



**HAL**  
open science

# Physiopathologie des troubles de la marche et du contrôle postural dans la paralysie supranucléaire progressive : étude comparative des formes de Steele-Richardson et caribéenne

Alexandre Vasseur

## ► To cite this version:

Alexandre Vasseur. Physiopathologie des troubles de la marche et du contrôle postural dans la paralysie supranucléaire progressive : étude comparative des formes de Steele-Richardson et caribéenne. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02183423

**HAL Id: dumas-02183423**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02183423>**

Submitted on 15 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE ROUEN Faculté de Médecine

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE**

**PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE LA MARCHE ET DU  
CONTROLE POSTURAL DANS LA PARALYSIE  
SUPRANUCLEAIRE PROGRESSIVE: ETUDE COMPARATIVE DES  
FORMES DE STEELE-RICHARDSON ET CARIBEENNE**

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2019

Par Monsieur Alexandre VASSEUR

Né le 04/07/1991 à ROUEN

Dirigée par Mme le Professeur Marie-Laure WELTER

Jury :

Mme le Professeur Annie LANNUZEL

Mme le Professeur Marie-Laure WELTER

Mr le Professeur David MALTETE

Mr Éric BARDINET

Par délibération en date du 3mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérés comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** **Professeur Pierre FREGER**

**ASSESEURS :** **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique

Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail

Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais



# Remerciements

**A ma directrice de thèse :** Madame le Professeur WELTER pour le long travail d'accompagnement, de relecture et de correction.

**Aux ingénieurs de la plateforme de marche :** Claire OLIVIER et Angèle VAN HAMME qui m'ont tellement aidé pour le travail statistique et les données de la plateforme de marche.

**A mes maîtres d'internat pour leur enseignement :** Monsieur le Professeur MALTETE et Monsieur le Professeur HANNEQUIN.

**Aux Chefs de Clinique-Assistants et aux Praticiens Hospitaliers,** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : Lou Grangeon, Gulden Ozel, Benjamin Hebant, Aude Doan, Florianne Le Goff, Audrey Rouille, Romain Lefaucheur, Bertrand Bourre, Patrick Ahtoy, Aude Triquenot, Evelyne Guegan-Massardier, Ozlem Ozkul, Aline Zarea, David Wallon, Olivier Martinaud, Lucie Guyant-Marechal, Nathalie Chastan, Anne-Laure Bedat-Millet et Axel lebas.

**A mes co-internes et amis :** Julie Bourilhon, Clémence Hardy, Jasmine Carlier, Salimata Gassama, Clara Budowski, Elise Faraut, Margaux Lefebvre, Melina Slama, Adele Didier-Laurent, Laura Simmonet, Mathilde Compoint, Anais Durand, Guillaume Costentin, Maxime Guillaume, Clément Richard, Gerald Quesnay, Jean-Loup Méreau (J2L), Antoine, Ralph, Camille, Florian et bien d'autres encore

**A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales** que j'ai côtoyé pendant mon externat puis mon internat pour leur gentillesse, leur accueil et leurs conseils.

**A mes parents et mes sœurs,** d'avoir supporté toutes mes sautes d'humeurs pendant mes études ...

**A Margueritte et Paulette,** et mes deux grands-pères.

**A Juliette,**

## Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>Contexte général de l'étude.....</b>	<b>11</b>
<b>La Paralyse Supranucléaire Progressive de forme Steele-Richardson.....</b>	<b>14</b>
Epidémiologie.....	14
Physiopathologie et formes cliniques.....	14
Symptomatologie clinique .....	15
Données d'imagerie.....	16
Prise en charge thérapeutique.....	17
<b>Le syndrome parkinsonien atypique caribéen (CAP).....</b>	<b>18</b>
Épidémiologie.....	18
Physiopathologie.....	18
Symptomatologie clinique .....	18
Données d'imagerie et de physiologie.....	19
<b>Troubles de la marche et du contrôle postural dans la PSP.....</b>	<b>19</b>
Cinématique de la marche chez l'homme.....	19
Bases neurales de la locomotion et du contrôle postural chez l'homme sain .....	21
Les troubles de la marche et de l'équilibre dans les syndromes parkinsoniens.....	24
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>27</b>
<b>Critères d'inclusion .....</b>	<b>27</b>
<b>Critères d'évaluation :.....</b>	<b>28</b>
Évaluation clinique .....	28
Enregistrement biomécanique de l'initiation de la marche.....	29
Enregistrement des mouvements oculaires.....	30
IRM cérébrale avec morphométrie (Voxel Based Morphometry) .....	31
<b>Analyse statistique.....</b>	<b>32</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>34</b>
<b>Examen Clinique .....</b>	<b>34</b>
Données démographiques .....	34
Fréquence et sévérité des symptômes neurologiques .....	34
Fréquence et sévérité des signes parkinsoniens, des troubles de la marche et de l'équilibre .....	35
Examen neuropsychologique .....	35
<b>Enregistrement biomécanique de l'initiation de la marche.....</b>	<b>35</b>
Paramètres biomécaniques .....	35
Composants principaux de l'initiation du pas .....	36
<b>Analyse quantifiée des mouvements oculaires.....</b>	<b>37</b>
<b>Analyse Neuro-Radiologique.....</b>	<b>37</b>
Analyse visuelle .....	38
Mesures de surface des régions d'intérêts .....	38
Analyse en Voxel Based Morphometry.....	38
Comparaison des sujets sains avec les deux groupes de patients avec CAP et PSP-RS.....	38
Comparaison des sujets sains et des patients avec PSP-RS .....	39
Comparaison des sujets sains et des patients CAP .....	39

Comparaison des patients CAP et PSP-RS .....	40
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>58</b>
<b>Les troubles de la marche et de l'équilibre sont similaires chez les patients avec CAP et PSP-RS mais certains paramètres neurophysiologiques et neuro-anatomiques sont différents. ....</b>	<b>58</b>
<b>Le profil cognitif et oculomoteur des patients avec CAP et PSP-RS est différent.....</b>	<b>61</b>
<b>Limitations .....</b>	<b>63</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>63</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>64</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>72</b>

# INTRODUCTION

## Contexte général de l'étude

Le vieillissement de la population constitue un enjeu de santé publique en raison des pathologies qui y sont associées, notamment la démence et les chutes. Environ 28 à 35% des personnes âgées de 65 ans et plus chutent chaque année, et cette proportion s'élève à 32-42% chez les 70 ans et plus, représentant près de 2 millions de personnes chaque année en France (Stephan et al., 1995). Les chutes constituent la deuxième cause de décès par traumatisme involontaire, et l'une des premières causes de décès chez les personnes âgées. Le risque de chute augmente avec l'âge et avec la fragilité (Tinetti and Kumar, 2010). Après une première chute, le risque de rechuter est multiplié par 20. Les chutes sont sources de fractures, principalement des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (50000 fractures du col du fémur par an en France), de traumatismes crâniens et de lésions du membre supérieur (Mahoney, 1998).

A côté des traumatismes physiques, le principal risque de la chute est la survenue du syndrome post-chute. Ce syndrome se traduit par une sidération des automatismes acquis, une perte d'adaptation posturale, des difficultés à se tenir en position debout, une rétropulsion, une antépulsion impossible (lié à la peur du sujet de se projeter en avant pour démarrer la marche), une marche à petits pas avec augmentation du polygone de sustentation et une flexion des genoux. Les chutes sont également à l'origine d'autres complications psychologiques avec l'apparition notamment d'une anxiété, d'une perte de confiance en soi, voire un syndrome dépressif, et l'évolution vers une perte d'autonomie avec dépendance et dégradation de la qualité de vie (Murphy and Isaacs, 1982). Elles constituent ainsi un facteur fréquent d'entrée en institution, avec une réorientation en institution pour 40 % des sujets hospitalisés pour chute. Les chutes sont ainsi à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité, avec un coût important en matière de santé publique (Auvinet et al., 2002).

Dans près de 60% des cas, les chutes ont une origine neurologique. Les syndromes parkinsoniens représentent la cause la plus fréquente de troubles de la marche et de l'équilibre du sujet âgé. La maladie de Parkinson idiopathique est le syndrome parkinsonien le plus fréquent avec une incidence annuelle de 16 pour 100000 habitants en France. Elle entraîne une dégradation de la marche, se faisant de façon ralentie, à petit pas, avec une posture anté-fléchie et une perte du ballant des bras (Morris et al., 1994) puis, secondairement, à un stade plus

avancé, des blocages ou épisodes de freezing de la marche caractérisés par un arrêt involontaire de la progression de la marche (Bloem et al., 2004), une instabilité posturale et des chutes (Ashburn et al., 2008). Il existe d'autres syndromes parkinsoniens d'origine dégénérative, plus rares, se manifestant également par ces troubles moteurs. La Paralyse Supranucléaire Progressive de forme Steele-Richardson (PSP-RS), dite « classique », est le second syndrome parkinsonien le plus fréquent. Il est caractérisé par un syndrome parkinsonien à prédominance axiale, peu ou pas dopa-sensible, avec la survenue précoce de chutes classiquement dans la 1<sup>ère</sup> année d'évolution, associé à des troubles oculomoteurs et une atteinte cognitive (Steele et al., 1964). L'origine des chutes chez les patients avec PSP n'est pas clairement établie, mais une dégénérescence de plusieurs structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la marche a été identifiée, avec en particulier une atrophie de la région locomotrice mésencéphalique (RLM), constituée des noyau pedonculo-pontin (NPP) et cuneiforme (NC) (Bohnen et al., 2009; Hirsch et al., 1987; Sébille et al., 2019; Rinne et al., 2008; Takakusaki et al., 2003).

A côté de la forme classique, d'autres formes cliniques de PSP ont été décrites, en particulier dans les Antilles françaises (Guadeloupe et Martinique) où une fréquence anormalement élevée de syndrome parkinsonien atypique, proche cliniquement de la PSP, a été retrouvée (Caparros-Lefebvre et al., 2002; Caparros-Lefebvre and Elbaz, 1999; Lannuzel et al., 2007). Cette forme caribéenne de syndrome parkinsonien atypique ou « Caribbean Atypical forms of Parkinsonism » (CAP) se diffère notamment par des troubles de la marche et de l'équilibre survenant de façon plus tardive, avec un délai d'apparition moyen de 2,5 ans, et des troubles cognitifs plus sévères (Apartis et al., 2008; Lannuzel et al., 2007). Ces deux pathologies sont semblables sur le plan anatomopathologique avec une accumulation de protéine Tau, mais les études en IRM ont révélé des différences de pattern lésionnel, avec une atteinte sous-corticale prédominante pour les formes classiques, et corticale pour les formes caribéennes (Lehéricy et al., 2010).

Les patients avec PSP présentent des troubles de la marche et des chutes de survenue très précoces dans la forme de Steele Richardson, et plus tardifs dans la forme caribéenne, en accord avec l'hypothèse d'un pattern lésionnel différent. Dans ce travail de recherche, l'objectif était de décrire les troubles de la marche et de l'équilibre des patients avec CAP et les dysfonctionnements/lésions à leur origine. Pour cela nous avons étudié des patients atteints de CAP ou de PSP-RS et des sujets sains appariés en âge. Une approche multimodale couplant analyse clinique, neurophysiologique, et radiologique a été privilégiée afin de tenter de

corrélés les capacités locomotrices et posturales des sujets avec les données anatomiques cérébrales. Ce travail avait pour objectif une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les troubles de la marche et de l'équilibre, et pourrait permettre de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques dans cette pathologie n'ayant aucun traitement médicamenteux ayant fait preuve de son efficacité à ce jour.

# **La Paralyse Supranucléaire Progressive de forme Steele-Richardson**

## ***Epidémiologie***

La Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP) est la seconde cause de syndrome parkinsonien d'origine neurodégénérative, après la maladie de Parkinson. Sa prévalence est de 6/100 000 personnes. Elle représente ainsi 6% des syndromes parkinsoniens. Elle a été décrite en 1964 par les Docteurs Steele, Richardson et Olszewski. L'âge de début est de 64 ans ( $\pm$  7 ans) et la maladie touche autant les hommes que les femmes. Il s'agit d'une maladie sporadique et mortelle, le décès survenant de 6 à 12 ans après le début de la maladie.

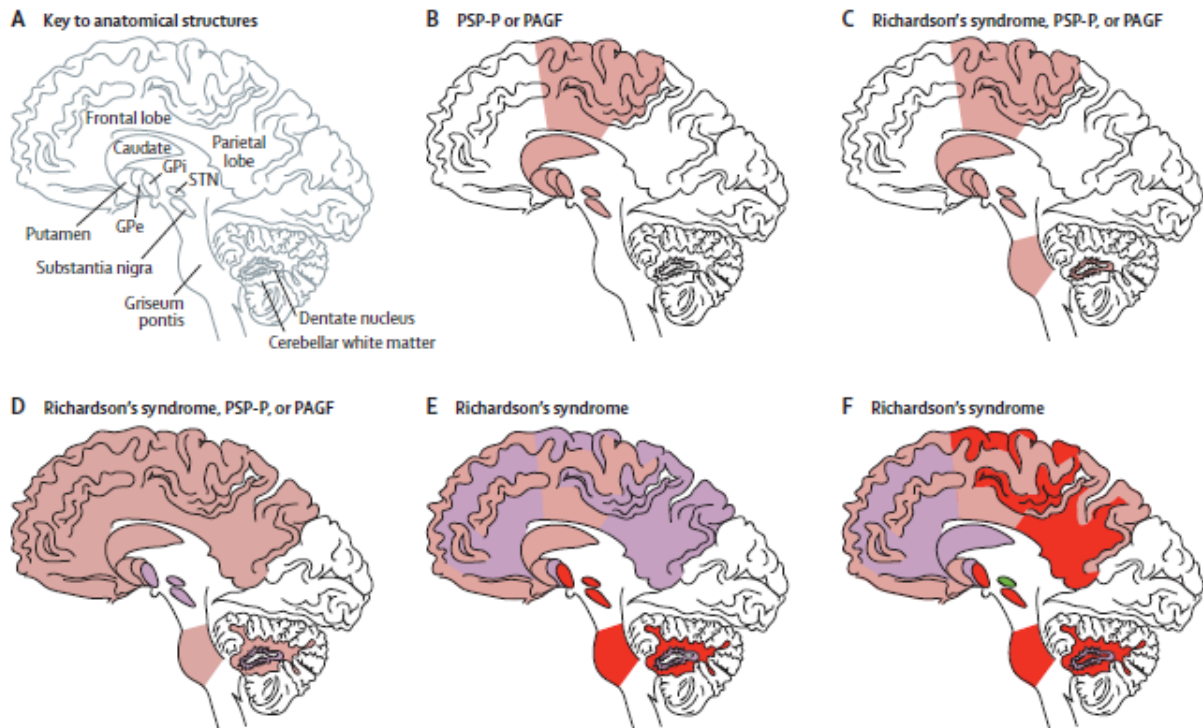
## ***Physiopathologie et formes cliniques***

L'origine de la PSP n'est pas connue. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative de type Tauopathie avec la présence de dépôts de protéine Tau anormale, avec une atteinte préférentielle des ganglions de la base, en particulier le noyau sous-thalamique (NST), le globus pallidum (GP), et la substance noire pars reticulata (SNr), mais aussi du tronc cérébral (notamment le mésencéphale) et du cervelet (noyaux dentelés). En fonction du degré d'accumulation et de la distribution de la protéine Tau, plusieurs formes cliniques ont été récemment décrites (Williams et al., 2007) (Figure 1) :

- La maladie de Steele-Richardson qui représente 80% des cas diagnostiqués en Europe et aux USA (PSP-RS).
- La forme parkinsonienne (PSP-P) qui se caractérise par un syndrome parkinsonien au premier plan (tremblement, bradykinésie des membres, rigidité axiale et des membres), et peu ou pas de troubles cognitifs et des chutes plus tardives.
- La forme cérébelleuse (PSP-C), avec ataxie cérébelleuse et atrophie olivo-ponto-cérébelleuse.
- La forme syndrome cortico-basale (PSP-SCB), asymétrique avec troubles praxiques,
- L'aphasie progressive non fluente (PSP-PNFA) qui se caractérise par des troubles du langage (apraxie de la parole, agrammatisme et erreurs phonémiques), les symptômes moteurs étant plus tardifs.
- Le freezing progressif primaire (PAGF), dans laquelle le freezing reste isolé pendant de nombreuses années, touchant la marche, la parole et/ou l'écriture, sans syndrome

parkinsonien associé, avec une apparition tardive des troubles oculomoteurs et cognitifs.

**Figure 1. Répartition de l'accumulation de la protéine Tau dans les différentes formes cliniques de PSP.** (Williams and Lees, 2009)



**Légende :** Degré d'accumulation de la protéine Tau au niveau cérébral : léger (rose), modéré (violet), sévère (rouge) et très sévère (vert)

### ***Symptomatologie clinique***

D'un point de vue clinique, il s'agit d'un syndrome parkinsonien à prédominance axiale peu ou pas amélioré par le traitement dopaminergique substitutif avec des troubles posturaux responsables de chutes précoces, classiquement dans la 1ère année d'évolution. Les troubles oculomoteurs sont une caractéristique majeure de la PSP-RS avec un ralentissement des saccades verticales. Dans les formes les plus avancées, les saccades deviennent hypométriques, avec, au maximum, une ophtalmoplégie supranucléaire complète. Les patients peuvent aussi présenter un faciès particulier avec une hypomimie, un écarquillement des yeux ou, au contraire, une apraxie d'ouverture des paupières se manifestant par une incapacité du sujet à ouvrir les yeux de façon volontaire (Williams et al., 2005). A côté de cette atteinte extrapyramidale et oculomotrice, il existe aussi des troubles cognitifs, en particulier un



syndrome frontal de type sous-cortical (syndrome dysexécutif au premier plan, troubles de l'attention, comportements frontaux avec apathie et troubles de la mémoire dans la récupération), un syndrome pseudo-bulbaire (dysarthrie, dysphagie, troubles de la déglutition) et des mouvements anormaux avec en particulier des dystonies.

L'évolution est marquée par la dégradation progressive de l'ensemble des troubles moteurs et cognitifs, le patient n'étant alors plus capable de tenir debout seul avec une grabatisation progressive et une démence. La première cause de décès chez ces patients sont les infections pulmonaires induites par les fausses routes liées aux troubles de déglutition (De Bruin and Lees, 1994).

Des critères diagnostiques cliniques ont été proposés pour la PSP de forme Steele-Richardson (Litvan et al., 1996). Selon des critères de probabilité, les patients sont diagnostiqués avec une forme « possible », « probable » ou « confirmée » de PSP.

Les critères pour la forme « possible » de PSP sont les suivants : 1) troubles neurologiques d'apparition progressive chez un patient de plus de 40 ans, 2) présence d'une ophtalmoplégie verticale et/ou un ralentissement de la vitesse des saccades verticales associée à une instabilité posturale responsable de chutes moins d'un an après le début des symptômes, 3) sans autre maladie pouvant expliquer les symptômes.

Les critères de forme « probable » de PSP sont : 1) troubles neurologiques d'apparition progressive chez un patient de plus de 40 ans, 2) présence d'une ophtalmoplégie verticale et d'une instabilité posturale responsable de chutes moins d'un an après le début des symptômes, 3) sans autre maladie pouvant expliquer les symptômes.

Enfin, la forme « confirmée » est définie par l'examen neuropathologique post mortem.

## ***Données d'imagerie***

Chez les patients avec PSP-RS, plusieurs anomalies de l'IRM cérébrale anatomique ont été identifiées avec, en particulier, une atrophie du mésencéphale avec un diamètre < 17 mm (signe des oreilles de Mickey et signe du colibri) visible aussi en comparaison d'une préservation relative de la taille du pont (Quattrone et al., 2008), une atrophie des pédoncules cérébelleux supérieurs et une atrophie des ganglions de la base, en particulier du pallidum, du putamen et du noyau rouge, avec aussi un hyposignal en séquence T2\* (Nicoletti et al., 2008).

