



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude des 208 cas de paralysie supranucléaire progressive : analyses
clinique, paraclinique et facteurs pronostiques**

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 2019 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Anne-Sophie BLAISE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Vincent DERAMECOURT

Monsieur le Docteur Grégory PETYT

Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI

Directeurs de Thèse :

Madame le Docteur Stéphanie BOMBOIS

Madame le Docteur Caroline MOREAU

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
RESUME	2
INTRODUCTION	4
Critères diagnostiques de la paralysie supranucléaire progressive	4
Épidémiologie	8
Apport des examens paracliniques	9
Objectifs	12
REFERENCES DE L'INTRODUCTION	13
ARTICLE	17
Abstract	18
Introduction	20
Patients and Method	23
Results	28
Discussion	44
References	51
DISCUSSION	57
Données démographiques	57
Application des nouveaux critères diagnostiques	58
Facteurs pronostiques et impact	59
Dysfonction frontale	61
IRM cérébrale	62
TEP cérébrale	63
Étude des biomarqueurs du liquide cébrospinal	64
Limites	65
CONCLUSION	67
REFERENCES DE LA DISCUSSION	68
ANNEXES	71

LISTE DES ABREVIATIONS

AMS : atrophie multisystématisée

DCB : dégénérescence corticobasale

DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale

LCS : liquide cérébro-spinal

GPE : gastrostomie per endoscopique

IRM : imagerie par résonance magnétique

MA : maladie d'Alzheimer

MAPT : microtubule associated protein tau

MCL : maladie à corps de Lewy

MDS : Movement Disorder Society

MP : maladie de Parkinson

MRPI : magnetic resonance parkinsonism index

NINDS-SPSP : National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for progressive supranuclear palsy

NNIPPS : Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes

PSP : paralysie supranucléaire progressive

PSP-CBS : PSP avec syndrome corticobasal prédominant

PSP-F : PSP avec présentation frontale prédominante

PSP-OM : PSP avec troubles oculomoteurs prédominants

PSP-P : PSP de forme parkinsonienne

PSP-PGF : PSP avec freezing of gait

PSP-PI : PSP avec instabilité posturale

PSP-RS : PSP de type syndrome de Richardson

PSP-SL : PSP avec troubles du langage ou de l'articulation prédominants

SCB : syndrome cortico-basal

T-tau : protéines tau totales

P-tau : protéines tau phosphorylées

TEP-[¹⁸FDG] : tomographie par émission de positons au ¹⁸fluorodesoxyglucose

RESUME

Contexte : Le diagnostic précoce de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) est rendu difficile de par son hétérogénéité clinique. Les nouveaux critères diagnostiques proposés par la Movement Disorder Society for PSP (MDS-PSP) permettent de mieux représenter les différents phénotypes de la maladie. L'objectif de ce travail était de vérifier l'applicabilité des critères MDS-PSP et de caractériser les marqueurs diagnostiques et pronostiques de la PSP.

Méthode : Nous avons appliqué les critères MDS-PSP à une cohorte de patients dont le diagnostic clinique de PSP a été porté entre 2008 et 2019. Nous avons recueilli l'incidence des troubles de déglutition sévères, la perte de la marche et l'institutionnalisation. Nous avons étudié les données en imagerie par résonance magnétique (IRM) et en tomographie par émission de positons (TEP) et comparé les biomarqueurs dans le liquide cérébro-spinal (LCS) entre des patients présentant une PSP, une maladie d'Alzheimer (MA) et des patients contrôles.

Résultats : Dans notre cohorte de 208 patients, les phénotypes les plus fréquents étaient la PSP syndrome de Richardson (PSP-RS) (49,5%), la PSP associée à une instabilité posturale (PSP-PI) (15,4%), la PSP de forme parkinsonienne (PSP-P) (13,5%) et la PSP associée à des troubles du langage ou une apraxie de la parole (PSP-SL) (6,7%). Le délai diagnostique médian de 2,9 ans (1,8-4,2) était plus court en cas de PSP-RS comparativement aux 3 autres phénotypes principaux. L'espérance de vie de 5,6 ans (4,5-7,8) était réduite dans la PSP-RS (4,7 ans (4,3-7,5)) par rapport à la PSP-P (7,8 ans (4,5-7,5), $p=0,002$) et à la PSP-PI (6,8 ans (4-6,9), $p=0,006$). Le délai de survenue de la perte de la marche et des troubles de déglutition sévère était significativement différent entre les groupes (respectivement

p=0,022 et p=0,012). L'insertion d'une gastrostomie per endoscopique n'apportait pas de bénéfice en termes de survie en cas de troubles de déglutition sévères (p=0,38). L'espérance de vie des patients ayant un syndrome d'apnées du sommeil traité était significativement meilleure que ceux en abstention thérapeutique (p=0,047). L'IRM et la TEP sont des éléments importants du diagnostic positif. Les biomarqueurs du LCS ne différaient pas entre les patients PSP et les contrôles mais tous se distinguaient de la MA.

Conclusion : Améliorer l'apport diagnostique des marqueurs radiologiques et biologiques dans la distinction des différents phénotypes de la maladie est crucial pour favoriser un diagnostic précoce à l'heure du développement des essais thérapeutiques.

INTRODUCTION

Critères diagnostiques de la paralysie supranucléaire progressive

De la description princeps aux critères actualisés de 2017

Depuis sa première description en tant qu'entité anatomo-pathologique par Steele, Richardson et Olszewski en 1964 (1), plusieurs séries de critères diagnostiques de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ont été proposées.

Dès leur première description, les auteurs dépeignaient la PSP comme une maladie motrice, caractérisée par un syndrome parkinsonien axial avec attitude en rétrocolis, des chutes précoces en arrière par instabilité posturale, associés à une paralysie de la verticalité du regard et à un syndrome pseudo-bulbaire. S'y ajoutaient des modifications comportementales orientant vers un syndrome frontal et des troubles cognitifs d'allure sous-cortico-frontale (1).

Parus en 1996, les critères diagnostiques de la National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP (NINDS-SPSP) (2) sont les premiers critères basés sur un diagnostic anatomopathologique à avoir été utilisés en routine clinique. Le diagnostic de PSP était alors suspecté devant l'association de troubles oculomoteurs et de chutes survenant lors la première année de la maladie. On retrouvait parmi les critères additionnels la mention d'un syndrome parkinsonien dopa-résistant, d'une dysphagie ou d'une dysarthrie précoces et de troubles cognitifs.

En 2009, une nouvelle classification a été suggérée par le groupe Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) (3), proposant de retenir le diagnostic de PSP devant un tableau associant d'une part un syndrome akinéto-rigide et une paralysie supranucléaire du regard et d'autre part des chutes ou une

instabilité posturale survenant dans les 3 premières années de la maladie. L'âge de début de la maladie fut avancé à 30 ans contre 40 ans auparavant, et la durée d'évolution de la maladie ne pouvait pas excéder 8 ans sans constituer un critère d'exclusion. Toutefois, si la sensibilité des critères de la NNIPPS semblait comparable aux critères de la NINDS-SPSP, leur spécificité et leur valeur prédictive positive semblaient moindres (4), et ces critères restèrent moins utilisés.

Les erreurs diagnostiques surviennent encore fréquemment et l'errance diagnostique est notable. En effet, le diagnostic de PSP est posé dans moins d'un quart des cas lors de la première visite, et dans seulement 2/3 des cas au cours du suivi (4,5). La maladie de Parkinson (MP), la dégénérescence cortico-basale (DCB), l'atrophie multisystématisée (AMS) et la maladie à corps de Lewy (MCL) représentent les cas de faux positifs les plus fréquents (6,7).

Avec le développement des études de corrélations anatomo-cliniques, de nouvelles formes cliniques de PSP ont été mises à jour. Il est désormais admis que la PSP peut simuler une maladie de Parkinson lors des premières années de la maladie (8), qu'elle peut débuter par des troubles du langage ou de l'élocution ou que des troubles comportementaux ou cognitifs peuvent être au premier plan (6). Ces différentes expressions phénotypiques seront développées dans un autre paragraphe.

Ces avancées ont conduit à la réflexion de nouveaux critères diagnostiques en 2017, visant à mieux décrire les différents phénotypes de la maladie et à améliorer la sensibilité des critères diagnostiques aux stades précoces (4,9).

Critères diagnostiques actualisés en 2017

Ces nouveaux critères diagnostiques ont été actualisés à l'initiative du groupe d'étude sur la PSP de l'International Parkinson and Movement Disorder Society (9). Appelés critères MDS-PSP, ils ont été établis sur la base d'une revue exhaustive de la littérature et d'une cohorte anatomo-pathologique de 206 patients. Les signes cliniques cardinaux et les critères additionnels sont reportés en **Annexe 1**.

On distingue ainsi aujourd'hui jusqu'à 8 phénotypes de PSP déterminés en fonction des signes cliniques prédominants. La PSP de type syndrome de Richardson (PSP-RS) représente la forme classique de la maladie, marquée par des chutes précoces et une limitation de la verticalité du regard. La PSP avec freezing of gait prédominant (PSP-PGF) est caractérisée par un freezing au premier plan parfois accompagné d'une rigidité axiale, en l'absence d'akinésie ou raideur segmentaire. Dans sa forme parkinsonienne (PSP-P), la maladie se présente comme un tableau de MP dopasensible dont l'évolution se fait vers une forme plus classique de PSP au bout de plusieurs années. Dans la PSP avec présentation frontale prédominante (PSP-F) les troubles du comportement sont à l'avant plan, à l'instar de la démence fronto-temporale dans son variant comportemental. La PSP avec atteinte oculomotrice prédominante (PSP-OM) est caractérisée par la présence isolée de troubles visuels tels qu'une paralysie de la verticalité du regard, une lenteur des saccades ou une apraxie oculomotrice. La PSP avec troubles de l'articulation ou du langage prédominants inclut l'apraxie de la parole et l'aphasie primaire non fluente (PSP-SL). La PSP associée à un syndrome cortico-basal (PSP-CBS) est souvent difficile à distinguer de la DCB. Enfin, la PSP avec instabilité posturale prédominante (PSP-PI) se présente comme un tableau de PSP-RS mais les troubles oculomoteurs sont absents. Selon leur spécificité vis-à-vis de la PSP, ces phénotypes sont classés

suyvant leur degré de certitude : PSP probable, PSP possible, ou suggérant une PSP (**Annexe 2**). Ce dernier degré a été intégré pour permettre de poser un diagnostic plus précocement, au détriment parfois de la spécificité (10). Le diagnostic de certitude reste apporté par l'examen anatomo-pathologique.

Évaluée récemment, la sensibilité des critères diagnostiques MDS-PSP apparaît supérieure aux stades précoces et tardifs de la maladie en comparaison aux critères de la NINDS-SPSP (respectivement 84% et 100% contre 31% et 65%) ; tandis que la spécificité apparaît légèrement inférieure (respectivement 82% et 91% contre 87% et 97%) (10). La variabilité phénotypique de la PSP en fait donc une maladie encore difficile à diagnostiquer, particulièrement aux stades précoces.

Données anatomopathologiques et biochimiques

La PSP est une tauopathie appartenant au spectre des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT). A l'inverse des synucléopathies dont font partie la MP, l'AMS et la MCL, les tauopathies représentent un ensemble de maladies auxquelles appartiennent la maladie d'Alzheimer (MA), la DCB, la dégénérescence fronto-temporale liée à une mutation sur le chromosome 17 et la maladie de Pick. Ces pathologies sont caractérisées par une accumulation intra-cérébrale de protéine tau anormalement phosphorylée qui constitue les lésions de dégénérescence neurofibrillaire. La protéine tau est présente sous différentes isoformes selon la répétition de 3 ou 4 domaines protéiques de liaison aux microtubules (isoformes 3R ou 4R) en fonction de l'épissage alternatif de l'exon 10. Dans la PSP, il existe une sur-représentation d'isoformes 4R. Sur le plan anatomopathologique, on retrouve macroscopiquement une atrophie frontale, du tegmentum mésencéphalique, des pédoncules cérébelleux supérieurs et du noyau sub-thalamique. On note également

une dépigmentation de la substance noire (11). Microscopiquement il existe une perte neuronale associée à une spongieuse réactionnelle prédominant au niveau du cortex moteur, des collicules supérieurs, du pallidum, des noyaux dentelés du cervelet, du thalamus et du noyau sub-thalamique. En immunohistochimie, les lésions de PSP sont constituées de dégénérescence neurofibrillaire, de touffes astrocytaires qui sont caractéristiques de la maladie et de corps bobinés oligodendrogliaux marqués par des agrégats de protéines tau anormalement phosphorylées d'isoforme 4R (12,13). Ces lésions prédominent au niveau des ganglions de la base (pallidum, noyau sub-thalamique, substance noire) et du tronc cérébral.

Épidémiologie

Avec une prévalence de la PSP estimée aux alentours de 5 à 7 cas/100 000 personnes, cette maladie reste rare (5,14). Le délai diagnostique est long, de l'ordre de 2,8 à 4,4 ans (4). De par sa variabilité phénotypique qui entraîne un risque d'erreur diagnostique ou un retard au diagnostic, cette prévalence est toutefois sous-estimée. Ainsi, dans une étude japonaise considérant l'ensemble des variants de la PSP, la prévalence fut évaluée aux alentours de 18/100 000 personnes (15). L'âge au diagnostic est de l'ordre de 70 à 74 ans, le sexe ratio est de 1,5/1. Le pronostic est sévère. L'évolution est rapidement marquée par une perte de la marche et l'apparition de troubles de la déglutition, le décès survenant en moyenne 5,9 à 9,1 ans après le début des symptômes (16,17).

L'étiologie de la PSP est méconnue. Des facteurs environnementaux et toxiques sont supposés (18–20). Il s'agit d'une maladie sporadique, et les formes familiales sont exceptionnelles. Les mutations génétiques sont rares et constituent par ailleurs un

critère d'exclusion de la maladie, à l'exception des mutations du gène MAPT (microtubule associated protein tau) (9). L'homozygotie de l'haplotype H1 du gène MAPT serait un facteur de risque de PSP sporadique (21).

Apport des examens paracliniques

A la différence des critères diagnostiques de l'AMS (22) ou de la MCL (23), les données de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et de la tomographie par émission de positons au ¹⁸fluorodesoxyglucose (TEP-[¹⁸FDG]) ne font pas partie des critères MDS-PSP, ceci en raison d'un manque d'études ayant fait la preuve d'une confirmation neuropathologique. Dans la pratique, une IRM cérébrale est pourtant presque systématiquement réalisée, et la TEP-[¹⁸FDG] est effectuée de plus en plus fréquemment. Dans notre expérience, ces examens peuvent apporter une aide diagnostique, particulièrement au stade précoce de la maladie. Ils permettent d'écarter des pathologies pouvant mimer une PSP, telles que l'hydrocéphalie à pression normale, un état lacunaire ou un autre syndrome parkinsonien plus. Devant une présentation atypique avec un syndrome frontal comportemental au premier plan ou un tableau d'anarthrie ou d'aphasie primaire progressive, l'apport diagnostique de l'imagerie a été démontré (24,25).

IRM cérébrale

L'atrophie mésencéphalique est le signe le plus classique de la PSP en IRM. Celle-ci peut être évaluée par la mesure du diamètre antéro-postérieur du mésencéphale en coupe axiale, par la surface du mésencéphale en coupe sagittale ou encore par le calcul du ratio surface du mésencéphale/surface du pont (26). L'aplatissement du toit

du mésencéphale produit sur les coupes sagittales un aspect en bec de colibri (27,28). On peut également noter un aspect concave des bords latéraux du mésencéphale en rapport avec l'atrophie du tegmentum donnant un aspect dit en oreilles de Mickey (29) ou un élargissement de l'angle inter-pédonculaire. Une atrophie des pédoncules cérébelleux supérieurs est aussi notée (30). Le magnetic resonance parkinsonism index (MRPI) est calculé de la manière suivante : (surface du pont/surface du mésencéphale) x (largeur des pédoncules cérébelleux moyens/largeur des pédoncules cérébelleux supérieurs) (31). Celui-ci pourrait être plus performant que le ratio surface du mésencéphale/surface du pont pour distinguer la PSP de la MP (32). Le MRPI, le ratio mésencéphale/pont et la surface mésencéphalique ont démontré leur utilité pour distinguer la PSP de l'AMS ou de la MP (30,32–34) et pourraient aider à un diagnostic précoce (35,36). Toutefois, la plupart de ces marqueurs ont été étudiés chez des patients présentant une PSP-RS, et il semble difficile d'extrapoler certains de ces résultats à l'ensemble des phénotypes de PSP (37,38). Les illustrations des anomalies en IRM retrouvées dans notre cohorte sont disponibles en **Annexe 3**.

TEP cérébrale

Les données concernant les anomalies en TEP-[¹⁸FDG] sont moins riches que les données IRM car son essor est plus récent. Une scintigraphie à l'HMPAO était auparavant régulièrement réalisée. La majorité des études concerne de faibles effectifs de patients, et peu d'entre elles ont fait l'objet d'une confirmation anatomopathologique. On retrouve fréquemment un hypométabolisme frontal (en regard des cortex prémoteur et précentral s'étendant au cortex préfrontal) et du mésencéphale (39,40). La présence d'un hypométabolisme a également été notée dans d'autres régions telles que le thalamus, le noyau caudé, et le cortex cingulaire

antérieur (41–43). Selon les études, la validité de la TEP-[¹⁸FDG] par rapport au diagnostic clinique a été évaluée avec une spécificité de l'ordre de 95% pour une sensibilité aux alentours de 74 à 88% (44,45). Nous avons reporté en **Annexe 4** les illustrations des anomalies retrouvées en TEP-[¹⁸FDG] dans notre population.

Biomarqueurs du liquide cérébro-spinal

Si le dosage de biomarqueurs du LCS, tels que les protéines tau totales (T-tau), tau phosphorylée (P-tau) et le peptide amyloïde A β 1-42, est utile pour évoquer la présence cérébrale de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires, et ainsi être un outil du diagnostic de maladie d'Alzheimer, l'intérêt du dosage de ces marqueurs pour le diagnostic de PSP est plus limité. Même si la PSP, comme la maladie d'Alzheimer est une tauopathie, il ne semble pas y avoir de modification spécifique des protéines tau dans le liquide cébrospinal (LCS) des patients PSP. Le taux de protéine tau totale ne semble pas différer entre les patients contrôle, et ceux atteints de PSP ou de MP (46,47). Il en serait de même concernant le taux de phospho-tau (47–49). De rares études ont cependant trouvé que le taux de A β 1-42 (50,51) pourrait être abaissé chez les patients PSP comparativement aux patients contrôle, mais ces résultats sont inconstants (47–49). Le dosage des biomarqueurs dans le LCS reste bien sûr utile en cas de doute diagnostique avec la maladie d'Alzheimer, notamment dans le cas de certaines présentations langagières.

Objectifs

L'objectif principal est d'appliquer rétrospectivement les nouveaux critères diagnostiques MDS-PSP à une cohorte de patients présentant une PSP suivis au sein de la clinique neurologique entre janvier 2008 et février 2019 afin de vérifier leur applicabilité en pratique clinique.

L'objectif secondaire est de caractériser les marqueurs diagnostiques et pronostiques de la PSP. Pour cela, nous avons comparé la survenue de la perte de la marche, des troubles de la déglutition et de l'institutionnalisation au cours de la maladie. Nous avons ensuite recherché des facteurs de risque d'évolution rapidement défavorable. Nous avons évalué les anomalies en faveur d'une PSP sur l'IRM et la TEP-[¹⁸FDG] dans notre cohorte ainsi que celles évocatrices d'un diagnostic différentiel. Enfin, nous avons comparé les taux de biomarqueurs du LCS entre les patients présentant une PSP, une MA et des patients contrôles.

