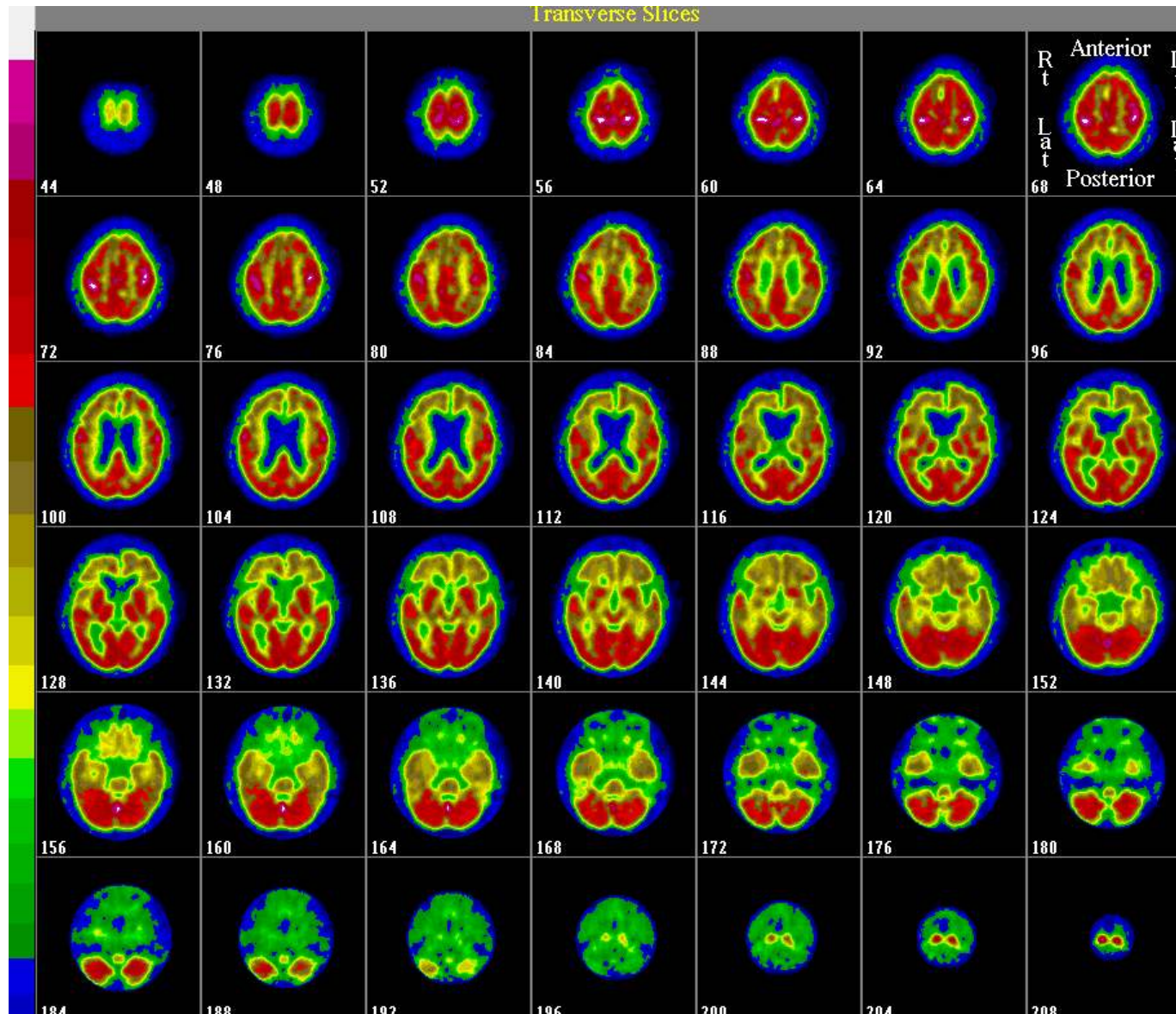
**Ligand du transporteur de la dopamine :
 ^{123}I -FP-CIT (DaTSCAN[®])**