Récemment, les études en Voxel-Based Morphometry (VBM) ont permis de mettre en évidence, en comparaison à des sujets sains de même âge, une réduction du volume de la

substance grise mésencéphalique et du thalamus, et du volume de la substance blanche au sein des régions corticales prémotrice et précentrale, du genou de la capsule interne, de la capsule externe proche de l'insula, des régions pallidale, mésencéphalique, du pont, des pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs et du cervelet (Righini et al., 2004). Enfin les études en diffusion tensor imaging (DTI) ont aussi récemment permis de mettre en évidence une augmentation de la connectivité de ces mêmes régions cérébrales chez ces patients en comparaison à des sujets sains. Finalement, dans sa forme Steele-Richardson, la PSP est caractérisée par une atrophie cérébrale à prédominance sous-corticale, avec une atteinte préférentielle du mésencéphale, des ganglions de la base et du cervelet.

### ***Prise en charge thérapeutique***

Il n'existe pas de traitement curatif de la PSP. Les traitements symptomatiques, tels que les médicaments antiparkinsoniens, sont peu ou pas efficaces, en dehors des formes à début parkinsonien (Santacruz et al., 1998). La rééducation motrice ou l'amantadine (100 mg deux fois par jour) peuvent améliorer, de façon partielle et non significative, les troubles posturaux et de la marche (Rajrut et al., 1997). D'autres agents anticholinergiques améliorent transitoirement les troubles de la voix et de la parole (Stefani et al., 2007). Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase, telle que la rivastigmine, peuvent permettre un ralentissement modéré, mais significatif, du déclin cognitif des patients (Lang, 2005). Enfin, en raison de l'atteinte dégénérative de la région locomotrice mésencéphalique, et plus particulièrement, du NNP, il a été proposé d'appliquer une stimulation électrique à basse fréquence dans cette région dans le but d'activer les neurones restants. Les quelques études disponibles menées sur des petits nombres de patients suggèrent une amélioration des troubles de la posture et des chutes (Mazzone et al., 2009; Zrinzo et al., 2007) mais cette approche reste controversée.

## **Le syndrome parkinsonien atypique caribéen (CAP)**

### ***Épidémiologie***

Depuis presque 20 ans, une augmentation de la fréquence des syndromes parkinsoniens atypiques (« Caribbean Atypical forms of Parkinsonism ») dans les Antilles françaises a été rapportée, estimée à 3 fois plus élevée que celle attendue (Caparros-Lefebvre et al., 2002; Caparros-Lefebvre and Elbaz, 1999; Lannuzel et al., 2007). Ces CAP représentent ainsi 2/3 des syndromes parkinsoniens dans la région (Caparros-Lefebvre et al., 2002; Lannuzel et al., 2018).

### ***Physiopathologie***

Tout comme pour les PSP-RS, l'origine de la CAP n'est pas établie, toutefois, des facteurs de risque environnementaux ont été identifiés, avec, en particulier, la consommation de fruits ou de feuilles de corossolier (*Annona muricata*). En effet, les fruits de cette famille contiennent des toxines alcaloïdes (annonacine, annonaine) qui sont des inhibiteurs du complexe mitochondrial I et ont une affinité pour les récepteurs dopaminergiques, entraînant une inhibition de la recapture de la dopamine (Cavé et al., 1997; Lannuzel et al., 2008). Des études in vivo (Lannuzel et al., 2003), et in vitro chez le rat (Champy et al., 2004) ont démontré que l'intoxication par l'annonacine induisait une neurodégénérescence au niveau des ganglions de la base, avec des concentrations compatibles à celles contenues dans les fruits consommés par les patients (Champy et al., 2005). D'autres études ont également démontré la toxicité directe de l'annonacine au niveau des neurones corticaux de rats, entraînant une mort cellulaire (Potts et al., 2012).

### ***Symptomatologie clinique***

D'un point de vue clinique, la CAP se distingue de la forme classique de PSP en raison, d'une part, de l'apparition des troubles de la marche de façon plus tardive (chutes à 2,5 ans) et, d'autre part, des mouvements anormaux de type « mobile » plus fréquents, avec, en particulier, un tremblement et/ou des myoclonies dans plus de 75% des cas, alors que la dystonie est plus rare (Lannuzel et al., 2007). Ces patients présentent aussi des troubles du comportement en sommeil paradoxal, pouvant précéder de plusieurs années le début de la maladie, des troubles cognitifs et des hallucinations précoces, une épilepsie et une dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles vésico-sphinctériens). Concernant l'oculomotricité, on retrouve non

seulement un ralentissement de l'amplitude des mouvements dans l'axe vertical et horizontal, mais aussi une augmentation de la latence des saccades oculaires et des erreurs aux antisaccades (Apartis et al., 2008).

### ***Données d'imagerie et de physiologie***

Il existe peu d'étude physiologique et d'imagerie pour ces patients, toutefois, il a été retrouvé un pattern lésionnel différent de celui décrit dans les formes classiques, avec une prédominance de l'atteinte corticale. En effet, l'enregistrement des myoclonies révèlent l'existence d'un potentiel pré-myoclonique en regard des cortex sensorimoteurs (Apartis et al., 2008). Une réduction de volume de substance grise au seins des lobes temporaux, occipitaux, des régions limbiques (cortex temporal médial, orbitofrontal, cingulaire) et du cervelet en comparaison aux patients PSP-RS a été retrouvée par l'étude en Voxel Based Morphometry, avec une augmentation de la connectivité anatomique au sein de ces mêmes régions en Diffusion Tensor Imaging (DTI) (Lehéricy et al., 2010). Les patients CAP présentent aussi une réduction du volume de la substance grise du thalamus et du cervelet, de la substance blanche du putamen, du cervelet et du pédoncule cérébelleux inférieur en comparaison aux sujets sains, mais moins sévère que dans les formes de type Steele Richardson (Lehéricy et al., 2010).

## **Troubles de la marche et du contrôle postural dans la PSP**

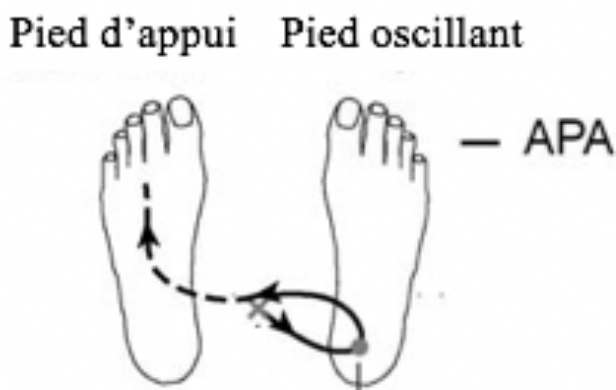
### ***Cinématique de la marche chez l'homme***

La marche est le mode de locomotion naturel de l'être humain adulte, elle est définie comme un phénomène complexe impliquant la coordination de mouvements de rotations des segments corporels pour maintenir l'équilibre du corps pendant son déplacement vers l'avant ("Gait Analysis: Normal and Pathological Function," n.d.). Elle est caractérisée par une succession de cycle de flexion et d'extension des membres permettant une alternance entre les phases de transfert, correspondant à la réalisation d'un pas, et les phases d'appui, assurant la propulsion en avant. Elle s'acquiert à travers un processus d'apprentissage et les patterns caractéristiques de la marche normale prennent plusieurs années à se développer. Elle se caractérise par 3 périodes : l'initiation de la marche, la marche dite « lancée » et l'arrêt de la marche.

L'initiation de la marche représente une étape particulière. En effet, afin de pouvoir décoller le pied alors que le sujet se trouve dans une position statique debout, il faut opérer un découplage de la projection du centre de gravité (CG) sur le sol et la position du centre de pression des pieds (CP) qui sont superposées (modèle du double pendule inversé) (Massion, 1992). Pour cela, une étape de préparation, ou ajustements posturaux anticipatoires (APA) est nécessaire avant le décolllement du pied (Carlsöö, 1966; Mann et al., 1979). Lors de l'initiation du pas, deux phases successives peuvent donc être distinguées : la phase des ajustements posturaux anticipatoires (APAs), correspondant au délai entre le signal de départ et le décolllement du pied, et la phase d'exécution, entre le décolllement et le poser du pied.

L'analyse des modifications survenant lors des APA à l'aide d'une plateforme de force permettant de recueillir la position du CG et du CP, couplée à une analyse EMG des membres inférieurs, montre qu'il existe tout d'abord un arrêt de l'activité des muscles de la loge postérieure de la jambe (soleus) et une activation des muscles de la loge antérieure (tibial antérieur) permettant de projeter le CP en arrière et latéralement vers le pied oscillant, suivie d'une contraction des muscles de la loge postérieure et un arrêt de l'activité des muscles de la loge antérieure permettant un déplacement du CP vers l'avant et latéralement vers le pied d'appui (Mickelborough et al., 2004). Le déplacement du poids du corps vers le pied d'appui visant à préparer l'appui unipodal (Figure 2). La perte d'alignement du CP et du CG aboutie à une projection vers l'avant du CG et à une propulsion du corps vers l'avant (Brenière et al., 1987; Elble et al., 1994). Cette phase d'APA s'arrête au moment où le pied oscillant décolle du sol pour exécuter le pas (Figure 2). La durée de la phase des APA augmente en lien avec l'augmentation du polygone de sustentation, et son amplitude (mesurée par le recul postérieur du CP) conditionne la longueur du pas réalisé.

**Figure 2 : Déplacement antéro-postérieur et medio-latéral du centre de pression des pieds au cours des APA.**



Lors de l'exécution du pas, le CG va sortir des limites du polygone de sustentation avec un corps en déséquilibre. On observe alors une chute en avant du CG (avec une vitesse verticale négative) qui va être freinée de

façon anticipée et active avant de poser le pied (Winter, 1995).

La marche dite « lancée » est ensuite caractérisée par une succession de double-appuis et d'appuis unipodaux, le corps restant en permanence en contact avec le sol par au moins un appui unilatéral. La phase de double appui correspond au moment où les 2 pieds sont en contact avec le sol, le pied oscillant venant toucher le sol alors que le pied d'appui commence à décoller. Un cycle de marche complet comporte donc deux phases de double appui, une phase d'appui unipodal et une phase oscillante.

### ***Bases neurales de la locomotion et du contrôle postural chez l'homme sain***

Plusieurs régions du système nerveux sont impliquées dans le contrôle de la marche et de l'équilibre chez les mammifères. Schématiquement, on peut décrire trois étages principaux : l'étage supraspinal (régions corticales, sous-corticales et cervelet) qui initie et contrôle la locomotion, l'étage spinal qui génère le rythme, et l'étage périphérique permettant d'adapter le mouvement aux contraintes environnementales. Différentes régions corticales sont impliquées dans le contrôle de la marche. Le cortex frontal, et notamment le cortex pré-moteur, permettant d'organiser et planifier le mouvement, le cortex moteur primaire impliqué dans les tâches complexes nécessitant une position précise des membres inférieurs (comme le contournement d'obstacle), et l'aire motrice supplémentaire (AMS), impliquée dans l'initiation du pas et le contrôle de l'équilibre lors de la marche. Le cortex pariétal postérieur est également impliqué dans le mouvement volontaire et la marche en raison de son rôle dans la planification et l'exécution de l'équilibre. Il permet en effet d'évaluer différentes données telles que la position du corps et des cibles dans l'espace grâce aux informations somato-sensorielles proprioceptives et visuelles qu'il reçoit. Il produit ainsi des modèles internes du mouvement à effectuer en amont des cortex pré-moteur et moteurs (Beloozerova and Sirota, 2003; Drew and Marigold, 2015). On distingue notamment deux aires : l'aire 5 qui reçoit les informations des aires corticales somato-sensorielles (aires 1,2,3) et l'aire 7 qui intègre les signaux des aires visuelles.

Le cervelet joue aussi un rôle important dans l'organisation de la marche et de contrôle postural avec, en particulier, la régulation de la coordination motrice et le réglage temporel des mouvements, grâce à un circuit en boucles qui le relie au cortex moteur, via le striatum, et permettant la modulation du signal envoyé aux motoneurones (Horak and Diener, 1994). Le cervelet intervient également dans l'analyse des signaux visuels liés aux mouvements et ajuste

en conséquence la commande motrice. Des lésions du cervelet entraînent une locomotion désorganisée avec une longueur du pas variable, un placement du pied incorrect et des problèmes d'équilibre avec des réponses anormales en cas de perturbation de la locomotion.

Ai niveau sous-cortical, les ganglions de la base jouent aussi un rôle central dans le contrôle de la marche et de l'équilibre afin de sélectionner les comportements moteurs appropriés (Figure 3). L'ensemble des informations corticales sont transmises au système des ganglions de la base avec à l'entrée du système le striatum et le noyau subthalamique (NST), et sont intégrées dans les structures de sortie du système : la SNr et le segment interne du globus pallidus (GPi). Trois principales voies de traitement de l'information sont possibles entre les structures d'entrée et de sortie du système : une voie trans-striatale directe, une voie trans-striatale indirecte et une voie trans-subthalamique dite « hyperdirecte ». La voie directe est caractérisée par l'activation du striatum via les afférences glutamatergiques du cortex. Les efférences GABAergiques de ces neurones vont ainsi inhiber directement en sortie le GPi et la SNr, levant ainsi l'inhibition tonique exercée par ces structures sur le thalamus (Chevalier and Deniau, 1990) et par extension le cortex (Chevalier and Deniau, 1990). La voie indirecte induit l'activation par le cortex du striatum dont les efférences GABAergiques vont aller inhiber le GPe. L'inhibition exercée par le GPe sur le NST est ainsi levée, ce qui va activer les structures de sortie, le GPi et la SNr, inhibant de ce fait le thalamus et le cortex. La voie hyperdirecte induit l'activation directe du NST par le cortex qui exerce une influence excitatrice sur les structures de sortie des ganglions de la base, le GPi et la SNr. A côté des projections ascendantes et des structures de sorties vers le thalamus, des projections descendantes vers la RLM, qui comprend les NPP et NC, vont aussi moduler le contrôle locomoteur (Mena-Segovia et al., 2004). Chez l'animal, il a été démontré qu'une stimulation électrique répétitive de la RLM permet de déclencher l'ensemble du programme séquentiel d'activité locomotrice des membres, avec un changement de tonus musculaire des membres lors de la stimulation du NNP, et un début de locomotion lors de la stimulation du NC (Takakusaki et al., 2016, 2011, 2003). Chez le singe, une lésion pure des neurones cholinergiques du NNP induit des troubles de la marche et de la posture, dont une rigidité axiale et une rigidité des membres inférieurs, non améliorées par les traitements dopaminergiques (Karachi et al., 2010).

Chez l'homme sain, les études en IRM fonctionnelle ou par Tomographie par émission de positons (TEP) ont révélé une activation de la RLM lors des paradigmes de marche imaginaire (Jahn et al., 2008; Karachi et al., 2012, 2010), et des réseaux neuronaux proches de

ceux retrouvés lors de la marche réelle. La marche provoque de façon commune, en condition réelle ou imaginaire, une activation du cortex frontal (cortex moteur primaire), du cortex pariétal (cortex somatosensoriel primaire), du cortex occipital (cuneus et pré-cuneus), du cervelet (vermis cérébelleux et pédoncule cérébelleux supérieur), de la RLM, et des gyrus fusiforme et parahippocampique, ainsi qu'un qu'une baisse de l'activité au niveau des cortex vestibulaire et sensorimoteur (gyrus temporal supérieur et lobule pariétal inférieur). Toutefois le cortex moteur primaire est activé de façon plus importante lors de la marche réelle et l'aire motrice supplémentaire et les ganglions de la base (noyau caudé et putamen) plus particulièrement lors de la marche imaginaire (la Fougère et al., 2010).

Enfin, au niveau spinal, ont été mis en évidence chez l'animal des générateurs centraux de la marche appelés « centre générateur spinal » (CPG). Ces générateurs génèrent l'activité rythmique et permettent une activation musculaire des membres inférieurs et supérieurs selon un pattern défini d'activité des muscles fléchisseurs et extenseurs des membres inférieurs, en un rythme organisé. L'activité des CPG est régulée par les afférences descendantes issues de la RLM, qui déclenchent et déterminent le rythme et l'amplitude de l'activité de ces muscles.

**Figure 3 : Structures cérébrales impliquées dans le réseau de la locomotion (Nutt et al., 2011).**

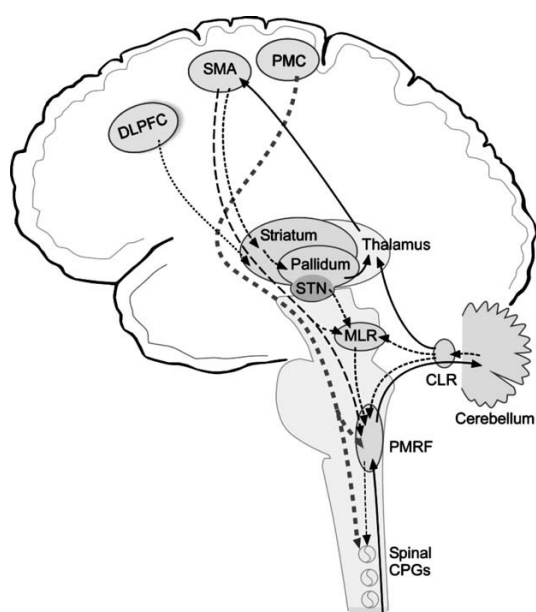


Schéma représentant les différentes structures impliquées dans le réseau de la locomotion : CLR = Région locomotrice cérébelleuse, CPG = Centre générateur spinal, DLPFC = Cortex préfrontal dorsolatéral, PMC = Cortex moteur primaire, PMRF = Formation réticulée bulbo-pontique, MLR = Région locomotrice mésencéphalique, SMA = Aire motrice Supplémentaire, STN = Noyaux Sous thalamique.



## ***Les troubles de la marche et de l'équilibre dans les syndromes parkinsoniens***

Les troubles de la marche et de l'équilibre sont présents au cours de tous les syndromes parkinsoniens et sont plus ou moins sévères selon la pathologie concernée. Chez les patients avec maladie de Parkinson, les troubles de la marche et de l'équilibre sont présents à tous les stades de la maladie. Au début, il s'agit essentiellement d'une réduction de la longueur et de la vitesse du pas, avec diminution du ballant des bras. Il en résulte une instabilité posturale modérée sans chute. Ces troubles de la marche et l'instabilité posturale sont alors améliorés par le traitement dopaminergique. Les enregistrements de l'initiation du pas révèlent une diminution de la co-contraction des muscles tibiaux antérieurs, un retard au déclenchement des APA avec une réduction de leur amplitude (medio-latérale et antéro-postérieure) et une augmentation de leur durée. Lors de la marche lancée, il existe aussi une réduction de la longueur et de la vitesse des pas (Delval et al., 2014), avec une réduction des capacités de freinage de la chute du CG (Chastan et al., 2009).