REFERENCES DE L'INTRODUCTION

1. Steele J, Richardson J, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy: A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum With Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Semin Neurol.* 25 juin 2014;34(02):129-50.
2. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology.* 1 juill 1996;47(1):1-9.
3. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS Study. *Brain.* janv 2009;132(1):156-71.
4. Respondek G, Roeber S, Kretschmar H, Troakes C, Al-Sarraj S, Gelpi E, et al. Accuracy of the national institute for neurological disorders and stroke/society for progressive supranuclear palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy: PSP Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* avr 2013;28(4):504-9.
5. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?: Clinical Predictors for Diagnosis of PSP. *Mov Disord.* juill 2017;32(7):995-1005.
6. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases: PSP Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* déc 2014;29(14):1758-66.
7. Josephs KA, Dickson DW. Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy Brain Bank. *Mov Disord.* 2003;18(9):1018-26.
8. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain.* 1 juin 2005;128(6):1247-58.
9. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP. *Mov Disord.* juin 2017;32(6):853-64.
10. Ali F, Martin PR, Botha H, Ahlskog JE, Bower JH, Masumoto JY, et al. Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord* [Internet]. 6 févr 2019 [cité 21 avr 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27619>
11. Hauw J-J, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology.* 1 nov 1994;44(11):2015.
12. Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(1):3-23.
13. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. :10.
14. Golbe L. Progressive Supranuclear Palsy. *Semin Neurol.* 25 juin 2014;34(02):151-9.
15. Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav* [Internet]. 11 oct 2016 [cité 21 avr 2019];6(12). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5166993/>

16. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 3 mai 2016;86(18):1736-43.
17. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1 juill 1988;38(7):1031.
18. Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, et al. Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain*. avr 2002;125(4):801-11.
19. Litvan I, Lees PSJ, Cunningham CR, Rai SN, Cambon AC, Standaert DG, et al. Environmental and occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study: Environmental & Occupational Risks for PSP. *Mov Disord*. mai 2016;31(5):644-52.
20. Caparros-Lefebvre D, Golbe LI, Deramecourt V, Muraige C-A, Huin V, Buée-Scherrer V, et al. A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in northern France. *Neurology*. 13 oct 2015;85(15):1293-300.
21. Höglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, Sleiman PMA, Wang L-S, Klei L, et al. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy Progressive Supranuclear Palsy. *Nat Genet*. 19 juin 2011;43(7):699-705.
22. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 26 août 2008;71(9):670-6.
23. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 4 juill 2017;89(1):88-100.
24. Santos-Santos MA, Mandelli ML, Binney RJ, Ogar J, Wilson SM, Henry ML, et al. Features of Patients With Nonfluent/Agrammatic Primary Progressive Aphasia With Underlying Progressive Supranuclear Palsy Pathology or Corticobasal Degeneration. *JAMA Neurol*. 1 juin 2016;73(6):733.
25. Yoo HS, Chung SJ, Kim S-J, Oh JS, Kim JS, Ye BS, et al. The role of 18F-FP-CIT PET in differentiation of progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia in the early stage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2018;45(9):1585-95.
26. Owens E, Krecke K, Ahlskog JE, Fealey R, Hassan A, Josephs KA, et al. Highly specific radiographic marker predates clinical diagnosis in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. juill 2016;28:107-11.
27. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. juin 2003;210(1-2):57-60.
28. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: cMRI in PSP and MSA. *Mov Disord*. déc 2012;27(14):1754-62.
29. Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, Sugai Y, Hosoya T. Morning Glory Sign: A Particular MR Finding in Progressive Supranuclear Palsy. *Magn Reson Med Sci*. 2004;3(3):125-32.
30. Paviour DC, Price SL, Stevens JM, Lees AJ, Fox NC. CME Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. :5.
31. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR Imaging Index for Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson Disease and the Parkinson Variant of Multiple System Atrophy. *Radiology*. 1 janv 2008;246(1):214-21.
32. Morelli M, Arabia G, Salsone M, Novellino F, Giofrè L, Paletta R, et al. Accuracy of magnetic resonance parkinsonism index for differentiation of progressive supranuclear palsy

- from probable or possible Parkinson disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):527-33.
33. Möller L, Kassubek J, Südmeyer M, Hilker R, Hattingen E, Egger K, et al. Manual MRI morphometry in Parkinsonian syndromes: MRI Morphometry in Parkinsonian Syndromes. *Mov Disord.* mai 2017;32(5):778-82.
 34. Nigro S, Morelli M, Arabia G, Nisticò R, Novellino F, Salsone M, et al. Magnetic Resonance Parkinsonism Index and midbrain to pons ratio: Which index better distinguishes Progressive Supranuclear Palsy patients with a low degree of diagnostic certainty from patients with Parkinson Disease? *Parkinsonism Relat Disord.* août 2017;41:31-6.
 35. Quattrone A, Morelli M, Williams DR, Vescio B, Arabia G, Nigro S, et al. MR parkinsonism index predicts vertical supranuclear gaze palsy in patients with PSP–parkinsonism. *Neurology.* 20 sept 2016;87(12):1266-73.
 36. Morelli M, Arabia G, Novellino F, Salsone M, Giofre L, Condino F, et al. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: A cohort study. *Neurology.* 13 sept 2011;77(11):1042-7.
 37. Whitwell JL, Jack CR, Parisi JE, Gunter JL, Weigand SD, Boeve BF, et al. Midbrain atrophy is not a biomarker of progressive supranuclear palsy pathology. *Eur J Neurol.* 2013;20(10):1417-22.
 38. Whitwell JL, Höglinger GU, Antonini A, Bordelon Y, Boxer AL, Colosimo C, et al. Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be?: Neuroimaging Biomarkers for Diagnosis in PSP. *Mov Disord.* juill 2017;32(7):955-71.
 39. Garraux G, Salmon E, Degueldre C, Lemaire C, Laureys S, Franck G. Comparison of Impaired Subcortico-Frontal Metabolic Networks in Normal Aging, Subcortico-Frontal Dementia, and Cortical Frontal Dementia. *NeuroImage.* 1 août 1999;10(2):149-62.
 40. Botha H, Whitwell JL, Madhavan A, Senjem ML, Lowe V, Josephs KA. The pimple sign of progressive supranuclear palsy syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* févr 2014;20(2):180-5.
 41. Klein RC, Jong BM de, Vries JJ de, Leenders KL. Direct comparison between regional cerebral metabolism in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(8):1021-30.
 42. Ge J, Wu J, Peng S, Wu P, Wang J, Zhang H, et al. Reproducible network and regional topographies of abnormal glucose metabolism associated with progressive supranuclear palsy: Multivariate and univariate analyses in American and Chinese patient cohorts. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(7):2842-58.
 43. Zaleski N, Botha H, Whitwell JL, Lowe V, Dickson DW, Josephs KA. FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants. *J Neurol.* avr 2014;261(4):710-6.
 44. Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol.* févr 2010;9(2):149-58.
 45. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, et al. [¹⁸F]FDG-PET is superior to [¹²³I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 25 sept 2012;79(13):1314.
 46. Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, et al. Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* janv 2001;183(1):95-8.
 47. Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, Kester MI, Teunissen CE, van de Ven PM, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology.* 3 janv 2012;78(1):47-54.
 48. Süßmuth SD, Uttner I, Landwehrmeyer B, Pinkhardt EH, Brettschneider J, Petzold A, et al. Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in Parkinsonian

syndromes. *Mov Disord.* 2010;25(9):1284-8.

49. Aerts MB, Esselink RAJ, Bloem BR, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid tau and phosphorylated tau protein are elevated in corticobasal syndrome. *Mov Disord.* janv 2011;26(1):169-73.

50. Noguchi M, Yoshita M, Matsumoto Y, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Decreased β -amyloid peptide42 in cerebrospinal fluid of patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci.* oct 2005;237(1-2):61-5.

51. Mollenhauer B, Bibl M, Esselmann H, Steinacker P, Trenkwalder C, Wiltfang J, et al. Tauopathies and synucleinopathies: Do cerebrospinal fluid β -amyloid peptides reflect disease-specific pathogenesis? *J Neural Transm.* 3 juill 2007;114(7):919-27.

ARTICLE

Clinical outcomes, imaging and biomarkers in a large monocentric cohort of progressive supranuclear palsy

Projet de publication

Abstract

Background: Progressive supranuclear palsy (PSP) is the most common atypical parkinsonian syndrome but its early recognition is challenging regarding its clinical heterogeneity. The recently proposed Movement Disorder Society for PSP criteria (MDS-PSP criteria) for diagnostic aimed to better represent the phenotypes of PSP.

Objective: To assess the clinical milestones and potential prognosis factors, imaging and biomarkers for patients with PSP.

Method: We applied the MDS-PSP criteria on a cohort of PSP patients clinically diagnosed between 2008 and 2019 (3 % autopsy-proven cases) and assessed occurrence of serious dysphagia, loss of walk ability and institutionalization as clinical milestones in the main phenotypes. We reviewed magnetic resonance imaging (MRI), [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ([¹⁸F] FDG-PET) data and compared cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers in patients with PSP, Alzheimer disease (AD) and controls.

Results: Among the 208 patients included, most common phenotypes were PSP-Richardson syndrome (PSP-RS), PSP-postural instability (PSP-PI), PSP-parkinsonism (PSP-P) and PSP with speech or language disorder (PSP-SL). Median time from onset to diagnosis was 2.9 years (1.8-4.2) and was shorter in PSP-RS compared with PSP-PI, PSP-P and PSP-SL. Median life expectancy was 5.6 years (4.5-7.8) and was shorter in PSP-RS (4.7 years (4.3-7.5)) than in PSP-P (7.8 years (4.5-7.5), $p=0.002$) and PSP-PI (6.8 years (4-4-6.9), $p=0.006$). Loss of walk ability occurred earlier in PSP-RS than in PSP-PI ($p=0.042$) and delay to serious dysphagia was significantly different among all the phenotypes ($p=0.012$). Per-endoscopic gastrostomy insertion did not show any benefit on survival ($p=0.38$) while CPAP treatment in case of sleep apnea had a positive effect on life expectancy ($p=0.047$).

MRI abnormalities evocative of PSP are replicable. [¹⁸F] FDG-PET achievement did not shorten the delay to diagnosis but could be useful recognition of atypical phenotypes. CSF biomarkers did not differ in patients with PSP and controls and were all different from those of patients with AD.

Conclusion: PSP is a severe neurodegenerative disease that presented with various phenotypes different from each other in their clinical features, natural history of disability and survival. Improving the efficiency of biomarkers in distinguishing the PSP phenotypes could help to earlier diagnosis, that becomes essential with the development of therapeutic clinical assays.

Introduction

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a rare neurodegenerative disease first described by Steele, Richardson and Olszewski in 1964 (1). The prevalence is estimated to 5 to 7 persons out of 100 000 (2,3) and the age at onset is about 66 years (4). PSP belongs to the frontotemporal lobar degeneration (3) and the definite PSP is based on the anatomopathological examination. PSP is a 4R-tauopathy characterized by the accumulation of abnormally phosphorylated tau protein composed of four microtubule-binding repeat isoforms, leading to neurofibrillary tangles, tufted astrocytes and oligodendroglial inclusions mainly observed in the basal ganglia and brainstem (5–8). For a long time, PSP was described as a motor disease with a combination of a vertical supranuclear palsy and early falls occurring during the first year of the disease (9). Others neurological symptoms are currently associated with PSP, suggestive of different clinical phenotypes of the PSP syndrome as predominant features other than falls and ocular motor dysfunction. Such features can consist in predominant parkinsonism (PSP-P), cognitive or behavioral disorder (PSP-F), speech or language trouble (PSP-SL), cortico-basal syndrome (PSP-CBS), postural instability without ocular motor dysfunction (PSP-PI), progressive gait freezing (PSP-PGF) or predominant ocular motor dysfunction (PSP-OM). In a cohort of 100 autopsy-confirmed PSP patients, variants of the PSP syndrome were more frequent than the classical Richardson's syndrome (PSP-RS) (10). The existence of the PSP variants could explain a delay in the diagnosis, due to a low sensibility of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP (NINDS-SPSP) criteria (9) and of the Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) criteria (11) especially at early stages (12), despite a high specificity (13,14). Most common misdiagnosis are

Parkinson disease (PD), multiple system atrophy (MSA), corticobasal syndrome (CBS), Lewy bodies dementia (10,15,16). The delay from disease onset to the diagnosis of PSP is around 2.8 to 4.4 years (12). Because the prognosis is poor and life expectancy is 5.9 to 9.1 years (17,18), early recognition of PSP and identification of milestones are crucial.

Thus, the Movement Disorder Society criteria for PSP (MDS-PSP criteria) were recently proposed to best describe the phenotypic heterogeneity of PSP (19). By way of comparison to the NINDS-SPSP criteria, the MDS-PSP seems to be more sensitive (respectively 87.9% vs. 45.5%) although the specificity would be slightly lower (respectively 90.5% vs. 85.7%).

Radiological biomarkers such as brain magnetic resonance imaging (MRI) and [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ([¹⁸F] FDG-PET) are mainly performed and can be helpful for the diagnosis though they were not included in the MDS-PSP criteria. The midbrain atrophy on MRI responsible for the hummingbird sign and a smaller midbrain area seems to be suggestive of PSP (20–22). The magnetic resonance parkinsonism index (MRPI) could help in distinguishing PSP from PD patients or control subjects (23–25), thus allowing an early diagnosis (26,27). Though, such abnormalities as the midbrain atrophy seem more related to the clinical diagnosis of PSP-RS rather than the PSP pathology, hence may be cannot be relevant in other PSP variants (28). Hypometabolism in the midbrain and frontal lobes have been noticed on the [¹⁸F] FDG-PET, especially in premotor and precentral regions, extended to the prefrontal cortex (29). Hypometabolism of the thalamus, putamen, caudate and anterior cingulate gyrus have also been described (30–32). Sensitivity of [¹⁸F] FDG-PET for diagnosing PSP in accordance with the clinical diagnosis is about 74% to 88% whereas specificity is around 95% (33,34).

Though, because of the lack of comparison with neuropathologic confirmation of the diagnosis of PSP in the most of studies, the radiological biomarkers are only considered as supportive features in the current diagnostic criteria for PSP (19). Data about cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers in PSP are discordant. Indeed, if mainly studies showed tau protein (t-tau) (35–37), tau protein phosphorylated (p-tau) and amyloid β 42 rates ($A\beta$ 42) (35,37,38) similar to controls, several studies found that $A\beta$ 42 rate could be decreased in PSP (39,40). However, these studies are based on small effectives.

The primary objective of our study was to retrospectively apply the MDS-PSP criteria in a large monocentric cohort of patients with PSP to confirm their application in clinical practice. The secondary objective was to describe diagnostic and prognostic markers for PSP. For this purpose, we first compared the occurrence of some milestones in the main variants of PSP. Then, we evaluate potential prognosis factors of the disease. We assessed the radiological biomarkers and described the abnormalities usually seen on MRI and [^{18}F] FDG-PET. Finally, we compared the rates of the CSF biomarkers among patients with a clinical diagnosis of PSP, Alzheimer disease (AD) and neurological pathology other than tauopathy.

Patients and Method

Patients

We retrospectively analyzed medical records of patients evaluated at the neurological department of the Lille University Hospital between January 2008 and February 2019 for a PSP syndrome. The patients were taken care at the Movement Disorders Department or at the Memory Resource and Research Center. We first considered the patients for those a clinical diagnosis of PSP has been suspected at any time of their follow-up (according to the NINDS-SPSP criteria (9)), then we excluded the patients if the retained diagnosis was different from PSP. Then, the MDS-PSP criteria were applied for each patient (19). The patients meeting the MDS-PSP mandatory exclusion criteria or with a neuropathological diagnosis (when available) other than PSP were also excluded from the statistical analysis.

MDS-PSP criteria

The MDS-PSP criteria were applied for each patient. According to the degree of diagnostic certainty, the patients were classified into three categories: probable PSP, possible PSP and suggestive-of PSP. Each patient was assigned to the clinical phenotype of PSP that best described him at two stages of the disease: during the first 3 years from the disease onset and at last assessment. The phenotypes were the following: PSP-RS, PSP-P, PSP-F, PSP-PGF, PSP-SL, PSP-CBS and PSP-PI. The cut-off of 3 years was chosen because roughly corresponding to the median time of first evaluation in our center while the disease has sufficiently progressed to develop the main features of the phenotype. For phenotypes comparisons, we considered the predominant phenotype during the first 3 years from the disease onset. Last assessment was defined by the moment the patient was last seen in

outpatient consultation. Patients with PSP-CBS or PSP-SL can also be qualified for the diagnosis of 4R-tauopathy.

When more than one phenotype was available for one patient, we applied the MAX rules as recently proposed by the Movement Disorder Society (41). If several phenotypes were still available despite of the MAX rules, the phenotype was considered as undetermined and was not included in the phenotype's comparisons.

Data collection

We collected socio-demographic data, first symptoms, clinical features and their delay from onset - especially ocular motor dysfunction, postural instability, akinesia and cognitive dysfunction and clinical clues supportive features. We assessed the main clinical features encountered during the first 3 years from the disease onset and their occurrence during all the disease course.

The global cognitive status was assessed with the Mini Mental State Examination (MMSE) (42), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (43) or with the Mattis Dementia Rating Scale (44). The Frontal Assessment Battery was applied to assess frontal dysfunction. Behavior and psychiatric symptoms were measured with the Lille Apathy Rating Scale (LARS) (45), the Parkinson Anxiety Scale (PAS) (46) and the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (47). Others behavioral symptoms were recorded on the caregiver declaration. We selected the following three milestones to assess the impact on survival: loss of walking ability, serious dysphagia and institutionalization. Dysphagia was considered as serious if led to aspiration pneumonia, or if suitable texture of food or percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) was necessary. If patient presented sleep apnea, data were recorded about treatment with positive airway pressure (CPAP).

Brain MRI imaging

We reviewed all brain MRI available using a 1.5 T or 3 T imager between 2011 and 2019. When patients performed several MRI, the first one was considered. We analyzed the midbrain trophicity with visual assessment of the midbrain convexity and measurement of the midbrain/pons area ratio (P/M) on sagittal plane, and with quantitative measurement of the midbrain anterior-posterior (AP) diameter on axial plane. The middle cerebellar peduncle (MCP) width was measured on sagittal plane, and the superior cerebellar peduncle (SCP) width was measured on oblique coronal plane. The MRPI resulted of the following formula: $[(P/M) \times (MCP/SCP)]$ (24). Cortical atrophy of parietal and frontal lobes were assessed according to the Koedam score (48), atrophy of medial temporal lobes with the Scheltens scale (49). We used the Evans' index to distinguish with normal pressure hydrocephalus (50,51). A normal Evans' index is less than 0.3. Trophicity assessments were performed on three-dimensional T1 sequences. In order to distinguish from MSA, we assessed such putamen abnormalities as atrophy and hyperintense putaminal rim recorded on T2 gradient-echo sequences. Putaminal brain iron accumulation was assessed on T2 gradient-echo or FLAIR sequences. White matter hyperintensities were described by means of the Fazekas scale (52).

Brain [¹⁸F] FDG-PET imaging

We reviewed all the brain [¹⁸F] FDG-PET imaging available between 2010 and 2019. Before year 2015, [¹⁸F] FDG-PET were performed on PET General electric Discovery RX16, then on PET Siemens mCT flow 4D 16. On [¹⁸F] FDG-PET performed before year 2015, we assessed the brain metabolism of frontal, parietal, temporal and occipital lobes and compared the metabolism of inferior rectus muscle with lateral rectus muscle and orbiculari oculi eyelids. On imaging performed since 2015, we

noticed on UHD reconstructions the metabolism in such regions of interest in striatum, thalamus, brainstem and cerebellum.

Cerebrospinal fluid biomarkers comparisons

We constituted 3 groups of patients to compare the cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers concentrations. We included patients with a clinical diagnosis of PSP, AD and neurological pathology without tauopathy (comprising patients with neuropathy, headache, normal pressure hydrocephalus, iatrogenic or psychiatric cognitive disorder). Patients with a frontotemporal lobe degeneration were excluded. We recorded the age at lumbar puncture, the disease duration and the cognitive assessment upon the lumbar puncture by means of the MMSE. Samples of CSF were obtained from year 2004 to 2018. We collected 4 ml samples of CSF in polypropylene tubes and send at 4°C to the laboratory within 4 hours. CSF samples were centrifuged at 1000g at 4°C for 10 minutes, then stored in aliquot at -80°C in 0.5 ml polypropylene tubes until analysis. Measurements of t-tau, p-tau, and A β 42 with the sandwich ELISA immunoassay INNOTEST were recorded. Pathological values were defined as: t-tau \geq 400 pg/ml, p-tau \geq 60 pg/ml, A β 42 \leq 700 pg/ml (53). With the aim of harmonization of sampling procedures, we converted the A β 42 values collected before September 2010 (1.72 x former value) (53).

Statistical Analysis

The quantitative variables were described using the mean and the standard deviation or the median and the interquartile range (IQR). The normality of the distributions was verified with the help of graphs and the Shapiro-Wilk test. The categorical variables were described using frequencies and percentages.

In case of sufficient sample size, the quantitative variables were compared between groups using ANOVA or Kruskal-Wallis tests depending normality of data. When

reaching significance level of 0.05, post-op comparisons were used with pvalue Bonferroni correction for test multiplicity.

Event-free survival (death, serious dysphagia, institutionalization) was estimated by the method of Kaplan-Meier and compared between groups using log-rank tests. In case of statistical significance, pairwise post-hoc log-rank tests were performed with Bonferroni correction for test multiplicity.