Imagerie Fonctionnelle : SPECT



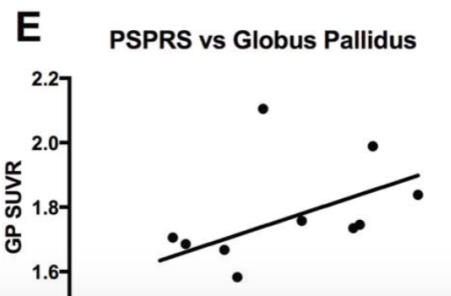
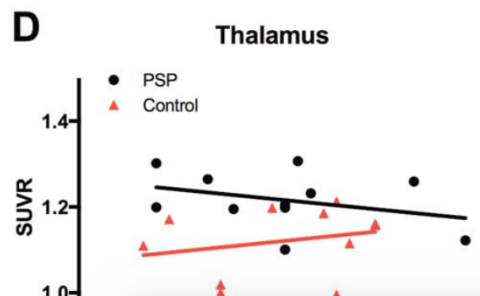
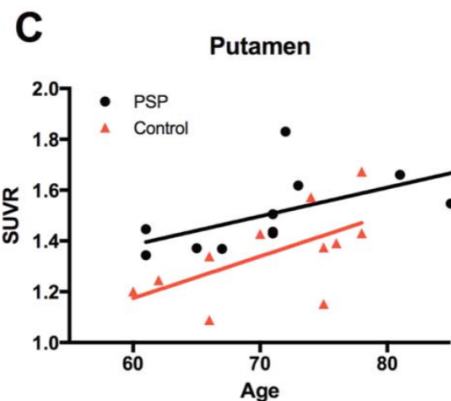
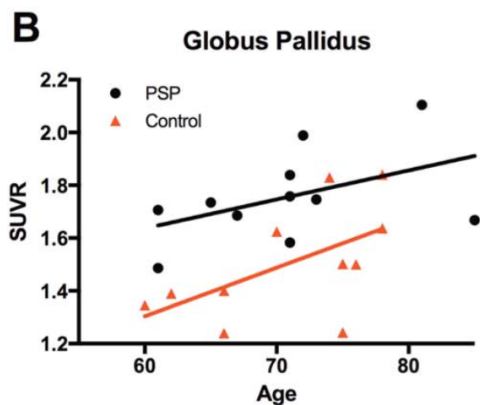
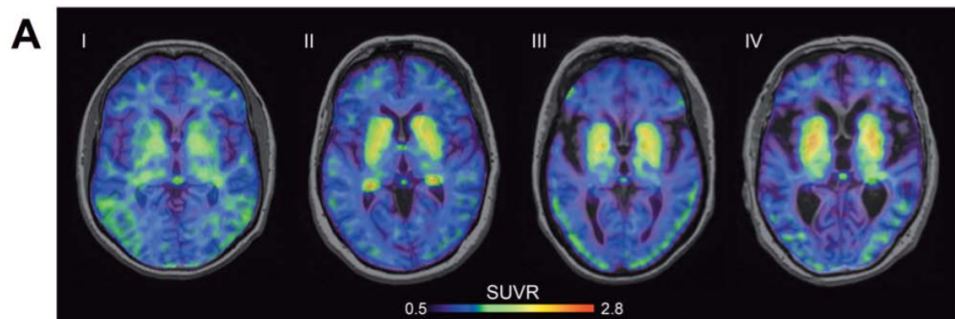
Imagerie Fonctionnelle : PET FDG



Hypométabolisme :

- symétrique
- frontomésial
- orbitofrontal
- cingulaire antérieur
- pariétal supérieur

Tau PET tracer : ^{18}F -AV-1451



Hyperfixation PSP > témoins :

- Basal Ganglia (Gpi et putamen), midbrain, noyau dentelé, cortex frontal
- Corrélation avec âge et sévérité clinique (PSP rating scale)
- Topographie différente avec MA (atteinte corticale)
- Mais overlap PSP / témoins +