A un stade plus évolué de la maladie apparaissent des symptômes moteurs dits dopa-résistants (non améliorés par les traitements antiparkinsoniens), notamment des troubles de l'initiation du pas avec une hésitation au démarrage ou freezing de la marche (pieds collés au sol et tremblement des genoux), une festination (caractérisé par une marche à petit pas rapides avec une tendance à se pencher en avant donnant l'impression de courir après son CG), des troubles de la posture (ante/retro/latéropulsion), et des chutes (Morris et al., 1994). L'origine physiopathologique du freezing et des chutes est encore imparfaitement connue chez ces patients mais la faible efficacité du traitement dopaminergique sur ces derniers suggère qu'ils sont causés par des lésions non dopaminergiques. Des données récentes sont en faveur de l'existence de dysfonctionnement et/ou d'une dégénérescence des neurones cholinergiques du NNP au sein de la RLM (Karachi et al., 2010). En effet, une diminution de l'activité cholinergique thalamique, voie de projection du NNP (Bohnen et al., 2009; Bohnen and Albin, 2009) et une perte des neurones cholinergiques du NNP (Rinne et al., 2008) ont été rapportés chez les patients présentant des chutes et/ou un freezing de la marche. De plus, il a été démontré que la répartition de la dénervation cholinergique cérébrale est déterminante quant à la présence de symptômes dopa-résistants, moteurs ou non moteurs (Müller and Bohnen, 2013), le tout suggérant le rôle de la dysfonction de la voie NNP-Thalamus-Cortex.

Une des caractéristiques cliniques des patients avec PSP est la survenue de troubles posturaux et de chutes d'apparition précoce dans la 1ère année d'évolution. Il existe aussi une

marche à petits pas, une rétropulsion et un freezing de la marche. Les patients vont alors rapidement développer une incapacité à rétablir un maintien postural en position debout lors d'une déstabilisation externe (comme lors du pull-test) ou interne (lever un bras). La sévérité des troubles de l'équilibre et de la marche avec des chutes récurrentes oblige les patients à utiliser un fauteuil roulant dans les 5 à 9 ans suivant le début de la maladie. La survenue de chutes dans la première année de la maladie est un facteur pronostic péjoratif avec une médiane de survie de 7,2 ans contre 14,6 pour les patients ayant une chute après la première année (Nath et al., 2003).

Chez ces patients, les quelques études avec enregistrement de la marche retrouvent une dégradation des paramètres spatio-temporaux après 2 ans d'évolution, équivalente à celle de patients avec maladie de Parkinson après 12 ans d'évolution (Egerton et al., 2012). Ces patients vont ainsi présenter, en comparaison à des sujets sains de même âge ou des sujets parkinsoniens, une diminution du déplacement antéro-postérieur et medio-latéral du CP lors des APA (avec pour conséquence une difficulté au découplage du CP et du CG), une diminution de la vitesse, de la longueur et de la cadence du pas lors de la marche, et une augmentation de la largeur du pas et du temps de double appui (Amano et al., 2015). Il existe aussi une perte des capacités de contrôle postural dynamique lors du décollement du pied, avec une réduction des capacités de freinage de la chute du CG : l'arrêt de la chute se faisant selon un mode passif par le contact du poser du pied sur le sol sans activation préalable du muscle soléaire du pied d'appui (Welter et al., 2007). Il a également été décrit une diminution du déplacement vertical chez les patients PSP en comparaison aux sujets sains et aux sujets parkinsoniens (Hatanaka et al., 2016).

Dans une étude combinant IRM et étude histologique, il a été démontré que les patients avec PSP-RS présentaient une dégénérescence des neurones cholinergique du NNP supérieure à celles des patient parkinsoniens (Sébille et al., 2019). En imagerie fonctionnelle, la sévérité des troubles de la marche et la survenue de chutes a été retrouvée corrélée à une moindre activation de certaines régions corticales et sous-corticales (cortex préfrontal, thalamus, NST, NNP, NC) suggérant le rôle d'une dysfonction de la voie NPP-thalamo-corticale dans la survenue des chutes (Zwergal et al., 2013).

Chez les patients CAP, les chutes sont aussi fréquentes, avec un profil évolutif différent de celui retrouvé chez les patients avec PSP-RS. Le délai d'apparition moyen des chutes est en effet plus long, environ 2,5 ans (Lannuzel et al., 2007). A notre connaissance, il n'existe pas de données concernant l'évaluation neurophysiologique de la marche chez ces patients, ni

d'imagerie anatomique permettant de lier ces troubles à des dysfonctions cérébrales spécifiques.

## **PATIENTS ET METHODES**

Dans ce programme de recherche, l'objectif était de comparer la sévérité des troubles de la marche et de l'équilibre, et les données de neuro-anatomie des patients avec CAP, en comparaison de patients avec PSP-RS et de sujets sains appariés en âge.

### **Critères d'inclusion**

#### Patients avec syndrome parkinsonien atypique caribéen (CAP) :

- 1) Syndrome parkinsonien dopa-résistant
- 2) Trouble oculomoteur supra-nucléaire affectant la verticalité du regard
- 3) Présence de symptômes atypiques pour une PSP classique : hallucinations visuelles, illusions, dysautonomie sévère
- 4) Patient d'origine afro-caribéenne (Lannuzel et al., 2007).

#### Patients avec PSP de forme Steele-Richardson (PSP-RS) :

- 1) Début progressif après l'âge de 40 ans
- 2) Syndrome parkinsonien dopa-résistant
- 3) Trouble oculomoteur supra-nucléaire affectant la verticalité du regard
- 4) Instabilité posturale responsable de chutes dans la première année d'évolution
- 5) Absence des symptômes suivants : hallucinations, illusions, dysautonomie sévère, déficit sensitif cortical et sensation de membre étranger (Litvan et al., 1996).

#### Pour les deux groupes de patients, les critères de non-inclusion étaient :

- 1) Troubles cognitifs avec démence (MMS<20 ou BREF < ou = 12)
- 2) Non francophone
- 3) Contre-indication à l'IRM
- 4) Troubles posturaux sévères (station debout et marche impossibles sans aide).
- 5) Troubles psychiatriques susceptibles de gêner la réalisation des examens.

## **Critères d'évaluation :**

Dans cette étude nous avons couplé une évaluation clinique, centrée sur l'évaluation des troubles de la marche et de l'équilibre, un enregistrement de l'initiation du pas visant à mesurer objectivement les capacités locomotrices et posturales des sujets et une imagerie cérébrale dans le but de retrouver des corrélations anatomo-cliniques.

### ***Évaluation clinique***

Les données démographiques, l'histoire familiale de maladie neurodégénérative et l'histoire de la maladie étaient notées. La sévérité des symptômes moteurs, oculomoteurs et cognitifs des patients a été évaluée à l'aide de différentes échelles validées pour les syndromes parkinsoniens. Ainsi, chaque patient a été évalué avec des échelles de sévérité de la PSP (PSP-RS), du syndrome parkinsonien (MDS-UPDRS), des troubles de la marche et de l'équilibre (Rating Scale for Gait and Equilibrium-RSGE = échelle de Martinez-Martin, Gait and Balance Scale-GABS, score de Tinetti), du freezing de la marche (questionnaire de Freezing of Gait-FOG-Q) et de la peur de tomber (ABC scale) (Cubo et al., 2000; Golbe and Ohman-Strickland, 2007; Kegelmeyer et al., 2007; Martínez-Martín et al., 1997; Shine et al., 2012; Thomas et al., 2004).

Un examen clinique et un interrogatoire étaient effectués à la recherche de symptômes associés au syndrome parkinsonien : syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, dystonie, myoclonies, troubles du comportement en sommeil paradoxal.

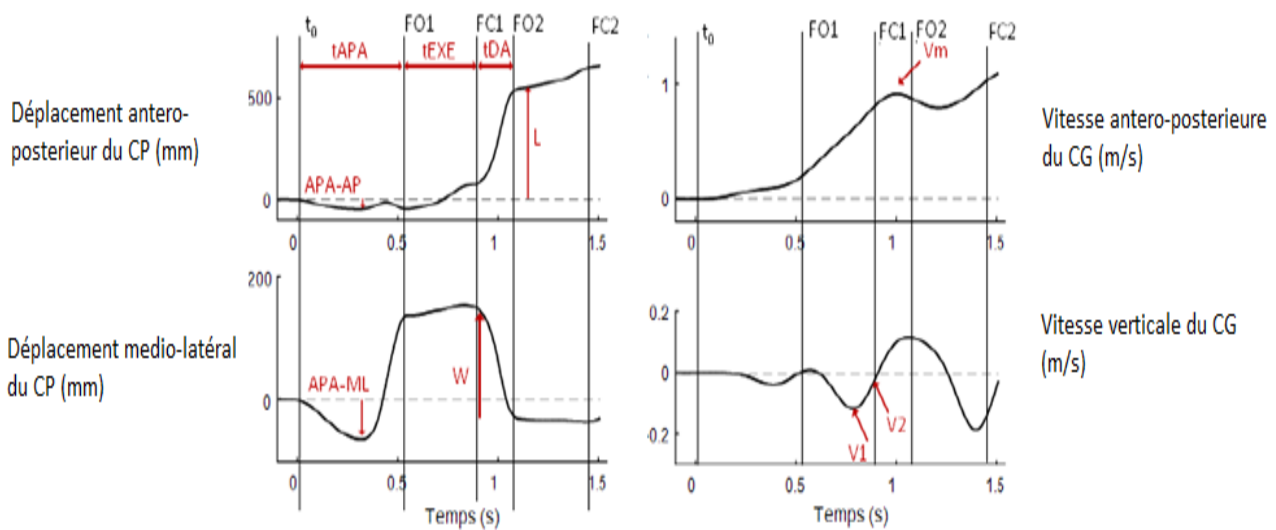
L'évaluation neuropsychologique était centrée sur les fonctions exécutives et comprenait : le mini-mental status examination (MMSE), la batterie rapide d'évaluation frontale (BREF), la Mattis Dementia Rating scale (MDRS), les empan à l'endroit et à l'envers, le score « frontal », la fluence verbale sur 2 minutes en demandant au sujet de donner le maximum de mots commençant par la lettre «P» et une épreuve de dénomination orale d'images (DO80) ; et le score frontal, qui est un score composé de la somme du Wisconsin card sorting test(MCST), de la fluence en noms d'animaux en 1 minute, de la série graphique de Luria et de l'échelle d'évaluation du comportement (Bezdicek et al., 2015; Dubois et al., 2000; Hoops et al., 2009; Lohnes and Earhart, 2010; Somme et al., 2013).

## ***Enregistrement biomécanique de l'initiation de la marche***

Nous avons utilisé une plateforme de marche (Plateforme PANAM 0,9 x 1,8 m, AMT Inc, LG6-4-1) pour mesurer les paramètres biomécaniques de la marche (Figure 3). Pour cela, il était demandé au sujet de commencer à marcher sur la plateforme après un bip sonore pour une distance de 7-8 m. Cette plateforme permet d'enregistrer les 2-3 premiers pas avec le recueil en temps réel des forces et moments dans les 3 directions de l'espace. Les paramètres cinématiques de l'initiation du pas sont calculés à posteriori. L'activité des muscles des membres inférieurs (tibial antérieur et soléaire) était aussi recueillie par l'utilisation d'électrodes de surface (Chastan et al., 2009).

Lors de l'initiation du pas, deux phases sont distinguées : la phase des ajustements posturaux anticipatoires (APA), correspondant au délai entre le signal de départ et le décolllement du pied, et la phase d'exécution, entre le décolllement et le poser du pied. Dix à quinze essais étaient réalisés, avec 2 conditions de vitesse : naturelle, et rapide en demandant au sujet d'accélérer la marche en allongeant le pas. Lors de la phase des APA ont été mesurés (Figure 4) : la durée de cette phase (temps compris entre le premier évènement biomécanique- $t_0$  et le décolllement du pied oscillant-FO1) et l'amplitude des déplacements antéro-postérieur et médio-latéral du CP des pieds ( $x_{CP}$  et  $y_{CP}$ , respectivement). Lors de l'exécution du premier pas ont été mesurés : 1/ la durée de cette phase (temps compris entre le décolllement du pied oscillant-FO1 et le poser du pied oscillant-FC), 2/ la longueur du premier pas ( $L$ ) correspondant au déplacement antéro-postérieur du CP entre  $t_0$  et le poser du pied, 3/ la largeur du pas ( $W$ ) correspondant au déplacement médio-latéral du CP entre  $t_0$  et le poser du pied, 4 / la vitesse du pas ( $V$ ) correspondant à la vitesse antéro-postérieure du CP après le poser du pied, 5/ la vitesse verticale du CG lors de la phase oscillante ( $V_1$ , correspondant à la vitesse minimale) et au moment du poser du pied ( $V_2$ ), et enfin le freinage de la chute du CG mesurée par l'index:  $(V_1-V_2/V_1)*100$ . Pour cette mesure, seuls les essais avec une longueur de pas > 40 cm ont été retenus (Chastan et al., 2009).

**Figure 4 : Mesures des paramètres de la marche sur plateforme.**



Les tracés représentent les déplacements antéro-postérieur et medio-latéral du CP, ainsi que les vitesses antéro-postérieure et verticale du CG en fonction du temps.  $t_0$  : premier événement biomécanique, FO1 : lever du sol du 1er pied, FC1 : contact au sol du 1er pied, FO2 : lever du sol du 2ème pied, FC2 : contact au sol du 2ème pied,  $t_{APA}$  : durée des APA,  $t_{EXE}$  : durée de l'exécution,  $t_{DA}$  : temps de double appui, L : longueur du pas, W : largeur du pas, APA-AP : Déplacement max du CP en antéro-postérieur pendant les APA, APA-ML : Déplacement max du CP en médio-latéral pendant les APA, V1 : Minimum de vitesse du CG pendant l'exécution, V2 : Vitesse du CG à FC1, Vm : vitesse maximale en antéro-postérieur du CG CP : Centre de pression des pieds, CG : Centre de gravité.

### ***Enregistrement des mouvements oculaires***

Pour cet examen, les sujets étaient assis dans l'obscurité, avec la tête immobilisée à 61 cm d'un écran sur lequel étaient présentés les stimuli visuels (angle visuel  $0.5^\circ$ ). Les mouvements oculaires ont été enregistrés par vidéo-oculographie (SMI©, et un logiciel E(ye)BRAIN©) à une fréquence d'acquisition de 500 Hz. Une séance comportait 3 paradigmes et durait environ 30 minutes. Lors des paradigmes des saccades visuellement guidées horizontales et verticales, le sujet devait regarder le plus vite possible une cible rouge latérale ou verticale ( $5^\circ$ ,  $8^\circ$  et  $13^\circ$ ) apparaissant 200 ms après l'extinction du point vert central, pendant 1 seconde. Un total de 108 saccades horizontales et verticales a été enregistré, soient 9 saccades par condition (angle et côté).

Ainsi, les paramètres suivants ont été mesurés :

- Latences des saccades horizontales et des saccades verticales.
- Vitesses des saccades horizontales et verticales.

- Précision des saccades horizontales et verticales exprimée sous forme de gain défini par l'amplitude de la première saccade divisée par l'amplitude de la position finale de l'œil sur la cible (un gain normal = >90% de la norme, une ophtalmoplégie incomplète = 10-90% de la norme, une paralysie oculomotrice <10%).
- Le test d'antisaccades horizontales s'effectuait dans des conditions similaires à celui des saccades visuellement guidées horizontales mais avec une seule excentration de la cible latérale (13°) et le point de fixation centrale était rouge. La consigne était de déclencher des saccades directement dans la direction opposée à la cible latérale. Étaient comptabilisées les erreurs de direction (vers la cible) exprimées par le pourcentage d'erreur. Le taux élevé d'erreurs traduit un dysfonctionnement du cortex frontal [Vidailhet et al., 1994 ; Pierrot-Deseilligny et al., 1991 et 2002, Meyniel et al., 2005].
- La fréquence des ondes carrées (correspondant à des petites saccades horizontales à droites ou à gauches, interrompant la fixation oculaire )

### ***IRM cérébrale avec morphométrie (Voxel Based Morphometry)***

Une IRM cérébrale a été réalisée à l'Institut du Cerveau et de la moelle pour tous les participants sur l'IRM 3T General Electric (Signa<sup>TM</sup> magnet) avec une séquence axiale T1 (3D) et une séquence axiale FLAIR (« Fluid Attenuated Inversion Recovery ») en 3D.

Une évaluation visuelle du mésencéphale était d'abord effectuée à l'aide des coupes sagittales en T1 classant ce dernier en 3 catégories possibles : mésencéphale à convexité normale, mésencéphale anormalement plat ou mésencéphale anormalement concave (Righini et al., 2004).

Une mesure de surface des régions d'intérêt du tronc cérébral était ensuite réalisée afin d'obtenir pour chaque sujet le Magnetic Resonance Parkinsonism Index (MRPI) combinant la surface du mésencéphale et la surface du pont en coupe sagittale, ainsi que la largeur des pédoncules cérébelleux supérieurs et moyens en coupe coronale [(pont/mésencéphale)\*(pédoncules cérébelleux moyens/ pédoncules cérébelleux supérieurs)] (Quattrone et al., 2008).

Enfin, une analyse volumétrique par Voxel Based Morphometry (VBM) était appliquée (Ashburner and Friston, 2001, 2000) avec le logiciel SPM 12 (via MATLAB) afin de mesurer des différences de substance grise et substance blanche sur l'ensemble de l'encéphale par mesure de la densité voxel par voxel pour chaque contraste (blanc et gris) entre les groupes de sujets



(Lehéricy et al., 2010; Nilsson et al., 2007; Padovani et al., 2006; Rizzo et al., 2008). Pour cela, plusieurs étapes de traitement des images obtenues par l'acquisition volumique 3D pondérée en T1 était réalisée : 1/ la segmentation des images en type de tissus, avec la substance blanche, la substance grise et le liquide céphalo-rachidien et élimination des tissus non cérébraux selon la procédure de déformation de la surface ; 2/ la normalisation des images avec pour chaque sujet une déformation spatiale vers un espace stéréotaxique commun appelé espace MNI (Montréal Neurological Institute 305), en éliminant les différences morphologiques les plus importantes et en s'assurant que le volume initial est bien conservé et 3/ le lissage de chaque voxel (contenant une moyenne locale et pondérée des voxels voisins) afin de corriger les erreurs de la normalisation anatomique. L'analyse était réalisée sur cerveau entier, permettant de mesurer des différences de volumes anatomiques sur l'ensemble de l'encéphale, entre les trois groupes de sujets, puis comparés deux à deux.

## **Analyse statistique**

Pour chacun des paramètres, ont été calculés la médiane et l'intervalle de confiance à 95%. Nous avons utilisé le test de Kurskall-Wallis pour la comparaison des variables quantitatives, et le test de Fischer pour les variables qualitatives, entre nos 3 groupes. La comparaison entre deux groupes (Sujets sains vs PSP-RS, Sujets sains vs CAP ou PSP-RS versus CAP) a été effectuée seulement si la p value globale (comparaison entre les trois groupes) était significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du test t de Student ou du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives, et du test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Pour l'ensemble des tests, le seuil de significativité statistique était de 5% ( $p < 0.05$ ).

Une analyse en composante principale a été effectuée sur les paramètres biomécaniques enregistrés lors de l'initiation de la marche. Cette méthode statistique permet de transformer plusieurs variables initialement liées entre elles en composantes hiérarchisées et indépendantes qui sont des combinaisons linéaires des variables initiales. Le critère de Keiser permet de déterminer un faible nombre de composantes principales appelées « composantes principales », souvent au nombre de trois, qui concentrent l'essentiel de l'information. Les corrélations de chacune des variables initiales aux composantes principales permettent de définir et nommer les composantes principales. Pour chacune des composantes principales, nous avons comparé les groupes selon la vitesse de marche avec un modèle linéaire mixte.

Concernant l'analyse VBM, les groupes étaient comparés deux à deux en utilisant la méthode statistique two-sample t-test, et un seuil de significativité statistique de 0,001. L'âge, le sexe et le volume intracrânien total étaient intégrés dans la matrice de l'étude afin de supprimer les variations intergroupes liés à ces 3 paramètres.

# RESULTATS

16 patients avec une CAP, 15 patients avec une PSP-RS, et 17 sujets sains ont été inclus dans cette étude, entre Septembre 2015 et Juin 2017 à l'ICM.