The threshold of significance was 0.05. The analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

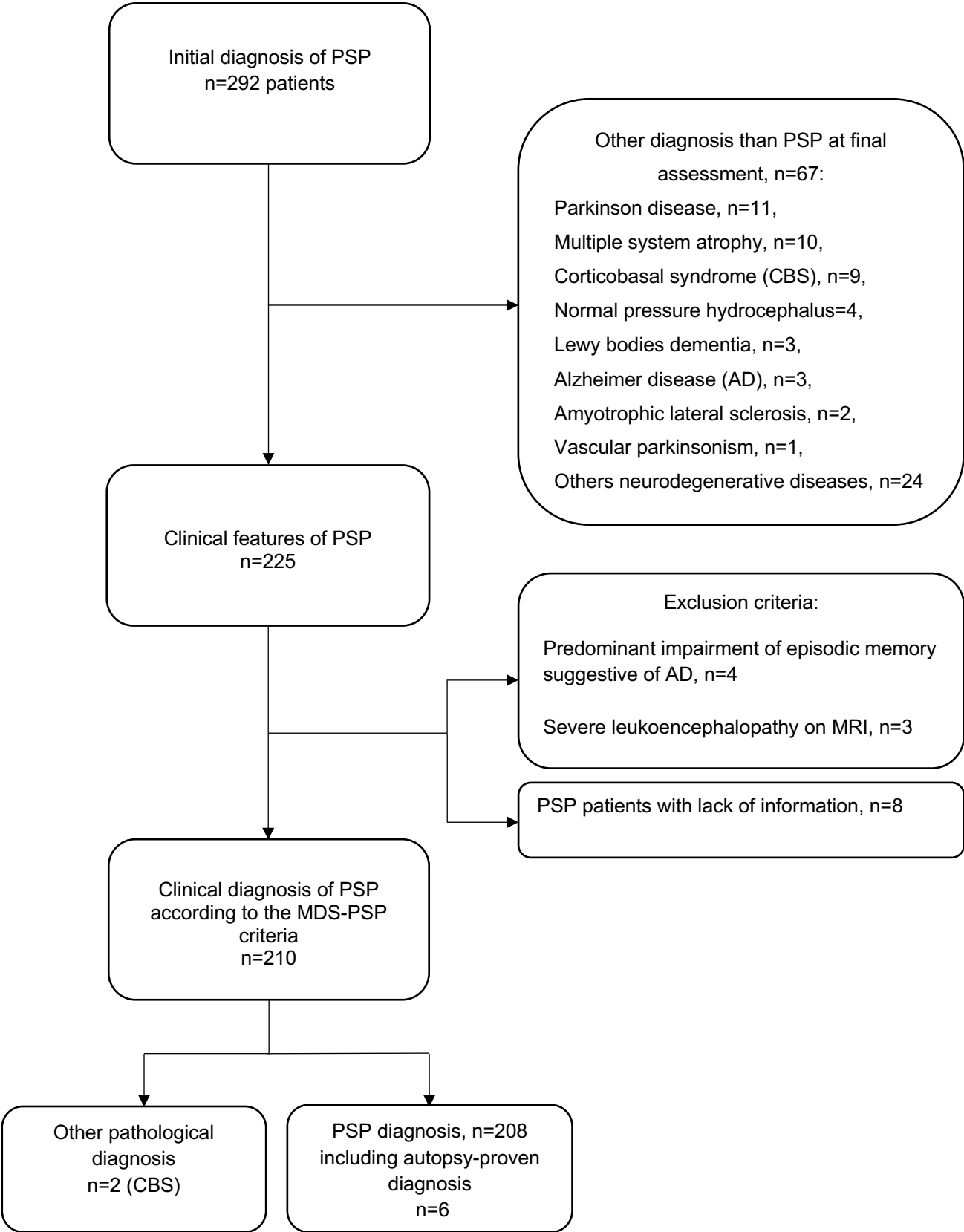
Results

Patients characteristics

Over a 10-years period, a diagnosis of PSP was suspected in 292 patients. Two hundred and eight patients for those a clinical diagnosis of PSP was retained at last assessment were finally enrolled. The flow-chart is reported in **Figure 1**. Among them, 149 patients (71.6%) were followed-up at the Movement Disorders Department, 51 (24.5%) at the Memory and Resource Research Center and 8 (3.8%) in both. One hundred and thirty-eight patients (66.3%) were previously followed-up by a neurologist out of our center for a diagnosis of atypical parkinsonian syndrome (including PSP) or for cognitive or gait disorder.

During the disease course, another diagnosis than PSP was suspected in over 100 patients (48.1%): PD (over 21.6%), MSA (4.3%), DLB (3.4%), normal pressure hydrocephalus (2.9%), frontotemporal dementia and depression (2.4% for each) were the most frequent misdiagnosis. Out of the 208 patients, diagnosis of 4R-tauopathy was retained in 10 (4.8%). First symptoms were gait or balance disorder in 77 patients (37%), asymmetric parkinsonism in 22 (10.6%), speech or language disorder in 16 (7.7%), behavioral disorder in 13 (6.25%), cognitive disorder in 12 (5.8%) and diplopia in 1 patient (0.5%).

Figure 1: Flow-chart of the selection process



PSP = progressive supranuclear palsy; CBS = corticobasal syndrome; AD = Alzheimer disease; MRI = magnetic resonance imaging

Demographics data of the 208 PSP patients included in the study are reported in **Table 1**. Frequency of clinical features and supportive features of PSP during the first three years and their occurrence throughout the disease course are available in **Table 2**. A family history of neurologic disorder has been found in 36 patients (17.3%), in a first-degree relative in 30 (14.4%) - parkinsonism in 7 patients, cognitive disorder in 23 patients – and in a second-degree relative in 8 (3.8%) – parkinsonism in 5 patients, cognitive disorder in 3 patients. Out of the 21 patients (10.9%) with genetic testing, none of them had MAPT, C9ORF72 or progranulin mutation.

Neuropathological diagnosis was available in 8 patients and confirmed the diagnosis of PSP in 6. Clinical presentation was PSP-SL in 3 patients, PSP-CBS in 2 patients and PSP-PI in one patient.

Table 1: Patients characteristics

Characteristics	Overall population N=208
Sex	
Male	115 (55.3%)
Female	93 (44.7%)
Age at onset, years	67.7 ± 7.5
Age at PSP diagnosis, years	70.9 ± 7.5
Age at death*, years	74 ± 7.7
Disease duration from onset to diagnosis, years	2.9 (1.8-4.2)
Follow-up duration, years	5.1 (4-6.9)
Life expectancy, years	5.6 (4.5-7.8)

Categorical data are expressed with n (%) and continuous data with mean ± SD or median (IQR)

MMSE = Mini Mental State Examination; MoCA = Montreal cognitive assessment;

FAB = Frontal Assessment Battery

*N=131

Table 2: Clinical features for PSP and clinical clues as supportive features

	Within the first 3 years n (%)	During all the disease course n (%)
Ocular motor dysfunction		
Vertical supranuclear gaze palsy	147 (71)	189 (90.9)
Slow velocity of vertical saccades	55 (26.4)	69 (33.2)
Frequent macro square wave jerks ^a or “eyelid opening apraxia”	27 (12.9)	58 (27.8)
Postural instability		
Repeated unprovoked falls	154 (74)	176 (84.6)
Tendency to fall on the pull-test	49 (23.6)	64 (30.8)
Akinesia		
Progressive gait freezing	7 (3.4)	33 (15.8)
Parkinsonism, akinetic-rigid, axial and levodopa resistant	149 (71.6)	171 (82.2)
Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	127 (61.1)	138 (66.3)
Cognitive dysfunction		
Speech/language disorder	14 (6.7)	14 (6.7)
Frontal cognitive/behavioral presentation	84 (40.4)	130 (62.5)
Apathy ^b	90 (43.3)	143 (68.8)
Bradyphrenia ^b	115 (55.3)	137 (65.9)
Dysexecutive syndrome ^c	38 (18.3)	60 (28.8)
Reduced phonemic verbal fluency ^c	44 (21.5)	119 (57.2)
Impulsivity, disinhibition or perseveration ^b	105 (50.5)	135 (64.9)
Cortico-basal syndrome	10 (4.8)	12 (5.8)
Levodopa resistance^d	-	170 (81.7)
Hypokinetic, spastic dysarthria	119 (57.2)	158 (76)
Dysphagia	90 (43.3)	150 (72.1)
Photophobia	7 (3.4)	12 (5.8)

^a On neuro-ophthalmological assessment, n=81

^b Recorded on patient or caregiver declaration

^c On available neuropsychological assessment, n=154

^d Missing data on levodopa resistance during the first 3 years of the disease

Cognitive and behavioral features

One hundred seventy-two patients (82.7%) had at least 1 neuropsychological assessment during their follow-up: the mean MMSE score was 22.3 ± 5.8 points (n=93, 44.7%), FAB score was 10.2 ± 4.2 points (n=85, 40.9%), MoCA score was 22.9 ± 17.9 points (n=40, 19.2%) and Mattis score was 113.8 ± 17.2 points (n=97, 46.6%).

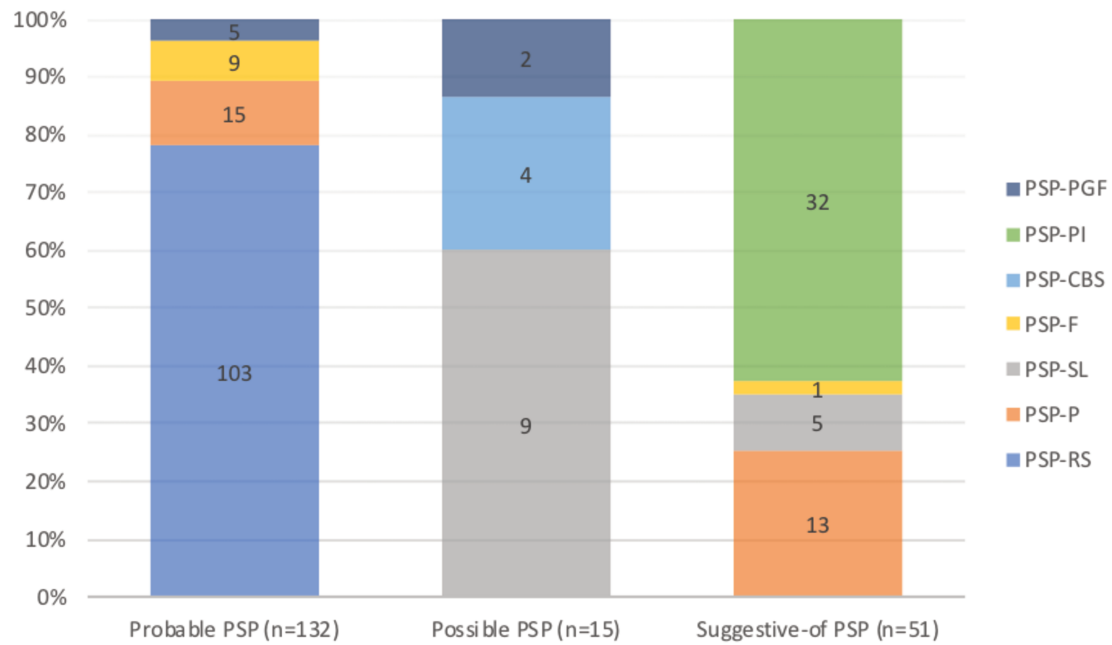
At diagnosis, LARS was performed in 63 patients (30.3%), PAS in 40 (19.2%) and HAM-D in 44 (21.2%). Mean LARS score was -8 ± 10 , PAS score was 5.2 ± 4.5 and HAM-D score was 6.7 ± 4.3 . Apathy was severe in 50.7%, moderate in 25.4% and slight in 15.9%. Using PAS and HAM-D scales, only 5% had anxiety and 29.5% had depression. Fifty patients (24%) had antidepressant medication and such treatment was introduced to anxiety or behavioral disorder in 8 patients. Behavioral symptoms were common (64 patients, 30.7%), and independent of the clinical phenotype: irritability was recorded in 32 patients (15.4%), disinhibition in 19 (9.1%), aggressiveness in 16 (7.7%), impulsivity in 20 (9.6%).

Phenotypes of PSP

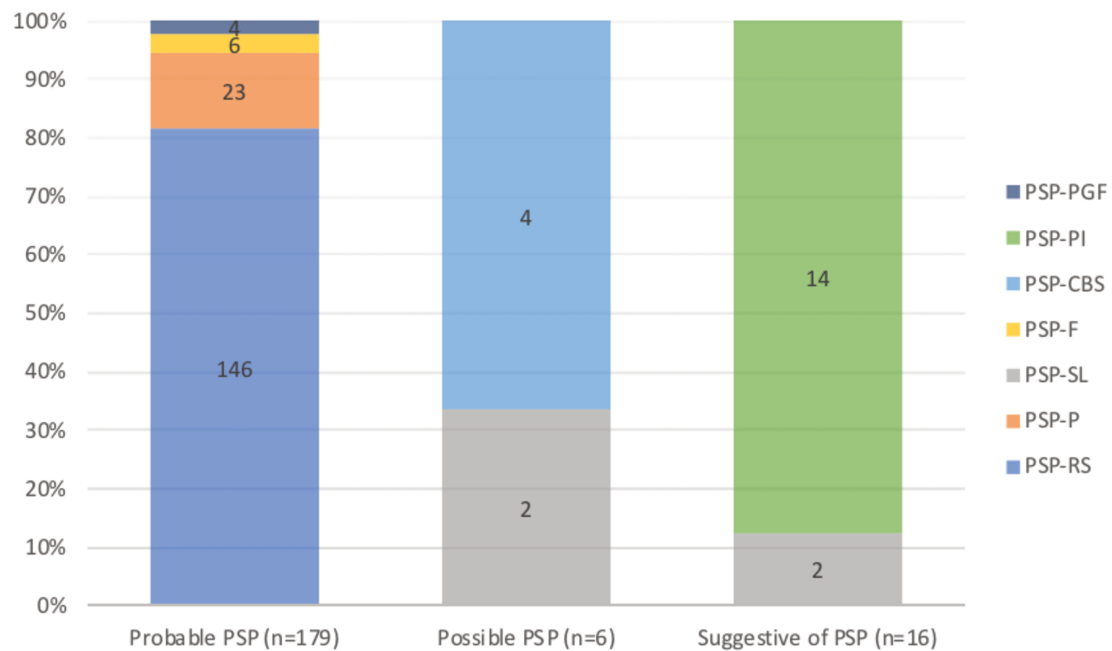
Of the 208 patients, the phenotypes of PSP during the first three years of the disease course were: PSP-RS (49.5%), PSP-PI (15.4%), PSP-P (13.5%), PSP-SL (6.7%), PSP-F (4.8%), PSP-PGF (3.4 %) and PSP-CBS (1.9%). The predominant phenotype of 10 subjects remained undetermined. The degree of certainty was probable-PSP in 63.5%, possible-PSP in 7.2% and suggestive-of-PSP in 24.5%. At the last assessment of their follow-up, the degree of certainty was probable-PSP in 86%, possible-PSP in 2.9% and suggestive-of PSP in 7.7%. The repartition of phenotypes according to the degree of certainty within the first 3 years and at last assessment was reported in **Figure 2**.

Figure 2: Distribution of the clinical phenotypes throughout the disease course, according to the degree of certainty

A¹



B²



(A) Distribution of the predominant phenotype during the first 3 years from disease onset.

(B) Distribution of the predominant phenotype at last assessment in outpatient consultation.

¹Undetermined phenotype: n=10

²Undetermined phenotype: n=7

Clinical features and cognitive assessment data at diagnosis were reported in the 4 commonest phenotypes (**Table 3 and Figure 3**). Time from onset to diagnosis were shorter in PSP-RS compared with the other phenotypes (PSP-RS vs. PSP-P and PSP-RS vs. PSP-PI: $p < 0.001$; PSP-RS vs. PSP-SL: $p = 0.003$). Time from onset to admission in our tertiary center was longer in PSP-P and PSP-PI in comparison with PSP-RS (PSP-RS vs. PSP-P and PSP-RS vs. PSP-PI: $p < 0.001$). PSP-RS had a shortest survival compared with PSP-P and PSP-PI (PSP-RS vs. PSP-P: $p = 0.002$; PSP-RS vs. PSP-PI: $p = 0.006$).

Table 3: Comparisons of clinical features in the main phenotypes

	PSP-RS N=103	PSP-PI N=32	PSP-P N=28	PSP-SL N=14
Age at onset	67.7 ± 7.6	66.8 ± 7.9	66.7 ± 6.9	70.1 ± 8.8
Duration of follow-up	4.8 ± 1.9	6.4 ± 2.2	6.5 ± 2.9	6.6 ± 3.3
Time from onset to diagnosis	2 (1.4-3)	4.2 (3.6-5.3)	4.3 (2.8-5.3)	3.3 (3-5.3)
Time from onset to our tertiary center	1.7 (1-2.4)	4 (2.8-4.4)	3.6 (2.1-5.2)	2.9 (1.2-3.3)
Deceased, n (%)	66 (64.1%)	15 (46.9%)	15 (53.6%)	11 (78.6%)
Survival time	4.7 (4.3-7.5)	6.8 (4-6.9)	7.8 (4.5-7.5)	8 (4.6-7.8)
MMSE score	22.7 ± 5.6	23.9 ± 5.5	21.4 ± 7.5	24.2 ± 3.5
Mattis score	118.8 ± 12.7	115.2 ± 11.7	109.4 ± 23.5	112.6 ± 12.5
MoCA score	26.3 ± 21.9	15.1 ± 1.9	18.2 ± 7.6	
FAB score	10.4 ± 4.4	10.2 ± 3.8	10 ± 5.1	12.4 ± 2.9

Duration data are expressed in years with mean ± SD or with median (IQR)

MMSE = Mini Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; FAB = Frontal Assessment Battery

Milestones and predictors of evolution

All the 3 milestones among serious dysphagia, loss of walk ability and institutionalization were present in 10 patients (4.8%) and 117 patients (56.3%) presented at least one milestone during the disease course. On the entire cohort, most common was serious dysphagia then loss of walk ability. Median time to the first milestone appearance was 3.6 years (2.6-5.3) and survival from first milestone appearance was 1.5 year (0.9-2.8). Occurrence, median time from disease onset and median time to death for each milestone were reported in **Table 4**. None of the milestones assessed was predictive of poor survival in the entire cohort (serious dysphagia: $p=0.17$; loss of walk ability: $p=0.90$; institutionalization: $p=0.24$).

An interval from disease onset to diagnosis > 22 months was a risk factor of poor survival (HR (CI 95%) 0.270 (0.176-0.414), $p<0.001$) as an elderly age at disease onset (HR (CI 95%) 1.027 (1.004-1.051), $p=0.02$). The risk of deceased increased by 2.7% per year.

Table 4: Occurrence of milestones on the entire cohort (n=208)

	Patients N (%)	Median time from onset (range), in years	Median time to death (range), in years
Serious dysphagia	84 (40.5)	4.2 (3.1-5.7)	1.1 (0.7-2.3)
Loss of walking ability	60 (28.8)	3.8 (3.3-5.3)	1.7 (0.8-2.8)
Institutionalization	36 (17.3)	3.3 (2.6-5)	1.2 (0.7-2.4)

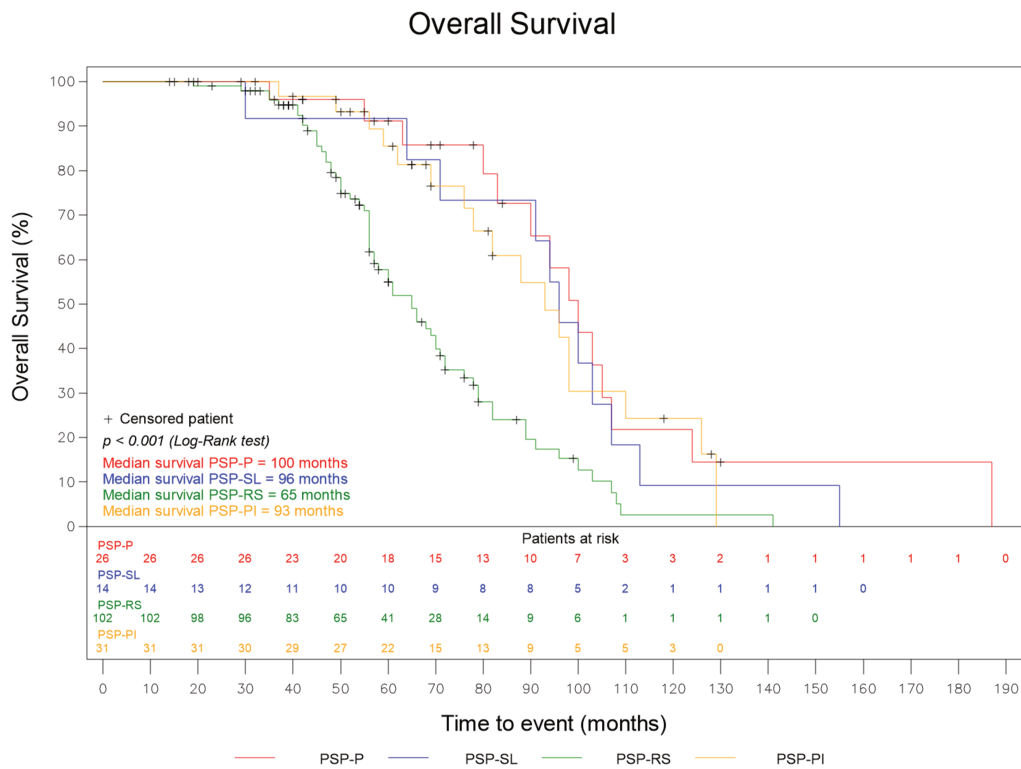
Incidence of milestones and delay from disease onset among the main phenotypes were shown in **Table 5** and **Figure 3**. There was statistical difference in occurrence of loss of walk ability and serious dysphagia among the phenotypes assessed (respectively $p=0.022$ and $p=0.012$). On pairwise comparisons, loss of walk ability occurred earlier in PSP-RS than in PSP-PI ($p=0.042$).