Polygraphie de sommeil

- Réduction sommeil lent et paradoxal
- Insomnie, réveils précoces
- Contamination du sommeil lent par mouvements oculaires
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal (non spécifique), plus fréquents dans les synucléinopathies MP
AMS DCL

Biomarqueurs

- Pas de biomarqueur spécifique de la PSP
- Association de plusieurs biomarqueurs nécessaire ?
Magdalinou, 2014
- Imagerie tau dans le cadre d'essais thérapeutiques anti-tau ? Villemagne, 2015

Evolution - Pronostic

Evolution

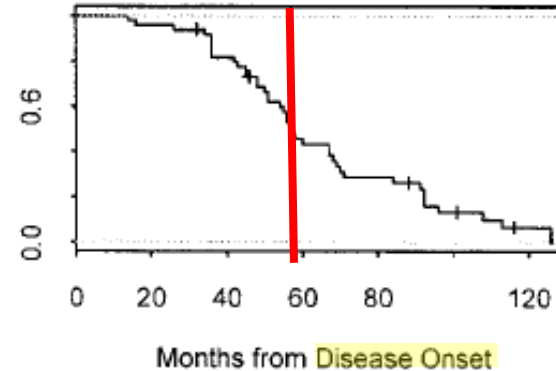
- Suivi par échelles spécifiques :
- PSP Rating Scale (PSP-RS)
 - 28 items cotés 0-4, 6 domaines ; score 0-100; + stade 1 à 5
 - Rapide (10 min)
 - +10 points/an, corrélation avec survie
- Parkinson Plus Scale (NNIPPS-PPS)
 - utilisable pour PSP et MSA
 - 83 items cotés 0-4 ; 15 domaines ; score 0-309
 - longue (30-45 min) ; évaluation PSP atypiques
 - + 25 points/an; corrélation avec survie

Pronostic

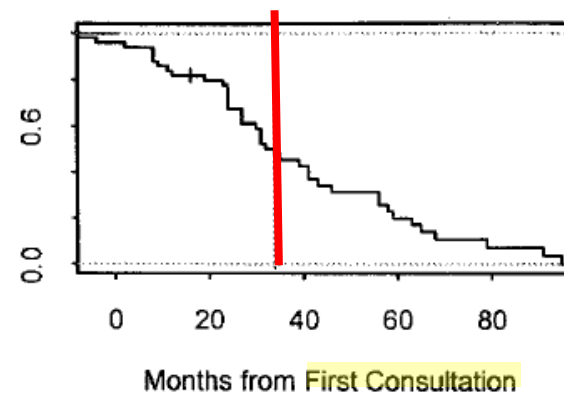


- Chutes quotidiennes en 3 ans
- 50% perdent la marche 5 ans après le début & 2,8 ans après la première consultation
- 50% voix inintelligible : 6 ans après le début & 3,6 ans après la première consultation

Gait Deficit



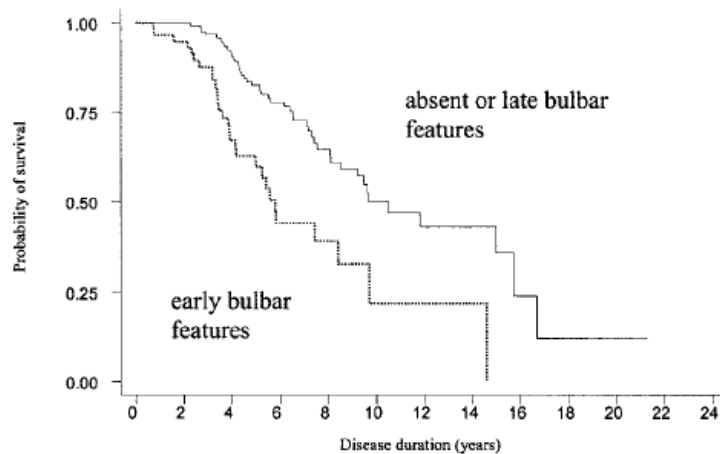
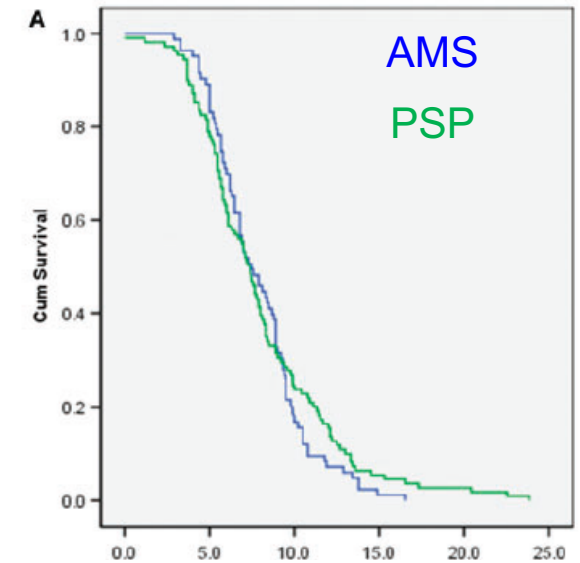
Gait Deficit



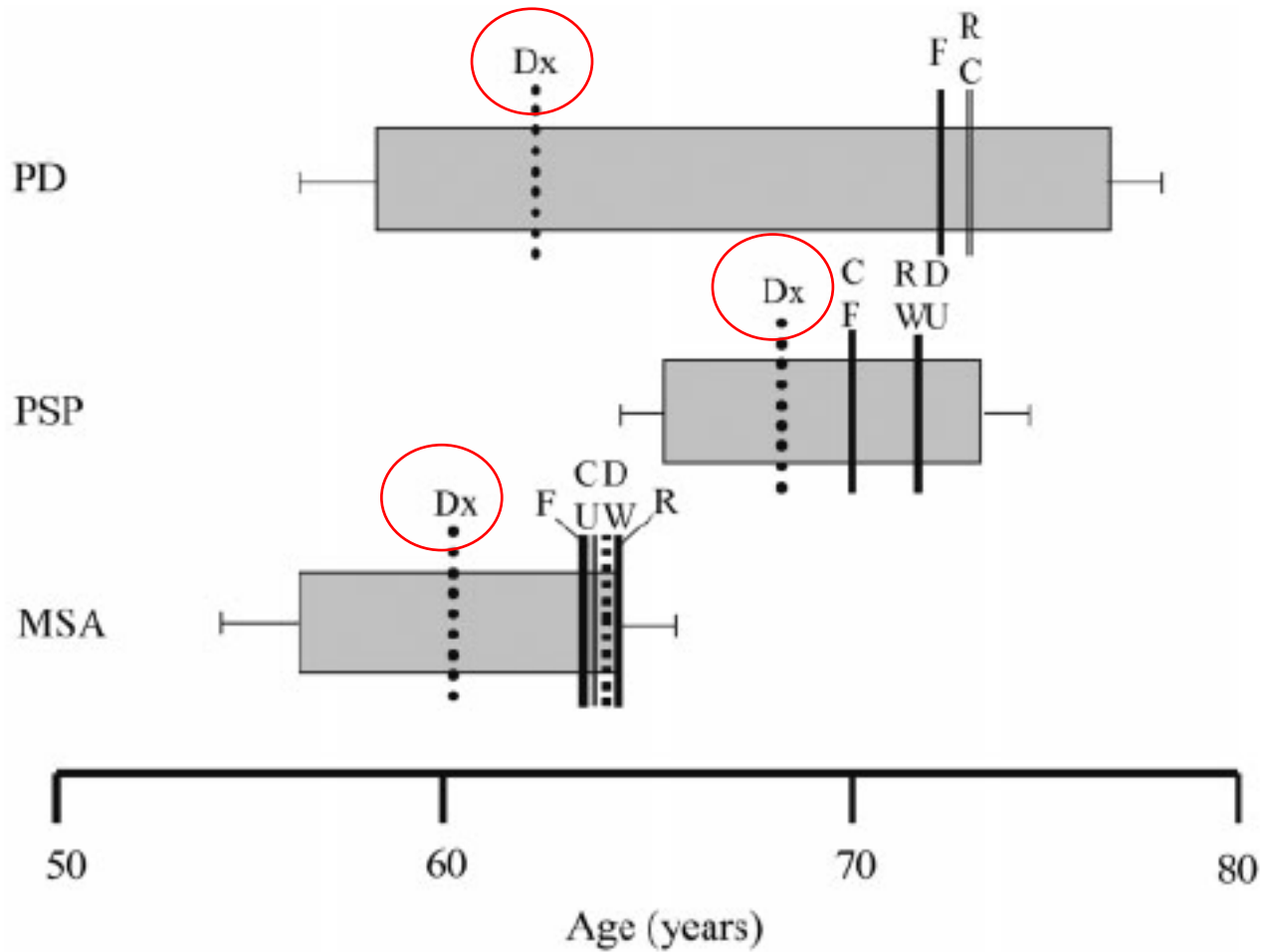
Pronostic



- Survie moyenne : 6-8 ans (2 à 12 ans)
- Décès par fausse route, chute traumatique
- Facteurs de mauvais pronostic :
 - Age
 - Chutes précoces
 - Troubles de déglutition



Pronostic



- R : residentiel care
- C : cognitive disability
- D : dysarthria, dysphagia
- F : frequent falls
- W : wheelchair dependant
- U : urinary catheter

Traitements

Traitement du SP

- Levodopa (pas d'essais contrôlés) :
 - » Efficacité modérée et transitoire dans la PSP-P (30% des patients)
 - » Peu efficace dans les autres formes
 - » Inefficace sur les autres symptômes
 - » Nécessité d'utiliser des fortes doses (> 1g/j)
 - » Effets secondaires (somnolence)
 - » Efficacité moindre et effets secondaires plus importants
- Agonistes dopaminergiques : efficacité très limitée
- Stimulation cérébrale profonde : contre-indiquée, stimulation du PPN ? (Wilcox 2010 case report PFG) / ... dégénérescence

Clinical feature	Throughout disease			
	Present ever	Absent ever	Never recorded	Present in total cohort %
Levodopa response	29	62	12	32
Levodopa-induced dyskinesia	4	92	7	4

Traitement symptomatique

- Des troubles axiaux (posturaux, bulbaires)
 - Amantadine : efficacité chez 10% des patients
 - Tricycliques : peu de données, efficace mais EI++
 - Approches Ach, NA, 5HT : décevants
 - Rééducation (kiné, orthophonie) +++
 - Gastrostomie
- Des troubles cognitivo-comportementaux et psychiques
 - Inhibiteurs de l'AchE (données contradictoires)
 - Traitement antidépresseur
- Des troubles oculomoteurs
 - GABA (gabapentine, zolpidem) : efficacité transitoire
 - Toxine botulique (blépharospasme, apraxie d'ouverture)
 - Prismes
- Prise en compte de l'aidant ++

Traitement curatif

- Aucun n'a montré une efficacité claire
- Approche neuroprotectrice :
 - Riluzole : inefficace (Bensimon, 2009)
 - Coenzyme Q10 : efficacité dans une petite étude
- Approche Anti-tau :
 - Davunetide (réduit phosphorylation tau, stabilise les microtubules) : inefficace (Boxer, 2014)
 - Tideglusib (glycogen synthase kinase-3 - GSK-3- inhibiteur) : inefficace sur critères cliniques (pas IRM) (Tolosa, 2014)
- Avenir :
 - Autres molécules anti-tau
 - Immunothérapie

Synthèse

- Des travaux de corrélations anatomocliniques ont contribué à largement revoir la nosologie de la PSP en décrivant plusieurs types cliniques
- La forme classique se caractérise par des chutes précoces et des troubles oculomoteurs mais ces derniers peuvent être tardifs
- Le pronostic est sombre, dominé par les fausses routes et les chutes
- Aucun traitement curatif n'a fait la preuve de son efficacité
- Prise en charge symptomatique