## Examen Clinique

### *Données démographiques*

L'âge médian des patients avec CAP, PSP-RS et des sujets sains, ainsi que le sexe-ratio, n'étaient pas significativement différents entre les 3 groupes (Tableau 1). On ne retrouvait pas non plus de différence significative concernant les antécédents familiaux de maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, démence et SLA) au 1er et au 2ème degrés (Tableau 1).

L'âge de début de la maladie et la durée d'évolution n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes de patient. Le niveau socio-culturel était significativement plus bas pour les patients CAP en comparaison aux sujets sains ( $p=0,017$ ) et aux patients PSP-RS ( $p=0,002$ ), sans différence significative entre les sujets sains et les patients PSP-RS ( $p=0,68$ ).

### *Fréquence et sévérité des symptômes neurologiques*

Concernant la répartition des signes neurologiques associés au syndrome parkinsonien, les patients CAP présentaient plus de troubles du sommeil paradoxal que les patients PSP-RS ( $p=0,018$ ), et les patients PSP-RS présentaient significativement plus de syndrome pyramidaux que les patients CAP ( $p=0,004$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant la présence d'une dystonie faciale ou cervicale, le syndrome cérébelleux ou les myoclonies (Tableau 2).

Chez les patients avec CAP, les premiers signes étaient : un tremblement (5/16), une rigidité (2/16) ou une bradykinésie (4/16) alors que la chute (5/15), l'instabilité posturale (3/15), la dépression (1/15) ou la dysarthrie (2/15) étaient les symptômes initiaux chez les patients avec PSP-RS (Tableau 3).

## ***Fréquence et sévérité des signes parkinsoniens, des troubles de la marche et de l'équilibre***

Au moment de l'inclusion, le délai d'apparition des chutes après le début de la maladie n'était pas significativement différent entre les deux groupes de patients, avec un délai médian de 0,25 ans (Tableau 1). Les scores de sévérité des troubles de la marche et de l'équilibre (GABS, RSGE, FOG-Q, ABC scale), de PSP (PSP-RS) et de handicap parkinsonien (MDS-UPDRS) n'étaient pas non plus significativement différents entre les 2 groupes de patients (Figure 5).

### ***Examen neuropsychologique***

Un patient avec CAP et deux patients avec PSP-RS n'ont pas pu réaliser l'ensemble du bilan neuropsychologique en raison de troubles de l'acuité visuelle sévères. En comparaison aux sujets sains de même âge, les patients avec CAP présentaient une dégradation de leur fonction cognitive avec une diminution significative des scores de MMSE, BREF, MDRS, empans, score frontal, fluence verbale et une augmentation significative des erreurs au rappels totaux et aux rappels libre différé (Tableau 4). Pour les patients avec PSP-RS, on retrouvait aussi un score de BREF, MDRS, score frontal et de fluence verbale réduits en comparaison aux sujets sains (Tableau 4).

La comparaison des scores obtenus entre les deux groupes de patients retrouvait des scores de MMS ( $p=0,003$ ) et Empans Envers ( $p=0,005$ ) significativement plus bas, et un taux d'erreurs au rappel différé ( $p=0,008$ ) et rappels totaux ( $p=0,012$ ) du RL/RI 16 significativement plus élevés chez les patients avec CAP en comparaison des patients avec PSP-RS (Tableau 4).

## **Enregistrement biomécanique de l'initiation de la marche**

### ***Paramètres biomécaniques***

En comparaison aux sujets sains, il existait un allongement significatif de la durée des APA avec une réduction du déplacement postérieur du CP, en conditions de marche spontanée et rapide, pour les 2 groupes de patients, sans différence significative entre les deux groupes de patients (Figure 6A). Les patients avec CAP présentaient une diminution significative du déplacement medio-latéral du CP au cours des APA, à la fois en vitesse spontanée ( $p=0,049$ ) et

rapide ( $p=0,036$ ) en comparaison aux sujets sains et aux patients avec PSP-RS, sans différence entre les sujets sains et les patients PSP-RS.

En comparaison aux sujets sains, on retrouvait aussi une réduction de la longueur et de la vitesse du pas, de l'indice de freinage, et un allongement du temps de double appui dans les 2 groupes de patients, sans différence significative entre eux (Figure 6B). Les patients avec une PSP-RS en comparaison aux sujets sains et aux patients avec CAP avaient une augmentation significative de la largeur du pas en marche spontanée ( $p=0,019$ ). Enfin, les patients avec CAP avaient une réduction significative du temps d'exécution du pas en marche spontanée ( $p=0,007$ ) et rapide ( $p=0,002$ ) en comparaison aux patients avec PSP-RS et aux sujets sains (Figure 6B).

### ***Composants principaux de l'initiation du pas***

L'analyse en composante principale sur les données obtenues chez les sujets sains a mis en évidence 3 composantes expliquant 69,5% de la variance observée dans les paramètres d'initiation du pas (Figure 7A). La 1<sup>ère</sup> composante comprenait le déplacement antéropostérieur du CP et la durée des APA pendant la phase des APAs ainsi que la longueur du pas et la vitesse de chute du CG lors du décollement du pied (Figure 7B). Cette composante est ainsi plutôt le reflet des performances antéropostérieures lors de l'initiation du pas. La 2<sup>ème</sup> composante comprenait le déplacement latéral du CP et la durée du premier pas, cette composante est plutôt le reflet des performances médio-latérales. La 3<sup>ème</sup> composante incluait la largeur du pas et le freinage de la chute du CG, représentant plutôt les performances de contrôle postural dynamique lors de l'initiation du pas.

La comparaison des composantes principales entre les 3 groupes de sujets retrouvait une réduction significative des 2 premières composantes dans les 2 groupes de patients en comparaison aux sujets sains, sans différence entre les deux groupes de patients (Figure 7C). Les patients CAP présentaient aussi une réduction significative de la composante de «performance medio-latérale» en condition de marche spontanée et rapide, en comparaison aux sujets PSP-RS. Enfin, la 3<sup>ème</sup> composante était significativement augmentée (i.e. dégradée) dans les 2 groupes de patients, en comparaison aux sujets sains, sans différence entre les 2 groupes de patients (Figure 7C).

## **Analyse quantifiée des mouvements oculaires**

Cinq patients (4 patients CAP et 1 patient PSP-RS) n'ont pas pu être enregistrés en raison d'une ophtalmoplégie complète empêchant la calibration et l'enregistrement oculomoteur.

La vitesse des saccades verticales et horizontales (pour une cible à 5°, 8° et 13°) était significativement ralentie dans les deux groupes de patients, en comparaison aux sujets sains (Tableau 5). La vitesse des saccades vers le haut et le bas (cible à 13°) et les saccades vers le bas (cible à 8°) étaient aussi ralenties significativement chez les patients PSP-RS en comparaison aux patients CAP. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de patients concernant la vitesse des saccades horizontales (pour une cible à 5°, 8°, et 13°).

L'amplitude des saccades était réduite dans les deux groupes en comparaison aux sujets sains pour des cibles à 5°, 8° et 13°. Les patients PSP-RS présentaient des saccades hypométriques vers le bas (cible à 5°, 8° et 13°), vers le haut (cible à 5°) et vers la gauche (pour une cible 8°) en comparaison aux patients CAP (Tableau 5).

Les deux groupes de patients présentaient un taux d'erreurs aux antisaccades vers la droite et la gauche significativement plus élevé en comparaison aux sujets sains ( $p < 0,05$ ). Chez les patients PSP-RS, le taux d'erreurs aux anti-saccades (vers la droite et la gauche) était significativement plus élevé en comparaison aux patients CAP.

Les latences des saccades vers le haut (pour une cible à 5°, 8°, et 13°) et vers le bas (pour une cible à 8°, et 13°) étaient significativement allongées chez les patients CAP en comparaison aux sujets sains. Chez les patients CAP, la latence des saccades vers le haut (pour une cible à 5°, 8°, et 13°) était allongée en comparaison aux patients PSP-RS. Concernant la latence des saccades horizontales, il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes.

Enfin, il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la fréquence des ondes carrées entre les trois groupes de sujets.

## **Analyse Neuro-Radiologique**

L'IRM a été réalisée chez 17 sujets sains, 15 patients CAP et 15 patients PSP-RS. Un sujet CAP n'a pas eu d'IRM.

## ***Analyse visuelle***

12/15 patients CAP avaient une convexité anormale du mésencéphale (plat ou concave), 15/15 chez les patients avec PSP-RS et 3/17 des sujets sains avec un mésencéphale plat. A l'inverse, 4/15 sujets CAP et 14/17 sujets sains présentaient une convexité considérée normale (Tableau 6).

## ***Mesures de surface des régions d'intérêts***

La surface du mésencéphale, la largeur des pédoncules cérébelleux supérieur, et la largeur des pédoncules cérébelleux moyens étaient significativement plus petites chez les patients avec PSP-RS et patients CAP en comparaison aux sujets sains. De même que l'index MRPI était significativement plus élevé chez les patients PSP-RS et patients CAP en comparaison aux sujets sains (Tableau 7).

La surface du mésencéphale, la largeur des pédoncules cérébelleux supérieurs et moyens étaient significativement plus petites chez les patients avec PSP-RS en comparaison aux patients avec CAP, de même que l'index MRPI était significativement plus élevé (Tableau 7).

## ***Analyse en Voxel Based Morphometry***

### Comparaison des sujets sains avec les deux groupes de patients avec CAP et PSP-RS

En comparaison aux sujets sains, il existait une réduction significative du volume de substance grise (Figure 8) chez les patients PSP-RS et CAP en comparaison aux sujets sains dans plusieurs régions corticales : frontale bilatérale (gyrus précentral, gyrus frontal moyen, supérieur, inférieur), temporale bilatérale (pôle temporal, gyrus temporal inférieur et moyen, planum polaire droit et gyrus fusiforme droit), pariétale gauche (lobule pariétal supérieur), cérébelleuse bilatérale (hémisphère cérébelleux et région vermienne), insulaire gauche, et sous corticale au sein des régions thalamique et diencéphalique bilatérale et du putamen droit. L'analyse en substance blanche (Figure 9) retrouvait aussi une réduction significative de volume chez les patients PSP-RS et CAP en comparaison aux sujets sains au sein des régions frontales bilatérales (gyrus précentral et gyrus frontal moyen), occipitale gauche (pôle occipital et scissure calcarine), cérébelleuse bilatérale (hémisphère cérébelleux), et sous-corticale au

sein des régions mésencéphalique, thalamique, diencéphalique bilatérale, du pallidum et du putamen droit.

Inversement, on retrouvait une réduction significative du volume de substance grise chez les sujets sains en comparaison aux patients avec CAP et PSP-RS dans la région lobe frontal droit (gyrus cingulaire antérieur) et du lobe occipital droit (gyrus occipital inférieur), et une réduction significative de volume de substance blanche dans la région occipitale droite (gyrus occipital moyen).

#### Comparaison des sujets sains et des patients avec PSP-RS

Chez les patients avec PSP-RS, en comparaison aux sujet sains, il existait, en plus des régions retrouvées avec les deux groupes de patients réunis, une réduction significative du volume de substance grise (Figure 8) dans plusieurs régions corticales : temporale bilatérale (gyrus supérieur et hippocampe), pariétale bilatérale (gyrus pariétal supérieur, gyrus angulaire, gyrus supramarginal), et sous-corticale au sein des noyau caudé et putamen. L'analyse en substance blanche retrouvait (Figure 9) chez les patients avec PSP-RS en comparaison au sujets sains, en plus des régions retrouvées avec les deux groupes de patients réunis, une réduction significative de volume au sein des régions frontale bilatérale (gyrus frontal supérieur et aire motrice supplémentaire), pariétale gauche (gyrus pariétal supérieur et gyrus post central), et sous-corticale au sein des pallidum et putamen des deux côtés.

A l'inverse il existait une réduction significative du volume de substance grise chez les sujets sains en comparaison aux patients avec PSP-RS dans la région du gyrus cingulaire antérieur droit, ainsi qu'une réduction significative du volume de substance blanche dans la région du lobe temporal gauche (gyrus temporal inférieur et moyen) et lobe pariétal gauche (précuneus).

#### Comparaison des sujets sains et des patients CAP

Chez les patients avec CAP, en comparaison aux sujet sains, il existait, en plus des régions retrouvées avec les deux groupes de patients réunis, une réduction significative du volume de substance grise (Figure 8) dans plusieurs régions corticales : temporale bilatérale (gyrus temporal supérieur, gyrus fusiforme, gyrus supramarginal, amygdale et hippocampe), limbique bilatérale (insula), et sous-corticale au sein du pallidum droit et du noyau caudé droit. L'analyse en substance blanche retrouvait (Figure 9) chez les patients avec CAP en



comparaison au sujets sains, en plus des régions retrouvées avec les deux groupes de patients réunis une réduction significative de volume (Figure 9) au sein du lobe temporal gauche (gyrus inférieur, moyen et pole temporal), occipital gauche (gyrus occipital inférieur moyen et supérieur) et pariétal gauche (lobule pariétal supérieur).

A l'inverse il existait une réduction significative du volume de substance grise chez les sujets sains en comparaison aux patients CAP dans la région du lobe frontal gauche (gyrus rectus), du lobe pariétal gauche (gyrus supramarginal), et du lobe occipital droit (gyrus occipital moyen) et de substance blanche dans la région du lobe occipital droit (gyrus occipital moyen) et du gyrus cingulaire antérieur droit.

### Comparaison des patients CAP et PSP-RS

La comparaison des 2 groupes de patients retrouvait une réduction de volume de substance grise chez les patients PSP-RS en comparaison au patients CAP (Figure 8) dans les régions frontale bilatérale (gyrus frontal moyen et supérieur, aire motrice supplémentaire), temporale droite (gyrus temporal supérieur, moyen, hippocampe droit), pariétale gauche (gyrus pariétal supérieur, angulaire, supra marginal), occipitale bilatérale (gyrus occipital supérieur, inférieur, fusiforme), cérébelleuse bilatérale (hémisphère cérébelleux), et une réduction de substance blanche dans les régions cérébelleuse bilatérale (hémisphère cérébelleux), frontale bilatérale (gyrus pré central, aire motrice supplémentaire, gyrus frontal supérieur et moyen, orbital médial et antérieur, cingulaire antérieur et postérieur, pole frontal), pariétale (gyrus angulaire, supramarginal, pariétal supérieur), mésencéphalique, des noyaux caudé et putamen, du thalamus gauche et de la région diencephalique gauche (Figure 9).

A l'inverse, la comparaison des 2 groupes de patients retrouvait chez les patients CAP en comparaison aux patients avec PSP-RS, une réduction du volume de substance grise dans les régions temporale bilatérale (gyrus temporal supérieur, moyen, inférieur, gyrus fusiforme, pole temporal) et pariétale droite (lobule pariétal supérieur et post-centrale), et de substance blanche dans les régions temporales bilatérales (gyrus temporal inférieur, moyen, gyrus fusiforme).

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques chez les sujets sains, les patients PSP-RS et les patients avec CAP.**

	Sujets sains	PSP-RS	CAP
Sexe	5/12	9/6	7/9
Age	68 [57 ; 73]	67 [60 ; 76]	67 [57 ; 77]
Age de début de la maladie	-	62 [51 ; 72]	56 [39 ; 72]
Nombre d'années d'évolution	-	4,5 [1 ; 8]	4 [2 ; 22]
Delai d'apparition des chutes	-	0,3 [0 ; 3]	0,3 [0 ; 5]
Antecedents de maladies neurodegenerales	9/17	11/15	8/16
Niveau socio-educatif	7 [3 ; 7]	7 [4 ; 7]	4 [3 ; 7] \$*

Les valeurs sont la médiane et leurs intervalles de confiance a 95 % pour les sujets sains, les patients PSP-RS et les patients CAP. \$ = p < 0,05 entre sujets sains et patients CAP, \* = p < 0,05 entre patients PSP-RS et patients CAP.

**Tableau 2 : Signes cliniques associés au syndrome parkinsoniens chez les patients PSP-RS et les patients avec CAP.**

	PSP-RS	CAP
Syndrome pyramidal	12*	4
Syndrome cérébelleux	6	5
Dystonie Faciale	3	0
Dystonie Cervicale	8	9
Myoclonie	1	3
Troubles du Sommeil Paradoxal	0	6*

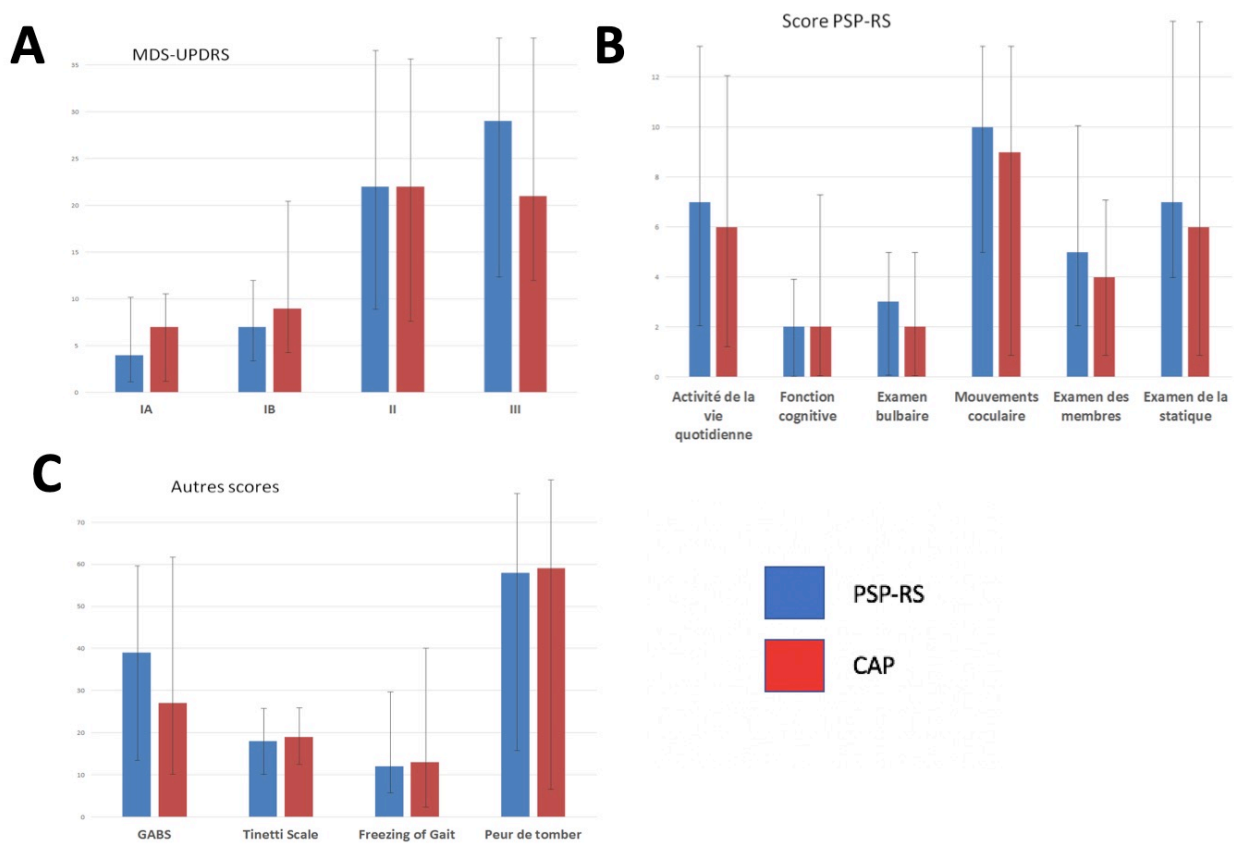
Les valeurs sont le nombre de sujets avec le symptôme dans chaque groupe de patients. \* = p < 0,05 entre les patients CAP et les patients PSP-RS.