Table 5: Occurrence of milestones in the main phenotypes

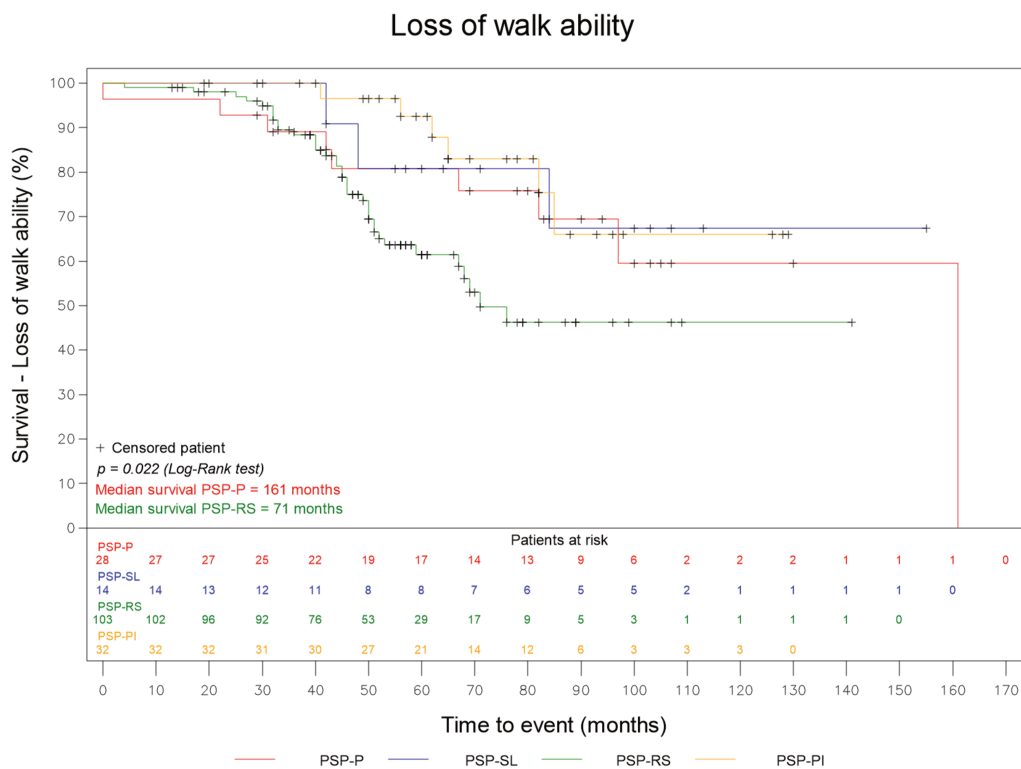
	PSP-RS N=103	PSP-PI N=32	PSP-P N=28	PSP-SL N=14
Loss of walk ability				
N (%)	36 (40%)	6 (18.8%)	9 (32.1%)	3 (21.4%)
Delay from onset	3.8 (2.8-4.2)	5.3 (4.8-6.5)	3.6 (2.6-6.8)	4 (3.8-5.5)
Serious dysphagia				
N (%)	45 (43.7%)	13 (40.6%)	8 (28.5%)	8 (57.1%)
Delay from onset	3.3 (2.8-4.6)	5.8 (4.4-7)	4.4 (2.5-7)	5 (2.7-6.8)
Institutionalization				
N (%)	19 (18.4%)	4 (12.5%)	3 (10.7%)	1 (7.1%)
Delay from onset	3 (2.3-3.7)	5 (4.9-5.5)	7.8 (4-7.8)	5.9 (-)

Duration data are expressed in years with median (IQR)

Figure 3: Kaplan-Meier curves of survival and milestones occurrence in the main phenotypes (PSP-RS, PSP-PI, PSP-P, PSP-SL)



A

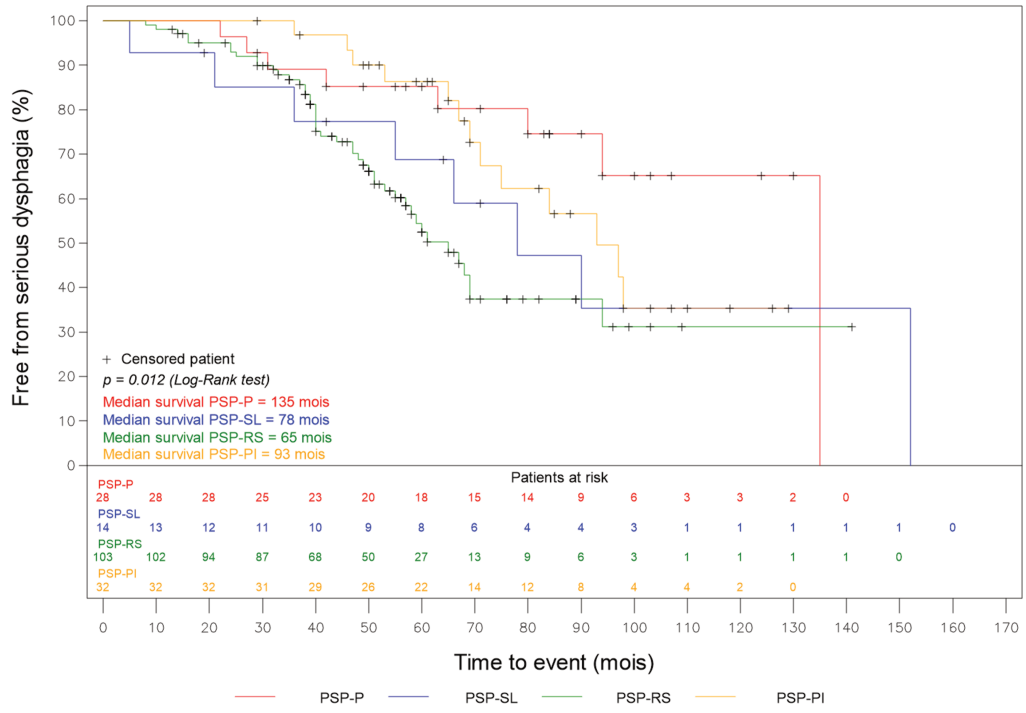


B

(A) Interval from disease onset to death.

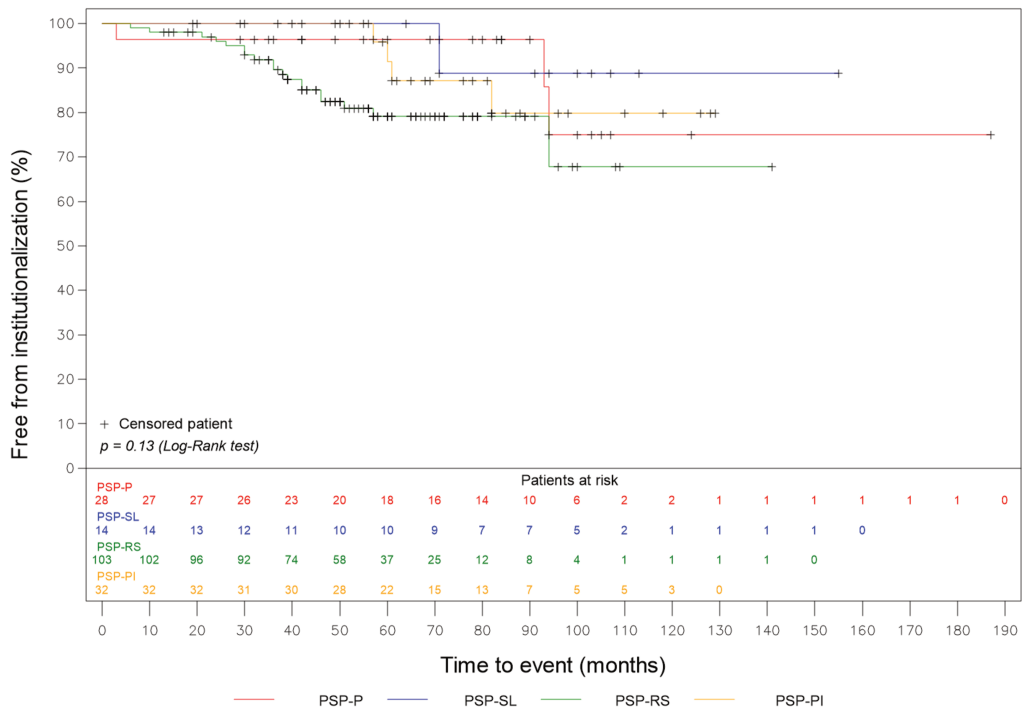
(B) Interval from disease onset to loss of walk ability.

Serious dysphagia



C

Institutionalization



D

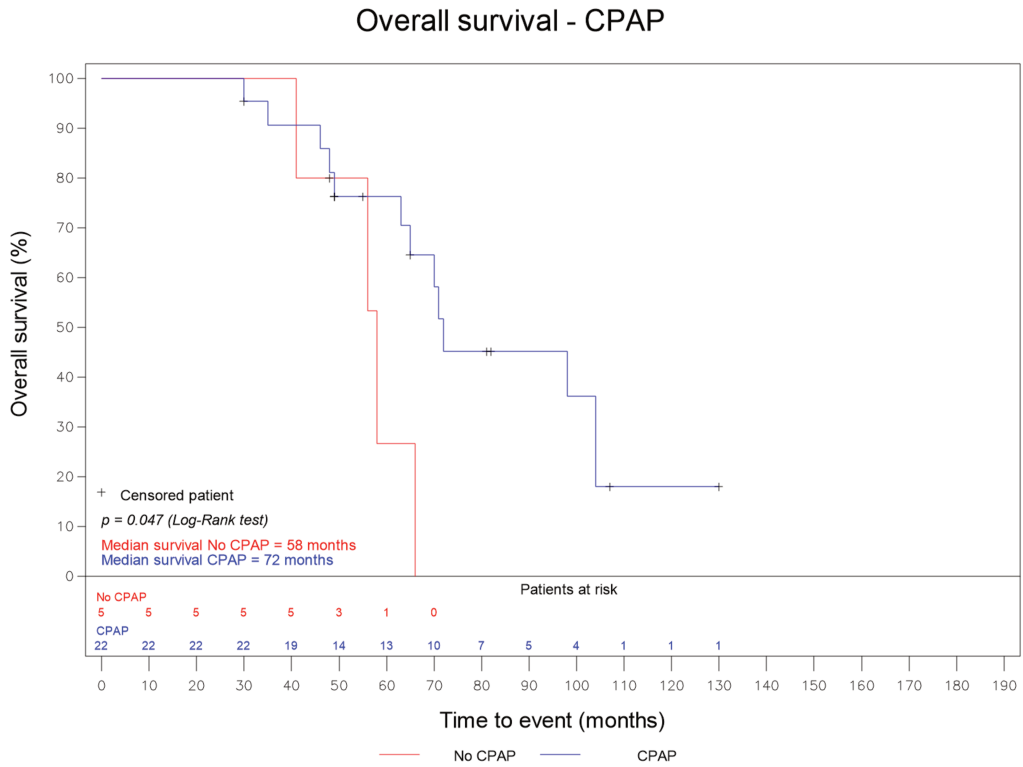
- (C) Interval from disease onset to serious dysphagia.
- (D) Interval from disease onset to institutionalization.

Symptomatic therapies

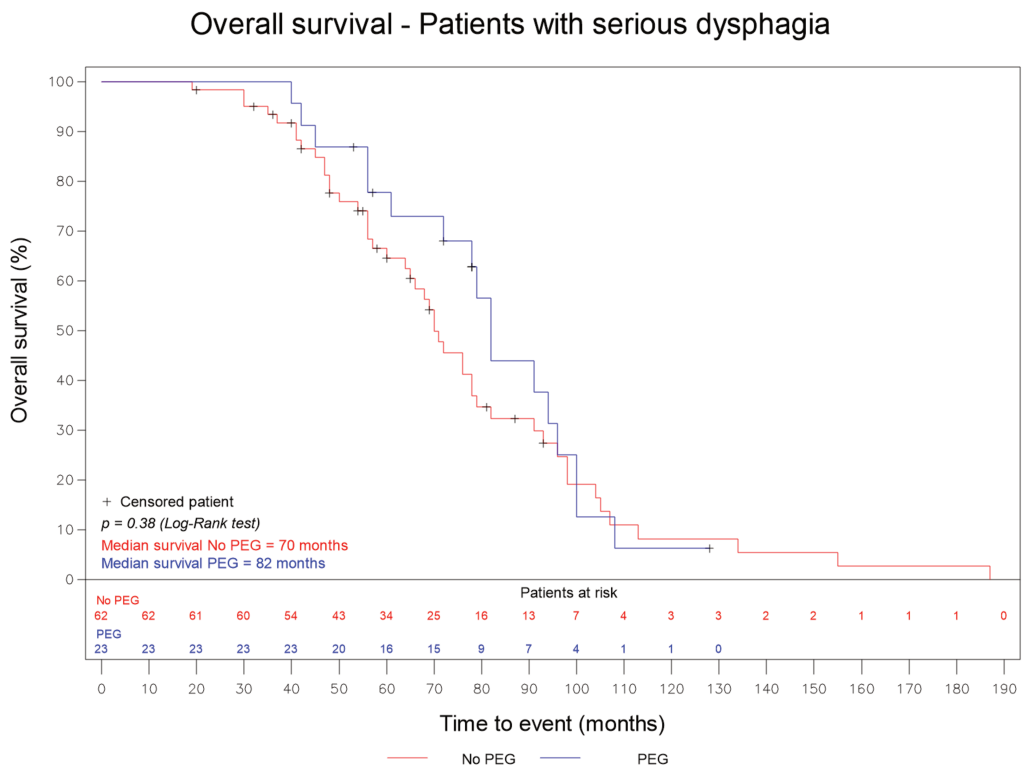
Levodopa was introduced in 186 patients (89.4%) during the follow-up and was continued until last assessment in 145 patients (69.7%) while 33 patients were treated with amantadine (15.9%). Mean levodopa dosage was 592 mg \pm 252.

We assessed the impact of some therapeutics measures on survival (**Figure 4**). Twenty-eight patients presented with sleep apnea (13.5%). The occurrence of sleep apnea was not associated with a poor survival ($p=0.59$) without regard to CPAP treatment but patients with treated sleep apnea ($n=23$) had a longer survival than those without CPAP ($p=0,047$). A PEG was introduced in 23 patients with serious dysphagia (11.1%) with a median delay of 4.8 years (3.5-6.3) from disease onset. Median life expectancy was 1 year (0.8-2.1) after PEG insertion. Our finding showed that PEG placement had not benefit on survival ($p=0.38$). Advance directives were discussed with 9 patients.

Figure 4: Kaplan-Meier survival curves of therapeutics measures assessment



A



B

- (A) Measurement of CPAP treatment efficacy in survival in patients with sleep apnea.
- (B) Measurement of PEG placement efficacy in survival in patients with serious dysphagia.

MRI data

An MRI was performed in all patients without contraindications (203 patients).

Abnormalities suggestive of PSP were described in 142 patients (68.2%).

We reviewed 36 MRI out of the 105 available. The 69 remaining MRI will be assessed in another time. Midbrain AP diameter was $14.8 \text{ mm} \pm 1.5$. The hummingbird sign was absent in 3 patients and was pronounced in 22 (61.1%). Midbrain area was $84.5 \text{ mm}^2 \pm 23.8$, pons area was $518.1 \text{ mm}^2 \pm 72.4$ and midbrain area/pons area ratio was 0.16. MCP width was $8.4 \text{ mm} \pm 1.5$ and SCP width was $3 \text{ mm} \pm 0.7$. MRPI was 19. Brain iron accumulation was noticed in 11 patients (30.5%). Such abnormalities suggestive of MSA as putaminal atrophy and hyperintense putaminal rim were found in 8 (22.2%) and 12 patients (33.3%) respectively. Assessing white matter intensity, periventricular hyperintensity was grade 0 or 1 in 16 patients (44.4%), grade 2 in 18 patients (50%) and grade 3 in 2 (5.5%); deep white matter hyperintensity was grade 0 or 1 in 33 patients (91.6%) and grade 2 in 3 (8.3%). Mean Evan's index was 0.31 ± 0.04 . Frontal atrophy was grade 0 in 3 patients (8.3%), grade 1 in 20 (55.6%), grade 2 in 13 (36.1%). Parietal atrophy was grade 0 in 8 patients (22.2%), grade 1 in 5 (13.9%), grade 2 in 14 (38.9%) and grade 3 in 9 (25%). Scheltens index was grade 0 or 1 in 22 patients (61.1%), grade 2 in 9 (25%) and grade 3 in 5 (13.9%).

PET and DATscan data

A [^{18}F] FDG-PET was performed in 47 patients, mostly in atypical phenotypes: PSP-SL (50%), PSP-CBS (50%), PSP-F (40%), undetermined phenotype (30%), PSP-PI (21.8%), PSP-P (21.4%), PSP-RS (15.5%) and PSP-PGF (14.3%). Median time to first [^{18}F] FDG-PET achievement was 3.3 years (1.7-3.8) and findings were evocating of PSP in 89.3%.

We reviewed 44 out of the 47 [¹⁸F] FDG-PET (the 3 remaining ones were unavailable). Hypometabolism in the frontal lobes was noticed in 95.5%: in mesial frontal cortex (91%) and prefrontal cortex (91%) (both orbito-frontal and dorso-lateral frontal cortex) with moderate or severe intensity in 30 (68%). Asymmetric hypometabolism in parietal lobe was noticed in 43.2% and in cerebellar lobe in 36.4%. Hypermetabolism in the posterior cingulate gyrus was encountered in 18 patients (40.9%). Hypometabolism in the inferior rectus muscle compared with the lateral rectus muscle was observed in 36.3% and was found in 41% of patients with clinical supranuclear gaze palsy. Hypermetabolism of orbiculari oculi eyelids was noticed in 27.2% of patients correlated with eyelid opening apraxia in 60%.

Of the 44 [¹⁸F] FDG-PET, 27 disposed of UHD reconstructions. Hypometabolism in caudate nucleus was found in 66.7% (head region in 33.3% and body region in 29.6%), in thalamus in 92.5% (ventral anterior nucleus in 62.9%, ventral lateral nucleus in 59.3% and medio-dorsal nucleus in 11.1%) and in midbrain in 77.8% (superior colliculus in 59.3% and substantia nigra in 51.8%). Hypermetabolism in the posterior putamen was noticed in 25.9%, in cerebellar flocculus in 48.1% and in dentate nucleus in 14.8%.

There was no difference in mean delay from onset to diagnosis among patients underwent a single MRI and those underwent both MRI and [¹⁸F] FDG-PET ($p=0.48$).

Dopamine active transporter (DAT) imaging was performed in 89 patients (42.8%) with a median delay from onset of 2 years (1-3). Its findings were considered as normal in 10.1% and severe decreased DAT binding in 34.8%. Abnormalities were symmetric in 53.9%.

CSF biomarkers

CSF biomarkers data of 46 patients with PSP were compared with 90 patients with AD and 45 patients with neurologic disease other than tauopathy, considered as controls. Data were reported in **Table 6**. There was no significant difference of t-tau, p-tau and A β 42 levels among PSP patients and controls (respectively, $p=0.26$, $p=1$ and $p=0.25$). All CSF biomarkers were different in PSP patients compared with AD patients ($p<0.001$). These findings were similar after adjustment on age at the lumbar puncture realization. Six patients with a clinical diagnosis of PSP had a CSF profile suggestive of AD.