**Tableau 3 : Symptômes initiaux chez les patients PSP-RS et les patients avec CAP.**

	<b>PSP-RS</b>	<b>CAP</b>
Bradykinesie	0	4
Chutes	5	1
Dysarthrie	2	1
Hypersalivation	0	1
Instabilité posturale	3	1
Mouvement anormaux	0	1
Troubles oculomoteurs	1	0
Rigidité	0	2
Syndrome dépressif	1	0
Tremblement	0	5

Les valeurs sont le nombre de sujets présentant le symptôme chez les patients PSP-RS et les patients CAP.

**Figure 5 : Sévérité du handicap parkinsonien et sévérité des troubles de la marche et de l'équilibre chez les patients PSP-RS et les patients CAP.**



Histogrammes représentant la médiane et leurs intervalles de confiance à 95% pour le score A/ MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale), B/ le score PSP-RS (Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale), et C/ les échelles GABS (Gait And Balances Scale), Tinetti, Freezing of gait, et Peur de tomber, pour les patients avec PSP-RS (bleu) et CAP (rouge). \* =  $p < 0,05$  entre les patients PSP-RS et les patients CAP.

**Tableau 4 : Évaluation neuropsychologique chez les sujets sains, les patients avec CAP et les patients PSP-RS.**

	<b>Témoins</b>	<b>PSP-RS</b>	<b>CAP</b>
<b>MMSE</b>	29 [24 ; 30]	28 [25 ; 30]	24 [19 ; 30] \$*
<b>BREF</b>	18 [14 ; 18]	14 [13 ; 17] £	14 [12 ; 17] \$
<b>MDRS</b>	142 [140 ; 144]	134 [123 ; 143] £	131 [121 ; 143] \$
<b>Empans endroit</b>	6 [4 ; 7]	6 [4 ; 8]	5 [4 ; 7]
<b>Empans envers</b>	4 [3 ; 6]	4 [3 ; 5]	3 [2 ; 4] \$*
<b>Score frontal 60</b>	58 [48 ; 60]	50 [40 ; 59] £	50 [20 ; 57] \$
<b>Fluences P</b>	25 [14 ; 36]	15 [8 ; 24] £	12 [2 ; 28] \$
<b>DO80</b>	80 [75 ; 80]	80 [61 ; 80]	77 [64 ; 80] \$
<b>Grober et Brushke</b>			
<b>Rappel immédiat</b>	16 [16 ; 16]	16 [13 ; 16]	16 [13 ; 16] \$
<b>Rappel libre</b>	35 [30 ; 46]	27 [20 ; 37] £	24 [8 ; 36] \$
<b>Rappel total</b>	48 [44 ; 48]	47 [43 ; 48]	40 [27 ; 48] \$*
<b>Rappel libre différé</b>	15 [11 ; 16]	12 [7 ; 14] £	11 [5 ; 15] \$
<b>Rappel total différé</b>	16 [15 ; 16]	16 [15 ; 16]	15 [10 ; 16] \$*
<b>Reconnaissances</b>	16 [15 ; 16]	16 [14 ; 16]	16 [14 ; 16]
<b>Total</b>	146 [134 ; 157]	133 [39 ; 147] £	123 [29 ; 144] \$

Les valeurs sont les médianes et leurs intervalles de confiance à 95%, pour les sujets sains, les patients CAP et les patients PSP-RS. £ =  $p < 0,05$  entre les sujets sains et les patients PSP-RS, \$ =  $p < 0,05$  entre les sujets sains et les patients CAP, \* =  $p < 0,05$  entre les patients PSP-RS et les patients CAP.

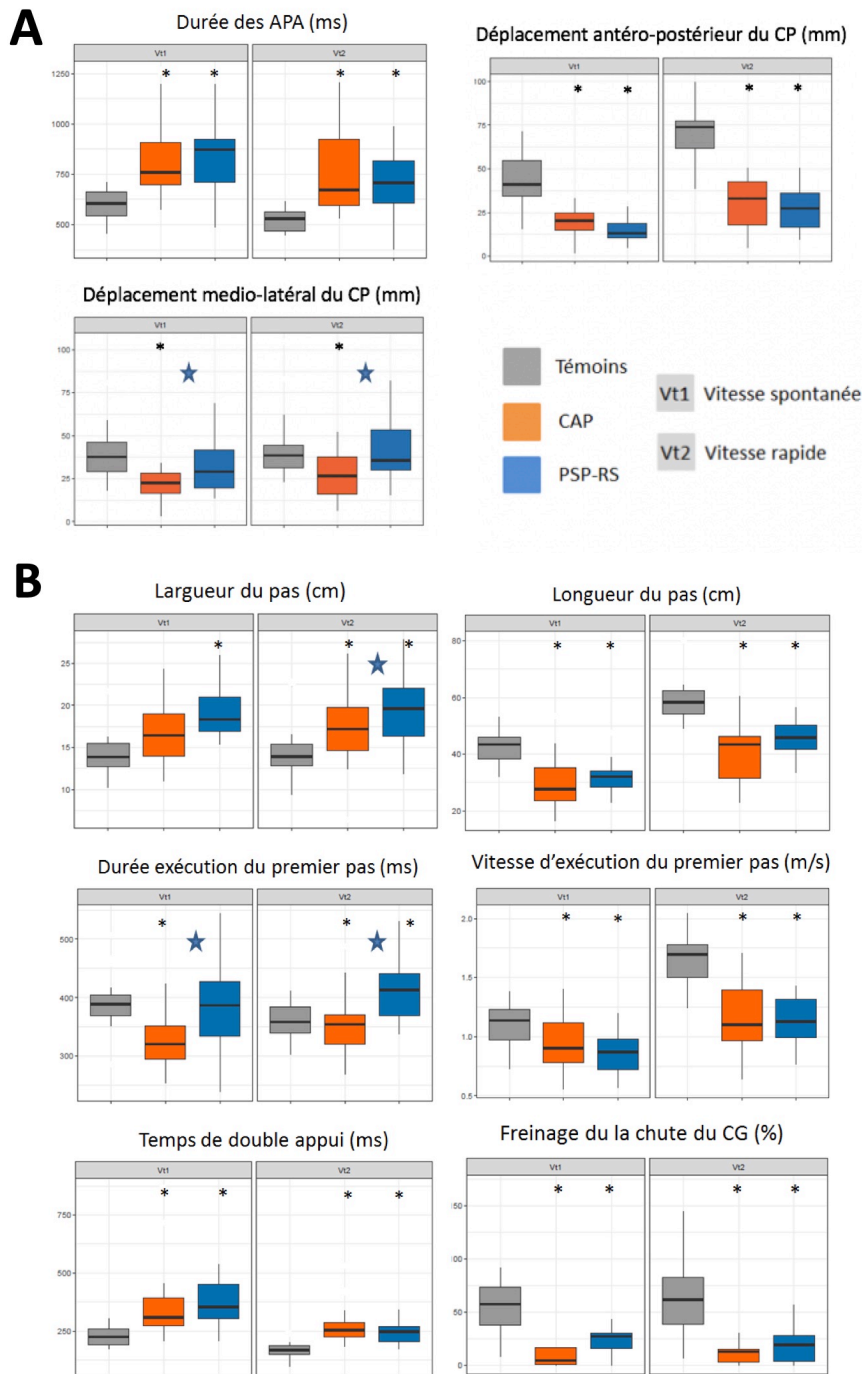
**Tableau 5 : Analyse quantifiée des mouvements oculaires chez les patients PSP-RS et CAP.**

	Sujets Sains	PSP-RS	CAP
Vitesse moyenne pour 5°			
<i>Droite</i>	232 [130 ; 383]	165 [101 ; 344] \$	160 [77 ; 205] £
<i>Gauche</i>	210 [88 ; 250]	147 [66 ; 263] \$	129 [52 ; 234] £
<i>Haut</i>	159 [91 ; 363]	48 [19 ; 142] \$	83 [42 ; 125] £
<i>Bas</i>	192 [88 ; 313]	63 [22 ; 162] \$	95 [18 ; 172] £
Gain pour 5°			
<i>Droite</i>	1.07 [0.87 ; 1.51]	0.86 [0.5 ; 1.1] \$	0.84 [0.47 ; 1.14] £
<i>Gauche</i>	0.98 [0.85 ; 1.15]	0.64 [0.19 ; 0.92] \$	0.80 [0.40 ; 0.88] £
<i>Haut</i>	0.91 [0.41 ; 1.05]	0.52 [0.34 ; 0.73] \$*	0.68 [0.54 ; 0.90] £
<i>Bas</i>	1.04 [0.75 ; 1.33]	0.57 [0.37 ; 0.90] \$*	0.82 [0.46 ; 1.11] £
Latence pour 5°			
<i>Droite</i>	188 [157 ; 232]	159 [159 ; 240]	189 [165 ; 282]
<i>Gauche</i>	214 [153 ; 249]	214 [170 ; 264]	211 [161 ; 337]
<i>Haut</i>	203 [170 ; 246]	207 [189 ; 252]	277 [198 ; 349] £*
<i>Bas</i>	238 [189 ; 289]	252 [186 ; 454]	257 [180 ; 315]
Vitesse moyenne 8°			
<i>Droite</i>	280 [205 ; 386]	183 [101 ; 274] \$	181 [71 ; 288] £
<i>Gauche</i>	225 [175 ; 330]	155 [67 ; 230] \$	148 [68 ; 270] £
<i>Haut</i>	184 [85 ; 440]	54 [27 ; 138] \$	89 [36 ; 166] £
<i>Bas</i>	225 [112 ; 384]	64 [24 ; 124] \$*	118 [38 ; 206] £
Gain pour 8°			
<i>Droite</i>	1.01 [0.90 ; 1.47]	0.69 [0.37 ; 1.07] \$	0.67 [0.34 ; 1.07] £
<i>Gauche</i>	0.94 [0.78 ; 1.05]	0.52 [0.38 ; 0.72] \$*	0.75 [0.47 ; 0.95] £
<i>Haut</i>	0.74 [0.37 ; 0.93]	0.48 [0.34 ; 0.68] \$	0.68 [0.38 ; 0.84]
<i>Bas</i>	1.02 [0.79 ; 1.15]	0.6 [0.42 ; 0.86] \$*	0.86 [0.47 ; 1.07] £
Latence pour 8°			
<i>Droite</i>	192 [147 ; 246]	192 [166 ; 236]	220 [157 ; 325]
<i>Gauche</i>	195 [149 ; 233]	193 [170 ; 256]	202 [150 ; 230]
<i>Haut</i>	197 [168 ; 239]	215 [205 ; 336]	267 [184 ; 357] £*
<i>Bas</i>	216 [155 ; 264]	232 [179 ; 397]	246 [198 ; 378] £
Vitesse moyenne pour 13°			
<i>Droite</i>	284 [231 ; 412]	209 [122 ; 335] \$	194 [95 ; 347] £
<i>Gauche</i>	251 [197 ; 380]	140 [89 ; 263] \$	161 [64 ; 284] £
<i>Haut</i>	175 [82 ; 440]	51 [30 ; 137] \$*	82 [53 ; 168] £
<i>Bas</i>	269 [113 ; 416]	59 [32 ; 197] \$*	161 [72 ; 269] £
Gain pour 13°			
<i>Droite</i>	0.94 [0.75 ; 1.09]	0.59 [0.33 ; 0.88] \$	0.74 [0.35 ; 0.98] £
<i>Gauche</i>	0.88 [0.72 ; 0.94]	0.41 [0.24 ; 0.70] \$*	0.6 [0.30 ; 0.82] £
<i>Haut</i>	0.73 [0.29 ; 0.89]	0.38 [0.24 ; 0.74] \$	0.56 [0.32 ; 0.85] £
<i>Bas</i>	0.96 [0.84 ; 1.05]	0.45 [0.21 ; 0.91] \$*	0.82 [0.54 ; 1.02] £
Latence pour 13°			
<i>Droite</i>	228 [169 ; 265]	192 [170 ; 250]	214 [169 ; 254]
<i>Gauche</i>	212 [162 ; 407]	203 [157 ; 272]	190 [154 ; 275]
<i>Haut</i>	220 [163 ; 282]	223 [189 ; 416]	302 [192 ; 549] £*
<i>Bas</i>	225 [172 ; 317]	246 [180 ; 376]	250 [190 ; 417] £
Pourcentage d'erreurs aux antisaccades			
<i>Droite</i>	17 [5 ; 67]	83 [49 ; 100] \$*	46 [16 ; 97] £
<i>Gauche</i>	6 [0 ; 57]	78 [55 ; 98] \$*	55 [20 ; 93] £
Latence des antisaccades			
<i>Droite</i>	320 [248 ; 499]	460 [299 ; 643]	368 [247 ; 460] £
<i>Gauche</i>	307 [219 ; 487]	330 [213 ; 528]	364 [293 ; 482] £
Ondes carrées	0.21 [0.08 ; 0.40]	0.27 [0.07 ; 0.71]	0.15 [0.03 ; 0.84]

Les valeurs sont la médiane et leurs intervalles de confiance à 95%, pour les sujets sains, les patients PSP-RS et les patients CAP : \$ = p < 0,05 entre sujets sains vs PSP-RS, £ = p < 0,05 entre sujets sains vs CAP, \* = p < 0,05 entre CAP vs PSP-RS.

▭ Valeurs les plus dégradés pour les variables significatives entre patients CAP et patients PSP-RS.

**Figure 6 : Comparaison des paramètres biomécaniques de la marche lors des APA et de l'exécution du premier pas entre les sujets sains, les patients CAP et les patients PSP-RS en condition de marche spontanée et rapide.**

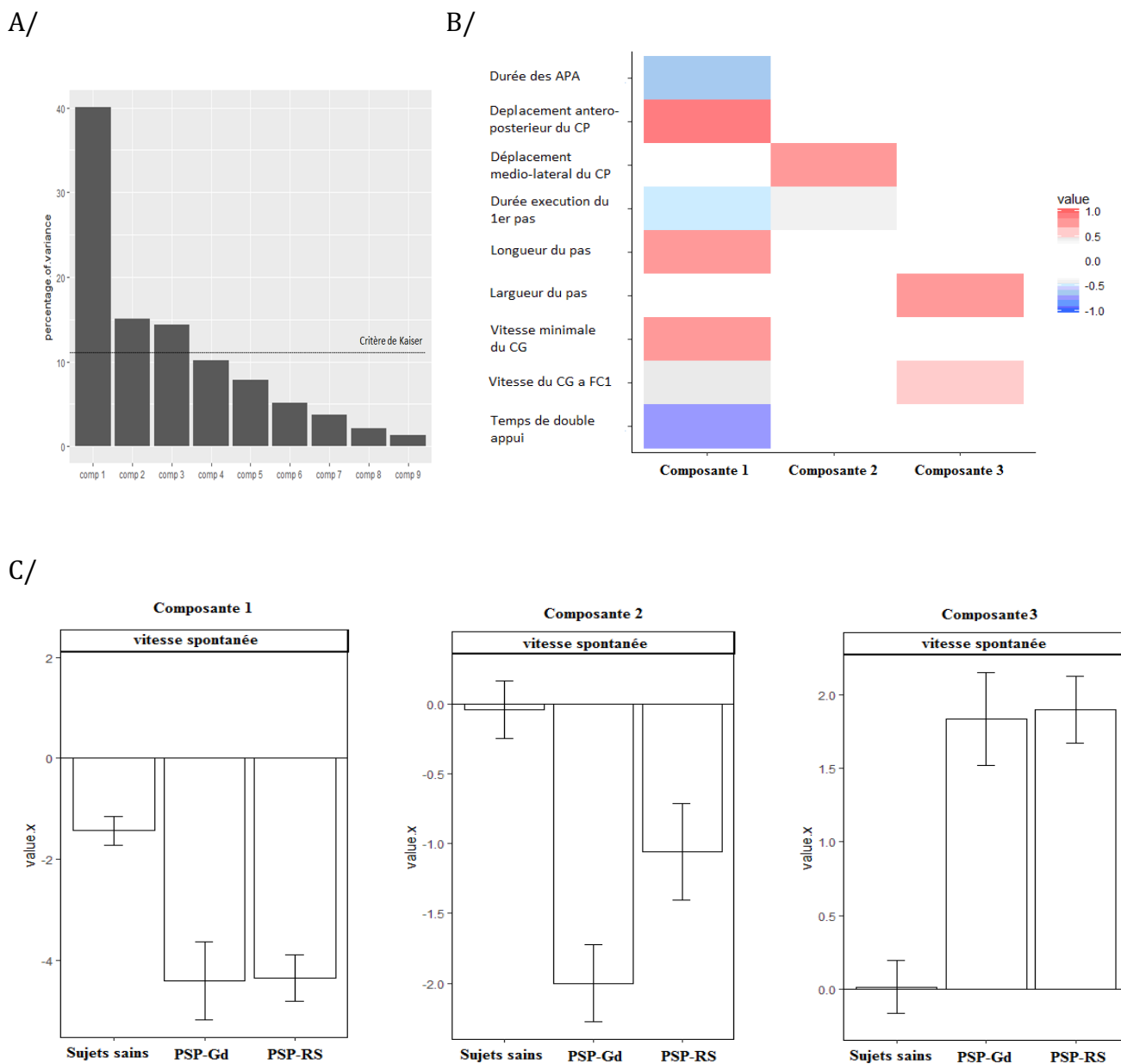


Les graphes représentent les valeurs médiane (traits en gras), le premier quartile Q1 (extrémité inférieure de chaque rectangle) et le troisième quartile Q3 (extrémité supérieure de chaque rectangle), chez les sujets sains (en gris), les patients CAP (en orange) et les patients PSP-RS (en bleu) en vitesse de marche spontanée (Vt1) et marche rapide (Vt2), lors des APA (Figure 6A) et de l'exécution du premier pas (Figure 6B).

\* :  $p < 0,05$  entre sujets sains et patients CAP ou sujets sains et patients PSP-RS

★  $p < 0,05$  entre PSP-RS vs CAP

**Figure 7 : Analyse en composante principale sur les paramètres biomécaniques de l'initiation de la marche chez les patients PSP-RS, CAP et sujets sains.**



A - Histogramme représentant le pourcentage de variance des composantes.

B - Tableau de corrélation des trois composantes principales.

C - Comparaison statistique des trois composantes principales de l'initiation de la marche en condition spontanée entre les patients CAP, PSP-RS et les sujets sains.



**Tableau 6 : Aspect du mésencéphale en coupe sagittale T1 chez les sujets sains, les patient PSP-RS et les patients CAP.**

	Sujets sains	PSP-RS	CAP
Convexité normale	14	0	4
Anormalement plat	3	2	9
Anormalement concave	0	13	2

Les valeurs sont le nombre de sujets pour chaque groupe présentant le critère radiologique.

**Tableau 7 : Mesures des régions d'intérêt dans le tronc cérébral et les pédoncules cérébelleux chez les sujets sains, les patient PSP-RS et CAP**

Regions d'interets	Sujets sains	PSP-RS	CAP
Surface du Mesencephale	147 [128 ; 178,4]	77 [52 ; 106] \$	113 [85 ; 164,8] £*
Surface du Pont	518 [466 ; 600]	469 [404 ; 598]	519 [408 ; 588] £
Largeur des pedoncules cerebelleux	3 [3,1 ; 3,8]	2,2 [1,8 ; 2,9] \$	2,74 [0,7 ; 3,2] £*
Largeur des pedoncules cerebelleux	10 [9,6 ; 11]	8,1 [6,9 ; 8,9] \$	8,9 [8,3 ; 9,9] £*
MRPI	10 [8,4 ; 13,2]	24,1 [14,6 ; 34,7] \$	15,7 [8,8 ; 23,3] £*

Les valeurs sont les médianes et leurs intervalles de confiance a 95%, pour les sujets sains, les patients PSP-RS et les patients CAP. £ = p < 0,05 entre sujets sains vs CAP, \$ = p < 0,05 entre sujets sains vs PSP-RS, \* = p < 0,05 entre patients CAP vs PSP-RS.