Table 6: Cerebrospinal fluid data

Parameters	PSP patients N=46	AD patients N=90	Controls N=45	p value
Age*, in years	70.7 \pm 7.8	66.5 \pm 8.2	57.7 \pm 17.1	<0.001
MMSE score	21.6 \pm 5.3 ^b	18.4 \pm 6.5 ^{a,c}	22.2 \pm 5.1 ^b	0.003
Disease duration*, in years	2.4 \pm 1.4	3.9 \pm 3.7	3.1 \pm 2.2	
T-tau (pg/ml)	239 (182-291) ^b	774 (466-1040) ^{a,c}	190 (143-286) ^b	<0.001
P-tau (pg/ml)	41.5 (33-54) ^b	104.5 (74-130) ^{a,c}	42 (32-50) ^b	<0.001
A β 42 (pg/ml)	974.1 \pm 325.2 ^b	646.0 \pm 123.9 ^{a,c}	1094 \pm 325.8 ^b	<0.001

Duration data are expressed in mean \pm SD or median (IQR)

CSF = cerebrospinal fluid; PSP = progressive supranuclear palsy; AD = Alzheimer disease, MMSE = Mini Mental State Examination; t-tau = tau total; p-tau = phopho-tau

*At the lumbar puncture realization

^a Group statistically different to PSP patients

^b Group statistically different to AD patients

^c Group statistically different to Controls patients

Discussion

In our knowledge, we here reported one of the largest monocentric cohorts of PSP patients clinically diagnosed. We applied the new MDS-PSP criteria and confirmed the variability of clinical features and natural history in the commonest phenotypes. Among the numerous phenotypes, PSP-RS is the most severe one and the most widespread. Our study suggested that patients with sleep apnea take benefit on survival in case of CPAP treatment. On the opposite, PEG give no benefit on life expectancy in patients with serious dysphagia. We bring an overall view on the disease with assessment of imaging and CSF biomarkers. MRI is essential to give clues for diagnostic. [¹⁸F] FDG-PET and CSF biomarkers could be useful to help to diagnosis in atypical variants. Given the long delay from onset to diagnosis and the early appearance of the first milestone, improving the delay to diagnosis is essential in order to enhance healthcare.

Our clinical demographic data were in accordance with the previously described ones. Life expectancy is short with a median survival of 5.6 years. PSP-RS were the most common phenotype and were presented with the shorter survival that was equal to MSA (54,55). An autopsy-proven cases study found that PSP variants were more frequent than PSP-RS (10). However, recruitment on neuropathologic examination implies bias, because autopsy is mainly proposed in atypical cases. Because of its severity, PSP-RS is diagnosed sooner than the other phenotypes and leads to earlier disability such as a need of a wheelchair. PSP-P and PSP-PI had the mildest clinical course, as previously described for PSP-P (10).

The MDS-PSP criteria allow an earlier diagnosis in recognizing precocious suggestive forms of PSP. However, in high majority of cases, multiples allocations are allowed per patient and there is a frequent overlap among PSP-SL, PSP-CBS

(both also called 4R-tauopathies) and PSP-F, or among PSP-RS and PSP-F (56). As the disease progresses, some clinical features could appear or become predominant and many patients finally developed a PSP-RS presentation. Despite the proposition of the MAX rules (41), this leads to some difficulties in assignment of one phenotype per patient when no variant dominates the clinical presentation. Unlike to diagnostic criteria for MSA (57) and DLB (58), MRI and [¹⁸F] FDG-PET were not included in the MDS-PSP criteria although they are currently performed in clinical practice. Indeed, in our experience, radiological biomarkers can yet be useful to help to diagnose or to distinguish with others neurodegenerative disease, especially in atypical variants. Presentations with predominant speech or language disorder, corticobasal syndrome or behavioral features could benefit from imaging (59,60).

Factors of poor survival were a high delay from onset to diagnosis and an older age at disease onset, as already described (61,62). Previous studies found that presence of dysphagia (61) dementia at diagnosis (61,63,64), or high number of falls or their early occurrence (62) were associated with a shorter survival but their population did not reflect the whole phenotypes of PSP. Occurrence of pneumonia has also been described as a marker of poor survival, with a mean latency of 2.3 years to death (65). The response to levodopa did not influence survival (55).

In our cohort, median time to death from serious dysphagia was limited to one year in accordance to previous assay (55). Dysphagia is a serious issue during the disease course, outcoming in aspiration pneumonia, weight loss and undernutrition and was already described as a milestone leading to less survival. In a study based of death certification, pneumonia was the most common proximate cause of death in PSP patients (66).

We found that PEG had no benefit on survival in patients with serious dysphagia. PEG placement occurred belatedly in regard to the life expectancy in our cohort. Similar findings were observed in neurodegenerative diseases, in which higher early mortality rate after PEG insertion was observed compared with some other diseases (67). On the opposite, PEG is recommended in amyotrophic lateral sclerosis, improving nutrition and quality of life (68). Dementia was described to be a mortality factor during the first-month following the PEG insertion (69,70). It is supposed that PEG placement does not sufficiently prevent aspiration pneumonia, as a study found that half of the patients with parkinsonism developed such infection despite PEG placement (71). Dependency was a factor associated with lower survival in these patients. We suggest that the decision of PEG insertion should be taken depending on the patient's general condition, the degree of dependency, the existence of subjacent dementia, the predicted survival and the patient's choice.

In neurodegenerative disease, occurring of milestones such as weight loss, dysphagia, severe cognitive impairment, frequent hospital admissions were described to induce a shorter survival (72). Dopaminergic treatment and amantadine can be proposed but usually produce either no benefit or a modest improvement in motor function. In the context of chronic incurable disease, palliative care can be proposed as supportive care. They could accompany both patients and families during the disease course, not only in end-of-life situations, but also when disabilities occur. Introduce the concept of palliative care to patients and caregivers seems crucial, to explain them the aim of such a therapy: to optimize quality of life, to provide a support throughout the illness and to prevent psychosocial problems. Palliative care interventions seem to improve quality of life, pain and sleep disturbance in neurodegenerative disorders (73). Palliative care is poorly proposed to

PSP patients. Though, a study found that patients with atypical parkinsonian syndrome were more likely than PD patients or controls to have advance directives (74). There is a significant risk of acute health deterioration in PSP patients, because of aspiration pneumonia or due to fractures or head trauma caused by falls. With frailty and diseases associated with advanced aging, repeated hospitalizations are common. Talking about advances directives throughout the disease, before severe cognitive impairment or speaking difficulties occur seems important to anticipate the healthcare decision in such situation.

Cognitive dysfunction is common and occurs during the first years of the disease course in about half of the patients even in other phenotypes than PSP-F. Apathy was the most common behavioral symptom and affects almost all the PSP patients (75). Depression symptoms could be close and should be well distinguished. One third of our patients also presented impulsivity, disinhibition, irritability or aggressivity, recorded on caregiver declaration as previously described (76). Twenty two percent of our patients met at least the 3 out of 6 symptoms needed for the behavioral variant of frontotemporal dementia “possible” criteria according to the Rascovsky criteria (77) and 9% presented more than 3 out of 6 of these symptoms. Behavioral symptoms have been described to contribute to higher levels of depression and lower levels of quality of life in caregiver and to lead to institutionalization (78–80). Early recognition of behavioral symptoms is important to prevent the care burden and to propose symptomatic treatment such as serotonin reuptake inhibitor therapy.

On MRI assessed, midbrain area/pons area ratio was in accordance with previous studies like MPRI (23,25,81). Hyperintensity putaminal rim and putamen atrophy were noticed from 22 to 33% of our subjects, but were both present in only 2 patients, and no one had hot cross bun sign evocative of MSA. Frontal lobes atrophy was

almost consistent, but parietal lobes atrophy was also widespread. Brain iron accumulation was noticed in one third of our patients. A previous study found that abnormal brain iron accumulation was higher in PSP patients than in PD and controls (82) but this finding is inconsistent (83). Brain iron deposition has been described in neurodegenerative diseases and leads to neuronal death (84). On the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), total motor score was not correlated with severity of iron deposition, but some subscores as rigidity or tremor were associated with iron accumulation in some brain regions (85).

On [¹⁸F] FDG-PET assessment, hypometabolism in the frontal lobes was almost consistent and was commonly noticed in the thalamus, the midbrain or the nucleus caudate as previously described. Hypometabolism in the cerebellar area, substantia nigra and thalamus were in accordance with the neuronal loss on neuropathologic examination (8). The inferior rectus muscle is usually the oculomotor muscle with the highest metabolism so its relative hypometabolism compared with the lateral rectus muscle could reflect the loss of downward gaze. To our knowledge, this sign was not previously described and could be evocative of PSP though it seems inconsistent.

The development of tau-PET imaging using the [¹⁸F]-AV-1451 ligand with high affinity to neurofibrillary tangles could be an interesting marker of tau pathology. In PSP patients, [¹⁸F]-AV-1451 is increased in basal ganglia, midbrain and cerebellum compared with controls (81). However, this ligand seems to have a lower specificity in PSP than in AD, because of the potential contribution of non-specific off-target binding (86).

In accordance with previous studies, we found that t-tau, p-tau and A β 42 rates in PSP patients do not differ from controls (35,37). Moreover, all CSF biomarkers were different from AD (35,87) although PSP and AD are both tauopathies. Though, they

presented with some differences: while PSP is a pure tauopathy, AD tauopathy is associated with prominent A β pathology, and neurofibrillary tangles in AD contain both 3R- and 4R-tau isoforms whereas neuronal injuries contain mainly 4R-tau isoforms in PSP. P-tau is specific for tauopathy and reflects the tau hyperphosphorylation, while t-tau level reflects the neuronal injuries and can also be increased in stroke, vascular dementia, Creutzfeldt-Jakob disease, frontotemporal dementia or Lewy's body disease. Tau measurement is using standard sandwich enzyme immunoassays (ELISA) which detects some t-tau or p-tau specific epitopes. One hypothesis is that tau fragment profile would be different in AD than in PSP and thus elevations of specific tau species are not detected with current ELISA (88). Tau phosphorylation could also be different between AD and PSP (89). Then, current CSF assessments seem insufficient to highlight specificities of tau protein in PSP. Among the proposal to improve the efficiency of CSF measurement in PSP, novel ELISA target (88,90), development of measurement of 3R and 4R-tau isoforms – 4R-tau isoforms might be less abundant in CSF because of their intra-cellular accumulation in neurofibrillary tangles (91) – or assessment of other CSF component such as neurofilament light chain (NFL) could be interesting. NFL are neuronal cytoskeletal protein which reflect neuronal injury in CSF of patients with neurodegenerative disorder and seem to be higher in atypical parkinsonian syndrome compared with PD patients and controls (92), especially in PSP and CBD patients (93). NFL take advantage to be also measured in blood with strong correlation with CSF levels, and well distinguish PD with patients with atypical parkinsonian syndrome (94).

The main limitation of our study was its retrospective design causing a risk of missing data or wrong phenotypes allocations. Though we reported a monocentric study,

some patients were also followed-up out of our tertiary center, especially during the early stages of the disease, that leads to some missing data comprising MRI or [¹⁸F] FDG-PET and explain the limited imaging reviewed compared with the entire number of further investigations. We also deplore the limited number of pathologically proven cases in regard to our entire cohort. Autopsy proven cases were especially interesting because concerning atypical PSP variants. Finally, neuropsychological assessment is not standardized among the Movement Disorders Department and the Memory Resource and Research Center. Different cognitive scales were employed over the 10 years duration follow-up. This explains the heterogeneity in cognitive and behavior assessment and the limited number of outcomes compared with our cohort size.

In conclusion, our findings confirmed that PSP is a severe neurodegenerative disease that leads to early disability especially in its commonest variant. The clinical variability is currently well-known and specificities of biomarkers according to the phenotype deserve to be emphasized to aid to diagnosis. In a second step we will assess the specificities on MRI and [¹⁸F] FDG-PET among the different phenotypes. The radiological and biological markers could also be used as a measurement of efficacy of tau-directed therapies. Because of the development of clinical trials therapies against PSP pathology, finding reliable biomarkers to help to diagnosis is crucial, in order to reduce the delay from onset to diagnosis and to propose early therapies to a largest population.

References

1. Steele J, Richardson J, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy: A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum With Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Semin Neurol.* 25 juin 2014;34(02):129-50.
2. Golbe L. Progressive Supranuclear Palsy. *Semin Neurol.* 25 juin 2014;34(02):151-9.
3. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology.* 3 mai 2016;86(18):1736-43.
4. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?: Clinical Predictors for Diagnosis of PSP. *Mov Disord.* juill 2017;32(7):995-1005.
5. Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(1):3-23.
6. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. :10.
7. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, et al. Validity and Reliability of the Preliminary NINDS Neuropathologic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy and Related Disorders. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1 janv 1996;55(1):97-105.
8. Hauw J-J, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology.* 1 nov 1994;44(11):2015.
9. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology.* 1 juill 1996;47(1):1-9.
10. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases: PSP Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* déc 2014;29(14):1758-66.
11. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS Study. *Brain.* janv 2009;132(1):156-71.
12. Respondek G, Roeber S, Kretschmar H, Troakes C, Al-Sarraj S, Gelpi E, et al. Accuracy of the national institute for neurological disorders and stroke/society for progressive supranuclear palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy: PSP Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* avr 2013;28(4):504-9.
13. Litvan I. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain.* 1 janv 1997;120(1):65-74.
14. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology.* 1 oct 1999;53(6):1292-1292.
15. Josephs KA, Dickson DW. Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy Brain Bank. *Mov Disord.* 2003;18(9):1018-26.
16. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: An autopsy study of 134 patients. *Neurology.* 4 août 2015;85(5):404-12.

17. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*. 1 juin 2005;128(6):1247-58.
18. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1 juill 1988;38(7):1031.
19. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP. *Mov Disord*. juin 2017;32(6):853-64.
20. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. juin 2003;210(1-2):57-60.
21. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: cMRI in PSP and MSA. *Mov Disord*. déc 2012;27(14):1754-62.
22. Möller L, Kassubek J, Südmeyer M, Hilker R, Hattingen E, Egger K, et al. Manual MRI morphometry in Parkinsonian syndromes: MRI Morphometry in Parkinsonian Syndromes. *Mov Disord*. mai 2017;32(5):778-82.
23. Morelli M, Arabia G, Salsone M, Novellino F, Giofrè L, Paletta R, et al. Accuracy of magnetic resonance parkinsonism index for differentiation of progressive supranuclear palsy from probable or possible Parkinson disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):527-33.
24. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR Imaging Index for Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson Disease and the Parkinson Variant of Multiple System Atrophy. *Radiology*. 1 janv 2008;246(1):214-21.
25. Nigro S, Morelli M, Arabia G, Nisticò R, Novellino F, Salsone M, et al. Magnetic Resonance Parkinsonism Index and midbrain to pons ratio: Which index better distinguishes Progressive Supranuclear Palsy patients with a low degree of diagnostic certainty from patients with Parkinson Disease? *Parkinsonism Relat Disord*. août 2017;41:31-6.
26. Quattrone A, Morelli M, Williams DR, Vescio B, Arabia G, Nigro S, et al. MR parkinsonism index predicts vertical supranuclear gaze palsy in patients with PSP-parkinsonism. *Neurology*. 20 sept 2016;87(12):1266-73.
27. Morelli M, Arabia G, Novellino F, Salsone M, Giofrè L, Condino F, et al. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: A cohort study. *Neurology*. 13 sept 2011;77(11):1042-7.
28. Whitwell JL, Jack CR, Parisi JE, Gunter JL, Weigand SD, Boeve BF, et al. Midbrain atrophy is not a biomarker of progressive supranuclear palsy pathology. *Eur J Neurol*. 2013;20(10):1417-22.
29. Garraux G, Salmon E, Degueldre C, Lemaire C, Laureys S, Franck G. Comparison of Impaired Subcortico-Frontal Metabolic Networks in Normal Aging, Subcortico-Frontal Dementia, and Cortical Frontal Dementia. *NeuroImage*. 1 août 1999;10(2):149-62.
30. Klein RC, Jong BM de, Vries JJ de, Leenders KL. Direct comparison between regional cerebral metabolism in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(8):1021-30.
31. Ge J, Wu J, Peng S, Wu P, Wang J, Zhang H, et al. Reproducible network and regional topographies of abnormal glucose metabolism associated with progressive supranuclear palsy: Multivariate and univariate analyses in American and Chinese patient cohorts. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(7):2842-58.
32. Zaleski N, Botha H, Whitwell JL, Lowe V, Dickson DW, Josephs KA. FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants. *J Neurol*. avr 2014;261(4):710-6.

33. Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol.* févr 2010;9(2):149-58.
34. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, et al. [¹⁸F]FDG-PET is superior to [¹²³I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 25 sept 2012;79(13):1314.
35. Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, Kester MI, Teunissen CE, van de Ven PM, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology.* 3 janv 2012;78(1):47-54.
36. Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, et al. Diagnostic significance of tau protein in cerebrospinal fluid from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* janv 2001;183(1):95-8.
37. Süssmuth SD, Uttner I, Landwehrmeyer B, Pinkhardt EH, Brettschneider J, Petzold A, et al. Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2010;25(9):1284-8.
38. Aerts MB, Esselink RAJ, Bloem BR, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid tau and phosphorylated tau protein are elevated in corticobasal syndrome. *Mov Disord.* janv 2011;26(1):169-73.
39. Noguchi M, Yoshita M, Matsumoto Y, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Decreased β -amyloid peptide₄₂ in cerebrospinal fluid of patients with progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci.* oct 2005;237(1-2):61-5.
40. Mollenhauer B, Bibl M, Esselmann H, Steinacker P, Trenkwalder C, Wiltfang J, et al. Tauopathies and synucleinopathies: Do cerebrospinal fluid β -amyloid peptides reflect disease-specific pathogenesis? *J Neural Transm.* 3 juill 2007;114(7):919-27.
41. Grimm M, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* [Internet]. 18 mars 2019 [cité 22 avr 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27666>
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *J Psychiatr Res.* nov 1975;12(3):189-98.
43. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *J Am Geriatr Soc.* avr 2005;53(4):695-9.
44. Mattis S. Mental Status Examination for Organic Mental Syndrome in the Elderly Patient. *Bellack Karusu TB Eds Geriatr Psychiatry Grune Strat N Y.* 1976;77-121.
45. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2006;77(5):579-84.
46. Leentjens AFG, Dujardin K, Pontone GM, Starkstein SE, Weintraub D, Martinez-Martin P. The Parkinson Anxiety Scale (PAS): Development and validation of a new anxiety scale. *Mov Disord.* 2014;29(8):1035-43.
47. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1960;23(1):56-62.
48. Koedam ELGE, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol.* déc 2011;21(12):2618-25.
49. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct

1992;55(10):967-72.

50. EVANS WA Jr. AN ENCEPHALOGRAPHIC RATIO FOR ESTIMATING VENTRICULAR ENLARGEMENT AND CEREBRAL ATROPHY. *Arch Neurol Psychiatry*. 1 juin 1942;47(6):931-7.
51. Brix MK, Westman E, Simmons A, Ringstad GA, Eide PK, Wagner-Larsen K, et al. The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *Eur J Radiol*. oct 2017;95:28-32.
52. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol*. août 1987;149(2):351-6.
53. Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement*. oct 2014;10(5):S390-S394.e2.
54. Jecmenica-Lukic M, Petrovic IN, Pekmezovic T, Kostic VS. Clinical outcomes of two main variants of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a prospective natural history study. *J Neurol*. août 2014;261(8):1575-83.
55. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L, Kempster PA, Holton JL, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. mai 2008;131(5):1362-72.
56. Ali F, Martin PR, Botha H, Ahlskog JE, Bower JH, Masumoto JY, et al. Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord* [Internet]. 6 févr 2019 [cité 21 avr 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27619>
57. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 26 août 2008;71(9):670-6.
58. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 4 juill 2017;89(1):88-100.
59. Santos-Santos MA, Mandelli ML, Binney RJ, Ogar J, Wilson SM, Henry ML, et al. Features of Patients With Nonfluent/Agrammatic Primary Progressive Aphasia With Underlying Progressive Supranuclear Palsy Pathology or Corticobasal Degeneration. *JAMA Neurol*. 1 juin 2016;73(6):733.
60. Yoo HS, Chung SJ, Kim S-J, Oh JS, Kim JS, Ye BS, et al. The role of 18F-FP-CIT PET in differentiation of progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia in the early stage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2018;45(9):1585-95.
61. dell'Aquila C, Zoccolella S, Cardinali V, de Mari M, Iliceto G, Tartaglione B, et al. Predictors of survival in a series of clinically diagnosed progressive supranuclear palsy patients. *Parkinsonism Relat Disord*. nov 2013;19(11):980-5.
62. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. CME Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy. :7.
63. Kaat LD, Boon AJW, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 21 août 2007;69(8):723-9.
64. Cosseddu M, Benussi A, Gazzina S, Manes MA, Dell'Era V, Cristillo V, et al. Natural history and predictors of survival in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. nov 2017;382:105-7.
65. Tomita S, Oeda T, Umemura A, Kohsaka M, Park K, Yamamoto K, et al. Impact of Aspiration Pneumonia on the Clinical Course of Progressive Supranuclear Palsy: A Retrospective Cohort Study. *Arias-Carrion O, éditeur. PLOS ONE*. 13 août 2015;10(8):e0135823.
66. Nath U. Population based mortality and quality of death certification in progressive

- supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 avr 2005;76(4):498-502.
67. Sarkar P, Cole A, Scolding NJ, Rice CM. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Insertion in Neurodegenerative Disease: A Retrospective Study and Literature Review. *Clin Endosc*. mai 2017;50(3):270-8.
68. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, Carvalho M de, Chio A, Damme PV, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360-75.
69. Sanders DS, Carter MJ, D’Silva J, James G, Bolton RP, Bardhan KD. Survival Analysis in Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Feeding: A Worse Outcome in Patients With Dementia. *J Gastroenterol*. juin 2000;95(6):1472-5.
70. Ayman AR, Houry T, Cohen J, Chen S, Yaari S, Daher S, et al. PEG Insertion in Patients With Dementia Does Not Improve Nutritional Status and Has Worse Outcomes as Compared With PEG Insertion for Other Indications. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2017;51(5). Disponible sur: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2017/05000/PEG_Insertion_in_Patients_With_Dementia_Does_Not.8.aspx
71. Marois C, Amador MDM, Payan C, Lacomblez L, Bonnet A-M, Degos B, et al. Outcome of gastrostomy in parkinsonism: A retrospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. oct 2017;43:110-3.
72. Wiblin L, Lee M, Burn D. Palliative care and its emerging role in Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2017;34:7-14.
73. Veronese S, Gallo G, Valle A, Cugno C, Chiò A, Calvo A, et al. Specialist palliative care improves the quality of life in advanced neurodegenerative disorders: NE-PAL, a pilot randomised controlled study. *BMJ Support Palliat Care*. juin 2017;7(2):164-72.
74. Gillard DM, Proudfoot JA, Simões RM, Litvan I. End of life planning in parkinsonian diseases. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. janv 2019 [cité 12 mai 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802019300264>
75. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1 nov 1996;47(5):1184-9.
76. Gerstenecker A, Duff K, Mast B, Litvan I. Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Psychiatry Res* [Internet]. 30 déc 2013 [cité 17 mai 2019];210(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840159/>
77. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. sept 2011;134(9):2456-77.
78. Utzl B, Santacruz P, Litvan I, Grafman J. Caregiving in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1 nov 1998;51(5):1303.
79. Lee SM, Lee Y, Choi SH, Lim TS, Moon SY. Clinical and Demographic Predictors of Adverse Outcomes in Caregivers of Patients with Dementia. *Dement Neurocognitive Disord*. mars 2019;18(1):10-8.
80. Toot S, Swinson T, Devine M, Challis D, Orrell M. Causes of nursing home placement for older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. févr 2017;29(2):195-208.
81. Hussl A, Mahlknecht P, Scherfler C, Esterhammer R, Schocke M, Poewe W, et al. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson’s disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010;25(14):2444-9.
82. Boelmans K, Holst B, Hackius M, Finsterbusch J, Gerloff C, Fiehler J, et al. Brain iron deposition fingerprints in Parkinson’s disease and progressive supranuclear palsy. *Mov*

Disord. 2012;27(3):421-7.

83. De Reuck JL, Deramecourt V, Auger F, Durieux N, Cordonnier C, Devos D, et al. Iron deposits in post-mortem brains of patients with neurodegenerative and cerebrovascular diseases: a semi-quantitative 7.0 T magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*. juill 2014;21(7):1026-31.

84. Batista-Nascimento L, Pimentel C, Andrade Menezes R, Rodrigues-Pousada C. Iron and Neurodegeneration: From Cellular Homeostasis to Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:1-8.

85. Lee SH, Lyoo CH, Ahn SJ, Rinne JO, Lee MS. Brain regional iron contents in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. déc 2017;45:28-32.

86. Passamonti L, Vázquez Rodríguez P, Hong YT, Allinson KSJ, Williamson D, Borchert RJ, et al. ¹⁸F-AV-1451 positron emission tomography in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain*. 24 janv 2017;aww340.

87. Hall S, Öhrfelt A, Constantinescu R, Andreasson U, Surova Y, Bostrom F, et al. Accuracy of a Panel of 5 Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Differential Diagnosis of Patients With Dementia and/or Parkinsonian Disorders. *Arch Neurol*. 1 nov 2012;69(11):1445.

88. Wagshal D, Sankaranarayanan S, Guss V, Hall T, Berisha F, Lobach I, et al. Divergent CSF alterations in two common tauopathies: Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mars 2015;86(3):244-50.

89. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev*. 2000;36.

90. Cicognola C, Brinkmalm G, Wahlgren J, Portelius E, Gobom J, Cullen NC, et al. Novel tau fragments in cerebrospinal fluid: relation to tangle pathology and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. févr 2019;137(2):279-96.

91. Luk C, Compta Y, Magdalino N, Martí MJ, Hondhamuni G, Zetterberg H, et al. Development and assessment of sensitive immuno-PCR assays for the quantification of cerebrospinal fluid three- and four-repeat tau isoforms in tauopathies. *J Neurochem*. 2012;123(3):396-405.

92. Ge F, Ding J, Liu Y, Lin H, Chang T. Cerebrospinal fluid NFL in the differential diagnosis of parkinsonian disorders: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. oct 2018;685:35-41.

93. Olsson B, Portelius E, Cullen NC, Sandelius Å, Zetterberg H, Andreasson U, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels With Cognition in Patients With Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurol*. 1 mars 2019;76(3):318.

94. Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalino N, Lees AJ, Andreasson U, et al. Blood-based NFL. *Neurology*. 7 mars 2017;88(10):930-7.

DISCUSSION

Nous rapportons dans notre étude les principales caractéristiques rencontrées chez les patients présentant une PSP et nous décrivons les différents phénotypes apparus dans notre pratique. Il s'agit à notre connaissance d'une des plus importantes cohortes monocentriques de patients chez qui un diagnostic clinique de PSP a été porté. Nous confirmons le pronostic sévère, marqué par la survenue rapide d'un handicap, particulièrement dans la PSP-RS qui représente la forme la plus fréquente de la maladie. Nos résultats suggèrent que la mise en place d'une gastrostomie per endoscopique (GPE) d'alimentation n'apporte pas de bénéfice en termes de survie chez les patients présentant de sévères troubles de la déglutition. Les patients bénéficiant d'un traitement du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) ont une survie prolongée de manière significative comparativement aux patients ayant un SAS non traité. L'analyse des caractéristiques paracliniques en IRM et sur la TEP cérébrale ainsi que l'étude des biomarqueurs du LCS nous permet d'apporter un regard global sur la pathologie. L'IRM cérébrale est un élément clé du diagnostic positif et pour aider à la distinction avec les diagnostics différentiels. Nous conseillons la réalisation d'une TEP-[¹⁸F]FDG] particulièrement en cas de présentation atypique voire d'une ponction lombaire pour l'étude des biomarqueurs du LCS.

Données démographiques

Les caractéristiques démographiques de notre cohorte sont cohérentes avec les données précédemment décrites dans la littérature. Le délai diagnostique est de l'ordre de 2,9 ans alors que l'espérance de vie est de 5,6 ans.

La PSP-RS est la forme la plus fréquente, mais aussi la plus sévère en terme d'handicap et d'espérance de vie. Sa durée d'évolution est similaire à celle rencontrée dans l'AMS (1,2). Dans une cohorte de patients PSP dont le diagnostic a été prouvé par l'examen anatomopathologique, la proportion de variants atypiques était supérieure à celle de la PSP-RS contrairement à nos résultats (3). Toutefois, le design de l'étude induisait un biais de recrutement, l'autopsie étant souvent plus à même d'être proposée en cas de doute diagnostique ou de forme clinique atypique. La PSP-RS est la forme diagnostiquée le plus rapidement, et chez laquelle un recours à un centre tertiaire est requis plus facilement. En comparaison, la PSP-P (3) et la PSP-PI évoluent plus lentement vers le handicap et le décès.

Application des nouveaux critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de la PSP ont été mis à jour afin de mieux rendre compte de l'hétérogénéité de la maladie particulièrement dans les premières années et de favoriser un diagnostic plus précoce. Un phénotype est défini par l'association de plusieurs symptômes cliniques. Dans de nombreux cas, un patient est éligible à plusieurs phénotypes différents, puisque de multiples combinaisons de symptômes sont possibles, en moyenne 5,4 par patient (4). Identifier le phénotype prédominant et représentant au mieux le tableau clinique du patient n'est pas toujours aisé. Il existe un overlap fréquent notamment entre la PSP-SL, la PSP-CBS et la PSP-F et entre la PSP-RS et la PSP-F. De surcroît, le tableau clinique évolue au cours de la maladie, et la majorité des sujets finissent par développer un tableau de PSP-RS. Un algorithme a donc été proposé pour faciliter l'attribution des phénotypes (4) mais se révèle parfois imparfait lorsque le phénotype n'est pas pur. Lorsque le diagnostic de PSP est posé, d'éventuelles hésitations dans l'attribution d'un phénotype donné à un

patient influencent toutefois peu la prise en charge, mais pourraient conduire à des erreurs dans les études cliniques.

Facteurs pronostiques et impact

Dans le cas des maladies neurodégénératives, la survenue de certains évènements comme une perte de poids, des troubles de la déglutition sévères, des troubles cognitifs ou encore des hospitalisations répétées signent un tournant évolutif (5). Comme cela a été précédemment décrit, nous avons trouvé qu'un âge déjà avancé au début de la maladie était un facteur de mauvais pronostic (6,7). La perte de la marche survient en moyenne dans les 4 ans après les premiers symptômes et la médiane de survie est réduite à 1,1 an dès lors que les patients développent des troubles de la déglutition sévères. D'autres facteurs aggravant le pronostic ont aussi été évoqués, comme la présence de troubles cognitifs majeurs au diagnostic (6,8,9) et la survenue de chutes précoces (7). La dysphagie a été précédemment décrite comme facteur de mauvais pronostic (6) tout comme la survenue d'une pneumopathie d'inhalation (10).

Les troubles de déglutition sévères sont fréquents au cours de l'évolution de la maladie, entraînant un risque de pneumopathie d'inhalation, d'amaigrissement et de dénutrition, et leur survenue a déjà été décrite comme un facteur aggravant le pronostic. Dans cette situation, la mise en place d'une GPE est parfois envisagée. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice en termes de survie chez les patients ayant une GPE. Des résultats similaires ont été retrouvés dans le cas d'autres maladies neurodégénératives, où un risque de mortalité précoce après la mise en place de la GPE a été décrit (11) en dehors du cas particulier de la sclérose latérale amyotrophique où le statut nutritionnel pourrait influencer le

pronostic (12). La présence de troubles cognitifs sévères serait un facteur de mortalité au cours du mois suivant la mise en place de la GPE (13,14). De plus, il persiste un risque de pneumopathie d'inhalation en dépit de la mise en place d'une gastrostomie, puisque dans une étude récente, la moitié des patients a présenté un tel évènement malgré la mise en place d'une GPE (15). Au vu de ces éléments, poser l'indication d'une GPE nécessite de prendre en compte l'état général du patient, son degré de dépendance, l'existence ou non de troubles cognitifs sévères et de recueillir son avis et celui de ses aidants.

Dans ce contexte, une prise en charge palliative peut être proposée avec d'apporter des soins de support. L'objectif est d'accompagner les patients et leur entourage lorsque le handicap survient, d'améliorer la qualité de vie, d'apporter un soutien tout au long de la maladie et d'aider à la prise en charge psychosociale. Il a été démontré qu'ils permettaient d'améliorer la qualité de vie, les douleurs et les troubles du sommeil dans les maladies neurodégénératives (16). Cependant, ces soins sont peu proposés aux patients présentant un syndrome parkinsonien atypique. Il semblerait pourtant que les patients présentant une PSP soient plus enclins que la population générale et que les patients parkinsoniens à accepter les soins palliatifs et à rédiger des directives anticipées (17). En raison du risque de chutes pouvant engendrer un traumatisme crânien ou une fracture et des troubles de la déglutition pouvant entraîner une pneumopathie d'inhalation, le risque d'aggravation aiguë n'est pas négligeable. Évoquer le sujet des directives anticipées avec le patient et les aidants au fil de la maladie, avant que ce type de situation ne survienne et lorsque les capacités de communication et de jugement sont préservées nous semble important. Les traitements symptomatiques tels que les traitements dopaminergiques ou l'amantadine peuvent être proposés, mais leur effet est modeste voire nul sur les

symptômes moteurs et ils nécessitent souvent des doses élevées dont la tolérance peut être médiocre.

Dysfonction frontale

Les troubles cognitifs sont fréquents, et ce dès les premières années d'évolution de la maladie. Il semblerait qu'en dehors de troubles praxiques plus marqués dans la PSP-CBS, et de tests de fluences sémantiques plus altérés dans la PSP-RS et la PSP-CBS par rapport à la PSP-PGF, le profil neuropsychologique diffère peu entre les différents phénotypes de la maladie (18). Quarante pour cent de nos patients présentaient un syndrome frontal dès les 3 premières années de la maladie. L'apathie en est la manifestation la plus fréquente, puisqu'elle concernait la quasi-totalité de nos patients (19). Un tiers d'entre eux présentaient également des signes évocateurs de dépression sur l'échelle d'Hamilton (HAM-D) (20). La fréquence des symptômes dépressifs est très variable dans la littérature, entre 18% et 76% (19,21) mais la plupart de ces études utilisaient l'échelle Neuropsychiatric Inventory (NPI) (22). Des troubles du comportement tels que l'agressivité, l'impulsivité, la désinhibition ou l'irritabilité ont été rapportés dans un tiers des cas par l'aidant principal, comme précédemment démontré (23). Vingt-deux pour cent de nos patients présentaient 3 des 6 symptômes frontaux nécessaires au diagnostic de démence fronto-temporale possible dans son variant comportemental selon les critères de Rascovsky (24). Les troubles du comportement ayant été décrits comme étant pourvoyeurs de dépression, d'altération de la qualité de vie des aidants et facteur de risque d'institutionnalisation (25–27), leur identification précoce est primordiale afin de proposer des traitements symptomatiques adaptés et d'accompagner les aidants. L'anxiété serait corrélée à l'agitation et aux troubles

attentionnels (19) et doit donc être également recherchée et prise en compte. L'utilisation plus systématique d'échelles telles que la NPI pourrait être intéressante mais leur passation demande du temps.

IRM cérébrale

Nos résultats concernant l'évaluation de l'atrophie mésencéphalique sont concordants avec les études précédentes. Les mesures des surfaces du mésencéphale et du pont semblent légèrement plus importantes que dans d'autres études, mais le ratio surface du mésencéphale/surface du pont estimé à 0,16 est comparable, de même que le MPRI estimé à 19 (28–30). L'atrophie frontale apparaissait presque constante, tandis que l'atrophie pariétale était parfois plus prononcée. Nous retrouvions chez certains de nos patients une atrophie putaminale et un aspect de margination latérale du putamen habituellement décrits dans l'AMS. Cependant, la combinaison de ces 2 symptômes restait rare, et aucun de ces patients ne présentait d'autre signe évocateur d'AMS.

Nous avons mis en évidence une surcharge ferrique chez près d'un tiers de nos patients. Cette accumulation anormale intracérébrale de fer augmente avec l'âge et est souvent retrouvée chez les patients présentant une maladie neurodégénérative à l'instar de la MA ou la MP (31). Elle est due à un défaut de transport axonal du fer lié à l'accumulation anormale de protéine tau et participe à la mort neuronale. Une surcharge ferrique plus marquée au niveau du noyau caudé, du putamen et du pallidum aurait été retrouvée dans la PSP en comparaison avec la MP et par rapport aux patients contrôles (32), mais ces résultats semblent inconstants (33). La charge en fer ne semble pas corrélée à la sévérité du score moteur total évalué à l'aide de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), mais le résultat de certains sous

scores comme la rigidité extra-pyramidale ou le tremblement seraient fonction de la localisation des dépôts ferriques dans les noyaux gris centraux (34).

TEP cérébrale

Nous avons mis en évidence dans notre étude une atteinte presque constante du cortex frontal. L'hypométabolisme pariétal unilatéral était retrouvé chez près de la moitié de nos patients, mais était le plus souvent d'intensité peu sévère. Celui-ci est habituellement décrit dans la DCB en association avec un hypométabolisme unilatéral du lobe temporal, du striatum et du thalamus (35), mais sa présence fut également démontrée dans la PSP et confirme l'étroite frontière entre ces 2 pathologies (36). Les hypométabolismes du cervelet, de la substance noire et du thalamus sont en corrélation avec la perte neuronale observée à l'examen neuropathologique (37). Nous avons également mis en évidence un hypométabolisme du muscle oculomoteur droit inférieur en comparaison au muscle oculomoteur droit latéral chez un tiers de nos patients. Le métabolisme du muscle droit inférieur, innervé par le nerf oculomoteur commun, est habituellement supérieur à celui du muscle oculomoteur droit latéral, et son hypofixation relative traduit la perte de la verticalité du regard qui débute classiquement dans le regard vers le bas. A notre connaissance, ce signe n'a pas été décrit précédemment, et pourrait être un argument supplémentaire en faveur d'une PSP en cas de doute diagnostique, malgré sa présence inconstante.

Le développement de nouveaux ligands, comme le [F-18]-AV-1451 qui présente une affinité particulière pour les agrégats de protéine tau pourrait à l'avenir être un marqueur intéressant de tauopathie. En effet, le [F-18]-AV-1451 semble se lier spécifiquement avec certaines régions classiquement touchées dans la PSP : au

niveau des ganglions de la base, du mésencéphale et du cervelet en comparaison aux patients contrôles (38). Cependant, si ce traceur semble avoir une très forte affinité pour les lésions de dégénérescence neurofibrillaire retrouvées dans la MA, sa spécificité semble mise à mal dans la PSP. En effet, les analyses post-mortem ont montré que chez les patients PSP, le [F-18]-AV-1451 se liait non seulement aux lésions de tauopathie, mais aussi à la neuromélanine et d'autres cibles qu'il reste encore à identifier (39).

Étude des biomarqueurs du liquide cébrospinal

L'analyse du LCS n'a pas mis en évidence de différence des taux de t-tau, p-tau et A β 42 entre les patients présentant une PSP et les patients contrôles (40,41). P-tau est un marqueur spécifique de tauopathie et est le reflet de l'hyperphosphorylation de la protéine tau dont l'agrégation participe aux lésions de dégénérescence neurofibrillaire. T-tau est un marqueur de lyse neuronale, et son élévation n'est pas spécifique des tauopathies. Sa concentration peut être également augmentée en cas d'accident vasculaire cérébral, de maladie de Creutzfeldt-Jakob, de démence fronto-temporale ou de maladie à corps de Lewy. Alors que la PSP et la MA sont toutes deux des tauopathies, le profil des biomarqueurs du LCS diffère entre ces pathologies. Ces pathologies sont évidemment différentes, puisqu'à l'inverse de la PSP qui est une tauopathie primaire « pure », la MA débiterait par la production excessive de peptide A β et l'hyperphosphorylation de tau et la dégénérescence neurofibrillaire seraient la conséquence de la cascade amyloïde (42). De plus, alors que la proportion d'isoformes 3R et 4R de la protéine tau est égale dans la MA, les isoformes 4R sont majoritaires dans la PSP. Pour expliquer la faible rentabilité des biomarqueurs du LCS dans le diagnostic positif de PSP, plusieurs hypothèses ont

été avancées. Il est supposé que les fragments de protéine tau dans le LCS soient présents sous une forme différente en cas de PSP ou de MA ou encore que la conformation de p-tau soit différente, expliquant que ces éléments ne soient pas détectés par les techniques ELISA usuelles (43). Afin de mieux caractériser le profil du LCS des patients PSP, plusieurs propositions ont été avancées, comme cibler de nouveaux épitopes en ELISA (43,44), mesurer la proportion d'isoformes 3R et 4R dans le LCS (45) ou doser d'autres composants du LCS comme les neurofilaments légers qui constituent une partie du cytosquelette neuronal et dont la concentration augmente au cours des maladies neurodégénératives (46). Ces derniers ont la particularité intéressante de pouvoir être dosés dans le sang avec une concentration similaire à celle mesurée dans le LCS des patients (47). Le taux de neurofilaments légers serait plus élevé en cas de syndrome parkinsonien atypique comparé à la MP et aux patients contrôles (48) et plus particulièrement en cas de PSP ou de DCB (49). Les données issues de ces études sont prometteuses et méritent d'être développées.

Limites

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif induisant un risque de perte de données ou d'erreurs dans les attributions des phénotypes de PSP. De plus, la moitié de nos patients a bénéficié d'un suivi conjoint avec la médecine de ville ou des hôpitaux périphériques. De fait, nous ne disposons pas de la totalité des examens réalisés en dehors de notre centre, ce qui explique que seule la moitié des IRM cérébrales pourront être analysées dans l'extension de notre étude. Concernant les évaluations neuropsychologiques, celles-ci ont été réalisées au sein du service de Neurologie et Pathologie du Mouvement ou du Centre Mémoire de Ressources et

de Recherche. Les évaluations n'étant pas standardisées entre ces deux centres, ceci explique l'hétérogénéité des données concernant le statut cognitif des patients. Il faut également souligner que le recueil s'étant étalé sur plus de 10 ans, les tests neurocognitifs ont évolué avec l'état des connaissances scientifiques. Enfin, nous disposions de quelques examens neuropathologiques réalisés de surcroît chez des patients présentant une forme atypique de PSP, mais leur nombre reste malheureusement faible au vu de notre effectif de patients.