Figure 8 : Étude en VBM comparant le volume de substance grise entre les deux groupes (PSP-RS + CAP) et les sujets sains, les sujets sains vs les patients avec PSP-RS, les sujets sains vs les patients avec CAP, et les patients avec CAP vs PSP-RS.

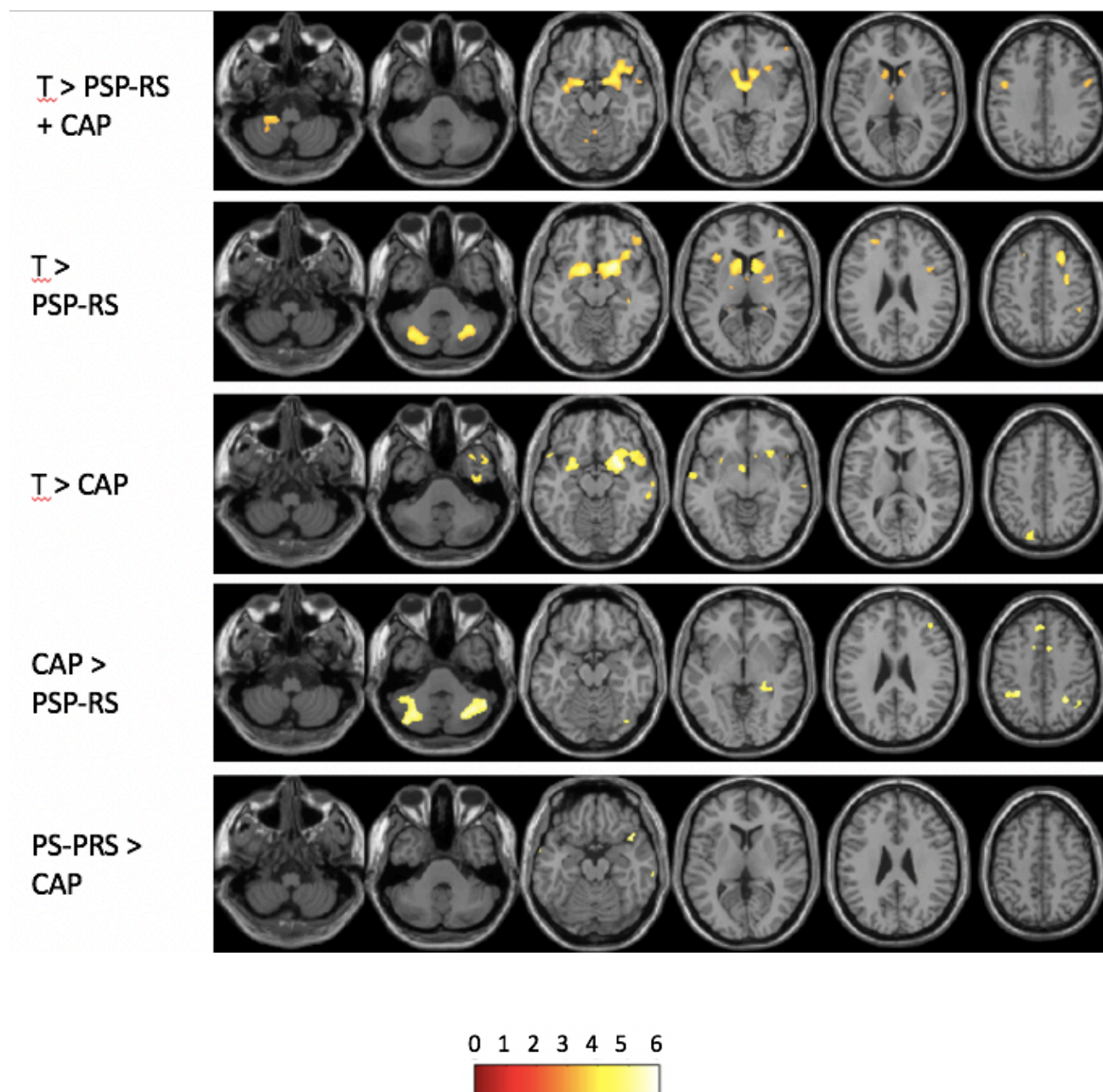
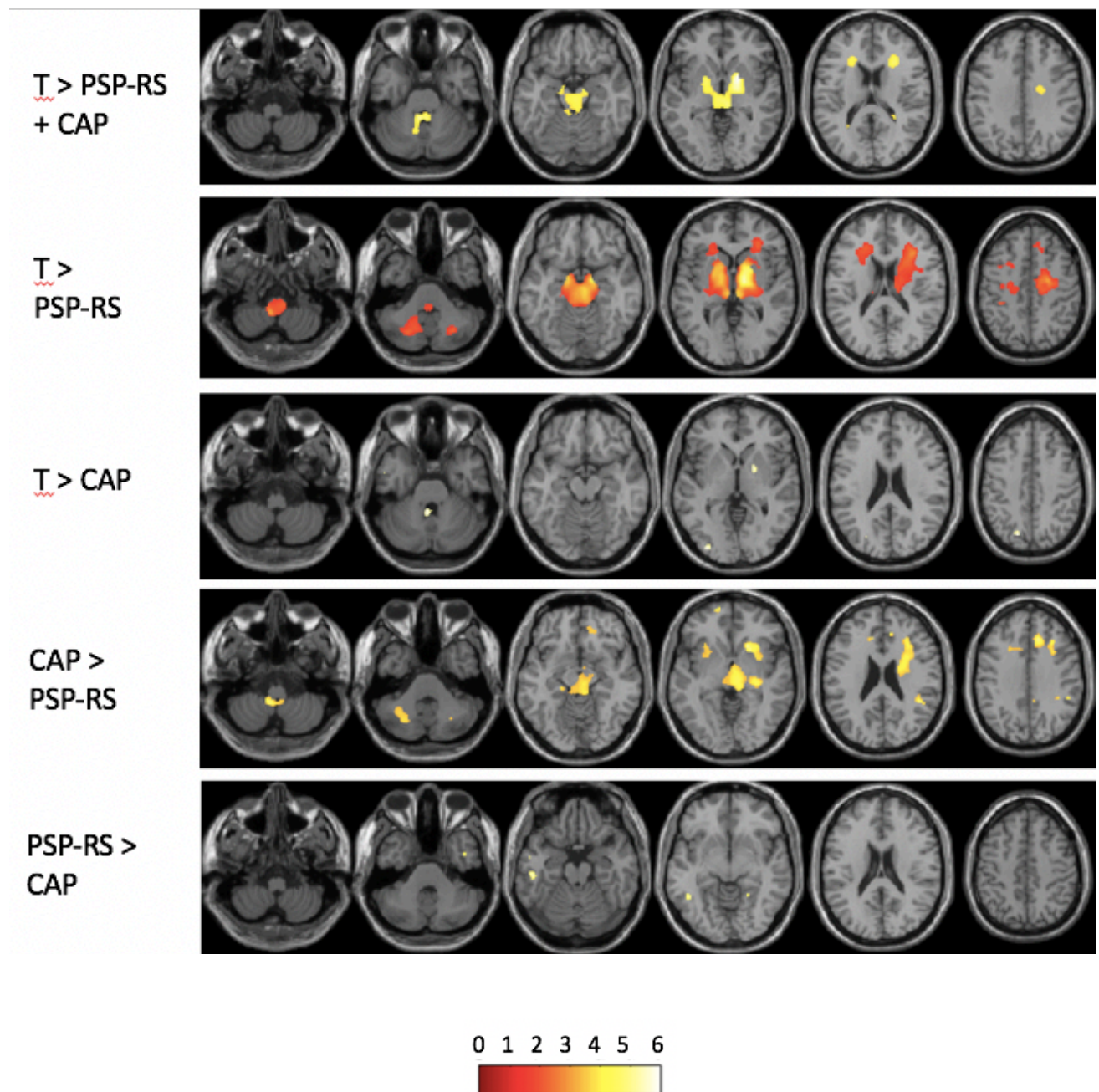


Figure 9 : Étude en VBM comparant le volume de substance blanche entre les deux groupes (PSP-RS + CAP) et les sujets sains, les sujets sains vs les patients avec PSP-RS, les sujets sains vs les patients avec CAP, et les patients avec CAP vs PSP-RS.



**Tableau 8 : Différences significatives en volume de substance grise entre les sujets sains et les patient PSP-RS et CAP.**

	Coté	Coordonnées Montreal Neurological Institute			
		x	y	z	t-score
<b><u>Témoins &gt; PSP-RS</u></b>					
Noyau caudé /Putamen	Gauche	-9	10	-3	4,97
	Droit	22	12	-12	4,83
Thalamus (partie postero-latéral )	Droit	21	-6	9	3,72
	Gauche	-18	-36	3	3,94
Hemisphere cerebelleux	Gauche	33	-58	-39	4,36
	Droit	-27	-64	-40	4,19
<b>Lobe Frontal</b>					
Gyrus frontal superieur	Gauche	-24	44	28	4,2
	Droit	24	22	46	4,66
Gyrus frontal moyen	Droit	30	0	48	4,03
Gyrus frontal inferieur	Droit	48	44	-6	4,42
Gyrus pre central	Gauche	-46	-3	34	4,23
	Droit	39	0	42	3,73
<b>Lobe Parietal</b>					
Lobule parietal superieur / Gyrus angulaire	Gauche	-39	-56	57	4,3
	Droit	22	-63	60	3,84
Gyrus supramarginal	Droit	46	-39	46	4,07
Insula	Gauche	-33	22	4	3,74
<b>Lobe Temporal</b>					
Hippocampe	Droit	24	-40	4	4,82
Gyrus temporal moyen	Droit	48	-48	14	3,81
Gyrus temporal inferieur	Droit	51	-24	-20	3,7
	Gauche	-50	-30	-18	3,46
<b><u>Témoins &gt; CAP</u></b>					
Palidum / Putamen	Droit	26	12	-12	5,71
	Gauche	-26	6	-14	4,87
Noyau caudé	Droit	12	15	-4	3,58
Thalamus et region diencephalique	Gauche	-6	-2	-4	4,5
	Droit	4	-2	-2	3,8
<b>Lobe Temporal</b>					
Pole temporal	Droit	48	10	-21	5,12
	Gauche	-45	14	-27	4,55
Gyrus temporal superieur	Gauche	-62	-8	-3	4,39
	Droit	58	6	-2	3,96
Gyrus temporal inferieur / moyen	Droit	54	-15	-30	3,97
Gyrus fusiforme	Droit	36	-10	-45	4,19
Amygdale / Hippocampe	Gauche	-32	-2	-16	4,47
Gyrus supramrginal	Droit	56	9	20	3,69
Insula	Droit	32	4	-14	5,53
	Gauche	-26	6	-14	4,87
<b>Frontal</b>					
Gyrus frontal superieur	Droit	10	-9	78	5,22
Gyrus pré central	Droit	56	9	20	3,69
<b>Lobe Parietal</b>					
Lobule parietal superieur	Gauche	-16	-81	46	3,99

	Côté	Coordonnées Montreal Neurological Institute			
		x	y	z	t-score
<b><u>PSP-RS &gt; Témoins</u></b>					
Gyrus cingulaire antérieur	Droit	6	30	18	4,59
<b><u>CAP &gt; Témoins</u></b>					
Lobe Frontal Gyrus rectus	Gauche	-4	28	-28	5,03
Lobe Parietal Gyrus supramarginal	Gauche	-46	-44	32	3,67
Lobe Occipital Gyrus occipital moyen / inférieur	Droit	39	-70	27	3,99

**Tableau 9 : Différences significatives en volume de substance grise entre les patients avec PSP-RS et les patients avec CAP.**

	Coté	Coordonnées Montreal Neurological Institute			
		x	y	z	t-score
<b><u>CAP &gt; PSP-RS</u></b>					
Hemisphere Cerebelleux	Droit	51	-54	-44	5,03
	Gauche	-40	-75	-39	4,54
Lobe Temporal					
Hippocampe	Droit	34	-34	-6	4,29
Gyrus temporal superieur et moyen	Droit	48	-48	12	4,31
Lobe Frontal					
Gyrus moyen	Gauche	-45	20	48	4,23
Gyrus superieur	Gauche	-8	33	42	4,14
	Droit	2	39	32	3,76
Aire motrice supplementaire	Droit	8	10	44	4,02
	Gauche	-9	12	42	3,7
Lobe Parietal					
Lobule parietal superieur	Droit	30	-52	46	5,06
	Gauche	-30	-42	45	4,85
Gyrus angulaire / Supramarginal	Droit	45	-56	39	4,88
	Gauche	-39	-51	52	4,06
Lobe Occipital					
Gyrus occipital inferieur	Droit	27	-84	0	3,94
Gyrus occipital superieur	Gauche	-10	-87	18	3,88
Gyrus fusiforme droit	Droit	40	-76	-16	3,8
<b><u>PSP-RS &gt; CAP</u></b>					
Lobe Temporal					
Pole temporal / Insula anterieur	Droit	44	16	-15	4,73
Gyrus temporal superieur et moyen	Droit	69	-20	-10	4,59
	Gauche	-62	2	-20	3,71
Gyrus temporal inferieur droit	Gauche	-57	-63	-18	3,55
Gyrus fusiforme	Droit	33	-60	-8	3,56
Lobe Parietal					
Lobule parietal superieur	Droit	30	-50	70	3,86
Gyrus post central	Droit	12	-40	80	3,58

**Tableau 10 : Différences significatives en volume de substance blanche entre les sujets sains et les patients PSP-RS et CAP.**

	Coté	Coordonnées Montreal Neurological Institute			
		x	y	z	t-score
<b><u>Témoins &gt; PSP-RS</u></b>					
Palidum et Putamen	Droit	18	6	-2	6,44
Thalamus et region diencephalique	Droite	10	-12	-4	7,11
	Gauche	-6	-15	-4	6
Mesencephale		10	-12	-4	7,11
Hemisphère cerebelleux	Droit	30	-66	-40	4,25
	Gauche	30	-66	-40	4,25
Lobe Frontal					
Aire motrice supplémentaire	Droite	8	3	54	3,97
Gyrus frontal supérieur et moyen	Droit	10	32	44	3,82
Gyrus pré central	Gauche	-21	-18	48	4,04
	Droit	9	-9	60	3,56
Lobe Parietal					
Lobule pariétal supérieur / Gyrus post central	Gauche	-36	-34	45	4,11
<b><u>Témoins &gt; CAP</u></b>					
Cervelet					
Vermis Lobule I-V		-3	-45	-27	4,04
Palidum et Putamen	Droit	20	3	-2	3,81
Lobe Parietal					
Lobule pariétal supérieur	Gauche	-16	-74	45	4,12
Lobe Occipital					
Lobule occipital inférieur / moyen	Gauche	-32	-87	2	4,01
Lobule occipital supérieur	Gauche	-26	-75	24	3,76
Pôle occipital et cortex calcarine	Gauche	-16	-100	-6	3,62
Lobe Temporal					
Gyrus temporal moyen et pôle temporal	Gauche	-52	-2	-30	3,6
<b><u>PSP-RS &gt; Témoins</u></b>					
Lobe Temporal					
Gyrus temporal inférieur / moyen	Gauche	-51	-57	-9	3,61
Lobe Parietal					
Précuneus	Gauche	-6	-57	45	3,43
<b><u>CAP &gt; Témoins</u></b>					
Lobe Occipital					
Gyrus occipital	Droit	44	-74	16	4,09
Gyrus cingulaire antérieur / moyen	Droit	6	24	27	3,8

**Tableau 11 : Différences significatives en volume de substance blanche entre les patient PSP-RS et les patients CAP.**

	Coté	Coordonnées Montreal Neurological Institute			
		x	y	z	t-score
<b><u>CAP &gt; PSP-RS</u></b>					
Noyau caudé	Droit	24	12	16	6,3
	Gauche	-21	10	10	3,76
Putamen	Droit	22	-2	14	6,12
	Gauche	-24	10	-4	3,8
Region diencephalique	Gauche	-20	-28	-12	3,95
Tronc cerebral					
Bulbe rachidien		-6	-48	-56	5,34
Mesencephale		18	-18	-18	3,67
Thalamus	Gauche	-8	-6	4	3,78
	Droit	22	-2	14	6,12
Hemisphère cerebelleux	Gauche	-27	-64	-39	4,04
	Droit	28	-66	-38	3,63
Lobe Frontal					
Aire motrice supplémentaire	Droit	10	4	54	4,72
Gyrus precentral	Droit	46	-9	39	3,66
	Gauche	-9	21	32	3,69
Pole frontal	Gauche	-15	63	-4	4,53
Gyrus frontal supérieur et moyen	Gauche	-21	15	44	4,34
Gyrus orbital médial et antérieur	Droit	18	40	-14	3,84
Gyrus cingulaire antérieur	Gauche	-12	44	2	3,7
Gyrus cingulaire postérieur	Droit	8	-45	34	3,81
Lobe Pariétal					
Gyrus angulaire	Droit	45	-44	21	5,83
	Gauche	-34	-60	46	4,57
Gyrus supramarginal	Droit	52	-42	36	5,02
Lobule pariétal supérieur	Droit	39	-42	39	4,65
	Gauche	-33	-56	40	3,62
<b><u>PSP-RS &gt; CAP</u></b>					
Lobe Temporal					
Gyrus temporal inférieur	Gauche	-45	-52	-10	4,76
	Droit	44	2	-39	4,18
Gyrus temporal moyen	Gauche	-50	-26	-20	4,25
	Droit	62	-45	-6	3,62
Gyrus fusiforme	Gauche	24	-50	-4	3,96



**Tableau 12 : Différences significatives en volume de substance grise entre les sujets sains et tous les patients.**

	Coté	Coordonnées Montreal Neurological Institute			t-score
		x	y	z	
<b><u>Témoins &gt; Patients totaux</u></b>					
Putamen	Droit	24	12	-12	6,43
Thalamus et region diencephalique	Droit	4	-2	-2	5,21
	Gauche	-3	0	-4	5,2
<b>Cervelet</b>					
Hemisphère cerebelleux	Gauche	-24	-38	-48	4
	Droit	32	-62	-45	3,99
Vermis cerebelleux Lobule I-V		3	-54	-18	3,7
Vermis cerebelleux Lobule VI-VII		-8	-64	-16	3,4
<b>Lobe Frontal</b>					
Gyrus pre central	Droit	56	9	20	4,45
	Gauche	-46	3	34	4
Gyrus frontal moyen	Droit	51	53	38	4,1
Gyrus frontal inferieur	Droit	50	42	-8	3,78
Gyrus frontal superieur	Gauche	-22	24	44	3,65
Gyrus frontal moyen	Gauche	-32	42	22	3,4
<b>Lobe Temporal</b>					
Pole temporal	Droit	51	8	-21	4,09
	Gauche	-44	21	-21	3,39
Gyrus temporal inferieur et moyen	Droit	52	-16	-27	3,82
	Gauche	-54	-9	-24	3,33
Planum polare	Droit	57	6	-2	3,76
Gyrus fusiforme	Droit	36	-14	-45	3,65
<b>Lobe Parietal</b>					
Lobule parietal superieur	Gauche	-38	-57	58	3,7
Insula	Gauche	-28	20	-2	3,46
<b><u>Patients totaux &gt; Témoins</u></b>					
<b>Lobe Occipital</b>					
Gyrus occipital inferieur droit	Droit	38	-62	9	3,73
<b>Lobe Frontal</b>					
Gyrus cingulaire anterieur et moyen	Droit	10	21	24	3,34

**Tableau 13 : Différences significatives en volume de substance blanche entre les sujets sains et tous les patients.**

	Coté	Coordonnées Montreal Neurological Institute			
		x	y	z	t-score
<b><u>Témoins &gt; Patients totaux</u></b>					
Palidum et Putamen	Droit	20	3	0	5,35
Thalamus et region diencephalique	Droite	3	-21	-12	4,88
	Gauche	3	-21	-12	4,88
Mesencephale		-3	-40	-22	4,86
Hemisphère cerebelleux	Droit	12	-64	-34	3,42
	Gauche	-3	-40	-22	4,86
Lobe Frontal					
Gyrus pré central et gyrus frontal moyen	Droit	3	33	27	3,42
	Gauche				
Substance blanche	Droit	28	22	15	4,37
	Gauche	-21	26	20	3,93
Lobe Occipital					
Pole occipital et cortex calcarine	Gauche	-10	-96	-8	3,61
<b><u>Patients totaux &gt; Témoins</u></b>					
Lobe Occipital					
Gyrus occipital moyen	Droit	44	-72	16	3,54

## DISCUSSION

Dans cette étude combinant une approche clinique, neurophysiologique et anatomique, la comparaison des données obtenues chez les patients ayant une PSP-RS à celles obtenues chez les patients ayant un syndrome parkinsonien atypique caribéen (CAP), mais aussi avec des sujets sains, a permis de mettre en évidence : 1) cliniquement, une similarité de la sévérité des troubles de la marche dans les 2 groupes avec, à l'inverse, des troubles cognitifs plus sévères chez les patients avec CAP, 2) une dégradation des paramètres cinématiques de l'initiation du pas pour les 2 groupes de patients, avec une atteinte prédominante du contrôle postural dans le sens médio-latéral chez les patients avec PSP-RS, 3) une atteinte oculomotrice avec une atteinte plus sévère chez les patients avec PSP-RS, en particulier un ralentissement significatif des saccades verticales, des saccades hypométriques et un taux d'erreurs aux anti-saccades augmenté, et 4) un pattern lésionnel différent avec une atteinte temporale et occipitale prédominante chez les patients avec CAP, et une atteinte frontale, mésencéphalique, cérébelleuse et des ganglions de la base chez les patients avec PSP-RS.

### **Les troubles de la marche et de l'équilibre sont similaires chez les patients avec CAP et PSP-RS mais certains paramètres neurophysiologiques et neuro-anatomiques sont différents.**

Dans cette étude, l'objectif était de comprendre le rôle respectif des différentes lésions cérébrales retrouvées dans les 2 groupes de patients dans la survenue des troubles de la marche et les chutes observées chez ces malades. D'un point de vue clinique, la sévérité des troubles de la marche et de l'équilibre ne différait pas entre les 2 groupes de patients. Ces résultats sont en accord avec les quelques données publiées chez les patients avec CAP en comparaison aux patients avec PSP-RS (Apartis et al., 2008; Caparros-Lefebvre et al., 2002; Lannuzel et al., 2007; Lehericy et al., 2010). Les patients avec PSP-RS et CAP ne présentaient pas non plus de différence quant au délai d'apparition des chutes, avec un délai médian de 3 mois après le début de la maladie pour les deux groupes. Toutefois les chutes précoces (< 1 an) étaient un critère d'inclusion pour les patients avec PSP-RS, ce qui représentait donc un biais de sélection des patients PSP-RS. Même si le délai d'apparition des chutes n'était pas différent, la proportion de patients avec ou sans chutes au moment de l'évaluation n'était pas équivalente, avec un seul patient chuteur chez les patients CAP et 5 patients chuteurs dans le

groupe PSP-RS, avec une durée d'évolution de 4 ans. Ceci suggère que les chutes apparaissent bien plus tardivement chez les patients CAP. En effet, dans une étude précédente portant sur 9 patients avec CAP, le délai médian d'apparition des chutes était de 4 ans après le début de la maladie (Apartis et al., 2008). D'un point de vue neurophysiologique, nous avons retrouvé une dégradation similaire et importante de certains paramètres de l'initiation du pas dans les 2 groupes de patients, en comparaison aux sujets sains, avec une augmentation de la durée et une réduction de l'amplitude des APAs, une réduction de la longueur et de la vitesse du premier pas, et de l'indice de freinage, et un allongement du temps de double appui et de la largeur du pas. Une altération des paramètres de l'initiation du pas est classiquement rapportée chez les patients souffrant de maladie de Parkinson mais cette dégradation prédomine sur les paramètres « antéropostérieurs », avec une moindre atteinte des paramètres « médiolatéraux » (déplacements medio-latéral du CP et largeur du pas) et « verticaux » (indice de freinage), et une amélioration significative par le traitement dopaminergique (Rocchi et al., 2006). Deux études récentes portant sur l'analyse quantifiée des paramètres de l'initiation du pas chez les patients avec PSP-RS rapportent une dégradation similaire à celle retrouvée chez nos patients (Amano et al., 2015; Welter et al., 2007), avec une atteinte plus sévère chez les patients avec PSP-RS en comparaison aux patients avec MPI, et une dégradation des composantes médio-latérales (déplacements medio-latéral du CP et largeur du pas) chez ces patients. De façon similaire, chez nos patients PSP-RS, il existait aussi une dégradation significative de la composante de « progression medio-latérale », alors que celle-ci était moins dégradée chez les patients CAP.

L'origine des troubles de la marche et des chutes observés chez les patients PSP-RS ou CAP reste mal connue, toutefois, le fait que la sévérité des troubles moteurs axiaux et que la dégradation de certains paramètres d'initiation du pas soient similaires entre les deux groupes de patients suggère l'existence de lésions cérébrales communes à l'origine de ces signes pour les deux groupes de patients. En lien avec les données obtenues chez l'homme sain en imagerie, la dégradation des paramètres locomoteurs et posturaux peut être induit par l'atteinte de différentes régions corticales et sous corticales. En comparaison aux sujets sains, nous avons retrouvé de façon commune dans les deux groupes une atrophie des régions frontales droites (gyrus frontal supérieur et pré central), temporales droites (gyrus temporal supérieur et moyen), pariétales gauches (lobule pariétal supérieur), insulaires gauches, du putamen et de la région thalamique postérieure bilatérale. L'atteinte de ces régions pourraient expliquer la symptomatologie commune aux deux groupes. Le gyrus pré central comprend l'aire 4 de

Broadman (cortex moteur primaire), impliqué dans l'exécution a proprement dite du mouvement, et l'aire 6 de Broadman, composée du cortex pré-moteur et de l'AMS (impliquée dans l'initiation du pas, la planification et la préparation du mouvement). Le gyrus frontal supérieur appartient, lui au cortex pré-frontal, et a un rôle dans l'attention, la mémoire de travail et la planification de tâches. Les gyrus temporaux supérieur et moyen interviennent dans le traitement auditif et la compréhension du langage. Le cortex pariétal postérieur qui comprend le lobule pariétal supérieur est impliqué dans le contrôle visuo-moteur des mouvements, notamment des saccades oculaires. Enfin, l'insula joue un rôle majeur dans le contrôle émotionnel et ses fonctions incluent notamment la perception et, la conscience du soi, mais elle envoie également des informations vers plusieurs structures cérébrales reliées au système limbique comme l'amygdale. Le thalamus joue un rôle d'intégration des afférences sensori-motrices et de contrôle de la posture et d'équilibre, via les afférences cholinergiques ascendante du tronc cérébral. Ainsi, chez nos patients CAP et PSP-RS, l'atteinte de ces différentes régions pourraient participer à la dégradation des différents paramètres observés.

Toutefois, il existait quelques différences entre nos 2 groupes de patients. Plus particulièrement, il existait une moindre dégradation des paramètres « medio-latéraux » (largeur du pas) et diminution du temps d'exécution du pas chez les patients CAP, en comparaison aux patients PSP-RS, suggérant une préservation relative de cette composante chez ces patients. La comparaison des données anatomiques des deux groupes de patients a révélé une diminution du volume de substance grise au sein de l'AMS, des hémisphères cérébelleux, du thalamus postérieur (zone de projection des cortex moteur, pré-moteur et de l'AMS) ainsi qu'une diminution du volume de substance blanche au sein de l'AMS, du gyrus précentral, des hémisphères cérébelleux, du striatum, et du mésencéphale (incluant le NST, la SN et la RLM) chez les patients avec PSP-RS en comparaison aux patients CAP. L'atteinte de ces régions pourrait ainsi expliquer, pour part, les différences observées entre nos patients pour les capacités locomotrices et posturales. En effet, l'AMS est impliquée dans le contrôle de l'amplitude et la durée des APAs. Son inhibition fonctionnelle provoque une augmentation du déplacement medio-latéral du CP et une diminution de la durée des APAs (Jacobs et al., 2009; Richard et al., 2017). Ainsi une atteinte plus sévère de cette région chez les patients PSP-RS induirait une diminution moindre de l'amplitude des APAs notamment dans l'axe medio latéral. Par ailleurs, l'atteinte cérébelleuse plus importante chez les patients PSP-RS, comme précédemment décrit (Kepe et al., 2013; Lehericy et al., 2010), pourrait expliquer les chutes plus précoces et l'atteinte posturale plus sévère chez les patients PSP-RS, en raison de son rôle

connu pour le contrôle postural statique et dynamique (Jellinger, 2010). Enfin, comme précédemment rapporté, les patients PSP-RS avaient aussi une réduction plus importante du volume de substance grise et blanche dans le diencephale (incluant le NST et la RLM), avec un indice MRPI plus dégradé. Chez les patients avec PSP-RS, une perte des neurones cholinergiques du NPP a été confirmée par les études post-mortem (Hirsch et al., 1987; Steele et al., 1964), avec pour corrélat anatomique une réduction de la surface mésencéphalique (Brenneis et al., 2004; Cordato et al., 2005; Josephs et al., 2008; Nicoletti et al., 2008; Padovani et al., 2006), ainsi qu'une diminution de l'activité cholinergique au sein du thalamus médian, structure de projection du NPP, en corrélation avec la dégradation des performances posturales (Zwergal et al., 2013). Le NST et le PPN sont deux structures interconnectées, leur rôle dans l'initiation et la pérennisation du comportement locomoteur a été récemment démontré chez l'animal (Karachi et al., 2010) et des anomalies de la connectivité de ces régions avec l'AMS ont été rapportés chez les patients parkinsoniens qui ont des chutes et/ou du freezing de la marche.

Finalement, l'ensemble de ces données suggère une atteinte dégénérative moindre du réseau AMS-NST-RLM-Thalamus et Cervelet-Thalamus-Cortex moteur chez les patients CAP en comparaison aux patients PSP-RS, pouvant être le support principal de l'atteinte des capacités locomotrices et posturales des patients avec PSP-RS. Chez les patients CAP, elle reposerait principalement sur l'atteinte des régions corticales pariétales et frontales, mais peut-être aussi au sein du striatum dont le rôle dans l'initiation du pas et le contrôle postural n'est pas clairement établi.

## **Le profil cognitif et oculomoteur des patients avec CAP et PSP-RS est différent.**

Comme cela a été précédemment décrit (Lannuzel et al., 2007), nos patients avec CAP avaient une atteinte cognitive plus sévère que les patients avec PSP-RS, avec, en particulier, des erreurs plus importantes aux rappels total et rappel total différé. Ces données suggèrent un profil cognitif de type hippocampique avec un déficit du stockage. En accord avec cette hypothèse, nous avons retrouvé une réduction du volume de substance grise au sein du lobe temporal chez les patients avec CAP en comparaison aux patients PSP-RS (gyrus temporal inférieur, moyen, supérieur, fusiforme, insula), du volume de substance blanche au sein du lobe

temporal (gyrus temporal inférieur, moyen, fusiforme). L'atteinte de ces régions pourrait ainsi expliquer, pour part, les différences observées sur le plan cognitif entre nos deux groupes de patients. Cette différence doit toutefois prendre en compte un niveau socio-culturel inférieur chez les patient CAP en comparaison aux patients avec PSP-RS dans notre étude. Le niveau socio-éducatif a toutefois été récemment identifié comme un facteur de risque de survenue de CAP (Lannuzel et al., 2018), mais aussi de démence (Xu et al., 2016).

La présence d'hallucinations plus fréquemment rapportée chez les patients avec CAP (Apartis et al., 2008) est également retrouvée dans notre étude avec 4/16 patients dans le groupe CAP et 1/15 patients chez les PSP-RS. Elles pourraient être expliquées par une atteinte préférentielle du cortex occipital chez les patients CAP (Lehéricy et al., 2010), avec une réduction de volume de substance blanche plus importante au sein du lobe occipital gauche (gyrus occipital supérieure, moyen, inférieur, pôle occipital et cortex calcarine).

L'atteinte oculomotrice est une caractéristique majeure des patients avec PSP (Vidailhet et al., 1994) et résultent d'un dysfonctionnement à la fois du cervelet et du tronc cérébral. Les lésions du tronc cérébral sont à l'origine du ralentissement (Bhidayasiri et al., 2000 ; 2001) et d'une hypométrie des saccades verticales (Waitzman et al., 2000), avec une poursuite oculaire saccadique (Malessa et al., 1994) et des ondes carrées. Chez nos patients, des altérations similaires ont été retrouvées chez les patients PSP-RS (saccades ralenties et hypométriques), avec un retard prédominant au déclenchement des saccades (augmentation des latences) chez les patients CAP. Ceci est en accord avec une étude précédente et en faveur d'une atteinte prédominante des structures oculomotrices corticales et pariétales postérieures (Pierrot-Deseilligny et al., 1991) chez les patients CAP.

Par ailleurs, chez les patients avec PSP-RS, l'augmentation du taux d'erreurs aux anti saccades pourrait être le fait de l'atrophie plus sévère du cortex préfrontal dorsolatéral (Blin et al., 1990; Pierrot-Deseilligny et al., 1989; Vidailhet et al., 1994).

Là encore, l'ensemble de ces données suggèrent une atteinte préférentielle du mésencéphale et du cortex frontal chez les patients PSP-RS, et une épargne relative chez les patients CAP, avec une atteinte préférentielle temporale.

## **Limitations**

Cette étude a été réalisée sur un nombre restreint de patients. Toutefois, il s'agit d'une pathologie rare et cette étude représente la plus grande cohorte de patients CAP et PSP-RS avec une évaluation clinique, neurophysiologique et d'imagerie. Par ailleurs, aucune étude spécifique des troubles de la marche et posturaux de ces patients n'a été réalisée jusqu'à présent. Les moindres différences observées entre les deux groupes de patients, en comparaison aux données déjà publiés, pourraient résulter en partie d'une durée d'évolution plus courte chez nos patients (environ 4 ans), en comparaison aux études précédentes (environ 6½ ans) (Lehéricy et al., 2010).

## **Conclusion**

Les patients avec CAP présentent des troubles de la marche et du contrôle postural dont la sévérité, à durée d'évolution égale, est similaire à celle des patients PSP-RS. Cependant nous retrouvons chez les patients CAP une dégradation moindre du contrôle postural latéral et des troubles oculomoteurs moins sévères, probablement en lien avec une atteinte moins sévère du réseau cortex moteur-thalamus-RLM-cervelet, et des troubles cognitifs plus sévères en lien avec l'atteinte corticale temporale et occipitale prédominante.

Il s'agit ici de données préliminaires et une approche corrélative visant à déterminer plus précisément la relation entre les anomalies cliniques et neurophysiologiques observées chez nos patients avec les données d'imagerie est en cours. Enfin, l'identification de zones cérébrales dysfonctionnelles pourrait permettre d'envisager de moduler l'activité de ces régions à l'aide d'outils pharmacologiques ou par neuro-modulation (Mazzone et al., 2009).



## REFERENCES

- Amano, S., Skinner, J.W., Lee, H.K., Stegemöller, E.L., Hack, N., Akbar, U., Vaillancourt, D., McFarland, N.R., Hass, C.J., 2015. Discriminating features of gait performance in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21, 888–893. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.05.017>
- Apartis, E., Gaymard, B., Verhaeghe, S., Roze, E., Vidailhet, M., Lannuzel, A., 2008. Predominant cortical dysfunction in Guadeloupean parkinsonism. *Brain* 131, 2701–2709. <https://doi.org/10.1093/brain/awn219>
- Ashburn, A., Stack, E., Ballinger, C., Fazakarley, L., Fitton, C., 2008. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of Falls Diaries to facilitate reporting. *Disabil Rehabil* 30, 1205–1212. <https://doi.org/10.1080/09638280701828930>
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2001. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 14, 1238–1243. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0961>
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11, 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Auvinet, B., Berrut, G., Touzard, C., Moutel, L., Collet, N., Chaleil, D., Barrey, E., 2002. Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device. *Gait Posture* 16, 124–134.
- Beloozerova, I.N., Sirota, M.G., 2003. Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *J. Neurophysiol.* 90, 961–971. <https://doi.org/10.1152/jn.01147.2002>
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havránková, P., Roth, J., Jech, R., Růžička, E., 2015. Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in differentiating mild cognitive impairment in Parkinson's disease and normative data. *Dement Geriatr Cogn Disord* 39, 303–311. <https://doi.org/10.1159/000375365>
- Blin, J., Baron, J.C., Dubois, B., Pillon, B., Cambon, H., Cambier, J., Agid, Y., 1990. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy. Brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. *Arch. Neurol.* 47, 747–752.
- Bloem, B.R., Hausdorff, J.M., Visser, J.E., Giladi, N., 2004. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov. Disord.* 19, 871–884. <https://doi.org/10.1002/mds.20115>
- Bohnen, N.I., Albin, R.L., 2009. Cholinergic denervation occurs early in Parkinson disease. *Neurology* 73, 256–257. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b0bd3d>
- Bohnen, N.I., Müller, M.L.T.M., Koeppe, R.A., Studenski, S.A., Kilbourn, M.A., Frey, K.A., Albin, R.L., 2009. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology* 73, 1670–1676. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c1ded6>

- Brenière, Y., Cuong Do, M., Bouisset, S., 1987. Are dynamic phenomena prior to stepping essential to walking? *J Mot Behav* 19, 62–76. <https://doi.org/10.1080/00222895.1987.10735400>
- Brenneis, C., Seppi, K., Schocke, M., Benke, T., Wenning, G.K., Poewe, W., 2004. Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 246–249.
- Caparros-Lefebvre, D., Elbaz, A., 1999. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. *Lancet* 354, 281–286.
- Caparros-Lefebvre, D., Sergeant, N., Lees, A., Camuzat, A., Daniel, S., Lannuzel, A., Brice, A., Tolosa, E., Delacourte, A., Duyckaerts, C., 2002. Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain* 125, 801–811.
- Carlsöö, S., 1966. The initiation of walking. *Acta Anat (Basel)* 65, 1–9.
- Cavé, A., Figadère, B., Laurens, A., Cortes, D., 1997. Acetogenins from Annonaceae. *Fortschr Chem Org Naturst* 70, 81–288.
- Champy, P., Höglinger, G.U., Féger, J., Gleye, C., Hocquemiller, R., Laurens, A., Guérineau, V., Laprévotte, O., Medja, F., Lombès, A., Michel, P.P., Lannuzel, A., Hirsch, E.C., Ruberg, M., 2004. Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe. *J. Neurochem.* 88, 63–69.
- Champy, P., Melot, A., Guérineau Eng, V., Gleye, C., Fall, D., Höglinger, G.U., Ruberg, M., Lannuzel, A., Laprévotte, O., Laurens, A., Hocquemiller, R., 2005. Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical parkinsonism in guadeloupe. *Mov. Disord.* 20, 1629–1633. <https://doi.org/10.1002/mds.20632>
- Chastan, N., Do, M.C., Bonneville, F., Torny, F., Bloch, F., Westby, G.W.M., Dormont, D., Agid, Y., Welter, M.-L., 2009. Gait and balance disorders in Parkinson's disease: impaired active braking of the fall of centre of gravity. *Mov. Disord.* 24, 188–195. <https://doi.org/10.1002/mds.22269>
- Chevalier, G., Deniau, J.M., 1990. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci.* 13, 277–280.
- Cordato, N.J., Duggins, A.J., Halliday, G.M., Morris, J.G.L., Pantelis, C., 2005. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain* 128, 1259–1266. <https://doi.org/10.1093/brain/awh508>
- Cubo, E., Stebbins, G.T., Golbe, L.I., Nieves, A., Leurgans, S., Goetz, C.G., Kompoliti, K., 2000. Application of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in progressive supranuclear palsy: factor analysis of the motor scale. *Mov. Disord.* 15, 276–279.
- De Bruin, V.M., Lees, A.J., 1994. Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski and other related syndromes: a review of 90 pathologically verified cases. *Mov. Disord.* 9, 381–389. <https://doi.org/10.1002/mds.870090402>

Delval, A., Tard, C., Defebvre, L., 2014. Why we should study gait initiation in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* 44, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2013.10.127>

Drew, T., Marigold, D.S., 2015. Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Curr. Opin. Neurobiol.* 33, 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.011>

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B., 2000. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55, 1621–1626.

Egerton, T., Williams, D.R., Ianssek, R., 2012. Comparison of gait in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and healthy older adults. *BMC Neurol* 12, 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-116>

Elble, R.J., Moody, C., Leffler, K., Sinha, R., 1994. The initiation of normal walking. *Mov. Disord.* 9, 139–146. <https://doi.org/10.1002/mds.870090203>

Gait Analysis: Normal and Pathological Function [WWW Document], n.d. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3761742/> (accessed 4.30.19).

Golbe, L.I., Ohman-Strickland, P.A., 2007. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* 130, 1552–1565. <https://doi.org/10.1093/brain/awm032>

Hatanaka, N., Sato, K., Hishikawa, N., Takemoto, M., Ohta, Y., Yamashita, T., Abe, K., 2016. Comparative Gait Analysis in Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *Eur. Neurol.* 75, 282–289. <https://doi.org/10.1159/000445111>

Hirsch, E.C., Graybiel, A.M., Duyckaerts, C., Javoy-Agid, F., 1987. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 5976–5980.

Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Xie, S.X., Stern, M.B., Weintraub, D., 2009. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 73, 1738–1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>

Horak, F.B., Diener, H.C., 1994. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J. Neurophysiol.* 72, 479–493. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.479>

Jacobs, J.V., Lou, J.S., Kraakevik, J.A., Horak, F.B., 2009. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience* 164, 877–885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.002>

Jahn, K., Deutschländer, A., Stephan, T., Kalla, R., Wiesmann, M., Strupp, M., Brandt, T., 2008. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage* 39, 786–792. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.047>

Jellinger, K., 2010. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 25, 1104–1105. <https://doi.org/10.1002/mds.23045>

Josephs, K.A., Whitwell, J.L., Dickson, D.W., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Parisi,

- J.E., Jack, C.R., 2008. Voxel-based morphometry in autopsy proven PSP and CBD. *Neurobiol. Aging* 29, 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.019>
- Karachi, C., André, A., Bertasi, E., Bardinnet, E., Lehericy, S., Bernard, F.A., 2012. Functional parcellation of the lateral mesencephalus. *J. Neurosci.* 32, 9396–9401. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0509-12.2012>
- Karachi, C., Grabli, D., Bernard, F.A., Tandé, D., Wattiez, N., Belaid, H., Bardinnet, E., Prigent, A., Nothacker, H.-P., Hunot, S., Hartmann, A., Lehericy, S., Hirsch, E.C., François, C., 2010. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J. Clin. Invest.* 120, 2745–2754. <https://doi.org/10.1172/JCI42642>
- Kegelmeyer, D.A., Kloos, A.D., Thomas, K.M., Kostyk, S.K., 2007. Reliability and validity of the Tinetti Mobility Test for individuals with Parkinson disease. *Phys Ther* 87, 1369–1378. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070007>
- Kepe, V., Bordelon, Y., Boxer, A., Huang, S.-C., Liu, J., Thiede, F.C., Mazziotta, J.C., Mendez, M.F., Donoghue, N., Small, G.W., Barrio, J.R., 2013. PET imaging of neuropathology in tauopathies: progressive supranuclear palsy. *J. Alzheimers Dis.* 36, 145–153. <https://doi.org/10.3233/JAD-130032>
- la Fougère, C., Zwergal, A., Rominger, A., Förster, S., Fesl, G., Dieterich, M., Brandt, T., Strupp, M., Bartenstein, P., Jahn, K., 2010. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage* 50, 1589–1598. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.060>
- Lang, A.E., 2005. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov. Disord.* 20 Suppl 12, S83-91. <https://doi.org/10.1002/mds.20545>
- Lannuzel, A., Edragas, R., Lackmy, A., Tressières, B., Pelonde, V., Kaptué, M.E.N., Mécharles, S., Demas, A., François, B., McGovern, E., Vidailhet, M., Gaymard, B., Roze, E., 2018. Further evidence for a distinctive atypical degenerative parkinsonism in the Caribbean: A new cluster in the French West Indian Island of Martinique. *J. Neurol. Sci.* 388, 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.02.019>
- Lannuzel, A., Höglinger, G.U., Verhaeghe, S., Gire, L., Belson, S., Escobar-Khondiker, M., Poullain, P., Oertel, W.H., Hirsch, E.C., Dubois, B., Ruberg, M., 2007. Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain* 130, 816–827. <https://doi.org/10.1093/brain/awl347>
- Lannuzel, A., Michel, P.P., Höglinger, G.U., Champy, P., Jousset, A., Medja, F., Lombès, A., Darios, F., Gleye, C., Laurens, A., Hocquemiller, R., Hirsch, E.C., Ruberg, M., 2003. The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism. *Neuroscience* 121, 287–296.
- Lannuzel, A., Ruberg, M., Michel, P.P., 2008. Atypical parkinsonism in the Caribbean island of Guadeloupe: etiological role of the mitochondrial complex I inhibitor annonacin. *Mov. Disord.* 23, 2122–2128. <https://doi.org/10.1002/mds.22300>
- Lehericy, S., Hartmann, A., Lannuzel, A., Galanaud, D., Delmaire, C., Bienaimée, M.-J., Jodoin, N.,

- Roze, E., Gaymard, B., Vidailhet, M., 2010. Magnetic resonance imaging lesion pattern in Guadeloupean parkinsonism is distinct from progressive supranuclear palsy. *Brain* 133, 2410–2425. <https://doi.org/10.1093/brain/awq162>
- Litvan, I., Agid, Y., Jankovic, J., Goetz, C., Brandel, J.P., Lai, E.C., Wenning, G., D’Olhaberriague, L., Verny, M., Chaudhuri, K.R., McKee, A., Jellinger, K., Bartko, J.J., Mangone, C.A., Pearce, R.K., 1996. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* 46, 922–930.
- Lohnes, C.A., Earhart, G.M., 2010. External validation of abbreviated versions of the activities-specific balance confidence scale in Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* 25, 485–489. <https://doi.org/10.1002/mds.22924>
- Mahoney, J.E., 1998. Immobility and falls. *Clin. Geriatr. Med.* 14, 699–726.
- Malessa, S., Gaymard, B., Rivaud, S., Cervera, P., Hirsch, E., Verny, M., Duyckaerts, C., Agid, Y., Pierrot-Deseilligny, C., 1994. Role of pontine nuclei damage in smooth pursuit impairment of progressive supranuclear palsy: a clinical-pathologic study. *Neurology* 44, 716–721.
- Mann, R.A., Hagy, J.L., White, V., Liddell, D., 1979. The initiation of gait. *J Bone Joint Surg Am* 61, 232–239.
- Martínez-Martín, P., García Urra, D., del Ser Quijano, T., Balseiro Gómez, J., Gómez Utrero, E., Piñeiro, R., Andrés, M.T., 1997. A new clinical tool for gait evaluation in Parkinson’s disease. *Clin Neuropharmacol* 20, 183–194.
- Massion, J., 1992. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog. Neurobiol.* 38, 35–56.
- Mazzone, P., Insola, A., Sposato, S., Scarnati, E., 2009. The deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus. *Neuromodulation* 12, 191–204. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2009.00214.x>
- Mena-Segovia, J., Bolam, J.P., Magill, P.J., 2004. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci.* 27, 585–588. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.009>
- Mickelborough, J., van der Linden, M.L., Tallis, R.C., Ennos, A.R., 2004. Muscle activity during gait initiation in normal elderly people. *Gait Posture* 19, 50–57.
- Morris, M.E., Iansek, R., Matyas, T.A., Summers, J.J., 1994. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson’s disease. *Brain* 117 ( Pt 5), 1169–1181.
- Müller, M.L.T.M., Bohnen, N.I., 2013. Cholinergic dysfunction in Parkinson’s disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13, 377. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0377-9>
- Murphy, J., Isaacs, B., 1982. The post-fall syndrome. A study of 36 elderly patients. *Gerontology* 28, 265–270. <https://doi.org/10.1159/000212543>
- Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R.G., Lees, A.J., Burn, D.J., 2003. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 60, 910–916.

Nicoletti, G., Tonon, C., Lodi, R., Condino, F., Manners, D., Malucelli, E., Morelli, M., Novellino, F., Paglionico, S., Lanza, P., Messina, D., Barone, P., Morgante, L., Zappia, M., Barbiroli, B., Quattrone, A., 2008. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, 2370–2376. <https://doi.org/10.1002/mds.22279>

Nilsson, C., Markenroth Bloch, K., Brockstedt, S., Lätt, J., Widner, H., Larsson, E.-M., 2007. Tracking the neurodegeneration of parkinsonian disorders--a pilot study. *Neuroradiology* 49, 111–119. <https://doi.org/10.1007/s00234-006-0165-1>

Nutt, J.G., Horak, F.B., Bloem, B.R., 2011. Milestones in gait, balance, and falling. *Mov. Disord.* 26, 1166–1174. <https://doi.org/10.1002/mds.23588>

Padovani, A., Borroni, B., Brambati, S.M., Agosti, C., Broli, M., Alonso, R., Scifo, P., Bellelli, G., Alberici, A., Gasparotti, R., Perani, D., 2006. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 457–463. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075713>

Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., Agid, Y., 1991. Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain* 114 ( Pt 3), 1473–1485.

Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Pillon, B., Fournier, E., Agid, Y., 1989. Lateral visually-guided saccades in progressive supranuclear palsy. *Brain* 112 ( Pt 2), 471–487. <https://doi.org/10.1093/brain/112.2.471>

Potts, L.F., Luzzio, F.A., Smith, S.C., Hetman, M., Champy, P., Litvan, I., 2012. Annonacin in *Asimina triloba* fruit: implication for neurotoxicity. *Neurotoxicology* 33, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.10.009>

Quattrone, A., Nicoletti, G., Messina, D., Fera, F., Condino, F., Pugliese, P., Lanza, P., Barone, P., Morgante, L., Zappia, M., Aguglia, U., Gallo, O., 2008. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 246, 214–221. <https://doi.org/10.1148/radiol.2453061703>

Rajrutt, A.H., Uitti, R.J., Fenton, M.E., George, D., 1997. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 3, 211–214.

Richard, A., Van Hamme, A., Drevelle, X., Golmard, J.-L., Meunier, S., Welter, M.-L., 2017. Contribution of the supplementary motor area and the cerebellum to the anticipatory postural adjustments and execution phases of human gait initiation. *Neuroscience* 358, 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.06.047>

Righini, A., Antonini, A., De Notaris, R., Bianchini, E., Meucci, N., Sacilotto, G., Canesi, M., De Gaspari, D., Triulzi, F., Pezzoli, G., 2004. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 25, 927–932.

Rinne, J.O., Ma, S.Y., Lee, M.S., Collan, Y., Røyttä, M., 2008. Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism*

Relat. Disord. 14, 553–557. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.01.006>

Rizzo, G., Martinelli, P., Manners, D., Scaglione, C., Tonon, C., Cortelli, P., Malucelli, E., Capellari, S., Testa, C., Parchi, P., Montagna, P., Barbiroli, B., Lodi, R., 2008. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain* 131, 2690–2700. <https://doi.org/10.1093/brain/awn195>

Rocchi, L., Chiari, L., Mancini, M., Carlson-Kuhta, P., Gross, A., Horak, F.B., 2006. Step initiation in Parkinson's disease: influence of initial stance conditions. *Neurosci. Lett.* 406, 128–132. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.07.027>

Santacruz, P., Utzl, B., Litvan, I., Grafman, J., 1998. Progressive supranuclear palsy: a survey of the disease course. *Neurology* 50, 1637–1647.

Sébille, S.B., Rolland, A.-S., Faillot, M., Perez-Garcia, F., Colomb-Clerc, A., Lau, B., Dumas, S., Vidal, S.F., Welter, M.-L., Francois, C., Bardinnet, E., Karachi, C., 2019. Normal and pathological neuronal distribution of the human mesencephalic locomotor region. *Mov. Disord.* 34, 218–227. <https://doi.org/10.1002/mds.27578>

Shine, J.M., Moore, S.T., Bolitho, S.J., Morris, T.R., Dilda, V., Naismith, S.L., Lewis, S.J.G., 2012. Assessing the utility of Freezing of Gait Questionnaires in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.08.002>

Somme, J., Gómez-Esteban, J.C., Tijero, B., Berganzo, K., Lezcano, E., Zarranz, J.J., 2013. The applause sign and neuropsychological profile in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 115, 1230–1233. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.013>

Steele, J.C., Richardson, J.C., Olszewski, J., 1964. PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. A HETEROGENEOUS DEGENERATION INVOLVING THE BRAIN STEM, BASAL GANGLIA AND CEREBELLUM WITH VERTICAL GAZE AND PSEUDOBULBAR PALSY, NUCHAL DYSTONIA AND DEMENTIA. *Arch. Neurol.* 10, 333–359.

Stefani, A., Lozano, A.M., Peppe, A., Stanzione, P., Galati, S., Tropepi, D., Pierantozzi, M., Brusa, L., Scarnati, E., Mazzone, P., 2007. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 130, 1596–1607. <https://doi.org/10.1093/brain/awl346>

Takakusaki, K., Chiba, R., Nozu, T., Okumura, T., 2016. Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. *J Neural Transm (Vienna)* 123, 695–729. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1475-4>

Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., Sakamoto, T., 2003. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 119, 293–308.

Takakusaki, K., Obara, K., Nozu, T., Okumura, T., 2011. Modulatory effects of the GABAergic basal ganglia neurons on the PPN and the muscle tone inhibitory system in cats. *Arch Ital Biol* 149, 385–405. <https://doi.org/10.4449/aib.v149i4.1383>

Thomas, M., Jankovic, J., Suteerawattananon, M., Wankadia, S., Caroline, K.S., Vuong, K.D., Protas, E., 2004. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J. Neurol. Sci.* 217, 89–99.

Tinetti, M.E., Kumar, C., 2010. The patient who falls: “It’s always a trade-off.” *JAMA* 303, 258–266. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2024>

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

Welter, M.-L., Do, M.C., Chastan, N., Tornay, F., Bloch, F., du Montcel, S.T., Agid, Y., 2007. Control of vertical components of gait during initiation of walking in normal adults and patients with progressive supranuclear palsy. *Gait Posture* 26, 393–399. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2006.10.005>

Williams, D.R., de Silva, R., Paviour, D.C., Pittman, A., Watt, H.C., Kilford, L., Holton, J.L., Revesz, T., Lees, A.J., 2005. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson’s syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 128, 1247–1258. <https://doi.org/10.1093/brain/awh488>

Williams, D.R., Holton, J.L., Strand, C., Pittman, A., de Silva, R., Lees, A.J., Revesz, T., 2007. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson’s syndrome. *Brain* 130, 1566–1576. <https://doi.org/10.1093/brain/awm104>

Williams, D.R., Lees, A.J., 2009. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 8, 270–279. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70042-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70042-0)

Winter, D., 1995. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait & Posture* 3, 193–214. [https://doi.org/10.1016/0966-6362\(96\)82849-9](https://doi.org/10.1016/0966-6362(96)82849-9)

Xu, W., Tan, Lan, Wang, H.-F., Tan, M.-S., Tan, Lin, Li, J.-Q., Zhao, Q.-F., Yu, J.-T., 2016. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol. Neurobiol.* 53, 3113–3123. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9211-5>

Zrinzo, L., Zrinzo, L.V., Hariz, M., 2007. The pedunculopontine and peripeduncular nuclei: a tale of two structures. *Brain* 130, e73; author reply e74. <https://doi.org/10.1093/brain/awm079>

Zwergal, A., la Fougère, C., Lorenzl, S., Rominger, A., Xiong, G., Deutschenbaur, L., Schöberl, F., Linn, J., Dieterich, M., Brandt, T., Strupp, M., Bartenstein, P., Jahn, K., 2013. Functional disturbance of the locomotor network in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 80, 634–641. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318281cc43>



# RESUME

Le vieillissement de la population constitue un enjeu de santé publique en raison des pathologies qui y sont associées, notamment la démence et les chutes. Les chutes sont sources de fractures, hospitalisation et d'institutionnalisation mais aussi de mortalité augmentée avec comme conséquence un coût de santé publique majeur dans cette population. Les chutes ont une origine neurologique dans 60% des cas, et les syndromes parkinsoniens représentent la cause la plus fréquente de troubles de la marche et de l'équilibre du sujet âgé. La Paralyse Supranucléaire Progressive de forme Steele-Richardson (PSP-RS) est le 2nd syndrome parkinsonien le plus fréquent, les chutes y sont plus précoces. Dans les Antilles françaises, il a été rapporté une fréquence anormalement élevée de syndrome parkinsonien atypique proche de la PSP, appelée « Caribbean Atypical forms of Parkinsonism » ou « CAP ». Chez ces patients les troubles de la marche et de l'équilibre sont d'apparition plus tardifs. L'objectif était la caractérisation clinique, neurophysiologique et l'étude des corrélats anatomiques sous-tendant ces troubles, qui n'ont encore jamais été étudié à ce jour.

## Méthode

Un 16 patients CAP, 15 patients PSP-RS, et 17 témoins ont été inclus prospectivement au cours d'une étude observationnelle et multicentrique. Tous les sujets ont bénéficié d'un examen clinique, d'un bilan neuropsychologique, d'une analyse quantifiée de la locomotion et du contrôle postural, des mouvements oculomoteurs, et d'une IRM cérébrale avec étude en Voxel-Based-Morphometry.

## Résultats

La comparaison des données obtenues chez les patients avec un CAP à celles obtenues chez les patients ayant une PSP-RS, et les sujets sains, a permis de mettre en évidence : 1/ une similarité de la sévérité des troubles de la marche et de l'équilibre avec une atteinte prédominante du contrôle postural dans le sens médio-latéral chez les patients avec PSP-RS 2/ un déclin cognitif plus sévère chez les patients avec CAP, 3/ une atteinte oculomotrice avec une atteinte plus sévère chez les patients avec PSP-RS, 4/ une atrophie corticale frontale, pariétale, cérébelleuse, striatale et mésencéphalique, avec toutefois une atteinte temporale et pariétale prédominante chez les patients CAP et une atteinte mésencéphalique, cérébelleuse et des ganglions de la base chez les patients avec PSP.

## Discussion

Les patients avec CAP ont des troubles de la marche et de l'équilibre, dont la sévérité ne semble pas différer de ceux retrouvés chez les patients avec une PSP-RS. Cependant nous retrouvons chez les patients CAP une dégradation moindre du contrôle postural latéral et des troubles oculomoteurs moins sévères, probablement en liens avec une atteinte moins sévère du réseau cortex moteur-thalamus-RLM-cervelet, et des troubles cognitifs plus sévères en liens avec l'atteinte corticale temporale et occipitale prédominante.