CONCLUSION

En conclusion, nos résultats confirment que la PSP est une maladie neurodégénérative sévère, conduisant à un handicap précoce particulièrement dans sa forme clinique la plus fréquente, la PSP-RS. L'hétérogénéité clinique de la maladie est aujourd'hui bien connue, et il reste à développer des marqueurs radiologiques et biologiques fiables permettant de mieux identifier les variants atypiques. Ceci fera l'objet d'un second travail. Le développement des essais thérapeutiques disease-modifier impose la nécessité d'un diagnostic précoce pour pouvoir proposer aussi tôt que possible les essais thérapeutiques au plus grand nombre de patients.

REFERENCES DE LA DISCUSSION

1. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L, Kempster PA, Holton JL, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. mai 2008;131(5):1362-72.
2. Jecmenica-Lukic M, Petrovic IN, Pekmezovic T, Kostic VS. Clinical outcomes of two main variants of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a prospective natural history study. *J Neurol*. août 2014;261(8):1575-83.
3. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases: PSP Diagnostic Criteria. *Mov Disord*. déc 2014;29(14):1758-66.
4. Grimm M, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* [Internet]. 18 mars 2019 [cité 22 avr 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.27666>
5. Wiblin L, Lee M, Burn D. Palliative care and its emerging role in Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2017;34:7-14.
6. dell'Aquila C, Zoccolella S, Cardinali V, de Mari M, Iliceto G, Tartaglione B, et al. Predictors of survival in a series of clinically diagnosed progressive supranuclear palsy patients. *Parkinsonism Relat Disord*. nov 2013;19(11):980-5.
7. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. CME Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy. :7.
8. Kaat LD, Boon AJW, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 21 août 2007;69(8):723-9.
9. Cosseddu M, Benussi A, Gazzina S, Manes MA, Dell'Era V, Cristillo V, et al. Natural history and predictors of survival in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. nov 2017;382:105-7.
10. Tomita S, Oeda T, Umemura A, Kohsaka M, Park K, Yamamoto K, et al. Impact of Aspiration Pneumonia on the Clinical Course of Progressive Supranuclear Palsy: A Retrospective Cohort Study. *Arias-Carrion O, éditeur. PLOS ONE*. 13 août 2015;10(8):e0135823.
11. Sarkar P, Cole A, Scolding NJ, Rice CM. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Insertion in Neurodegenerative Disease: A Retrospective Study and Literature Review. *Clin Endosc*. mai 2017;50(3):270-8.
12. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, Carvalho M de, Chio A, Damme PV, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360-75.
13. Sanders DS, Carter MJ, D'Silva J, James G, Bolton RP, Bardhan KD. Survival Analysis in Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Feeding: A Worse Outcome in Patients With Dementia. *J Gastroenterol*. juin 2000;95(6):1472-5.
14. Ayman AR, Khoury T, Cohen J, Chen S, Yaari S, Daher S, et al. PEG Insertion in Patients With Dementia Does Not Improve Nutritional Status and Has Worse Outcomes as Compared With PEG Insertion for Other Indications. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2017;51(5). Disponible sur: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2017/05000/PEG_Insertion_in_Patients_With_Dementia_Does_Not.8.aspx
15. Marois C, Amador MDM, Payan C, Lacomblez L, Bonnet A-M, Degos B, et al. Outcome of gastrostomy in parkinsonism: A retrospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. oct 2017;43:110-3.

16. Veronese S, Gallo G, Valle A, Cugno C, Chiò A, Calvo A, et al. Specialist palliative care improves the quality of life in advanced neurodegenerative disorders: NE-PAL, a pilot randomised controlled study. *BMJ Support Palliat Care*. juin 2017;7(2):164-72.
17. Gillard DM, Proudfoot JA, Simões RM, Litvan I. End of life planning in parkinsonian diseases. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. janv 2019 [cité 12 mai 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802019300264>
18. The PSP Salerno study group, Picillo M, Cuoco S, Tepezino MF, Cappiello A, Volpe G, et al. Motor, cognitive and behavioral differences in MDS PSP phenotypes. *J Neurol* [Internet]. 15 avr 2019 [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-019-09324-x>
19. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1 nov 1996;47(5):1184-9.
20. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1960;23(1):56-62.
21. Ječmenica-Lukić M, Pekmezović T, Petrović IN, Tomić A, Svetel M, Kostić VS. Use of the Neuropsychiatric Inventory to Characterize the Course of Neuropsychiatric Symptoms in Progressive Supranuclear Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. janv 2018;30(1):38-44.
22. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997;48(5):NaN-NaN.
23. Gerstenecker A, Duff K, Mast B, Litvan I. Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Psychiatry Res* [Internet]. 30 déc 2013 [cité 17 mai 2019];210(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840159/>
24. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. sept 2011;134(9):2456-77.
25. Uttl B, Santacruz P, Litvan I, Grafman J. Caregiving in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1 nov 1998;51(5):1303.
26. Lee SM, Lee Y, Choi SH, Lim TS, Moon SY. Clinical and Demographic Predictors of Adverse Outcomes in Caregivers of Patients with Dementia. *Dement Neurocognitive Disord*. mars 2019;18(1):10-8.
27. Toot S, Swinson T, Devine M, Challis D, Orrell M. Causes of nursing home placement for older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. févr 2017;29(2):195-208.
28. Nigro S, Morelli M, Arabia G, Nisticò R, Novellino F, Salsone M, et al. Magnetic Resonance Parkinsonism Index and midbrain to pons ratio: Which index better distinguishes Progressive Supranuclear Palsy patients with a low degree of diagnostic certainty from patients with Parkinson Disease? *Parkinsonism Relat Disord*. août 2017;41:31-6.
29. Morelli M, Arabia G, Salsone M, Novellino F, Giofrè L, Paletta R, et al. Accuracy of magnetic resonance parkinsonism index for differentiation of progressive supranuclear palsy from probable or possible Parkinson disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):527-33.
30. Hussl A, Mahlknecht P, Scherfler C, Esterhammer R, Schocke M, Poewe W, et al. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010;25(14):2444-9.
31. Batista-Nascimento L, Pimentel C, Andrade Menezes R, Rodrigues-Pousada C. Iron and Neurodegeneration: From Cellular Homeostasis to Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:1-8.
32. Boelmans K, Holst B, Hackius M, Finsterbusch J, Gerloff C, Fiehler J, et al. Brain iron deposition fingerprints in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2012;27(3):421-7.

33. De Reuck JL, Deramecourt V, Auger F, Durieux N, Cordonnier C, Devos D, et al. Iron deposits in post-mortem brains of patients with neurodegenerative and cerebrovascular diseases: a semi-quantitative 7.0 T magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* juill 2014;21(7):1026-31.
34. Lee SH, Lyoo CH, Ahn SJ, Rinne JO, Lee MS. Brain regional iron contents in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2017;45:28-32.
35. Ali F, Josephs KA. Corticobasal degeneration: key emerging issues. *J Neurol.* févr 2018;265(2):439-45.
36. Höglinger GU. Is it Useful to Classify Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration as Different Disorders? No. *Mov Disord Clin Pract.* mars 2018;5(2):141-4.
37. Hauw J-J, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology.* 1 nov 1994;44(11):2015.
38. Cho H, Choi JY, Hwang MS, Lee SH, Ryu YH, Lee MS, et al. Subcortical 18F-AV-1451 binding patterns in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2017;32(1):134-40.
39. Passamonti L, Vázquez Rodríguez P, Hong YT, Allinson KSJ, Williamson D, Borchert RJ, et al. ¹⁸F-AV-1451 positron emission tomography in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 24 janv 2017;aww340.
40. Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, Kester MI, Teunissen CE, van de Ven PM, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology.* 3 janv 2012;78(1):47-54.
41. Süßmuth SD, Uttner I, Landwehrmeyer B, Pinkhardt EH, Brettschneider J, Petzold A, et al. Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2010;25(9):1284-8.
42. Hardy J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science.* 19 juill 2002;297(5580):353-6.
43. Wagshal D, Sankaranarayanan S, Guss V, Hall T, Berisha F, Lobach I, et al. Divergent CSF alterations in two common tauopathies: Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 mars 2015;86(3):244-50.
44. Cicognola C, Brinkmalm G, Wahlgren J, Portelius E, Gobom J, Cullen NC, et al. Novel tau fragments in cerebrospinal fluid: relation to tangle pathology and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl).* févr 2019;137(2):279-96.
45. Luk C, Compta Y, Magdalino N, Martí MJ, Hondhamuni G, Zetterberg H, et al. Development and assessment of sensitive immuno-PCR assays for the quantification of cerebrospinal fluid three- and four-repeat tau isoforms in tauopathies. *J Neurochem.* 2012;123(3):396-405.
46. Rosengren LE, Karlsson J-E, Karlsson J-O, Persson LI, Wikkelso C. Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Neurodegenerative Diseases Have Increased Levels of Neurofilament Protein in CSF. *J Neurochem.* 23 nov 2002;67(5):2013-8.
47. Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalino N, Lees AJ, Andreasson U, et al. Blood-based NfL. *Neurology.* 7 mars 2017;88(10):930-7.
48. Ge F, Ding J, Liu Y, Lin H, Chang T. Cerebrospinal fluid NFL in the differential diagnosis of parkinsonian disorders: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* oct 2018;685:35-41.
49. Olsson B, Portelius E, Cullen NC, Sandelius Å, Zetterberg H, Andreasson U, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels With Cognition in Patients With Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurol.* 1 mars 2019;76(3):318.

ANNEXES

Annexe 1 : Signes cardinaux et critères additionnels de la PSP

Levels of Certainty	Functional Domain			
	Ocular Motor Dysfunction	Postural Instability	Akinesia	Cognitive Dysfunction
Level 1	O1: Vertical supranuclear gaze palsy	P1: Repeated unprovoked falls within 3 years	A1: Progressive gait freezing within 3 years	C1: Speech/language disorder, i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive apraxia of speech
Level 2	O2: Slow velocity of vertical saccades	P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years	A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant	C2: Frontal cognitive/behavioral presentation
Level 3	O3: Frequent macro square wave jerks or "eyelid opening apraxia"	P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years	A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	C3: Corticobasal syndrome

Levels with lower numbers are considered to contribute higher certainty to a diagnosis of PSP than levels with higher numbers. Operationalized definitions of the core clinical features are provided in Table 4.

Clinical Clues	Imaging Findings
CC1: Levodopa-resistance	IF1: Predominant midbrain atrophy or hypometabolism
CC2: Hypokinetic, spastic dysarthria	IF2: Postsynaptic striatal dopaminergic degeneration
CC3: Dysphagia	
CC4: Photophobia	

Référence : Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP. *Mov Disord.* juin 2017;32(6):853-64.

Annexe 2 : Degrés de certitude diagnostique et phénotypes cliniques de PSP

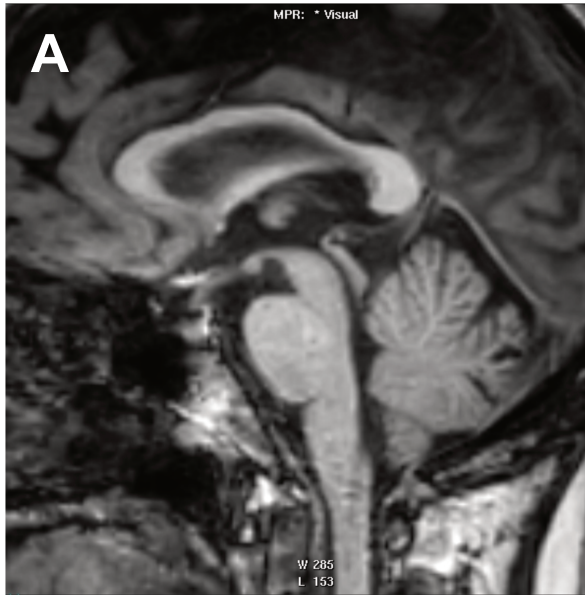
Diagnostic Certainty	Definition	Combinations	Predominance Type	Abbreviation
Definite PSP	Gold standard defining the disease entity	Neuropathological diagnosis	Any clinical presentation	def. PSP
Probable PSP	Highly specific, but not very sensitive for PSP <i>Suitable for therapeutic and biological studies</i>	(O1 or O2) + (P1 or P2)	PSP with Richardson's syndrome	prob. PSP-RS
		(O1 or O2) + A1	PSP with progressive gait freezing	prob. PSP-PGF
		(O1 or O2) + (A2 or A3)	PSP with predominant parkinsonism	prob. PSP-P
		(O1 or O2) + C2	PSP with predominant frontal presentation	prob. PSP-F
Possible PSP	Substantially more sensitive, but less specific for PSP <i>Suitable for descriptive epidemiological studies and clinical care</i>	O1	PSP with predominant ocular motor dysfunction	poss. PSP-OM
		O2 + P3	PSP with Richardson's syndrome	poss. PSP-RS
		A1	PSP with progressive gait freezing	poss. PSP-PGF
		(O1 or O2) + C1	PSP with predominant speech/language disorder ^a	poss. PSP-SL
Suggestive of PSP	Suggestive of PSP, but not passing the threshold for possible or probable PSP <i>Suitable for early identification</i>	(O1 or O2) + C3	PSP with predominant CBS ^a	poss. PSP-CBS
		O2 or O3	PSP with predominant ocular motor dysfunction	s.o. PSP-OM
		P1 or P2	PSP with predominant postural instability	s.o. PSP-PI
		O3 + (P2 or P3)	PSP with Richardson's syndrome	s.o. PSP-RS
		(A2 or A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3, or CC4)	PSP with predominant parkinsonism	s.o. PSP-P
		C1	PSP with predominant speech/language disorder	s.o. PSP-SL
		C2 + (O3 or P3)	PSP with predominant frontal presentation	s.o. PSP-F
C3	PSP with predominant CBS	s.o. PSP-CBS		

The **basic features B1+B2+B3** (see Table 1) apply for all probable, possible, and suggestive criteria. Core **clinical features** are defined by their functional domain (ocular motor dysfunction [O], postural instability [P], akinesia [A], and cognitive dysfunction [C]), and stratified by presumed levels of certainty (1 [highest], 2 [mid], 3 [lowest]) they contribute to the diagnosis of PSP (see Table 2). Supportive **clinical clues** (CC) are presented in Table 3. Operationalized definitions of clinical features and clinical clues are given in Table 4.

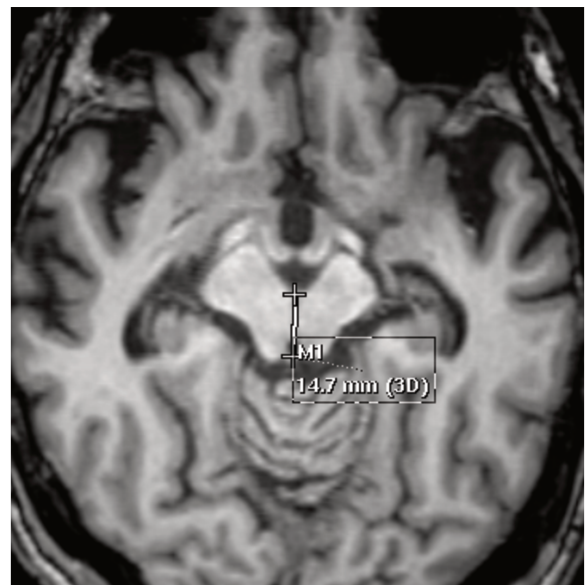
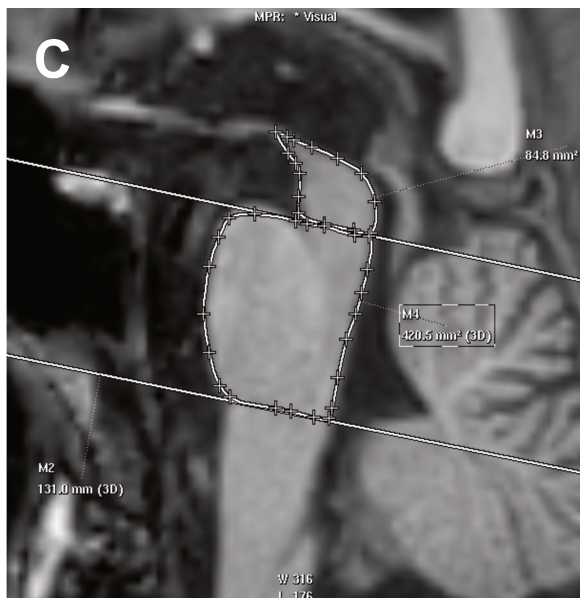
^aProbable 4R-tauopathy (i.e., either PSP or CBD).

Référence : Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP. *Mov Disord.* juin 2017;32(6):853-64.

Annexe 3 : Illustrations de régions d'intérêt évaluées en IRM cérébrale

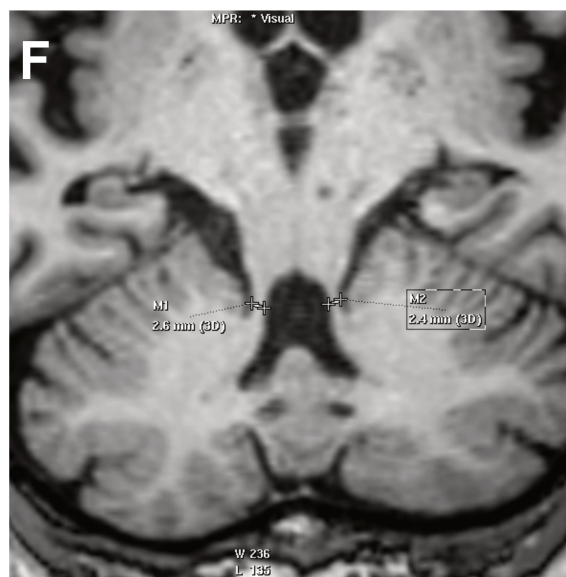


(A) Absence d'atrophie mésencéphalique
(B) Atrophie mésencéphalique marquée avec aspect en bec de colibri

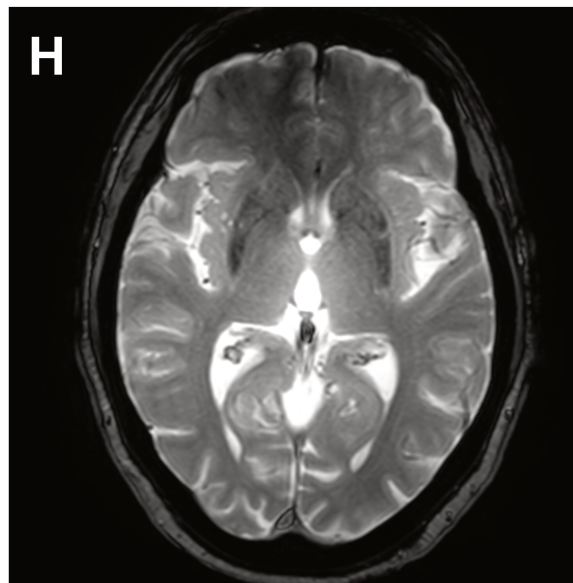
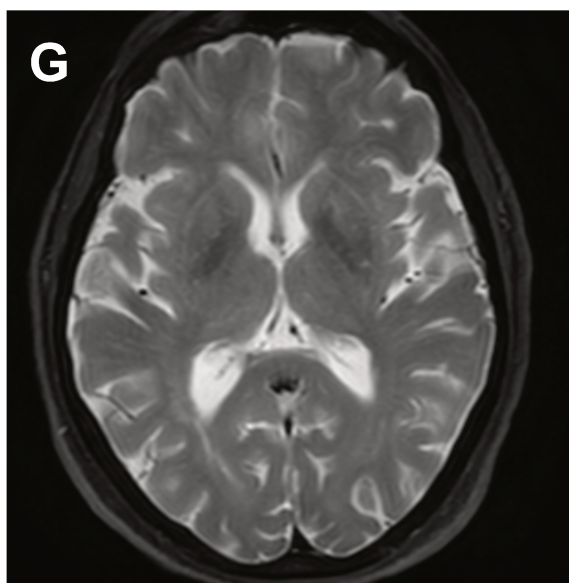


(C) Mesures de la surface mésencéphalique et de la surface du pont
(D) Mesure du diamètre antéro-postérieur du mésencéphale

Annexe 3 (suite) : Illustrations de régions d'intérêt évaluées en IRM cérébrale

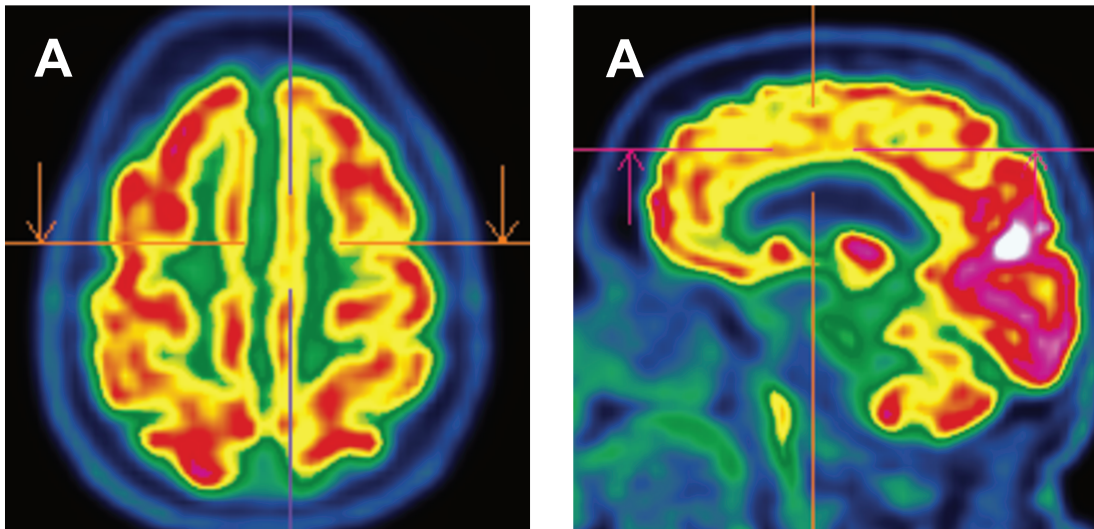


(E) Mesure de la hauteur d'un pédoncule cérébelleux moyen
(F) Mesure de la largeur des pédoncules cérébelleux supérieurs

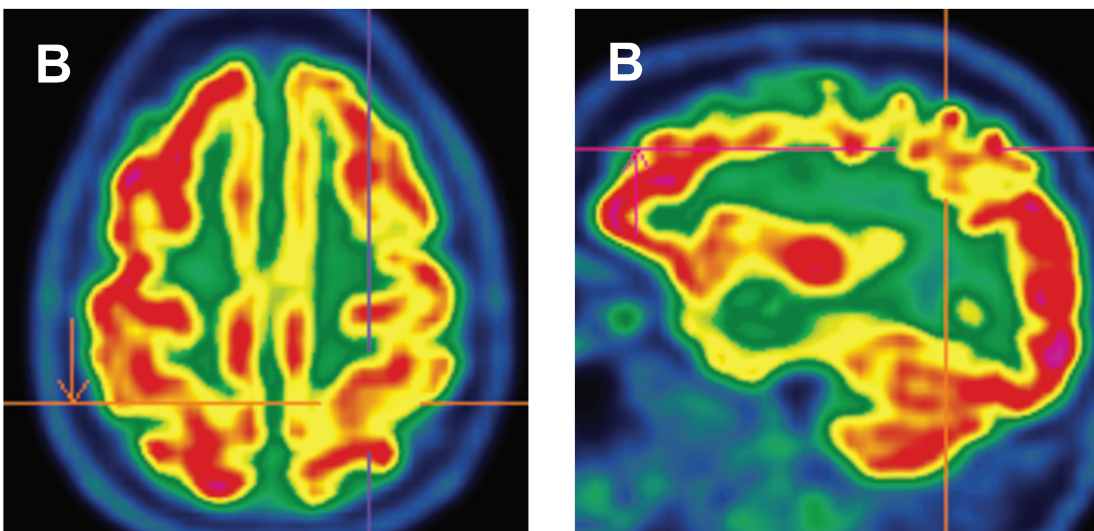


(G) Margination latérale putaminale
(H) Margination latérale putaminale, atrophie et surcharge ferrique putaminales

Annexe 4 : Illustrations de régions d'intérêt évaluées en TEP-[¹⁸FDG]

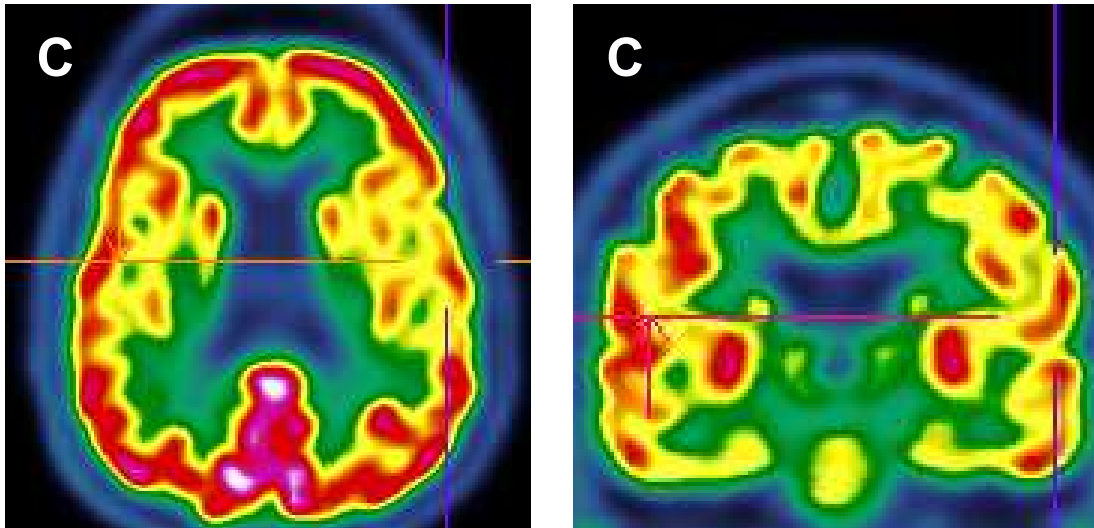


(A) Hypométabolisme frontal mésial prédominant à gauche

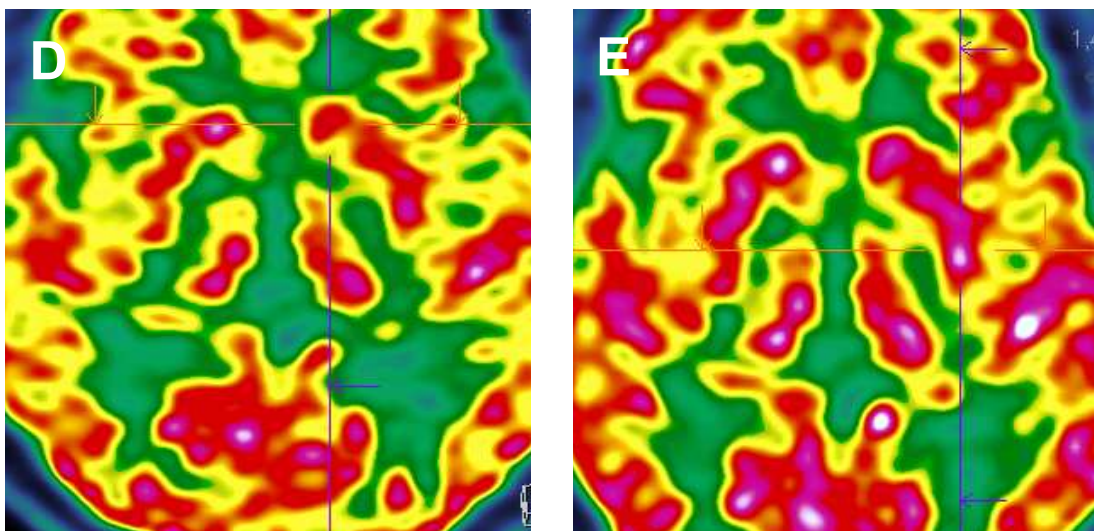


(B) Hypométabolisme central mésial gauche

Annexe 4 : Illustrations de régions d'intérêt évaluées en TEP-[¹⁸FDG]



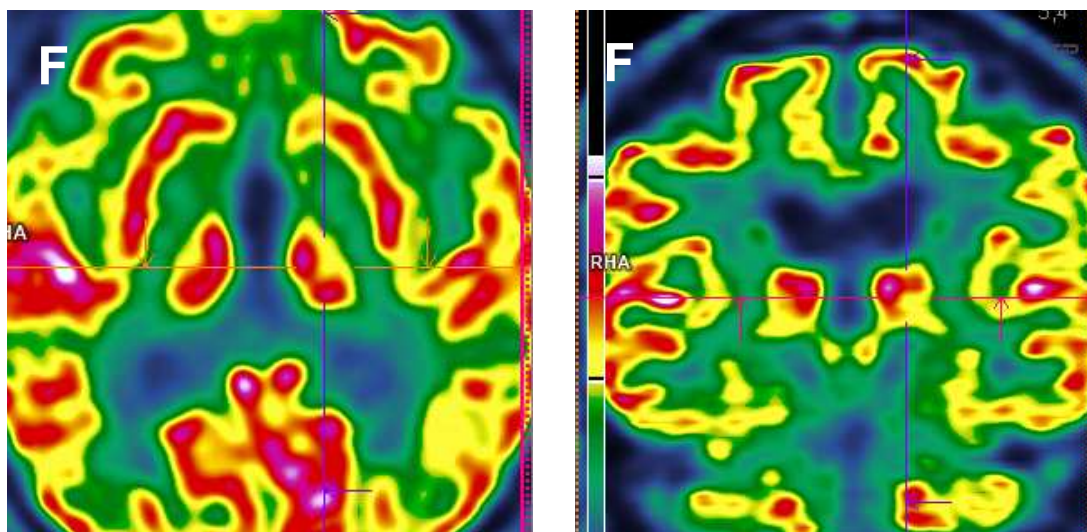
(C) Hypométabolisme central dorsolatéral gauche



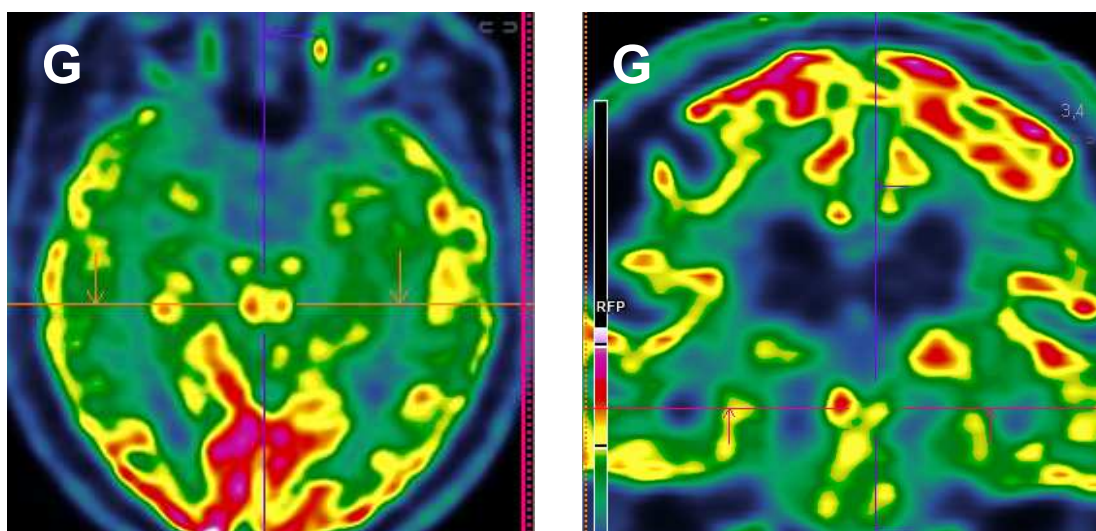
(D) Hypométabolisme de la tête du noyau caudé gauche

(E) Hypermétabolisme du tiers postérieur du putamen gauche

Annexe 4 (suite) : Illustrations de régions d'intérêt évaluées en TEP-[¹⁸F]FDG

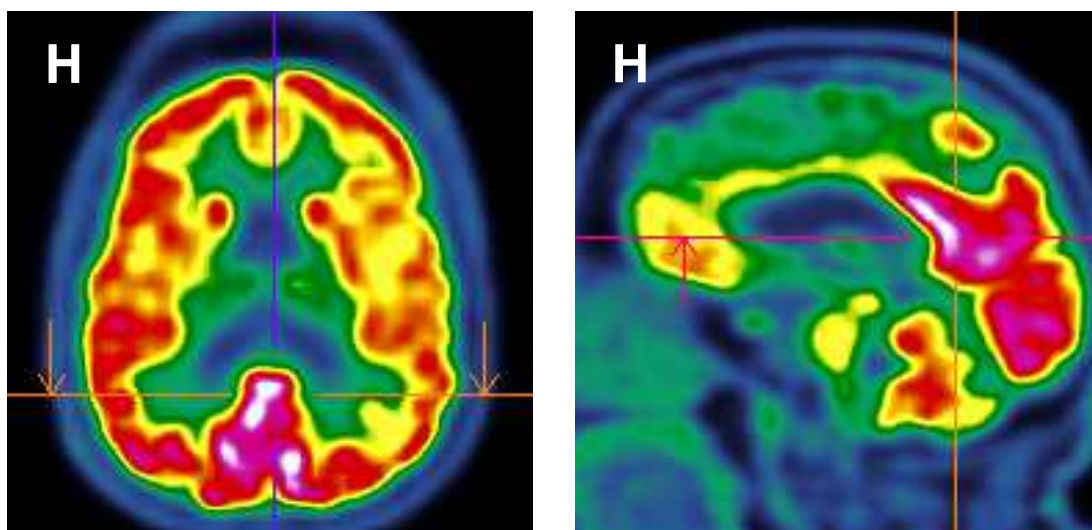


(F) Hypométabolisme du noyau ventral latéral du thalamus gauche

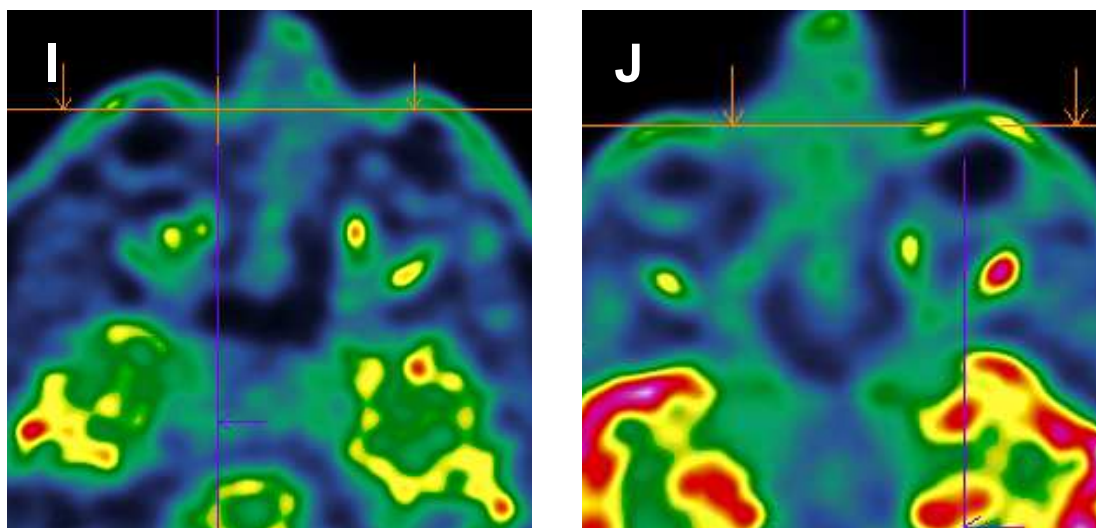


(G) Hypométabolisme sévère du collicule supérieur gauche

Annexe 4 (suite) : Illustrations de régions d'intérêt évaluées en TEP-[¹⁸F]FDG

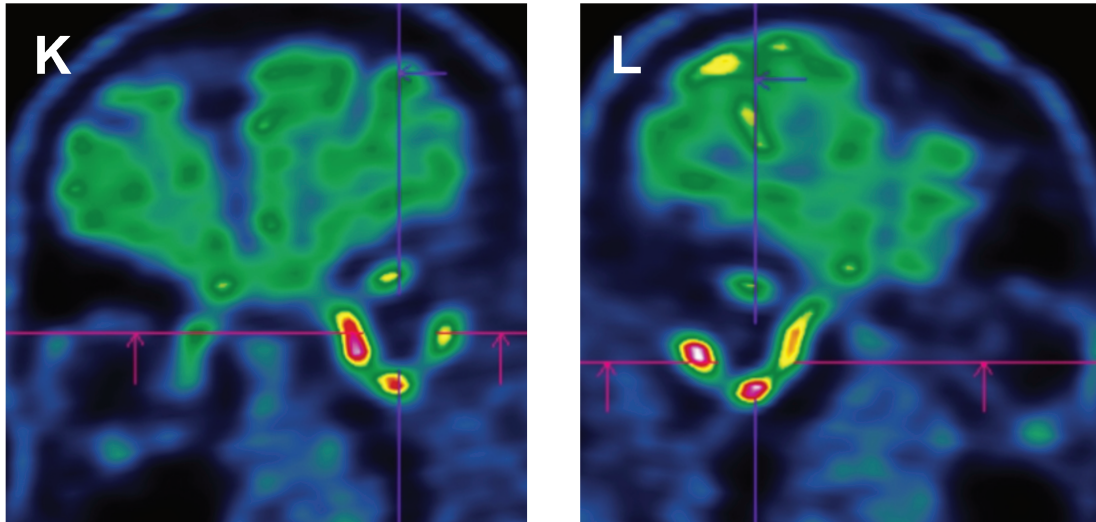


(H) Hypermétabolisme du cortex cingulaire postérieur (signe de l'îlot central)



(I) Absence de métabolisme au niveau du muscle orbiculaire des paupières
(J) Hypermétabolisme léger du muscle orbiculaire des paupières gauche

Annexe 4 (suite) : Illustrations de régions d'intérêt évaluées en TEP-[¹⁸F]FDG]



(K) Hyperfixation physiologique du muscle droit inférieur gauche comparativement au muscle droit latéral gauche

(L) Perte de l'hyperfixation relative du muscle droit inférieur droit comparativement au muscle droit latéral droit

AUTEUR : Nom : BLAISE

Prénom : Anne-Sophie

Date de Soutenance : 7 juin 2019

Titre de la Thèse : Étude de 208 cas de paralysie supranucléaire progressive : analyses clinique, paraclinique et facteurs pronostiques

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Neurologie

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : paralysie supranucléaire progressive, syndrome de Richardson, phénotypes, marqueurs, pronostic, IRM, TEP, liquide céphalospinal

Résumé :

Contexte : Le diagnostic précoce de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) est rendu difficile de par son hétérogénéité clinique. Les nouveaux critères diagnostiques proposés par la Movement Disorder Society for PSP (MDS-PSP) permettent de mieux représenter les différents phénotypes de la maladie. L'objectif de ce travail était de vérifier l'applicabilité des critères MDS-PSP et de caractériser les marqueurs diagnostiques et pronostiques de la PSP.

Méthode : Nous avons appliqué les critères MDS-PSP à une cohorte de patients dont le diagnostic clinique de PSP a été porté entre 2008 et 2019. Nous avons recueilli l'incidence des troubles de déglutition sévères, la perte de la marche et l'institutionnalisation. Nous avons étudié les données en imagerie par résonance magnétique (IRM) et en tomographie par émission de positons (TEP) et comparé les biomarqueurs dans le liquide cérébro-spinal (LCS) entre des patients présentant une PSP, une maladie d'Alzheimer (MA) et des patients contrôles.

Résultats : Dans notre cohorte de 208 patients, les phénotypes les plus fréquents étaient la PSP syndrome de Richardson (PSP-RS) (49,5%), la PSP associée à une instabilité posturale (PSP-PI) (15,4%), la PSP de forme parkinsonienne (PSP-P) (13,5%) et la PSP associée à des troubles du langage ou une apraxie de la parole (PSP-SL) (6,7%). Le délai diagnostique médian de 2,9 ans (1,8-4,2) était plus court en cas de PSP-RS comparativement aux 3 autres phénotypes principaux. L'espérance de vie de 5,6 ans (4,5-7,8) était réduite dans la PSP-RS (4,7 ans (4,3-7,5)) par rapport à la PSP-P (7,8 ans (4,5-7,5), $p=0,002$) et à la PSP-PI (6,8 ans (4-6,9), $p=0,006$). Le délai de survenue de la perte de la marche et des troubles de déglutition sévère était significativement différent entre les groupes (respectivement $p=0,022$ et $p=0,012$). L'insertion d'une gastrostomie per endoscopique n'apportait pas de bénéfice en termes de survie en cas de troubles de déglutition sévères ($p=0,38$). L'espérance de vie des patients ayant un syndrome d'apnées du sommeil traité était significativement meilleure que ceux en abstention thérapeutique ($p=0,047$). L'IRM et la TEP sont des éléments importants du diagnostic positif. Les biomarqueurs du LCS ne différaient pas entre les patients PSP et les contrôles mais tous se distinguaient de la MA.

Conclusion : Améliorer l'apport diagnostique des marqueurs radiologiques et biologiques dans la distinction des différents phénotypes de la maladie est crucial pour favoriser un diagnostic précoce à l'heure du développement des essais thérapeutiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Vincent DERAMECOURT, Madame le Docteur Stéphanie BOMBOIS, Madame le Docteur Caroline MOREAU, Monsieur le Docteur Grégory PETYT, Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI