

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Paralysie Supranucléaire Progressive et Syndrome Corticobasal

Texte du PNDS

**Novembre 2022**

**Centre de référence Démences Rares ou Précoces**



Membre de la  
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM



# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>8</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Objectifs .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....</b>	<b>10</b>
<b>3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic .....</b>	<b>10</b>
3.3.1 Expression motrice de la PSP et du SCB	12
3.3.2 Expression cognitive et/ou comportementale dans la PSP et la DCB	15
<b>3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....</b>	<b>16</b>
3.4.1 La Neuroimagerie	17
3.4.2 Oculographie	18
3.4.3 L'étude du LCR	19
3.4.4 Confirmation du diagnostic	19
<b>3.5 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic .....</b>	<b>20</b>
<b>3.6 Annonce du diagnostic et information du patient.....</b>	<b>20</b>
<b>3.7 Conseil génétique .....</b>	<b>21</b>
<b>4 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Objectifs .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....</b>	<b>22</b>
<b>4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres) .....</b>	<b>23</b>
4.3.1 Prise en charge du syndrome parkinsonien segmentaire	24
4.3.2 Prise en charge des troubles posturaux et de l'équilibre	25
4.3.3 Prise en charge de la dystonie des membres	25
4.3.4 Prise en charge des myoclonies (dans le SCB)	26
4.3.5 Prise en charge des troubles oculomoteurs, du blépharospasme et de l'apraxie d'ouverture des paupières	26
4.3.6 Prise en charge de la dysarthrie, dysphonie, des troubles de la déglutition et de l'hypersialorrhée	27
4.3.7 Prise en charge des troubles psycho-comportementaux et cognitifs	28
4.3.8 Prise en charge des symptômes urinaires et de la constipation	29
4.3.9 Prise en charge des troubles du sommeil	30
<b>4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas).....</b>	<b>31</b>
<b>4.5 Recours aux associations de patients .....</b>	<b>31</b>

<b>4.6 Soins de support et soins palliatifs</b>	<b>32</b>
<b>5 Suivi</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Objectifs</b>	<b>32</b>
<b>5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)</b>	<b>33</b>
<b>5.3 Rythme et contenu des consultations</b>	<b>33</b>
<b>5.4 Examens complémentaires</b>	<b>34</b>
<b>5.5 Autres situations</b>	<b>34</b>
5.5.1 Situations nécessitant une hospitalisation	34
5.5.2 Situations nécessitant une anesthésie générale	35
5.5.3 Participation à la recherche clinique	35
<b>6 Accompagnement médico-social</b>	<b>35</b>
6.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches	35
6.2 Recommandations particulières à destination des structures sociales et médico-sociales	37
6.3 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de PSP ou SCB	38
6.4 Contacts et autres informations utiles	38
<b>Annexe 1. Liste des participants</b>	<b>39</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et de compétence et des associations de patients</b>	<b>40</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>43</b>

## Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMS	Atrophie multisystématisée
APA	Allocation Personnalisée d'Autonomie
APPNF	Aphasie primaire progressive non fluente
DaT-SPECT	tomographie par émission mono-photonique du transporteur de la dopamine
DCB	Dégénérescence Corticobasale
DCB-F	DCB - Frontale comportementale
DCB-PSP	DCB - Paralyse supranucléaire progressive
DLFT	Dégénérescence lobaire fronto-temporale
DFT	Démence fronto-temporale
HAS	Haute autorité de santé
I-MAO B	inhibiteurs de la Monoamine-oxydase-B
I-COMT	inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MA	Maladie d'Alzheimer
MCL	Maladie à corps de Lewy
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
NNIPPS	Parkinson Plus Scale
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PSP	Paralyse supranucléaire progressive
PSP-C	PSP-Cérébelleuse
PSP-F	PSP-Frontale
PSP-OM	PSP-oculomotrice
PSP-P	PSP-parkinsonisme
PSP-PAGF	PSP-Akinésie pure avec freezing de la marche
PSP-RS	PSP-Richardson syndrome
PSP RS	PSP Rating Scale
PSP-SCB	PSP- Syndrome corticobasal
PSP-SLP	PSP-Sclérose latérale primitive
SCB	Syndrome corticobasal
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique

SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
TEP	Tomographie par Emission de Positons

## Synthèse à destination du médecin traitant

La Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP) et le Syndrome Corticobasal (SCB) (dont la principale cause est la Dégénérescence Corticobasale (DCB)) sont des affections neurodégénératives de l'adulte appartenant au spectre des syndromes parkinsoniens atypiques, d'évolution progressive et de pronostic sévère. L'âge moyen de début des symptômes se situe dans la 6<sup>ème</sup> décennie. Pour la PSP, le diagnostic est suspecté devant l'association d'un syndrome parkinsonien peu dopa-sensible à prédominance axiale, à des modifications cognitivo-comportementales, des troubles posturo-locomoteurs (avec chutes) et des troubles oculomoteurs. Dans le SCB, le syndrome parkinsonien est asymétrique, peu dopa-sensible et s'associe à des troubles praxiques, à une dystonie et des myoclonies. La particularité de ces maladies est leur hétérogénéité symptomatique avec la description récente de nombreuses variantes.

De nouveaux critères diagnostiques essentiellement cliniques rendent compte de cette hétérogénéité. Toutefois, l'apparition progressive des symptômes, leur évolution dans le temps et leur variabilité rendent le diagnostic initial difficile et peuvent le retarder. La PSP comme le SCB peuvent initialement ressembler à une maladie de Parkinson. Les examens paracliniques, notamment l'imagerie, peuvent aider au diagnostic différentiel.

Les traitements médicamenteux du syndrome parkinsonien et plus encore des troubles posturo-locomoteurs restent décevants. Par contre, le traitement symptomatique des troubles cognitivo-comportementaux peut améliorer la qualité de vie des patients et réduire le fardeau pesant sur les aidants. La prise en charge kinésithérapique, orthophonique, ergothérapique et sociale ainsi que le soutien psychologique et l'accompagnement de la personne malade et de ses proches sont primordiaux tout au long de la maladie.

Le rôle du médecin traitant est central dans l'accompagnement et se fait en partenariat avec les intervenants des centres de référence/compétence. La mise en œuvre de la prise en charge sociale et l'adaptation de l'environnement au handicap moteur croissant et à la perte progressive d'autonomie du patient sont indispensables.

### Contacts et informations utiles :

- Carte et coordonnées des centres de référence et de compétence sur le site de la filière de Santé Maladies Rares du Système Nerveux Central BRAIN-TEAM : <http://brain-team.fr/les-membres/les-reseaux-de-competences/>
- Association de patients :
  - PSP France, [www.pspfrance.org/](http://www.pspfrance.org/)
  - Association France Parkinson, [www.franceparkinson.fr](http://www.franceparkinson.fr)
  - Association France DFT, <https://www.france-dft.org/page/274401-notre-association>

- **Orphanet** : <https://www.orpha.net/>
  - fiche Paralyse supranucléaire progressive :  
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=683](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=683)
  - fiche Syndrome corticobasal :  
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=454887](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=454887)

## Texte du PNDS

### 1 Introduction

La Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP) et le Syndrome Corticobasal (SCB) (dont la principale cause est la Dégénérescence Corticobasale (DCB)) sont des affections neurodégénératives de l'adulte décrites il y a plus de 60 ans.

La PSP est associée à une accumulation intracérébrale de protéine tau (tauopathie), est d'évolution progressive et de pronostic sévère. Sa prévalence est estimée à 5-10/100.000. L'âge moyen de début des symptômes se situe dans la 6<sup>ème</sup> décennie. Pour sa présentation classique, le diagnostic est suspecté devant l'association d'un syndrome parkinsonien peu dopa-sensible à prédominance axiale, à des modifications cognitivo-comportementales, des troubles posturo-locomoteurs (avec chutes) et des troubles oculomoteurs.

Le SCB associe généralement un syndrome parkinsonien asymétrique, peu dopa-sensible, des troubles praxiques, une dystonie et des myoclonies.

La particularité de la PSP et du SCB est leur hétérogénéité anatomopathologique et symptomatique (avec la description récente de nombreuses variantes). Plusieurs phénotypes cliniques ont été décrits pour la PSP mais tous restent associés à une tauopathie. Dans le cas du Syndrome Corticobasal (SCB), dont la prévalence est estimée à 1-2/100.000, les lésions anatomopathologiques peuvent être de différentes natures et être associées notamment à une tauopathie (on parlera alors de Dégénérescence Corticobasale (DCB)) ou à une amyloïdopathie (étant alors l'expression clinique atypique d'une Maladie d'Alzheimer).

De nouveaux critères diagnostiques, essentiellement cliniques, rendent compte de cette hétérogénéité. Toutefois, l'apparition progressive des symptômes, leur évolution dans le temps et leur variabilité rendent le diagnostic initial difficile et peuvent le retarder. La PSP comme le SCB peuvent initialement ressembler à une maladie de Parkinson mais leur pronostic est nettement plus grave avec une survie moyenne des patients atteints de PSP de 6 à 9 ans. Le décès survient généralement à la suite des conséquences de chutes ou des troubles de déglutition.

Afin de simplifier la lecture de ce document, nous parlerons de PSP et de SCB (quelque soient les anomalies anatomopathologiques de ce dernier) et nous emploierons le terme DCB lorsque des précisions spécifiques à cette pathologie s'avèrent nécessaires.

### 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins et l'accompagnement d'un patient atteint de PSP ou de SCB. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités,

produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de PSP ou de SCB. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://cref-demrares.fr/>).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Rechercher des éléments cliniques, paracliniques et évolutifs permettant d'établir le diagnostic.
- Eliminer une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.
- Evaluer le stade d'évolution clinique de la maladie et l'impact de celle-ci sur la qualité de vie du malade et de son entourage (handicap moteur, cognitif/comportemental/langagier, social, psychologique, retentissement sur la famille et sur l'emploi).
- Annoncer le diagnostic, conseiller une prise en charge adaptée et accompagner le patient et son entourage.
- Informer le patient et/ou son représentant légal sur l'histoire naturelle de la maladie, la prise en charge et les recherches et essais cliniques en cours.
- Encourager les médecins et tout soignant à adresser des patients ayant un syndrome parkinsonien progressif peu ou pas dopa-sensible associé à des modifications cognitivo-comportementales et/ou à des troubles du langage et/ou de la parole au Centre de Référence Maladie Rares (CRM) « Démences Rares ou Précoces », ou à un de ses Centres de Compétence. Ceci dans l'intérêt d'avoir un avis expert et d'assurer une prise en charge optimale et hautement spécialisée, en collaboration avec l'ensemble des soignants impliqués

dans la prise en charge médicale et paramédicale (coordonnées du CRMR et des Centres de Compétence en Annexe 2).

- Informer le patient et son proche aidant et/ou son représentant légal sur l'association de patients PSP France.

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (neurologue expert dans les pathologies du mouvement et les maladies neurocognitives). Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, et font intervenir des :

- Médecins de plusieurs disciplines : neurologues, généralistes, et éventuellement ORL, ophtalmologues, médecins de médecine physique et rééducation (MPR), psychiatres, gériatres, généticiens...
- Professionnels paramédicaux : infirmiers, kinésithérapeutes, orthophonistes, diététiciennes, orthoptistes, ergothérapeutes, psychomotriciens...
- Neuropsychologues et psychologues cliniciens.
- Travailleurs sociaux.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste et le neurologue en ville, ainsi qu'avec les équipes des structures de proximité, pour une prise en charge globale du patient.

### 3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

La PSP et le SCB sont deux syndromes parkinsoniens atypiques décrits pour la première fois il y a un demi-siècle.

La PSP touche les adultes de plus de 40 ans. L'âge moyen du début des symptômes est de 63 ans et la survie moyenne varie entre 6 et 9 ans après le début de la maladie, les patients n'étant pas diagnostiqués au début de l'évolution [2, 6-8]. Elle est liée à une accumulation intracérébrale de protéine tau (tauopathie).

L'âge moyen de début du SCB est de 63 ans et la survie moyenne est d'environ 7 à 8 ans après le début avec une survie plus courte en cas d'atteinte frontale ou de bradykinésie bilatérale [36]. Sa prévalence estimée est de 1-2 cas pour 100 000. Historiquement, il n'y avait pas de distinction entre SCB et DCB. Ce n'est que récemment (il y a moins d'une vingtaine d'années), que les différentes lésions anatomopathologiques conduisant au SCB ont été bien identifiées, séparant ainsi la DCB (SCB associé à une tauopathie), des autres causes de SCB (comme la Maladie d'Alzheimer, liée à une amyloïdopathie).

Le spectre de ces affections et de façon plus générale le concept de protéinopathies a radicalement changé au cours de la dernière décennie. En particulier, les corrélations clinicopathologiques ont conduit à la description de plusieurs sous-types cliniques.

Le phénotype classique de la PSP est le Syndrome de Richardson (PSP-RS). Il se manifeste par un **syndrome parkinsonien à prédominance axiale**, une **paralyse supranucléaire du regard** et une instabilité posturale.

Dans le tableau 1 est détaillé l'ensemble des présentations cliniques de la PSP.

Quant au SCB, il va se manifester classiquement par un tableau **asymétrique associant un syndrome parkinsonien, une apraxie, une posture dystonique et des myoclonies**, plus fréquemment au niveau du membre supérieur qu'au niveau du membre inférieur [31].

La DCB (une des maladies pouvant prendre la forme d'un SCB) peut également avoir d'autres présentations cliniques qui seront détaillées dans le tableau 2.

Tableau 1 : Récapitulatif des présentations cliniques de la PSP

PSP formes à début Moteur		PSP formes à début Cognitif	
Syndrome clinique	Présentation clinique	Syndrome clinique	Présentation clinique
<b>PSP-RS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidité axiale</li> <li>• Opthalmoparésie supranucléaire verticale</li> <li>• Chutes précoces</li> <li>• Dopa-résistance</li> </ul>	<b>PSP-F</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apathie</li> <li>• Troubles cognitifs exécutifs</li> <li>• Désinhibition impulsivité</li> <li>• Dépendance environnementale</li> <li>• Échopraxie, écholalie, palilalie</li> <li>• Signe d'applaudissement</li> </ul>
<b>PSP-P</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradykinésie</li> <li>• Rigidité des membres</li> <li>• Asymétrie +/-</li> <li>• Tremblement</li> <li>• Dopa-sensibilité modérée</li> </ul>		
<b>PSP-PAGF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trouble de la marche progressive</li> <li>• Freezing</li> <li>• Absence de rigidité des membres</li> <li>• Dopa-résistance</li> </ul>	<b>PSP- troubles de la parole et/ou du langage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apraxie de la parole</li> <li>• Aphasie non fluente</li> </ul>
<b>PSP-SCB avec atteinte motrice dominante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dystonie, raideur, akinésie, asymétrique</li> <li>• Myoclonies</li> <li>• Tremblement irrégulier</li> <li>• Dopa-résistance</li> <li>• Signes cognitifs (apraxie d'un des membres, troubles du langage, syndrome dysexécutif) et non cognitifs (sensitifs, comme l'héminégligence sensitive ou l'astéréognosie) corticaux</li> <li>• Dysarthrie</li> </ul>	<b>PSP-SCB avec atteinte corticale dominante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apraxie de production, plus rarement conceptuelle</li> <li>• Apraxie mélokinétique</li> <li>• Troubles du schéma corporel</li> <li>• Main étrangère ou capricieuse</li> <li>• Lévitacion</li> <li>• Main « agrippeuse »</li> <li>• Troubles visuo-spatiaux</li> <li>• Signes moteurs asymétriques (dystonie, raideur, akinésie, myoclonies) plus discrets</li> </ul>
<b>PSP-OM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opthalmoparésie supra nucléaire verticale isolée</li> <li>• Blépharospasme</li> <li>• Apraxie d'ouverture des paupières</li> </ul>		
<b>PSP-C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxie cérébelleuse progressive</li> </ul>		
<b>PSP-SLP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysarthrie, dysphonie</li> <li>• Spasticité</li> </ul>		

RS : Richardsons syndrome (ou syndrome de Richardson), P : Parkinsonisme, PAGF : Pure Akinesia with Gait Freezing (ou Akinésie pure avec freezing de la marche), SCB: syndrome corticobasal, OM: oculomotrice, C: cérébelleuse, SLP: Sclérose Latérale primitive, F : frontale

Tableau 2 : Récapitulatif des présentations cliniques de la DCB

DCB formes à début Moteur		DCB formes à début Cognitif	
Syndrome clinique	Présentation clinique	Syndrome clinique	Présentation clinique
<b>DCB-SCB</b> <b>Syndrome cortico-basal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte asymétrique</li> <li>• Rigidité ou akinésie</li> <li>• Dystonie</li> <li>• Myoclonies</li> <li>• Apraxie buccofaciale ou segmentaire</li> <li>• Déficit sensitif cortical</li> <li>• Main capricieuse</li> <li>• Dopa résistance</li> </ul>	<b>DCB-F</b> <b>Syndrome frontal comportemental</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apathie</li> <li>• Troubles cognitifs exécutifs</li> <li>• Changement de comportement ou de personnalité</li> <li>• Déficit visuo-spatial</li> </ul>
<b>DCB-PSP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidité axiale ou segmentaire symétrique</li> <li>• Ophtalmoparésie supranucléaire verticale ou ralentissement des saccades verticales</li> <li>• Chutes précoces</li> <li>• Dopa-résistance</li> </ul>		
		<b>APPNF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apraxie de la parole</li> <li>• Aphasie non fluente</li> </ul>

DCB : dégénérescence corticobasale ; SCB : syndrome corticobasal ; PSP : paralysie supranucléaire progressive ; DCB-F : DCB-Frontale comportementale ; APPNF : aphasie primaire progressive non fluente

### 3.3.1 Expression motrice de la PSP et du SCB

#### Les troubles moteurs dans la PSP

La PSP a été décrite pour la première fois par Steele, Richardson et Olszewski en 1963 comme une maladie neurodégénérative progressive caractérisée pathologiquement par une perte neuronale, une dégénérescence granulo vacuolaire, une gliose et des dégénérescences neurofibrillaires dans les ganglions de la base, le tronc cérébral et les noyaux cérébelleux [1-3]. La présentation classique de la PSP associe un **syndrome parkinsonien à prédominance axiale**, une **paralysie supranucléaire du regard** et une instabilité posturale avec des **chutes précoces** [4].

Les chutes sont précoces (dans les 2 premières années) dites « en statue », typiquement en arrière, sans aucune réponse posturale, responsables de complications sévères (traumatismes crâniens répétés, fractures etc...). La précocité des chutes a été associée à un moins bon pronostic [2, 4, 5]. Apparaissent ensuite des troubles de la déglutition et de la mastication qui entraînent des inhalations et des complications respiratoires. Une dénutrition avec perte de poids survient également au fil du temps.

La paralysie supranucléaire du regard, cliniquement définie par un ralentissement, une diminution de la vitesse ou une impossibilité à exécuter les saccades verticales, qui peut être parfois difficile à mettre en évidence lors de l'examen clinique et nécessiter la réalisation d'examens d'oculographie, notamment dans les formes débutantes.

Enfin, on retrouve classiquement une démence sous-cortico frontale et des troubles du comportement.

Au fil des années, plusieurs critères diagnostiques ont été utilisés pour le diagnostic. Ayant comme support la validation autopsique, les anciens critères diagnostiques (NINDS-SPSP : National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP), avaient comme avantage une excellente spécificité, de l'ordre de 95 % à 100 % pour la PSP probable et de l'ordre de 80 % à 93 % pour la PSP possible [9,10, 11].

Les critères cliniques et notamment l'association d'une instabilité posturale avec des chutes précoces et d'une dysfonction oculomotrice (désormais appelée **syndrome de Richardson (PSP-RS)**) étaient bien pris en compte par ces anciens critères [12,13], mais leur sensibilité globale restait très limitée (médiane, 24 % ; [14 % – 83 %]) notamment lors de la première visite clinique [7, 10, 14, 15]. Le diagnostic était généralement posé 3 à 4 ans après l'apparition des premiers symptômes, lorsque les signes cardinaux, c'est-à-dire les chutes et la paralysie supranucléaire du regard, devenaient clairement apparents [10]. Des examens oculomoteurs inadéquats pouvaient en partie expliquer la faible sensibilité de ces critères au début de l'évolution, mais aussi la variabilité des présentations cliniques [13, 16, 17, 18].

Par conséquent, plus récemment un groupe de travail sur la PSP représenté par « l'International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) » a proposé une révision de critères NINDS-SPSP fondée sur des preuves anatomopathologiques [19]. L'objectif de ce travail était, d'une part d'améliorer la détection clinique précoce de la PSP et de ses variants tout en maintenant la spécificité diagnostique élevée pour la PSP-RS et d'autre part d'obtenir une spécificité élevée par rapport aux diagnostics alternatifs (les autres syndromes parkinsoniens et la dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT)). Ainsi l'utilisation des nouveaux critères MDS-PSP pour la pratique clinique et la recherche a été proposée [19].

Parmi ces critères figurent quatre domaines fonctionnels principaux caractéristiques de la PSP : dysfonctionnement moteur oculaire [O], instabilité posturale [P], akinésie [A] et dysfonctionnement cognitif [C]. Pour chacun de ses axes cliniques, une stratification des niveaux présumés de certitude (1 [le plus élevé], 2 [moyen] et 3 [le plus bas]) a été établie conduisant ainsi aux différents niveaux de probabilité de la pathologie (suggérée, possible et probable) [19] (**tableau 3**).

Au cours des dernières années, il est devenu de plus en plus évident que les formes PSP-RS sont en réalité minoritaires et qu'il peut y avoir un chevauchement considérable avec les caractéristiques cliniques d'autres syndromes parkinsoniens atypiques et la maladie de Parkinson. Une étude récente portant sur 100 cas de PSP pathologiquement prouvés a révélé que seulement 24 % des cas présentaient un syndrome de Richardson. Plus de la moitié de ces cas autopsiques présentaient d'autres caractéristiques cliniques, d'où l'intérêt d'avoir recours à des nouveaux critères [13].

En effet, au cours de la dernière décennie, l'accumulation de preuves clinicopathologiques a conduit à la description de plusieurs syndromes cliniques associés à la pathologie PSP (**Tableau 1**) [12, 20, 21]. En dehors du phénotype PSP-RS classique décrit ci-dessus, **la PSP-parkinsonisme (PSP-P)** se caractérise par une bradykinésie, une rigidité, des tremblements posturaux et parfois de repos, pouvant être asymétriques et au moins modérément sensibles au traitement par la lévodopa, ce qui

peut poser la question du diagnostic différentiel avec la maladie de Parkinson idiopathique. Cette présentation, qui concerne jusqu'à 30 % des patients atteints de PSP, évolue ensuite vers des troubles posturaux/de la marche, cognitifs et oculomoteurs décrits dans la PSP-RS. En raison du développement tardif de l'instabilité posturale, la maladie progresse plus lentement que la PSP-RS et le décès survient en moyenne 8 à 11 ans après le début de la maladie [21]. Une autre variante, connue sous le nom **d'akinésie pure avec freezing de la marche (PSP-PAGF)**, se caractérise par l'apparition progressive de difficultés d'initiation à la marche, puis d'un freezing (enrayage cinétique lors de l'initiation de la marche ou des demi-tours), de troubles d'équilibre, d'élocution et d'écriture. Il n'y a pas de rigidité des membres (une rigidité axiale peut être observée), pas de tremblement, ni de troubles oculomoteurs cliniquement observables (en dehors de l'enregistrement en vidéo-oculographie) ou cognitifs pendant les cinq premières années de la maladie. La dopa-thérapie substitutive est inefficace. La progression de la maladie se traduit par une aggravation des troubles de la posture et de la marche conduisant au confinement progressif au fauteuil roulant. Des troubles de la déglutition peuvent également survenir tardivement au cours de la maladie. Les fonctions cognitives sont rarement affectées. Le décès survient en moyenne 11 ans après le début des symptômes [21]. Les patients peuvent également présenter des caractéristiques du syndrome corticobasal (SCB, voir ci-dessous) donnant lieu au sous-type **PSP-SCB**. Cette variante est caractérisée par l'apparition progressive d'un syndrome parkinsonien asymétrique non dopa-sensible, d'une dystonie et de symptômes sensitivo-moteurs complexes tels que l'apraxie des membres et les troubles sensoriels corticaux (héminegligence sensitive, astéréognosie). Les troubles de la posture et de la marche surviennent chez la plupart des patients plus tardivement que dans le syndrome de Richardson [21].

D'autres formes plus rares ont été rapportées notamment cérébelleuses [3, 22-24], pouvant conduire à un diagnostic erroné d'atrophie multisystématisée (AMS) [25, 26], des formes avec atteinte oculomotrice initiale et prédominante (**PSP-OM**) [13] ou motrice pyramidale évocatrice de sclérose latérale primitive (**PSP-SLP**) [27,28].

Des variantes où les manifestations cognitives, comportementales et langagières constituent l'expression dominante au début de la maladie existent et seront décrites dans le paragraphe 3.3.2.

Tableau 3 : Critères MDS-PSP [19]

Domaines fonctionnels				
Niveau de certitude	Troubles oculomoteurs	Instabilité posturale	Akinésie	Troubles cognitifs
<b>Niveau 1</b>	(O1) Ophtalmoplégie supranucléaire verticale	(P1) Chutes à répétition dans les 3 années	(A1) Troubles d'équilibre avec freezing dans les 3 années	(C1) Aphasie primaire progressive non fluente +/- Apraxie de la parole
<b>Niveau 2</b>	(O2) Diminution des vitesses des saccades verticales	(P2) Abolition du reflexe postural au « pull test » avec chutes dans les trois années	(A2) Syndrome parkinsonien akinéto-rigide à prédominance axiale et dopa-résistant	(C2) Syndrome frontal cognitif et/ou comportemental
<b>Niveau 3</b>	(O3) Ondes carrées, apraxie d'ouverture palpébrale	(P3) Plus de deux pas en arrière au « pull test » dans les 3 années	(A3) Syndrome parkinsonien +/- asymétrique +/- tremblement et dopa-sensibilité	(C3) Syndrome cortico-basal

## **Les troubles moteurs dans le SCB**

Comme dit précédemment, le SCB peut être l'expression clinique de différentes maladies (dont la DCB et la MA). La DCB a été écrite pour la première fois par Rebeiz, Kolodny et Richardson en 1967.

La présentation classique du SCB est **asymétrique et associe un syndrome parkinsonien, une apraxie, une posture dystonique et des myoclonies**, plus fréquemment au niveau du membre supérieur qu'au niveau du membre inférieur [31]. Cependant, dans une revue récente de plus de 400 cas de SCB pathologiquement prouvés, il semble que la dystonie ait été trouvée chez moins de 40 % des patients bien qu'il s'agisse d'un des critères diagnostiques principaux [32]. L'instabilité posturale est également une des caractéristiques de la maladie bien que les chutes aient tendance à se produire à un stade plus tardif que dans la PSP. Le tremblement postural et/ou d'action est souvent irrégulier [33]. Les myoclonies focales réflexes peuvent se superposer au tremblement ou survenir isolément [31]. Comme dans la PSP, la rigidité et la bradykinésie ne sont pas dopa-sensibles. Différentes manifestations cognitives et comportementales accompagnent les symptômes moteurs [34, 35]. Ces caractéristiques comportementales et/ou cognitives peuvent être l'expression dominante de la maladie (voir ci-dessous).

Deux variantes motrices principales associées à la pathologie DCB (tauopathie) ont été décrites : la **DCB-SCB** qui correspond à la présentation classique de la maladie décrite par Rebeiz et ses collègues et le syndrome de **DCB-PSP** dans lequel les patients présentent une paralysie oculomotrice supranucléaire verticale, des chutes précoces dans les deux ans et un syndrome parkinsonien symétrique conduisant à un diagnostic clinique erroné de PSP [40].

Cependant, même avec ce spectre clinique élargi, ces critères n'ont pas réussi à améliorer de manière significative la sensibilité et la spécificité des critères diagnostiques de la DCB [45, 46].

### **3.3.2 Expression cognitive et/ou comportementale dans la PSP et la DCB**

#### **Variants Frontaux**

Dans la PSP comme dans la DCB, les troubles psycho-comportementaux sont fréquemment décrits. Toutefois, les modifications du comportement sont variables, suggérant des mécanismes sous-jacents et des bases neurales distincts. La diminution des activités auto-initiées (formes « apathiques ») semble plus fréquente que l'altération de la régulation des comportements instinctuels (formes « désinhibées ») [47-50]. Dans l'ensemble, ces troubles peuvent avoir des répercussions importantes sur l'autonomie, tout particulièrement l'apathie qui entraîne une réduction massive des prises d'initiative et des comportements guidés par un but. L'émoussement émotionnel et le retrait social sont courants. Le bilan neuropsychologique peut objectiver un syndrome dysexécutif associant des troubles de l'attention, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives [51-54].

Dans la PSP, une adhérence massive aux stimuli environnementaux associant un « grasping » du regard, une échopraxie ou une écholalie ont également été décrits [55]. On retrouve fréquemment des comportements persévératifs tels que la palilalie et les difficultés d'interruption d'un programme moteur en cours. Dans ce contexte, le signe d'applaudissement est évocateur de la PSP [56] mais a également été rapporté dans la DCB [57]. Les patients PSP présentent souvent cette particularité d'être à la fois apathiques et impulsifs ce qui peut se manifester notamment lors de la prise des repas.

Dans la PSP, le syndrome dysexécutif comportemental et/ou cognitif peut se développer dès le début de la maladie chez plus de 50 % des patients et être la principale expression clinique dans 20

% des cas [58]. Dans la DCB, l'apathie est présente chez environ 15 – 30 % des patients à la première visite et chez 50 % à la dernière, alors qu'une désinhibition est observée dans 20 % à 45 % des cas selon le stade de la maladie [34, 38, 59]. De tels profils cliniques (**PSP-F** et **DCB-F**) posent la problématique du diagnostic différentiel avec le variant comportemental de la dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) [60].

### **Apraxie et troubles du schéma corporel**

L'apraxie est le symptôme le plus couramment associé à la DCB (mais aussi plus généralement au SCB) et peut parfois être difficile à détecter en présence d'un syndrome parkinsonien et/ou une dystonie sévère(s) [61]. Il s'agit le plus souvent d'une apraxie idéomotrice (apraxie de production). Elle touche tous les types de gestes (symboliques, pantomimes, sans signification, transitifs) qui sont mal exécutés en raison de perturbations dans l'organisation temporelle et spatiale du geste. Le patient sait ce qu'il doit faire mais ne sait plus comment le faire. En revanche, la reconnaissance des gestes est généralement conservée [53]. L'apraxie conceptuelle est nettement plus rare dans le SCB. L'apraxie mélokinétique (apraxie cinétique des membres) est une autre forme d'apraxie de production qui survient fréquemment dans le SCB dû à la DCB et à la PSP (PSP-SCB et DCB-PSP). Il s'agit d'une difficulté à effectuer des gestes fins avec l'extrémité distale des membres. Les gestes sont lents et maladroits [62]. Elle survient au stade précoce du SCB et est moins fréquemment observée car les patients sont le plus souvent adressés lorsque l'apraxie s'est aggravée et généralisée en apraxie idéomotrice. Enfin, une apraxie bucco-faciale a également été décrite et semble associée aux tauopathies [63].

La main capricieuse (qui exécute des gestes dont le patient n'a pas conscience) est fortement évocatrice d'un diagnostic de SCB lorsqu'elle se développe progressivement [64, 65]. Le phénomène de lévitation, bien que plus rarement observé, est un syndrome clinique étroitement apparenté. Enfin, les troubles du schéma corporel (négligence de l'espace personnel ou autotopognosie) sont occasionnellement retrouvés dans le SCB mais restent sous-évalués [67].

### **Troubles de la parole et du langage**

Plusieurs données récentes indiquent que dans la PSP ou dans la DCB les troubles progressifs et isolés du langage connus sous le nom d'aphasie primaire progressive (APP) peuvent inaugurer le tableau clinique. En particulier, une des trois variantes cliniques d'APP, l'aphasie primaire progressive non fluente (APPNF), caractérisée par une altération de la production verbale avec agrammatisme, est associée au plan neuropathologique à des inclusions tau positives, et peut être observée dans la DCB (**APPNF-agrammatique**) et la PSP (**PSP-troubles de la parole et/ou du langage**) [68-72]. L'apraxie de la parole (AP) reflète un déficit de la planification ou de la programmation des mouvements nécessaires à la production précise de sons et de mots. Elle est généralement associée à l'apraxie bucco-faciale et peut également être retrouvée en particulier dans la PSP [73-74].

## **3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel**

En complément des évaluations cliniques, plusieurs outils paracliniques peuvent fournir des informations supplémentaires utiles pour le diagnostic de la PSP et du SCB, et surtout pour le diagnostic différentiel avec les autres pathologies neuro-évolutives à présentations cliniques similaires.

Dans ce chapitre, nous examinerons comment l'oculographie, les techniques de neuroimagerie et les biomarqueurs du LCR peuvent s'avérer utiles dans cette démarche diagnostique.

### 3.4.1 La Neuroimagerie

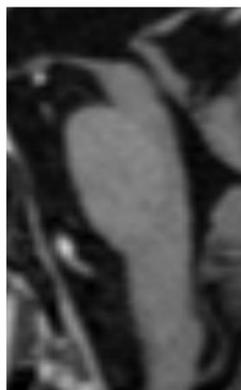
Bien qu'aucun aspect en neuroimagerie morphologique ou fonctionnelle ne soit entièrement spécifique, certains sont évocateurs du diagnostic. De plus ces examens permettent également d'écartier certains diagnostics différentiels tels qu'un état lacunaire ou une hydrocéphalie chronique de l'adulte ou de mettre en évidence des signes orientant plutôt vers d'autres syndromes parkinsoniens ou d'autres maladies neurodégénératives.

#### ► Imagerie morphologique

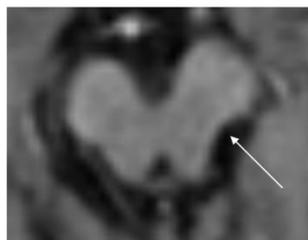
##### IRM cérébrale

L'aspect particulièrement évocateur de la PSP est l'atrophie du mésencéphale. Cette atrophie est responsable d'un aspect en colibri du mésencéphale et/ou de pingouin du tronc cérébral (atrophie du mésencéphale et volume normal de la protubérance) sur les coupes sagittales en T1. Un aspect en oreilles de Mickey, lié à l'atrophie du tegmentum et à la relative préservation des pédoncules cérébraux, est également possible sur les coupes axiales en T1 [75]. La spécificité et la sensibilité du signe du colibri sont respectivement de près de 100 % et de 55 % pour distinguer la PSP et les autres syndromes parkinsoniens ou sujets sains [76]. Un index quantitatif intégrant les diamètres antéro-postérieurs du mésencéphale et du pont mais aussi les tailles des pédoncules cérébelleux supérieurs et moyens a été développé mais n'apporte pas beaucoup plus au diagnostic que le simple ratio « taille du mésencéphale/taille de la protubérance ». Ce dernier est surtout intéressant dans les formes Richardson de PSP et nettement moins dans les formes moins typiques de PSP [77].

Atrophie du  
mésencéphale à l'origine  
du signe du colibri



Oreilles de Mickey



Le SCB associe une préservation relative de la protubérance et du mésencéphale à une atrophie sévère des structures centrales et du cortex cérébral pariétal, asymétrique [78]. Il est également possible dans les SCB d'observer un hypersignal FLAIR du cortex et de la substance blanche sous-jacente, une atrophie asymétrique d'un pédoncule cérébral et de la portion moyenne et postérieure du corps calleux [79].

## ► Imagerie moléculaire

### **TEP-FDG cérébrale**

Les patients atteints de PSP présentent généralement un hypométabolisme dans les régions frontales médianes et dans le tronc cérébral. Un hypométabolisme est également retrouvé dans les régions frontales supérieures et insulaires, ainsi que dans le noyau caudé [80].

Le pattern d'hypométabolisme dans le SCB est caractérisé par une distribution asymétrique et dissociée de l'absorption du radiotracer. Un hypométabolisme est présent dans de nombreuses zones corticales, notamment le cortex fronto-pariétal et insulaire supérieur et dans les ganglions de la base ipsilatéraux au côté cérébral le plus atteint. À l'inverse, un hypermétabolisme peut être observé dans le cortex et les ganglions de la base controlatéraux au côté le plus atteint [81-86].

### **DaT-SPECT et TEP F-Dopa**

Il existe une dénervation dopaminergique visible sur le DaT-SPECT dans la PSP et le SCB, mais les seuls résultats du DaT-SPECT ou examen équivalent, ne permettent pas de distinguer de manière fiable les syndromes parkinsoniens dégénératifs [80]. La réalisation de cet examen n'est donc généralement pas indispensable au diagnostic mais peut se discuter dans les formes à expression cognitive initiale notamment des syndromes corticobasaux.

### **Scintigraphie à la MIBG** (méta-iodobenzylguanidine)

Une diminution de la captation cardiaque du traceur MIBG est actuellement considérée comme un marqueur fiable du spectre des maladies à corps de Lewy (MCL) telles que la maladie de Parkinson (MP) et la démence à corps de Lewy (DCL), mais pas de la Maladie d'Alzheimer, ou des autres syndromes parkinsoniens dégénératifs ou iatrogènes [87]. La scintigraphie à la MIBG permet donc d'aider à différencier une PSP ou une DCB des maladies à corps de Lewy [88-91]. Toutefois, la distinction clinique entre ces affections est rarement problématique.

D'autres examens d'imagerie fonctionnelle peuvent être réalisés dans le cadre de la recherche. Ainsi des traceurs permettant de visualiser et quantifier l'accumulation de protéines Tau sont en cours de développement et, bien qu'imparfaits, permettront probablement dans le futur d'objectiver le fait qu'on se situe bien dans le cadre d'une Tauopathie et d'aider à préciser son type en fonction de la topographie des dépôts [80].

## **3.4.2 Oculographie**

L'évaluation de la motricité oculaire est d'importance capitale dans la démarche diagnostique, car les troubles oculomoteurs constituent l'un des signes cardinaux de la PSP classique (syndrome de Richardson, PSP-RS). Les altérations des saccades oculaires verticales et de la poursuite oculaire lisse associées à la préservation du réflexe oculo-céphalique sont compatibles avec l'origine supranucléaire de l'atteinte oculomotrice. La paralysie de la verticalité du regard est facilement reconnaissable à l'examen clinique mais le plus souvent retrouvée dans les stades déjà avancés de la maladie [2]. Aux stades précoces, lorsque les symptômes cliniques sont subtils, les enregistrements des mouvements oculaires (vidéooculographie (VOG), électrooculographie (EOG)) sont particulièrement intéressants pour détecter plusieurs types d'anomalies. Une réduction des vitesses des saccades verticales est l'anomalie oculomotrice la plus spécifique du syndrome de Richardson [92]. Une légère diminution des vitesses des saccades horizontales peut également être observée dans ce syndrome [93]. Cependant, dans les présentations non-Richardson de la PSP, les vitesses des saccades verticales pourraient être normales, en particulier si les signes corticaux

(troubles du comportement, l'aphasie ou l'apraxie) prédominant [41, 58]. D'autres déficits moins spécifiques peuvent également être observés, tels que l'altération des anti-saccades (liée à une dysfonction corticale préfrontale), l'aspect saccadé de la poursuite oculaire lisse et la présence d'ondes carrées (traduisant un défaut de la stabilisation du regard).

Dans le SCB, des anomalies oculomotrices infracliniques peuvent être identifiées sur les enregistrements oculomoteurs, telles que l'allongement des latences des saccades horizontales. Le retard de l'initiation des saccades horizontales est lié à une altération du contrôle automatique de l'attention spatiale observée après les lésions du cortex pariétal postérieur, et en particulier du champ oculaire pariétal, impliqué dans les saccades réflexives [92]. Une parésie supranucléaire du regard peut également être observée dans le SCB, mais généralement plus tardivement au cours de l'évolution. À l'inverse, un retard de l'initiation des saccades horizontales peut également être observé dans le SCB [33]. Lorsque les troubles cognitifs sont importants, l'interprétation de ces examens, qui nécessitent la coopération du patient, peut parfois être difficile.

### **3.4.3 L'étude du LCR**

Depuis plusieurs années, la possibilité de doser dans le LCR les protéines impliquées dans le processus physiopathologique des maladies neurodégénératives (biomarqueurs du LCR) a donné un essor considérable au développement de nouveaux outils diagnostiques dans ces pathologies. Une augmentation des taux de protéines Tau et P-Tau et une diminution des taux de A $\beta$ 42 dans le LCR ont été proposées comme marqueurs diagnostiques pour différencier la MA des autres maladies neurodégénératives [94]. Actuellement, l'utilisation de ces biomarqueurs en pratique clinique est indiquée dans le diagnostic des formes atypiques de MA, telles que la MA à présentation non mnésique (SCB, aphasie, troubles neuro-visuels...) et/ou précoce et/ou en cas d'atypies évolutives [83]. A ce titre, la ponction lombaire est donc indiquée dans le cadre de la démarche diagnostique devant un SCB.

Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour d'une part, déterminer les biomarqueurs candidats les plus pertinents (ou leur association) pour la PSP et la DCB et d'autre part, améliorer leur standardisation pour permettre leur usage optimal en pratique clinique.

### **3.4.4 Confirmation du diagnostic**

A ce jour, la certitude diagnostique ne peut être établie qu'avec l'analyse anatomopathologique du patient, en post-mortem (en dehors de la présence de biomarqueurs du LCR en faveur d'une MA dans le cas d'un SCB).

Alors qu'il y a encore une vingtaine d'années, le terme DCB était utilisé devant tout patient présentant un SCB, le concept de DCB a considérablement évolué lorsqu'il est devenu évident que les caractéristiques cliniques initialement décrites pouvaient être associées à diverses pathologies et inversement, que les caractéristiques pathologiques initialement décrites pouvaient être retrouvées chez des patients présentant d'autres présentations cliniques.

La PSP est associée à l'accumulation anormale de protéine Tau (tauopathie), à des agrégats ou pré-agrégats ou neurofibrillaires [95] alors que la DCB, également associée à l'accumulation anormale de protéine Tau, présente une gliose et un gonflement des corps cellulaires neuronaux achromatiques [29, 30].

Il a été démontré que les symptômes du SCB prédisaient la pathologie de la DCB dans seulement 24 à 56 % des cas et qu'à l'inverse, seuls 25 % des patients atteints de pathologie DCB avaient été cliniquement diagnostiqués comme ayant eu un SCB [37-38].

Par conséquent, le terme DCB est maintenant utilisé lorsque les caractéristiques pathologiques initialement décrites sont présentes ; et **le terme SCB** fait référence à la présentation clinique quelle que soit la pathologie sous-jacente [35]. Outre la pathologie DCB, le SCB a été associé à une variété de maladies dégénératives et non dégénératives telles que la PSP, la maladie d'Alzheimer, la démence frontotemporale avec syndrome parkinsonien, la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Dans une étude neuropathologique récente, il a été trouvé que la pathologie sous-jacente la plus fréquente pour le SCB était la PSP plutôt que la DCB, mais que seulement 4 % des cas de PSP pathologiquement prouvés présentaient un SCB (PSP-SCB) [39]. Certaines caractéristiques cliniques peuvent aider dans une certaine mesure à prédire la pathologie sous-jacente. Par exemple, des myoclonies précoces et une perte de mémoire ont été associées à la pathologie Maladie d'Alzheimer [40].

### 3.5 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

La survie moyenne des patients atteints de la PSP est de 6-8 ans. Le décès survient généralement suite aux conséquences de chutes ou des troubles de déglutition. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge, les chutes précoces et les troubles de la déglutition [96].

L'utilisation des échelles spécifiques permet le suivi évolutif et l'évaluation du pronostic en terme de survie.

Parmi les différentes échelles utilisées on peut mentionner :

- PSP Rating Scale (PSP RS), qui comporte 28 items, cotés de 0 à 4 et explore six domaines (les activités de la vie quotidienne, le comportement, l'atteinte bulbaire, l'atteinte oculomotrice, les signes moteurs (périphériques, axiaux) et l'équilibre) permettant d'établir un score de 0 à 100. Ces scores permettent de déterminer cinq stades de la maladie. Il s'agit d'une échelle de réalisation rapide (10 min). Une majoration moyenne de 10 points par an a été observée au cours de l'évolution de la maladie. Le score de cette échelle est corrélé au pronostic en terme de survie [97].
- Parkinson Plus Scale (NNIPPS (Neuroprotection and Natural History in Parkinson's Plus Syndromes)-PPS). Il s'agit d'une échelle utilisable pour la PSP et l'AMS, qui comporte 83 items cotés de 0 à 4 et explore 15 domaines permettant d'établir un score de 0 à 309. Elle présente de nombreux avantages par rapport à la PSP RS, notamment pour évaluer les PSP atypiques (hors PSP-RS). L'inconvénient majeur est le temps de passation long (30 à 45 min). Un gain de 25 points par an a été corrélé à la survie [98].

Toutefois, il y a peu d'études cliniques qui se sont intéressées à la survie moyenne des patients ayant des formes non RS de la PSP. Un travail rétrospectif récent semble démontrer une survie moyenne des formes sous corticales (PSP-P, et PSP-PAGF) plus longue que celle des formes corticales et PSP-RS [99]. D'autres travaux sont nécessaires pour évaluer le pronostic selon le phénotype clinique, notamment en se basant sur les nouveaux critères cliniques.

### 3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle comprend l'explication du diagnostic, des caractéristiques évolutives de la maladie, la planification du suivi et du traitement, et des informations concernant les perspectives de recherche. Elle peut associer les différents

membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment les psychologues. Il est impératif d'informer le médecin traitant du patient, et notamment du pronostic et de la rapidité d'évolution afin d'anticiper la mise en place des aides.

L'annonce du diagnostic de la PSP ou de SCB peut être responsable d'une souffrance psychologique dont la prise en compte fait partie intégrante de la prise en charge globale, pouvant justifier l'intervention d'un psychologue clinicien ou d'un médecin psychiatre. Au-delà de l'information médicale, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socioprofessionnelles et environnementales du patient et de l'aidant.

La présentation de l'association d'aide aux patients et aux familles est faite à cette occasion.

### 3.7 Conseil génétique

Les similitudes cliniques et anatomopathologiques (tauopathies) entre la PSP et la DCB ont été également retrouvées sur le plan génétique. Bien qu'il s'agisse de pathologies sporadiques dans la grande majorité des cas, des formes familiales des tauopathies ont été rapportées [100]. En particulier, des mutations du gène de la protéine Tau associée aux microtubules (MAPT), sur le chromosome 17, ont été retrouvées dans les DFT associées à un syndrome parkinsonien qui peuvent parfois prendre l'apparence de la PSP-RS [101]. En dehors de ces formes « monogéniques », il a été prouvé qu'un polymorphisme génétique spécifique prédispose à la maladie. En particulier, l'haplotype H1 du gène *MAPT* est un facteur de risque à la fois pour la PSP et la DCB [98].

D'autre part, certaines mutations non associées à la protéine Tau et habituellement retrouvées dans les formes familiales des DFT, sont responsables de phénotypes PSP ou DCB « like » en particulier celles qui concernent le gène de la progranuline et les expansions de *C9orf72* [103-104]. Il est utile de réaliser un dosage de la progranuline plasmatique chez tous les patients ayant un SCB lorsque les biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer dans le LCR sont normaux, même dans les formes apparemment sporadiques, car un SCB est le phénotype inaugural d'environ 15 % des porteurs de mutations progranuline (et 10 % des porteurs de mutation progranuline sont des cas apparemment sporadiques). Si le dosage est abaissé, il doit être complété par une analyse moléculaire qui seule permet de confirmer, ou non, la présence d'une mutation progranuline.

Enfin, le caractère familial et l'apparition précoce (généralement avant 50 ans) des troubles neurologiques associant l'ophtalmoparésie supranucléaire verticale, les déficits cognitifs et des symptômes cérébelleux doit faire rechercher une maladie Niemann-Pick de type C (maladie métabolique lysosomiale de transmission autosomique récessive) [105].

Au vu de l'ensemble de ces éléments, proposer un conseil et une recherche génétique systématique **n'est pas justifié** en cas de PSP ou de SCB de survenue sporadique. En revanche, l'identification d'une histoire familiale d'un de phénotypes cliniques de PSP ou de SCB, ou d'une autre maladie neurodégénérative peut justifier que ce point soit abordé en consultation avec le patient et sa famille. Cette information génétique doit intervenir dans un second temps après l'annonce du diagnostic clinique.

Si le patient (ou son représentant légal) le souhaite, une consultation de génétique et un diagnostic génétique peuvent être proposés. Les informations concernant la possibilité de rechercher une cause génétique, la probabilité d'en identifier une selon le phénotype et les antécédents familiaux, les conséquences pour le patient et sa famille doivent être expliquées avant la réalisation du test génétique, en respectant un délai de réflexion et le droit « de ne pas savoir » selon le souhait du patient (ou de son représentant).

L'analyse génétique pourra être proposée selon les cas, en particulier en cas d'antécédents familiaux de pathologies du spectre DFT/syndrome parkinsonien/SLA, d'âge de début précoce (avant 50 ans), d'atypies cliniques ou lorsque les biomarqueurs LCR de la maladie d'Alzheimer sont normaux en cas de SCB. Un diagnostic génétique implique également une prise en charge familiale. Un conseil génétique et un test présymptomatique peuvent être proposés aux apparentés à risque qui en formulent le souhait.

## **4 Prise en charge thérapeutique**

### **4.1 Objectifs**

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Informer le patient et sa famille sur la maladie, ses symptômes moteurs et non moteurs (dont cognitivo-comportementaux) et les traitements disponibles.
- Assurer le suivi des traitements et la gestion de leurs effets indésirables.
- Prévenir les complications de la maladie
  - o Mettre en œuvre les mesures de prévention des chutes (prise en charge kinésithérapique, aides matérielles, adaptations ergonomiques du domicile, maintenir voire augmenter le niveau d'activité physique).
  - o Prévenir la douleur et les positions/postures vicieuses.
  - o Maintenir les fonctions de communication.
  - o Prévenir les fausses routes, la dénutrition et anticiper les actes de suppléance nutritionnelle.
- Apporter un soutien psychologique aux patients et à leurs aidants.
- Apporter une aide aux démarches de mise en place d'aides humaines et/ou matérielles au domicile, adaptées au handicap et renseigner les patients et leurs aidants sur les séjours envisageables pour un répit de l'aidant.
- Informer des solutions de recours aux soins de support et palliatifs, possibles dans le cours évolutif de la maladie, ainsi que de l'intérêt des directives anticipées.

### **4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

La prise en charge des patients est multidisciplinaire.

Elle implique le médecin généraliste, le neurologue (libéral de proximité et hospitalier), les médecins spécialistes appropriés (médecins MPR, gériatres, nutritionnistes, psychiatres, ORL, ophtalmologues, urologue), les professionnels paramédicaux (kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, diététicien, psychologue, orthoptiste) et les professionnels du secteur médico-social (dont assistance sociale).

La prise en charge est coordonnée par le neurologue référent, au mieux d'un centre de référence ou de compétence de la PSP/SCB, et le médecin généraliste.

Avec l'évolution, la mise en place d'aides humaines est indispensable, pour compenser la perte d'autonomie du patient et soulager l'aidant. Ces aides peuvent comporter une prise en charge par infirmiers, aide-soignants, auxiliaires de vie, et un portage des repas. Une demande d'aides financières, techniques et humaines via les démarches réalisées avec l'aide de l'assistante sociale doit être proposée.

Les infirmiers interviennent à domicile pour la réalisation des soins selon la prescription médicale, ainsi que dans la relation d'aide, d'accompagnement et d'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, en fonction des organisations locales du parcours de soin.

La prise en charge psychologique du patient et de ses aidants, à visée de soutien, est recommandée dès le stade débutant de la maladie et tout au long de l'évolution, par un psychologue clinicien spécifiquement formé.

La prise en charge kinésithérapique et orthophonique du patient doit être initiée précocément. L'intervention d'un ergothérapeute peut également apporter un bénéfice en particulier pour l'adaptation du domicile.

Les décisions concernant l'introduction, la limitation et l'arrêt des techniques de suppléance nutritionnelle justifient de proposer au patient et à ses aidants de rencontrer des équipes de soins de support et de soins palliatifs, fixes ou mobiles, intégrées dans la continuité du parcours de soins, afin de les aider à délibérer dans le respect de leur capacité décisionnelle. Les rencontres avec ces équipes permettent d'anticiper leur intervention en situation de fin de vie. La formalisation de directives anticipées à un stade où le/la patient(e) peut les exprimer est fortement conseillée.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autres)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de la PSP et de la DCB sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible<sup>1</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>2</sup>.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

<sup>3</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS)

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif ni neuroprotecteur de la PSP/SCB. La prise en charge des patients atteints de PSP ou de SCB est souvent difficile et décevante, en raison de l'étendue et de la sévérité des lésions, rendant compte de la variabilité et de la complexité des signes cliniques. Des agents actifs sur de nombreux neurotransmetteurs ont été testés, la plupart ayant montré des résultats négatifs. Les traitements utilisés actuellement ont des effets limités et uniquement symptomatiques. Leur recours est essentiellement basé sur l'expérience de leur utilisation dans la maladie de Parkinson, d'études non contrôlées, ou d'avis d'experts.

#### 4.3.1 Prise en charge du syndrome parkinsonien segmentaire

Le syndrome parkinsonien de la PSP et du SCB est souvent peu dopa-sensible. Si présent, un traitement dopaminergique doit néanmoins être proposé.

- *La lévodopa ou L-dopa* : La lévodopa (associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique – la carbidopa ou le bensérazide) est utilisée en première intention en cas de syndrome parkinsonien segmentaire. Dans la PSP, la plupart des études ont montré que si un bénéfice de ce traitement existe chez 1/3 des patients, en particulier dans la PSP-P, il est faible et souvent transitoire [106]. La dose moyenne de lévodopa recommandée est de 900 à 1200 mg par jour si la tolérance le permet. [106]. Si le traitement est peu efficace et/ou mal toléré, il doit être réduit à la dose minimale tolérée apportant un bénéfice moteur. Les formes LP ne sont pas recommandées. Les dyskinésies dopa-induites sont rares. La lévodopa n'améliore pas l'instabilité posturale, ni les chutes.

Dans le SCB, le syndrome parkinsonien n'est amélioré que chez 20- % des patients et souvent de façon minime et transitoire.

- *Les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (I-MAO B) et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (I-COMT)* : Les agonistes dopaminergiques, les I-MAO B et les I-COMT ne sont pas recommandés. Ils n'améliorent pas les symptômes moteurs et sont souvent mal tolérés sur le plan cognitivo-comportemental [107]. L'apomorphine par voie sous-cutanée n'est pas recommandée.
- *Les agents non dopaminergiques* : Aucun autre agent que dopaminergique n'est actuellement recommandé dans la prise en charge du syndrome parkinsonien segmentaire dans ces maladies, en l'absence de bénéfice moteur suffisant et d'un profil de tolérance souvent médiocre.
  - Dans la PSP, une amélioration modérée des symptômes moteurs a été rapportée avec les antidépresseurs tricycliques dans des études contrôlées randomisées en double aveugle sur un petit nombre de patients, notamment l'amitriptyline. Leur utilisation n'est toutefois pas recommandée en raison de leurs propriétés anticholinergiques [108].
  - Dans la PSP, le zolpidem administré au coucher à la dose de 5 mg a montré une amélioration des mouvements oculaires et des symptômes moteurs dans une étude en double aveugle contre placebo chez un petit nombre de patients, mais le bénéfice était minime et transitoire [109]. Sa prescription n'est pas recommandée en raison de ses effets secondaires dans cette population (sommolence et augmentation du risque de chutes). La gabapentine à la dose de 900 mg/j a montré une amélioration des performances des anti-saccades dans une étude,

mais sans amélioration des symptômes moteurs [110]. Sa prescription n'est pas recommandée.

- Le riluzole, évalué dans un essai clinique en double aveugle contre placebo, ayant inclus 362 patients atteints de PSP, n'a pas démontré de différence significative sur la survie à 36 mois comparé au placebo [111]. Sa prescription n'est pas recommandée.
- *La chirurgie de stimulation cérébrale profonde n'est pas indiquée.*
- *La kinésithérapie a sa place dans la prise en charge du syndrome parkinsonien par des moyens actifs : travail de la mobilité/assouplissements, contrôle moteur avec feedback visuel et activité physique générale afin de maintenir les amplitudes articulaires passives et actives et les activités fonctionnelles du patient autres que les classiques équilibre et marche.*

### 4.3.2 Prise en charge des troubles posturaux et de l'équilibre

A ce jour, aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité dans la prise en charge symptomatique des troubles posturaux et de l'équilibre dans la PSP/SCB. Les traitements dopaminergiques n'améliorent pas ou peu la rigidité ou l'akinésie axiale et n'améliorent pas l'instabilité posturale ni les troubles de la marche et de l'équilibre. Dans la PSP, des études en ouvert sur un petit nombre de patients montrent un bénéfice possible de l'amantadine, un antagoniste glutamatergique, sur l'instabilité posturale et le freezing chez certains patients [112]. Ce traitement peut être essayé à la dose initiale de 50 à 100 mg par jour et augmenté par paliers hebdomadaires ou toutes les deux semaines jusqu'à la dose de 400 mg par jour si la tolérance le permet [113]. Les principaux effets secondaires sont la confusion, les hallucinations, les œdèmes périphériques et un livedo réticulaire. En cas d'échec, le traitement doit être arrêté progressivement. Aucun bénéfice de ce traitement n'a été décrit dans le SCB [114].

Débuter la kinésithérapie précocement est recommandé pour améliorer la marche, l'équilibre et éviter les chutes. L'entraînement sur tapis roulant avec soutien du poids du corps, l'entraînement à la marche assistée par un robot et l'entraînement au mouvement guidé par la musique peuvent être bénéfiques au début de la PSP pour améliorer la marche et l'équilibre [115].

### 4.3.3 Prise en charge de la dystonie des membres

Le baclofène et les benzodiazépines peuvent être utilisés dans la prise en charge de la dystonie dans la PSP/SCB, mais le bénéfice est souvent mineur. Pour le baclofène, il peut être proposé à la dose initiale de 5 mg/jour puis majoré progressivement jusqu'à 10 mg deux fois par jour, selon la tolérance. Parmi les benzodiazépines, un des traitements les plus utilisés est le clonazépam à la dose initiale de 0,25 mg/jour qui peut progressivement être majoré jusqu'à 3 mg/jour selon la tolérance. Les traitements anticholinergiques ne sont pas recommandés en raison de leur mauvais profil de tolérance [113].

La toxine botulinique peut être utilisée dans la prise en charge des dystonies cervicales pour améliorer la posture, les douleurs et dans la prise en charge des dystonies faciales (blépharospasme et « apraxie d'ouverture des paupières » dans la PSP). Elle peut être utilisée pour réduire les postures dystoniques des membres, l'objectif n'étant pas un bénéfice fonctionnel, mais un soulagement de la douleur si elle existe, et une facilitation du travail des aidants pour la toilette et l'habillement, l'installation au fauteuil, les transferts ou la mise en place d'une orthèse. Son efficacité

est supérieure à celle des traitements médicamenteux à visée myorelaxante mais nécessite souvent de fortes doses [116].

Les effets potentiels de la kinésithérapie pour la dystonie ne sont pas démontrés. Même si la littérature n'apporte pas de preuves suffisantes pour recommander une stratégie de kinésithérapie spécifique pour traiter la dystonie dans la PSP ou le SCB [117], des exercices de mobilisation passive peuvent contribuer à limiter la douleur et certaines positions vicieuses.

L'utilisation d'orthèses des membres et des mains peut être proposée en complément d'exercices passifs d'amplitude de mouvement et des injections de toxine botulinique. Les patients présentant une PSP avec rétrocolis ne tolèrent généralement pas une orthèse rigide. Un antécolis lié à une dystonie et non pas à un déficit musculaire des muscles extenseurs de la tête peut justifier l'utilisation d'un collier dur ou souple [118]. Cette utilisation doit toutefois être ponctuelle afin de ne pas risquer d'affaiblir les extenseurs du cou par non sollicitation.

#### **4.3.4 Prise en charge des myoclonies (dans le SCB)**

Les myoclonies, fréquentes chez les patients ayant un SCB, peuvent être traitées de façon symptomatique par les benzodiazépines (par exemple du clonazépam à débiter à 0,5 mg/jour mais qui nécessite souvent pour être efficace une majoration importante des doses, pouvant aller jusqu'à 6 mg/j si le patient le tolère), le lévétiracétam, l'acide valproïque, le piracétam ou la gabapentine [119] sur avis neurologique. Le myoclonus est toutefois le plus souvent pharmaco-résistant.

#### **4.3.5 Prise en charge des troubles oculomoteurs, du blépharospasme et de l'apraxie d'ouverture des paupières**

Les troubles oculomoteurs des patients ayant une PSP ne sont pas améliorés par la lévodopa. Une amélioration des mouvements oculaires et des performances aux anti-saccades ont été décrites sous zolpidem et gabapentine respectivement mais l'effet était transitoire et la tolérance modérée [109-110]. Des prismes peuvent être proposés en début de maladie si le patient rapporte une vision floue ou dédoublée. L'efficacité de la rééducation orthoptique n'est pas clairement démontrée.

Certains patients peuvent présenter un blépharospasme (se manifestant par un clignement excessif et involontaire des yeux) ou une apraxie d'ouverture des paupières (incapacité à soulever les paupières du fait d'une hypertonie de l'orbiculaire des paupières). L'exposition à une lumière vive peut favoriser le blépharospasme et conduire certains patients à adopter le port de lunettes à verres teintés. Le blépharospasme et l'apraxie d'ouverture des paupières peuvent être pris en charge par des injections de toxine botulinique au niveau des paupières (en préseptal et préarsal), avec une efficacité de durée variable de 3 à 6 mois [116]. Des aides au releveur de paupière (béquilles fixées sur les montures des lunettes) et des dispositifs en silicone fixés sur la monture et stimulant les paupières peuvent être utilisés [120].

La sécheresse oculaire peut amener à une kératite dont la prévention peut être réalisée au moyen de compresses humides chaudes, en évitant de s'exposer à une ventilation, l'utilisation de lunettes de protection et des larmes artificielles [121].

### 4.3.6 Prise en charge de la dysarthrie, dysphonie, des troubles de la déglutition et de l'hypersialorrhée

#### ► Dysarthrie et dysphonie

Les troubles de la voix et de la parole peuvent être pris en charge au moyen d'une rééducation orthophonique. Les objectifs de la prise en charge aux premiers stades de la maladie sont axés sur le maintien de l'intelligibilité de la parole. La méthode Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®) a montré son efficacité chez les patients atteints de PSP en ciblant l'augmentation du volume sonore [122]. Cette technique n'a pas été étudiée dans le SCB. Lorsque la communication devient trop difficile, l'orthophoniste aide à mettre en place un mode de communication approprié (exemple : tableau de désignation, planche alphabet, système de synthèse vocale...).

#### ► Troubles de la déglutition

La rééducation orthophonique constitue une prise en charge importante des troubles de la déglutition qui peuvent survenir avec l'évolution de la maladie et dont les complications sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Ceux-ci sont suspectés devant : des blocages alimentaires pharyngés avec nécessité de déglutir plusieurs fois pour évacuer le bol alimentaire, une toux à la prise des aliments ou liquides évoquant une fausse route, un encombrement pharyngé salivaire (voix "graillonnante"), des épisodes infectieux pulmonaires à répétition, des épisodes fébriles inexpliqués, une perte de poids (mesurer l'IMC et la vitesse de perte de poids).

Des troubles du comportement alimentaire peuvent constituer un élément aggravant chez les patients atteints de PSP (prise alimentaire trop rapide, morceaux trop volumineux). L'orthophoniste peut intervenir auprès de ces patients, sur prescription médicale. Le rôle de l'orthophoniste consiste en la réalisation d'un bilan de la déglutition et des fonctions oro-myo-faciales afin de déterminer précisément les difficultés du patient et d'élaborer un programme rééducatif adapté. Il s'agit de mettre en place des exercices visant à maintenir au mieux les capacités du patient tout en s'assurant de ne pas engendrer une fatigue musculaire trop importante. Lorsque les troubles de la déglutition deviennent trop importants, des adaptations alimentaires peuvent être réalisées. Il peut s'agir du recours aux boissons gazeuses et fraîches ou encore l'épaississement des liquides à l'aide de poudres épaississantes. Depuis Janvier 2021, certaines poudres épaississantes sont remboursées sur prescription médicale. Par ailleurs, lorsque les troubles de la déglutition concernent la prise des solides, le recours aux textures mixées (IDDSI 4 (*International Dysphagia Diet Standardisation Initiative*)) est nécessaire. La désignation des textures fait d'ailleurs l'objet d'une standardisation internationale qu'il convient d'utiliser afin d'harmoniser nos pratiques et de sécuriser la communication entre les différents intervenants [123]. Boire à la paille est une possibilité notamment en cas d'incontinence de la cavité buccale mais sa mise en place devra nécessiter une vigilance des professionnels et de l'entourage afin de ne pas majorer le risque de fausse route. En cas de risque de fausse route trop important, adopter une posture de tête légèrement inclinée en avant permettra de protéger les voies aériennes supérieures. D'une manière générale, le bilan orthophonique de la déglutition ne se suffit pas à lui-même et il est important de le compléter par une évaluation instrumentale de la déglutition réalisée par un médecin (nasofibroscopie et vidéoradioscopie). L'apparition d'une dénutrition peut également nécessiter une prise en charge diététique.

Dans certains cas, si les apports énergétiques quotidiens sont insuffisants et que la déglutition expose à un risque de fausse route important, une discussion pluridisciplinaire peut avoir lieu entre le patient, sa famille, le médecin généraliste, et le neurologue concernant la possibilité de mise en place d'une gastrostomie. Une étude rétrospective sur un petit nombre de patients n'a pas montré

de bénéfique en terme de survie de la pose d'une gastrostomie [124]. La décision doit donc se faire au cas par cas, et avec l'objectif d'une amélioration du confort de vie du patient. Une évaluation de l'état général du patient est par ailleurs indispensable. Un avis auprès d'une équipe de soins palliatifs peut être sollicité pour aider à la décision.

#### ► **Hypersalivation**

L'hypersalivation peut gêner la parole et la déglutition. Un traitement local par injection de toxine botulinique dans les glandes salivaires [125] doit être privilégié en l'absence de trouble de la déglutition. L'opérateur peut être guidé par échographie. L'efficacité de l'injection peut être de 3 à 6 mois. En cas de refus du patient, peuvent être alternativement proposés des traitements anticholinergiques comme la scopolamine transdermique et l'atropine sublinguale. Leurs bénéfices sont variables et peuvent s'associer à des effets secondaires comme une somnolence, une confusion, des hallucinations, des vertiges, une constipation et des épisodes de rétention urinaire.

#### **4.3.7 Prise en charge des troubles psycho-comportementaux et cognitifs**

La prise en charge des troubles cognitifs et comportementaux dans la PSP et le SCB n'est pas codifiée. Elle doit être individualisée et adaptée aux symptômes que présentent le patient. Bien qu'aucune approche n'ait formellement été testée dans la PSP et le SCB, des recommandations générales relatives aux troubles cognitifs peuvent s'appliquer : installation d'une routine quotidienne, utilisation d'un agenda quotidien, réalisation d'une activité physique, suivre un régime alimentaire sain, maintenir un sommeil correct, maintenir des relations sociales, simplification des règles aux jeux appréciés par le patient [126]. Une prise en charge psychologique est recommandée à la fois en direction du patient et de ses aidants afin de dépister des troubles anxieux, dépressifs et des signes d'épuisement de l'entourage.

#### ► **Troubles psycho-comportementaux**

Concernant la dépression et l'apathie, il n'existe aucun essai thérapeutique dans le domaine de la PSP/SCB. Distinguer syndrome dépressif et apathie est important afin d'éviter d'introduire un traitement antidépresseur qui ne sera pas efficace sur l'apathie. Toutefois, les ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) peuvent améliorer la labilité émotionnelle et l'impulsivité, même en l'absence de dépression et souvent à des doses plus faibles que celles habituellement utilisées pour traiter la dépression [127]. Les antidépresseurs tricycliques sont peu prescrits en raison de leurs propriétés anticholinergiques qui, malgré un effet bénéfique sur l'hypersalivation, peuvent être à l'origine d'une somnolence, d'une majoration de la constipation ou des épisodes de rétention urinaire.

Il convient dans un premier temps de rechercher et d'éliminer toute cause intercurrente en cas d'aggravation de ces symptômes tels qu'une infection, des troubles hydro-électrolytiques, un hématome intracrânien, une insuffisance rénale, hépatique ou cardiorespiratoire décompensée, un globe urinaire chez un patient alité, une iatrogénie. Concernant ce dernier point, le traitement dopaminergique parfois prescrit dans le but d'améliorer les symptômes moteurs peut contribuer à une hypersomnolence et à des troubles comportementaux [107]. Il convient alors de réduire le dosage voire d'arrêter le traitement si nécessaire.

Les troubles du comportement de type agitation ou délire sont rares chez le patient avec PSP/SCB. En revanche, les patients peuvent présenter une irritabilité voire des réactions d'agressivité verbale ou physique. Devant le risque majeur d'aggravation du syndrome parkinsonien, le recours à un

traitement antipsychotique doit être évité le plus possible. Seule l'utilisation d'un neuroleptique atypique (clozapine ou quétiapine) peut être indiqué et introduit par le neurologue ou le psychiatre hospitalier, après évaluation de la balance bénéfique/risque. La prescription de clozapine nécessite la réalisation d'un électrocardiogramme et d'une numération formule sanguine avant la mise en route du traitement et la surveillance de la numération des globules blancs une fois par semaine pendant 18 semaines puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement (risque d'agranulocytose de 0,5 %).

### ► **Troubles cognitifs**

Aucun traitement médicamenteux n'a montré son efficacité dans les troubles cognitifs (attentionnels, mnésiques et exécutifs) que peuvent présenter certains patients [127]. Une rééducation et/ou réadaptation guidée par une neuropsychologue ou une orthophoniste peut être proposée. Comme détaillés précédemment, des troubles du langage peuvent être présents dans la PSP et le SCB. Ils nécessitent une prise en charge orthophonique centrée sur le langage, en complément des exercices centrés sur la voix, l'articulation et la déglutition. Des exercices pour utiliser le geste peuvent venir soutenir l'efficacité de la communication. Une des caractéristiques cognitivo-comportementale de la PSP est le trouble attentionnel et la lenteur de traitement de l'information. Il est nécessaire de laisser au patient le temps de traiter l'information et éviter la double tâche. Des troubles de la réalisation des gestes (apraxie) peuvent s'installer et handicaper le patient dans son quotidien, y compris dans la réalisation de gestes élémentaires simples comme manger, se laver ou s'habiller. Aux premiers stades, une prise en charge multidisciplinaire paraît importante, associant la kinésithérapie (thérapie en miroir, tâches forcées bimanuelles, exercices de répétition voire exercices médiés par le jeu vidéo) [128, 129], l'ergothérapie et l'intervention de psychomotriciens si cela peut être proposé aux patients. Au-delà d'une rééducation motrice, l'adaptation du domicile et des outils d'aide à la réalisation des tâches de la vie quotidienne peuvent améliorer le confort et la qualité de vie du patient et de l'entourage. Toutefois, ces stratégies de réadaptation ne procurent généralement pas de bénéfices durables.

#### **4.3.8 Prise en charge des symptômes urinaires et de la constipation**

Avant d'initier tout traitement, il est important de colliger les médicaments concomitants susceptibles d'influencer les symptômes urinaires, tels que les diurétiques, les anticholinestérasiques (pour la démence) ou les anticholinergiques, et d'exclure une hypertrophie prostatique chez l'homme [130]. Prendre avis auprès d'un urologue : faire réaliser des tests urodynamiques et/ou rechercher un résidu post mictionnel peuvent permettre d'offrir à chaque patient le traitement le plus adapté.

Aucun traitement n'a spécifiquement été étudié chez les patients atteints de PSP ou DCB. Les alpha-bloquants (ex : tamsulosine, alfuzosine, silodosine) agissent pour favoriser la vidange vésicale en relaxant les muscles lisses du col de la vessie et de la prostate mais peuvent être pourvoyeurs d'hypotension orthostatique et chutes [131]. Les antagonistes des récepteurs muscariniques cholinergiques (ex : solifénacine, oxybutynine, toltérodine, fésotérodine) sont efficaces pour le traitement des urgences urinaires [132]. Seul le trospium a moins d'effets indésirables centraux du fait d'un faible passage de la barrière hémato-encéphalique [133]. Enfin, les agonistes bêta-3-adrénergiques comme le mirabégron (hors AMM) sont une alternative aux anticholinergiques avec une bonne tolérance chez les patients ayant des troubles cognitifs [134].

Sur le plan non médicamenteux, la neurostimulation transcutanée du nerf tibial postérieur (réalisée en autonomie par le patient au domicile ou avec l'assistance d'un aidant) peut réduire les urgences urinaires et la fréquence des mictions sans effet indésirable. Il peut être proposé au patient certaines règles hygiéno-diététiques. Pour limiter l'hyperactivité vésicale, il est conseillé d'éviter la prise de caféine et l'alcool [130]. Pour lutter contre les épisodes de nycturie, il est conseillé, après avoir éliminé une cause secondaire (syndrome d'apnées du sommeil, oedèmes des membres inférieurs...), de limiter l'apport hydrique en soirée, de vidanger complètement la vessie avant d'aller se coucher, éventuellement de porter des bas de contention en fin de journée et de relever la tête du lit pour réduire la perfusion rénale en cas de présence d'oedèmes des membres inférieurs [135]. Le port d'étui pénien peut être proposé la nuit pour éviter les levers répétés et éviter les chutes. La rééducation périnéale [136] pourrait améliorer les symptômes mais est souvent difficile à réaliser dans le contexte de la PSP et de la DCB.

La constipation est quant à elle un symptôme fréquent dans la PSP, affectant environ 7 sujets sur 10 [137]. Aucune étude n'a évalué spécifiquement la prise en charge de la constipation chez les patients atteints de PSP et SCB. Toutefois, la prise en charge globale repose sur l'augmentation de la ration en fibres (jusqu'à 15 - 40 g de façon progressive pour limiter la survenue des flatulences et des ballonnements), la prise de laxatifs et la diminution des traitements concomitants favorisant la constipation (ex : antalgiques opioïdes, tramadol, codéine, tricycliques, inhibiteurs de la pompe à protons...). Pour optimiser le choix des thérapies proposées, il est important de différencier la constipation terminale (difficulté d'exonération) de la constipation de transit. Parmi les laxatifs osmotiques (prescrits pour améliorer la consistance des selles et donc favoriser l'exonération), les polyéthylènes glycol sont plus efficaces que le lactulose avec moins d'effets secondaires. Les laxatifs de lest (prescrits pour diminuer le temps de transit) peuvent également être proposés. Les lavements et suppositoires sont intéressants en cas de constipation terminale. L'activité physique et l'augmentation de la ration hydrique sont recommandées d'un point de vue général mais il y a peu de preuve d'efficacité réelle sur la constipation.

#### **4.3.9 Prise en charge des troubles du sommeil**

L'insomnie, la somnolence diurne excessive, et un sommeil fragmenté sont fréquents chez les patients ayant une PSP ou un SCB. En cas d'insomnie, il convient d'éliminer un inconfort moteur nocturne, des troubles vésico-sphinctériens (pollakiurie nocturne) ou une dépression causale, pouvant justifier, le recours respectivement à de la lévodopa au coucher, à un traitement anticholinergique ne traversant pas ou peu la barrière hémato-encéphalique ou à un traitement antidépresseur. Après élimination de ses causes d'insomnie, le recours à la mélatonine peut être utile. Le recours ponctuel à de faibles doses de benzodiazépines ou au zolpidem doit être précautionneux [138]. Les anticholinergiques tricycliques doivent être évités. La mirtazapine n'a pas fait la preuve d'une efficacité dans cette population en cas d'insomnie sans dépression. La réalisation d'une polysomnographie nocturne est recommandée en cas de plainte relative à la qualité du sommeil, non améliorée par des mesures d'hygiène du sommeil et le recours éventuel à un traitement hypnotique.

L'hypersomnolence diurne excessive est fréquente et, le plus souvent, non améliorée par l'optimisation de la qualité du sommeil nocturne. Le modafinil peut être testé (hors AMM) mais encadré par la réalisation d'une polysomnographie et d'un test de latence d'endormissement [139]. En cas d'échec de ce traitement après 8 semaines de prescription, il doit être arrêté.

La somnolence, mais également les troubles moteurs et cognitivo-comportementaux, impactent rapidement la conduite automobile et ce point doit faire l'objet d'une évaluation spécifique.

Les troubles pouvant occasionner un sommeil fragmenté regroupent le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives (SAHOS) du sommeil, le syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques de jambes. Il n'y a pas de spécificité dans la prise en charge de ces troubles en lien avec la pathologie. La prise en charge du SAHOS consiste en l'installation en décubitus latéral la nuit, la perte de poids en cas de surcharge pondérale, l'élévation de la tête du lit la nuit, le port d'une orthèse d'avancée mandibulaire et le recours à une ventilation nocturne en pression positive continue si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes. La prise en charge d'un syndrome des jambes sans repos et des mouvements périodiques nocturnes invalidants consiste, après élimination (et supplémentation le cas échéant) d'une carence martiale (ferritinémie inférieure à 75 µg/L), au recours à de faibles doses d'agonistes dopaminergiques une heure avant le coucher (pramipexole, ropinirole, rotigotine en patch transdermique), à la prégabaline ou à la gabapentine, si la tolérance le permet.

#### **4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients (et leurs proches aidants) à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique<sup>4</sup>. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient, et est complémentaire des autres approches thérapeutiques. Elle tient compte de la situation et des particularités de chaque patient, de ses besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales.

Elle comprend des activités de sensibilisation, d'information, d'apprentissage, de psycho-éducation et de soutien psycho-social destinées à lui permettre ainsi qu'à ses proches/aidants de mieux comprendre la maladie et les soins proposés, et de maintenir et/ou d'améliorer leur qualité de vie.

Le but est d'informer le patient et proche aidant et de le rendre acteur de sa maladie, de ses soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, des recours médicaux, paramédicaux, médicosociaux possibles pour maintenir et améliorer sa qualité de vie, en fonction des priorités qui ont été définies avec le patient et ses proches ou aidants.

#### **4.5 Recours aux associations de patients**

Les associations de patients apportent un soutien aux patients et à leurs proches et une complémentarité de prise en charge.

L'association « PSP France » est dédiée à l'accompagnement des patients atteints de PSP et de SCB et de leurs proches. Elle a été créée en 1996 et est reconnue d'intérêt général. Ses objectifs sont de soutenir les familles, de diffuser des informations (via un site internet, des bulletins et newsletters), de faire connaître la maladie, et de susciter la recherche pour la découverte de traitements. L'association « PSP France » dispose d'antennes dans quelques régions. Elle propose de soutenir bénévolement les patients et leurs aidants/proches à travers une écoute téléphonique, l'organisation de rencontres avec des CHU centres de référence/compétence, de groupes de

---

<sup>4</sup> World Health Organization, OMS-Europe. Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease ; 1996 - traduit en français en 1998  
Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques » - Guide méthodologique ; juin 2007

paroles et d'ateliers avec des professionnels de santé dans certaines régions. Elle a rédigé et diffusé un livret « Je découvre la PSP » centré sur le vécu quotidien des patients et familles avec la maladie, informant également sur les soutiens dont elles peuvent bénéficier et à mettre en place. PSP France soutient aussi directement la recherche sur la PSP en organisant des événements et collectes de fond, et en lançant des appels d'offre recherche en articulation avec le conseil scientifique de PSP France, composé de 7 neurologues centres de référence/compétence. PSP France informe ses adhérents des possibilités de soutien, notamment psychologique et juridique, mis en place par la filière de santé BRAIN-TEAM.

D'autres associations concernent des maladies ou formes de maladies plus ou moins proches des PSP et SCB comme « France Parkinson » et « France-DFT ». Enfin, l'« Association Française des Aidants » peut également apporter des informations utiles. Elle agit en faveur de la reconnaissance du rôle et de la place des aidants dans la société. Elle oriente et soutient les aidants localement notamment via l'animation du Réseau national des Cafés des Aidants<sup>5</sup> et la mise en place d'Ateliers santé des Aidants<sup>6</sup>, assure des formations sur les questions liées à l'accompagnement pour les proches aidants et les équipes professionnelles, diffuse l'information, développe des partenariats et participe à la construction d'outils pour mieux appréhender les attentes et les besoins des aidants.

Les coordonnées des associations de patients/aidants sont données en Annexe 2 de ce PNDS.

## 4.6 Soins de support et soins palliatifs

Les décisions concernant l'introduction, la limitation et l'arrêt des techniques de suppléance nutritionnelle justifient de proposer au patient et à ses aidants de rencontrer des équipes de soins de support et de soins palliatifs, fixes ou mobiles, intégrées dans la continuité du parcours de soins, afin de les aider à délibérer dans le respect de leur capacité décisionnelle.

Les rencontres avec ces équipes permettent d'anticiper leur intervention en situation de fin de vie. Dans cette perspective, la rédaction de directives anticipées lorsque le patient est capable d'exprimer celles-ci est un élément très important et pourra être discutée et encouragée.

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

Les objectifs du suivi des patients atteints de PSP et de SCB sont :

- Évaluer les risques liés à l'aggravation des symptômes existants (chutes, trouble neurocognitif majeur) et prévenir les complications de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital (difficultés d'alimentation et fausses routes)
- Assurer le suivi des traitements et gérer leurs effets indésirables
- Coordonner la pluriprofessionnalité
- Répondre aux besoins de soins palliatifs, informer sur les directives anticipées et en prendre connaissance

---

<sup>5</sup> <https://www.aidants.fr/vous-etes-aidant/participer-a-une-action-pres-de-chez-soi/cafe-aidants/>

<sup>6</sup> <https://www.aidants.fr/ateliers-sante-aidants/>

- Maintenir un dialogue d'information et d'échanges avec le patient et sa famille concernant la maladie, son évolution et ses conséquences

## **5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

La prise en charge du patient au cours de son suivi nécessite, comme lors du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique, l'intervention de différents acteurs du domaine médical, paramédical et social. Elle fait ainsi intervenir le médecin traitant, le neurologue et d'autres médecins selon les besoins du patient comme un ORL, un urologue, un médecin de MPR.... Le rôle des intervenants du milieu paramédical est essentiel pour un maintien des capacités du patient dans son quotidien avec l'aide des infirmiers, kinésithérapeutes, orthophonistes, diététiciens, psychologues et si cela est possible, des ergothérapeutes et psychomotriciens. Le rôle des infirmières de pratique avancée dans la coordination des soins est important. Enfin, sur le plan médico-social, l'intervention d'une assistante sociale permettra de guider le patient et sa famille dans les démarches administratives lors des phases d'aggravation de la maladie. Cela les aidera dans la mise en place des aides financières, humaines et techniques auxquelles le patient peut prétendre et anticiper la question du lieu de vie aux stades avancés de la maladie et de fin de vie. Au cours du suivi, le recours à des équipes de soins de support et de soins palliatifs devra s'effectuer dans le cadre de la continuité du parcours de soins afin d'anticiper leur intervention en situation de fin de vie. La coordination est réalisée au mieux par un médecin hospitalier d'un centre de référence ou de compétence de la PSP/SCB, en lien avec le médecin généraliste.

## **5.3 Rythme et contenu des consultations**

Le suivi en centre de référence ou de compétence devrait idéalement être réalisé tous les 6 - 12 mois en l'absence d'évènement intercurrent et selon la présence ou non d'un neurologue référent. Le neurologue référent et/ou le médecin traitant assurera un suivi une fois tous les 3 mois au moins pour dépister les complications de la maladie qui surviendraient dans l'intervalle. Le médecin traitant assure par ailleurs le dépistage et le traitement des affections intercurrentes ou sans lien avec la maladie neurologique.

L'évaluation en centre de référence/compétence devra comprendre :

- un entretien qui permettra de mettre en lumière les problématiques centrées sur les symptômes de la maladie mais aussi celles liées aux conséquences psychologiques, familiales, sociales, également sur la rédaction des directives anticipées et l'éventuelle nécessité de prévoir des mesures juridiques de protection ...
- une évaluation neurologique avec des échelles de sévérité, d'évaluation de l'autonomie, de la fréquence des chutes, des troubles urinaires, des troubles de la déglutition et des troubles cognitifs
- une évaluation kinésithérapique : posture dystonique, amplitudes articulaires, degré de rigidité et de spasticité
- une évaluation orthophonique : évaluation des capacités de communication (dysarthrie, dysphonie, troubles phasiques) et de déglutition
- une évaluation neuropsychologique : évaluation cognitive et psycho-comportementale. Entretien également avec l'aidant principal pour dépister un éventuel épuisement.
- une évaluation nutritionnelle : évaluation de la cinétique du poids et évaluation des quantités des apports alimentaires et hydriques.
- une évaluation médico-sociale et adaptation des demandes de compensation selon l'évolution

Les injections de toxine botulique dans les membres (pour la dystonie), dans les paupières (blépharospasme ou apraxie d'ouverture des paupières) ou dans les glandes salivaires (pour l'hypersalivation) seront réalisées tous les 3 à 6 mois (durée d'efficacité variable, à adapter selon les sujets). Lors de cette consultation seront évalués : l'importance de l'amélioration clinique, son impact sur le quotidien (et notamment sur la facilitation des séances de kinésithérapie) et les effets indésirables éventuels (risques de fausses routes, faiblesse musculaire, sécheresse buccale, diplopie et ptosis).

## 5.4 Examens complémentaires

En rapport avec le risque de dénutrition, il peut être proposé de réaliser une fois par an un bilan sanguin comprenant : NFS, bilan hépatique, bilan rénal, bilan de coagulation, vitamine D, calcium, phosphate, albumine, vitamine B9, vitamine B12 et TSH.

Une consultation ORL (fréquence à déterminer selon les signes de gravité), souvent complétée par une évaluation de la déglutition sous nasofibroscope ou vidéoradioscope, peut être proposée aux patients présentant des troubles de la déglutition. Cet examen permet de poser, en complément de la clinique, les indications éventuelles de gastrostomie.

En cas de fractures, un bilan d'ostéoporose doit être proposé (bilan sanguin, bilan d'imagerie adapté pour caractériser la/les fracture.s, absorptiométrie biphotonique aux rayons X) pour guider la thérapeutique.

En l'absence de traitement neuroleptique ou d'évènement intercurrent (infection, confusion...), il n'y a pas lieu de répéter les prélèvements sanguins. Rappelons que la prescription de clozapine nécessite la surveillance de la numération des globules blancs une fois par semaine pendant 18 semaines puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement (risque d'agranulocytose).

## 5.5 Autres situations

### 5.5.1 Situations nécessitant une hospitalisation

Les hospitalisations doivent être limitées aux soins programmés ou aux situations d'urgence. La durée de séjour doit être la plus courte possible afin de limiter la rupture avec le milieu de vie du patient et doit inclure une poursuite des séances de rééducation autant que possible.

Elle peut être indiquée en cas de complications infectieuses ou respiratoires, d'un accident thromboembolique, de chutes traumatiques, d'une confusion, d'une déshydratation, d'une dénutrition sévère justifiant la mise en place d'une nutrition entérale (gastrostomie) ou parentérale (cathéter central).

Des hospitalisations temporaires de répit peuvent être organisées en milieu institutionnel médicalisé en fonction des demandes du patient et de son entourage.

Des séjours en MPR puis/ou SSR (Soins de suite et de réadaptation) peuvent être organisés avec un programme de rééducation pluridisciplinaire défini.

Dans le cadre de la fin de vie, les structures de soins palliatifs peuvent être sollicitées. Dès l'apparition d'une perte d'autonomie, le pronostic doit être rediscuté avec le patient et son entourage, et les directives anticipées précisées.

### **5.5.2 Situations nécessitant une anesthésie générale**

Une anesthésie générale peut être nécessaire soit pour une intervention programmée (par ex : coloscopie, ...), soit dans le cadre d'une urgence. Dans la mesure du possible, l'examen du patient par l'anesthésiste devrait se réaliser à distance de l'opération afin d'analyser et prévenir un éventuel risque anesthésique. Par exemple, la stratégie chirurgicale pourrait alors être discutée avec le chirurgien et adaptée à l'état du patient. Les risques de confusion, d'épisodes de rétention aiguë d'urine, de fécalome, de déshydratation, de complications liés à l'alitement prolongé et de troubles de la déglutition doivent particulièrement être évalués par l'équipe prenant en charge le patient en péri-anesthésie et péri-opératoire.

### **5.5.3 Participation à la recherche clinique**

Le centre de référence ou les centres de compétence peuvent renseigner le patient et son entourage sur les potentiels essais thérapeutiques en cours visant à améliorer les symptômes ou ralentir la progression de la maladie.

## **6 Accompagnement médico-social**

### **6.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches**

Les aides apportées dépendront de l'âge de la personne (plus ou moins de 60 ans), de son statut professionnel, de son niveau d'invalidité et de sa situation de handicap. Les PSP et SCB sont considérés comme des « syndromes Parkinsoniens atypiques » et bénéficient d'une prise en charge en affection longue durée. Le protocole de soins est à rédiger par le médecin traitant. La règle d'or est l'anticipation de la mise en place d'aides et de commencer par le dossier MDPH (carte mobilité inclusion – invalidité – stationnement et prestations spécifiques selon groupe Gir).

Les services sociaux qui peuvent intervenir auprès des patients atteints de PSP ou SCB sont les Maisons des Aînés et des Aidants (M2A) à Paris, ou les Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC), les Centres Communaux d'Action Sociale (CCAS) en mairie, et les Pôles d'Autonomie Territoriaux (PAT). Leurs missions sont l'information, l'orientation, l'évaluation de la dépendance, le suivi et la coordination. Lorsque la situation devient complexe, il est parfois nécessaire de faire appel aux MAIA (Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'Autonomie). Les critères d'inclusion de la MAIA sont que la maladie compromet le maintien au domicile, qu'il existe un problème d'autonomie décisionnelle/fonctionnelle et que des aides et soins sont insuffisants. Enfin, il existe des « réseaux de santé » spécialisés dans différentes maladies relevant de la neurologie ou de la gériatrie.

### **Patients de plus de 60 ans :**

Pour bénéficier de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA), les conditions sont d'être en perte d'autonomie, c'est à dire avoir un degré de perte d'autonomie évalué comme relevant du GIR 1, 2, 3 ou 4 par une équipe professionnelle du Conseil Départemental. La grille nationale AGGIR permet de déterminer le Gir d'une personne et de savoir ainsi si elle est éligible à l'APA. A chaque Gir correspond un niveau besoins d'aide pour accomplir les actes essentiels de la vie quotidienne. Un plan d'aide et son montant seront établis en fonction du degré de dépendance du bénéficiaire et de ses ressources. Seuls les Gir 1 à 4 ouvrent droit à un versement d'une allocation versé par le Conseil Départemental.

Les patients de plus de 60 ans peuvent bénéficier sous conditions (Gir) de l'APA qui est une aide départementale. Le dossier d'APA peut être obtenu auprès de la Maison des Aînés et des Aidants (Paris), au Centre Local d'Information et de Coordination (CLIC), au Pôle d'Autonomie Territoriale (PAT) ou au Centre Communal d'Action Sociale (CCAS) de la mairie ou auprès des services du Département de votre commune. Ces organismes ont pour mission d'aider à la constitution des dossiers de demande d'aides sociales, et informer sur les structures d'aide à domicile pour compenser la perte d'autonomie dans le cadre d'un plan d'aide personnalisé. Ce dispositif a vocation à prendre en charge, totalement ou en partie, les aides de toute nature nécessaires pour accomplir les actes de la vie quotidienne : les aides à domicile incluent les aides suivantes, visant à aider au maintien à domicile : aide-ménagère (ménage, courses, préparation des repas), aménagement du logement auxiliaire de vie (accompagnement de la prise des repas, accompagnements des déplacements, en particulier à l'extérieur), en plus des soins infirmiers (préparation des médicaments/piluliers, aide et surveillance de la prise des médicaments, toilette).

L'APA en établissement aide à payer une partie du tarif dépendance facturé aux résidents des EHPAD (Etablissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes) et des USLD (unités de soins de longue durée).

### **Patients dont la maladie a débuté avant 60 ans :**

Si le handicap survient avant 60 ans, la personne peut bénéficier à vie de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) si l'état de santé ne peut s'améliorer. Elle est attribuée sans conditions de ressources, même si le montant varie en fonction de vos ressources. La PCH est une aide financière attribuée par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

Les aides, telles que la PCH, sont apportées par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). En cas de nécessité d'une aide constante pour les actes de la vie courante, une majoration pour tierce-personne peut être attribuée si le patient bénéficie d'une retraite au titre de l'incapacité au travail, ou substituée à une pension d'invalidité.

Les patients de moins de 60 ans ou en activité professionnelle peuvent bénéficier de plusieurs dispositifs selon leur situation :

- 1) *La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH)* permet la conservation d'une activité professionnelle avec un aménagement des horaires et du poste de travail. La demande doit être faite auprès de la MDPH.
- 2) *La Prestation de Compensation du Handicap (PCH)* permet le financement d'aide humaine pour assister les actes de la vie courante. Les patients qui peuvent en bénéficier doivent être âgés de moins de 60 ans lors de la première demande ; ou être âgés de moins de 75 ans et avoir rempli les conditions d'accès à la PCH avant 60 ans ; ou être encore en activité professionnelle. La demande est faite auprès de la MDPH.

- 3) *L'Allocation aux Adultes Handicapés (AAH)* permettant de garantir un revenu minimum aux personnes en situation d'handicap, est à demander à la MDPH du lieu de la résidence (le formulaire est téléchargeable).
- 4) *Arrêts de travail* : arrêts de travail de 3 mois renouvelables, ou congés longue maladie, ou congés longue maladie fractionnés, ou congés longue durée et mi-temps thérapeutiques.
- 5) *La mise en invalidité* : Tout salarié peut bénéficier d'une mise en invalidité en fonction de son niveau de handicap, avant l'âge légal de la retraite de 62 ans. Le versement de la pension d'invalidité cesse lorsque le patient atteint l'âge légal de la retraite. La demande peut être faite par le médecin référent ou le médecin traitant. Elle doit être adressée au médecin conseil du centre de sécurité sociale.

Il existe 3 catégories d'invalidité :

- 1<sup>ère</sup> catégorie (30 % du salaire) : invalidité permettant l'exercice d'une activité rémunérée.
- 2<sup>e</sup> catégorie (50 % du salaire) : invalidité n'autorisant pas l'exercice d'une profession temps plein, mais permettant l'exercice de quelques heures de travail. Depuis le 1 avril 2022, les salariés peuvent désormais intégralement cumuler leur pension d'invalidité et leurs revenus d'activité jusqu'à ce que ce total atteigne le salaire qu'ils avaient avant leur invalidité, puis, au delà de ce seuil, la pension sera réduite de 50 % des gains constatés.
- 3<sup>e</sup> catégorie (50 % du salaire majoré de 40 % au titre de la majoration pour tierce personne) : en cas d'incapacité totale d'exercer une profession et nécessité d'un recours à l'assistance d'une tierce personne.

De plus, l'allocation supplémentaire d'invalidité (ASI) est une prestation mensuelle accordée à certaines personnes invalides ayant de faibles ressources, versée par la Sécurité Sociale. Pour en bénéficier, la personne doit percevoir au moins une pension d'invalidité ou pension de réversion ou pension d'invalidité de veuve ou veuf ou pension de retraite anticipée pour handicap.

- 6) Plusieurs dispositifs confèrent des aides et avantages pour favoriser la mobilité et les déplacements (patients de tous âges).

*La Carte mobilité inclusion (CMI)* : il en existe 3 sortes qui peuvent être cumulées : la CMI priorité conférant une priorité d'accès aux places assises et dans les files d'attente, la CMI invalidité conférant des avantages fiscaux pour le titulaire de la carte (sous certaines conditions) ainsi que réductions accordées sous certaines conditions dans les transports communs, et enfin la CMI stationnement qui permet de garer son véhicule gratuitement et sans limitation de durée sur les places de stationnement dédiées.

## **6.2 Recommandations particulières à destination des structures sociales et médico-sociales**

Les patients atteints de PSP ou SCB peuvent selon les situations nécessiter des prises en charge spécifiques en SSR (en particulier devant des troubles posturo-locomoteurs) qui doivent être adaptées aux troubles cognitivo-comportementaux. La prise en charge thérapeutique des troubles du comportement est détaillée dans la section traitement (4.3.7).

Les séjours en SSR peuvent également être l'occasion de faire un point global et pluridisciplinaire sur les déficiences du patient afin de limiter ses incapacités fonctionnelles et désavantages sociaux éventuels.

## 6.3 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de PSP ou SCB

### ➤ Recommandations pour le remplissage du certificat médical du dossier MDPH

Le médecin traitant peut être amené à remplir le certificat médical (Cerfa n° 15695\*01) du dossier MDPH (Cerfa n°15692\*01 dans le cadre d'une consultation dédiée. Lors d'une première demande et sous réserve que d'autres pathologies ne participent pas significativement au handicap fonctionnel du patient, ce certificat peut être rempli par le médecin du centre de référence ou de compétence.

### ➤ Recommandations pour le remplissage du formulaire de demande à la MDPH/MDA ((Maison Départementale de l'Autonomie)

Il est important d'attirer l'attention sur l'importance de remplir la partie B du formulaire (Vie quotidienne) mais aussi sur la façon de le remplir précisément et clairement pour optimiser la compréhension et l'évaluation de la situation, des besoins, des projets et des attentes de la personne atteinte de la maladie rare par les équipes de la MDPH/MDA. Il peut être utile de décrire une journée type, et expliquer les troubles rencontrés par le patient en précisant bien ce qui est fait par le patient et par les aidants.

### Cas particulier pour les personnes au-delà de la limite d'âge de 60 ans :

Les personnes au-delà de 60 ans dépendent en principe du système APA (selon le groupe Gir et les conditions de ressources). Cependant, il est important de vérifier si la personne peut prouver que la maladie a débuté avant 60 ans et qu'il nécessitait déjà alors le recours à une tierce personne dans les activités de la vie quotidienne, car dans ce cas, elle pourrait prétendre aux prestations des MDPH/MDA (PCH (Prestation de Compensation du Handicap), AAH (Allocation aux Adultes Handicapés)...) qui sont plus avantageuses que l'APA.

## 6.4 Contacts et autres informations utiles

Accès aux guides et formulaires :

- sur le site BRAIN-TEAM : <http://brain-team.fr/ms-doc/>
- sur le site de la CNSA : <https://www.cnsa.fr/documentation/formulaires>

N'hésitez pas à contacter les services sociaux des centres de référence et de compétence prenant en charge la maladie

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Alexandre Eusebio, neurologue du Centre de compétence Démences Rares ou Précoces de Marseille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

P<sup>r</sup> Alexandre Eusebio, neurologue, Hôpital de la Timone, Marseille

D<sup>r</sup> Stephan Grimaldi, neurologue, Hôpital de la Timone, Marseille

D<sup>r</sup> Lejla Koric, neurologue, Hôpital de la Timone, Marseille

D<sup>r</sup> Isabelle Le Ber, neurologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

P<sup>r</sup> Caroline Moreau, neurologue, Hôpital Roger Salengor, Lille

D<sup>r</sup> Tiphaine Rouaud, neurologue, Hôpital Laennec, Nantes

### Groupe de travail multidisciplinaire

P<sup>r</sup> Christine Tranchant, Neurologue, Strasbourg

P<sup>r</sup> Jean-Christophe Corvol, Neurologue, Paris

P<sup>r</sup> Jérémie Pariente, Neurologue, Toulouse

P<sup>r</sup> Stéphane Thobois, Neurologue, Lyon

P<sup>r</sup> Kathy Dujardin, Neuropsychologue, Lille

D<sup>r</sup> Danielle Robert, ORL, Marseille

D<sup>r</sup> Sophie Sangla, Neurologue, Thiais

D<sup>r</sup> Caroline Radot, MPR, Hyères

D<sup>r</sup> Alice Martin, Généraliste, Rocheservière

Mme Camille Galant, Orthophoniste, Marseille

Mme Clémentine Tourlet, Kinésithérapeute, Marseille

D<sup>r</sup> Jean-François Houvenaghel, Neuropsychologue, Rennes

Mme Rachida Haddouche, Assistante Sociale, Marseille

D<sup>r</sup> Sylvie North, Mme Claire De Severac, Mr Olivier Schang, Association PSPFrance

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et de compétence et des associations de patients

Le Centre de Référence Maladies Rares Démences Rares ou Précoces est composé d'un centre de référence coordonnateur et de 17 centres de compétence.

### Centre de référence

**Paris** – Responsable : Dr Marc Teichmann

Centre de référence Démences Rares ou Précoces

IM2A (Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer), Département de Neurologie - Pôle des maladies du système nerveux

AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Bâtiment F. Lhermitte, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Tél. accueil IM2A : 01 42 16 75 06 / 08 – Courriel : [contact@cref-demrares.fr](mailto:contact@cref-demrares.fr)

Site internet : <https://cref-demrares.fr/>

### Centres de compétence

**Amiens** – Responsable : Dr Mélanie Barbay

Service de Neurologie

CHU Amiens-Picardie, Chemin de Longpré, 80080 Amiens

Tél : 03 22 66 82 40

**Angers** - Responsable : Dr Frédérique Etcharry-Bouyx

Service de Neurologie

CHU Angers, 4 Rue Larrey, 49100 Angers

Tél : 02 41 35 32 93

**Bordeaux** - Responsable : Pr Wassilios Meissner

Service de Neurologie

CHU Bordeaux, 1 Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux

Tél : 05 57 82 12 53 / 05 57 82 01 16

**Dijon** - Responsable : Pr Yannick Bejot

Service de Neurologie Générale, Vasculaire et Dégénérative

CHU Dijon-Bourgogne, Hôpital François Mitterrand, 14 rue Paul Gaffarel, BP77908, 21079 Dijon cedex

Tél : 03 80 29 57 80

**Grenoble** - Responsable : Dr Olivier Moreaud

Service de Neurologie

CHU Grenoble-Alpes, site nord, Boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche

Tél : 04 76 76 57 90

**Lille** - Responsable : Dr Thibaud Lebouvier

Service de Neurologie C

CHRU Lille, Hôpital Roger Salengro, 2 Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille

Tél : 03 20 44 60 21

**Limoges** - Responsable : Pr Philippe Couratier  
Service de Neurologie  
CHU Limoges , 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges  
Tél : 05 55 05 65 61 / 05 55 43 12 15

**Lyon** - Responsable : Dr Maïté Formaglio  
Service de Neurologie  
Hospices Civils de Lyon, Hopital Pierre Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron  
Tél : 04 72 35 76 62

**Marseille** - Responsable : Pr Alexandre Eusebio  
Service de Neurologie, pathologie du mouvement  
AP-HM, Hôpital de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5  
Tél : 04 91 38 43 33

**Montpellier** - Responsable : Dr Audrey Gabelle-Deloustal  
Département de Neurologie  
CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, 80 Avenue Augustin Fliche, 34090 Montpellier  
Tél : 04 67 33 60 29

**Nantes** - Responsable : Pr Pascal Derkinderen  
Service de Neurologie  
CHU Nantes, Hôpital Nord Laennec, Boulevard Professeur Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain  
Tél : 02 40 16 54 22

**Pointe à Pitre** - Responsable : Pr Annie Lannuzel  
Service de Neurologie  
CHU Pointe-à-Pitre, Route de Chauvel, Les Abymes, BP 465, 97159 Pointe à Pitre, Guadeloupe  
Tél : 05 90 89 11 85

**Poitiers** - Responsable : Dr Adrien Julian  
Service de Neurologie  
CHU Poitiers, site de La Milétrie, 2 Rue de la Milétrie, 86021 Poitiers  
Tél : 05 49 44 44 46

**Rennes** - Responsable : Dr Serge Belliard  
Service de Neurologie  
CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou, 2 Rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes  
Tél : 02 99 87 30 26

**Rouen** - Responsable : Dr David Wallon  
Service de Neurologie  
CHU Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, 37 boulevard Gambetta, 76000 Rouen  
Tél : 02 32 88 87 40

**Strasbourg** - Responsable : Pr Christine Tranchant

Pathologie du mouvement et Centre Expert Parkinson - Neurologie  
CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Avenue Molière, 67200 Strasbourg  
Tél : 03 88 12 85 32 / 03 88 12 86 34 / 03 88 11 55 21

**Toulouse** - Responsable : Pr Jérémie Pariente  
Département de neurologie  
CHU Toulouse, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Place du Dr Baylac TSA, 31059 Toulouse cedex 9  
Tél : 05 61 77 76 86

*Cette liste est actuelle à la date de novembre 2022, mais évoluera dès Mars 2023 suite aux résultats de la campagne de labellisation des centres de référence maladies rares. Merci de vous référer à la liste actualisée sur le site internet du CRMR ou de la filière BRAIN-TEAM.*

## **Association de patients**

### **Association PSP France (Paralyse supranucléaire progressive)**

25 rue Gandon  
75013 Paris  
Tél : 01 42 96 41 56 - Courriel : [pspfrance@orange.fr](mailto:pspfrance@orange.fr)  
Site internet : [www.pspfrance.org/](http://www.pspfrance.org/)

### **Association France Parkinson**

18, rue des terres au curé  
75013 Paris  
Tél. : 01 45 20 22 20 – Courriel : [infos@franceparkinson.fr](mailto:infos@franceparkinson.fr)  
Site internet : [www.franceparkinson.fr](http://www.franceparkinson.fr)

### **Association France-DFT**

41, rue de Richelieu  
75001 Paris  
Tel : 07 61 32 16 77 – Courriel : [contact@france-dft.org](mailto:contact@france-dft.org)  
Site internet : <https://www.france-dft.org/page/274401-notre-association>

### **Association Française des Aidants**

250 bis, boulevard Saint-Germain  
75007 Paris  
Site internet : <https://www.aidants.fr/>  
cafés des aidants : <https://www.aidants.fr/vous-etes-aidant/participer-a-une-action-pres-de-chez-soi/cafes-aidants/>  
liste des cafés des aidants : <https://www.aidants.fr/wp-content/uploads/2022/05/Liste-Cafe-des-Aidants-numeros-de-telephone-1.pdf>

## Références bibliographiques

- 1) Hauw, J.J., S.E. Daniel, D. Dickson, D.S. Horoupian, K. Jellinger, P.L. Lantos, et al., Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*, 1994. 44(11): p. 2015-9.
- 2) Litvan, I., Y. Agid, D. Calne, G. Campbell, B. Dubois, R.C. Duvoisin, et al., Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 1996. 47(1): p. 1-9.
- 3) Steele, J.C., J.C. Richardson, and J. Olszewski, *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*, 1964. 10: p. 333-59.
- 4) Nath, U., Y. Ben-Shlomo, R.G. Thomson, A.J. Lees, and D.J. Burn, *Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study*. *Neurology*, 2003. 60(6): p. 910-6.
- 5) dell'Aquila, C., S. Zoccollella, V. Cardinali, M. de Mari, G. Iliceto, B. Tartaglione, et al., *Predictors of survival in a series of clinically diagnosed progressive supranuclear palsy patients*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. 19(11): p. 980-5.
- 6) [Burn, D.J. and A.J. Lees, *Progressive supranuclear palsy: where are we now?* *Lancet Neurol*, 2002. 1(6): p. 359-69.
- 7) Litvan, I., *Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy*. *Mov Disord*, 2003. 18 Suppl 6: p. S43-50.
- 8) Rajput, A. and A.H. Rajput, *Progressive supranuclear palsy: clinical features, pathophysiology and management*. *Drugs Aging*, 2001. 18(12): p. 913-25.
- 9) Bensimon, G., A. Ludolph, Y. Agid, M. Vidailhet, C. Payan, and P.N. Leigh, *Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study*. *Brain*, 2009. 132(Pt 1): p. 156-71.
- 10) Respondek, G., S. Roeber, H. Kretschmar, C. Troakes, S. Al-Sarraj, E. Gelpi, et al., *Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy*. *Mov Disord*, 2013. 28(4): p. 504-9.
- 11) Nath, U., Y. Ben-Shlomo, R.G. Thomson, H.R. Morris, N.W. Wood, A.J. Lees, et al., *The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK*. *Brain*, 2001. 124(Pt 7): p. 1438-49.
- 12) Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. *Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism*. *Brain*. 2005; 128:1247–1258.
- 13) Respondek G, Stamelou M, Kurz C, et al. *The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases*. *Mov Disord*. 2014; 29:1758–1766.
- 14) Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al. *Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias*. *Neurology*. 1999; 53:1292–1299. [PubMed: 10522887]
- 15) Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, et al. *Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy*. *Mov Disord*. 2004; 19:181–189. [PubMed: 14978673]
- 16) Birdi S, Rajput AH, Fenton M, et al. *Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases*. *Mov Disord*. 2002; 17:1255–1264. [PubMed: 12465065]
- 17) Sakamoto R, Tsuchiya K, Mimura M. *Clinical heterogeneity in progressive supranuclear palsy: problems of clinical diagnostic criteria of NINDS-SPSP in a retrospective study of seven Japanese autopsy cases*. *Neuropathology*. 2010; 30:24–35. [PubMed: 19508347]
- 18) Respondek G, Roeber S, Kretschmar H, et al. *Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy*. *Mov Disord*. 2013; 28:504–509. [PubMed: 23436751]
- 19) Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzi S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Höglinger GU, et al. *Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria*. *Mov Disord*. 2017 Jun;32(6):853-864.
- 20) Dickson, D.W., Z. Ahmed, A.A. Algom, Y. Tsuboi, and K.A. Josephs, *Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy*. *Curr Opin Neurol*, 2010. 23(4): p. 394-400.
- 21) Williams, D.R. and A.J. Lees, *Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges*. *Lancet Neurol*, 2009. 8(3): p. 270-9.
- 22) Iwasaki, Y., K. Mori, M. Ito, S. Tatsumi, M. Mimuro, and M. Yoshida, *An autopsied case of progressive supranuclear palsy presenting with cerebellar ataxia and severe cerebellar involvement*. *Neuropathology*, 2013. 33(5): p. 561-7.
- 23) Kanazawa, M., T. Shimohata, Y. Toyoshima, M. Tada, A. Kakita, T. Morita, et al., *Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: A clinicopathological study*. *Mov Disord*, 2009. 24(9): p. 1312-8.
- 24) Kanazawa, M., M. Tada, O. Onodera, H. Takahashi, M. Nishizawa, and T. Shimohata, *Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013. 19(12): p. 1149-51.
- 25) Koga, S., N. Aoki, R.J. Uitti, J.A. van Gerpen, W.P. Cheshire, K.A. Josephs, et al., *When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients*. *Neurology*, 2015. 85(5): p. 404-12.

- 26) Koga, S., K.A. Josephs, K. Ogaki, C. Labbe, R.J. Uitti, N. Graff-Radford, et al., Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP-C. *Mov Disord*, 2016.
- 27) Josephs KA, Katsuse O, Beccano-Kelly DA, et al. Atypical progressive supranuclear palsy with corticospinal tract degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006; 65:396–405. [PubMed: 16691120]
- 28) Nagao S, Yokota O, Nanba R, et al. Progressive supranuclear palsy presenting as primary lateral sclerosis but lacking parkinsonism, gaze palsy, aphasia, or dementia. *J Neurol Sci*. 2012; 323:147–153. [PubMed: 23026537]
- 29) Gibb, W.R., P.J. Luthert, and C.D. Marsden, Corticobasal degeneration. *Brain*, 1989. 112 ( Pt 5): p. 1171-92.
- 30) Rebeiz, J.J., E.H. Kolodny, and E.P. Richardson, Jr., Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol*, 1968. 18(1): p. 20-33.
- 31) Litvan, I., D.A. Grimes, and A.E. Lang, Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Adv Neurol*, 2000. 82: p. 183-96.
- 32) Stamelou, M., A. Alonso-Canovas, and K.P. Bhatia, Dystonia in corticobasal degeneration: a review of the literature on 404 pathologically proven cases. *Mov Disord*, 2012. 27(6): p. 696-702.
- 33) Boeve, B.F., A.E. Lang, and I. Litvan, Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*, 2003. 54 Suppl 5: p. S15-9.
- 34) Rinne, J.O., M.S. Lee, P.D. Thompson, and C.D. Marsden, Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain*, 1994. 117 ( Pt 5): p. 1183-96.
- 35) Mahapatra, R.K., M.J. Edwards, J.M. Schott, and K.P. Bhatia, Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol*, 2004. 3(12): p. 736-43.
- 36) Graham, N.L., T.H. Bak, and J.R. Hodges, Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord*, 2003. 18(11): p. 1224-32.
- 37) Wenning, G.K., I. Litvan, J. Jankovic, R. Granata, C.A. Mangone, A. McKee, et al., Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. 64(2): p. 184-9.
- 38) Grimes, D.A., A.E. Lang, and C.B. Bergeron, Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology*, 1999. 53(9): p. 1969-74.
- 39) Hughes, A.J., S.E. Daniel, Y. Ben-Shlomo, and A.J. Lees, The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 2002. 125(Pt 4): p. 861-70.
- 40) Ling, H., S.S. O'Sullivan, J.L. Holton, T. Revesz, L.A. Massey, D.R. Williams, et al., Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*, 2010. 133(Pt 7): p. 2045-57.
- 41) Ling, H., R. de Silva, L.A. Massey, R. Courtney, G. Hondhamuni, N. Bajaj, et al., Characteristics of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome: a cortical variant. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014. 40(2): p. 149-63.
- 42) Kouri, N., K. Oshima, M. Takahashi, M.E. Murray, Z. Ahmed, J.E. Parisi, et al., Corticobasal degeneration with olivopontocerebellar atrophy and TDP-43 pathology: an unusual clinicopathologic variant of CBD. *Acta Neuropathol*, 2013. 125(5): p. 741-52.
- 43) Mathew, R., T.H. Bak, and J.R. Hodges, Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(4): p. 405-10.
- 44) Armstrong, M.J., I. Litvan, A.E. Lang, T.H. Bak, K.P. Bhatia, B. Borroni, et al., Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 2013. 80(5): p. 496-503.
- 45) Alexander, S.K., T. Rittman, J.H. Xuereb, T.H. Bak, J.R. Hodges, and J.B. Rowe, Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. 85(8): p. 925-9.
- 46) Ouchi, H., Y. Toyoshima, M. Tada, M. Oyake, I. Aida, I. Tomita, et al., Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov Disord*, 2014. 29(2): p. 238-44.
- 47) Lee, S.E., G.D. Rabinovici, M.C. Mayo, S.M. Wilson, W.W. Seeley, S.J. DeArmond, et al., Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*, 2011. 70(2): p. 327-40.
- 48) Aarsland, D., I. Litvan, and J.P. Larsen, Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001. 13(1): p. 42-9.
- 49) Gerstenecker, A., K. Duff, B. Mast, and I. Litvan, Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Psychiatry Res*, 2013. 210(3): p. 1205-10.
- 50) Rankin, K.P., M.C. Mayo, W.W. Seeley, S. Lee, G. Rabinovici, M.L. Gorno-Tempini, et al., Behavioral variant frontotemporal dementia with corticobasal degeneration pathology.
- 51) Albert, M.L., R.G. Feldman, and A.L. Willis, The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974. 37(2): p. 121-30.
- 52) Pillon, B., J. Blin, M. Vidailhet, B. Deweer, A. Sirigu, B. Dubois, et al., The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1995. 45(8): p. 1477-83.
- 53) Pillon, B., B. Deweer, A. Michon, C. Malapani, Y. Agid, and B. Dubois, Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*, 1994. 44(7): p. 1264-70.
- 54) Pillon, B., B. Dubois, A. Ploska, and Y. Agid, Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 1991. 41(5): p. 634-43.
- 55) Ghika, J., M. Tennis, J. Growdon, E. Hoffman, and K. Johnson, Environment-driven responses in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*, 1995. 130(1): p. 104-11.
- 56) Dubois, B., A. Slachevsky, B. Pillon, R. Beato, J.M. Villalpona, and I. Litvan, "Applause sign" helps

- to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology*, 2005. 64(12): p. 2132-3.
- 57) Wu, L.J., O. Sitburana, A. Davidson, and J. Jankovic, Applause sign in Parkinsonian disorders and Huntington's disease. *Mov Disord*, 2008. 23(16): p. 2307-11.
- 58) Donker Kaat, L., A.J. Boon, W. Kamphorst, R. Ravid, H.J. Duivenvoorden, and J.C. van Swieten, Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2007. 69(8): p. 723-9.
- 59) Geda, Y.E., B.F. Boeve, S. Negash, N.R. Graff-Radford, D.S. Knopman, J.E. Parisi, et al., Neuropsychiatric features in 36 pathologically confirmed cases of corticobasal degeneration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007. 19(1): p. 77-80.
- 60) Kertesz, A., P. McMonagle, M. Blair, W. Davidson, and D.G. Munoz, The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*, 2005. 128(Pt 9): p. 1996-2005.
- 61) Blondel, A., F. Eustache, S. Schaeffer, R.M. Marie, B. Lechevalier, and V. de la Sayette, [Clinical and cognitive study of apraxia in cortico-basal atrophy. A selective disorder of the production system]. *Rev Neurol (Paris)*, 1997. 153(12): p. 737-47.
- 62) Leiguarda, R.C. and C.D. Marsden, Limb apraxias: higher-order disorders of sensorimotor integration. *Brain*, 2000. 123 ( Pt 5): p. 860-79.
- 63) Josephs, K.A., J.R. Duffy, E.A. Strand, J.L. Whitwell, K.F. Layton, J.E. Parisi, et al., Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*, 2006. 129(Pt 6): p. 1385-98.
- 64) Felician, O., L. Koric, and N. Rochefort, [Corticobasal degeneration: clinical and neuropsychological profile]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2009. 7(2): p. 91-100.
- 65) Poncet, M. and M. Ceccaldi, Dyspraxie diagonistique et main étrangère (« main capricieuse ») : deux comportements anormaux distincts. , in L'apraxie, A.G. Le Gall D, Editor. 1993, Solal: Marseille. p. 148.
- 66) Felician, O., M. Ceccaldi, M. Didic, C. Thinus-Blanc, and M. Poncet, Pointing to body parts: a double dissociation study. *Neuropsychologia*, 2003. 41(10): p. 1307-16.
- 67) Gorno-Tempini, M.L., N.F. Dronkers, K.P. Rankin, J.M. Ogar, L. Phengrasamy, H.J. Rosen, et al., Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, 2004. 55(3): p. 335-46.
- 68) Hodges, J.R. and K. Patterson, Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. *J Int Neuropsychol Soc*, 1996. 2(6): p. 511-24.
- 69) Josephs, K.A., J.L. Holton, M.N. Rossor, A.K. Godbolt, T. Ozawa, K. Strand, et al., Frontotemporal lobar degeneration and ubiquitin immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2004. 30(4): p. 369-73.
- 70) Leyton, C.E., V.L. Villemagne, S. Savage, K.E. Pike, K.J. Ballard, O. Piguet, et al., Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using beta-amyloid imaging. *Brain*, 2011. 134(Pt 10): p. 3030-43.
- 71) Knibb, J.A., J.H. Xuereb, K. Patterson, and J.R. Hodges, Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol*, 2006. 59(1): p. 156-65.
- 72) Josephs, K.A., R.C. Petersen, D.S. Knopman, B.F. Boeve, J.L. Whitwell, J.R. Duffy, et al., Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology*, 2006. 66(1): p. 41-8.
- 73) Didic, M., M. Ceccaldi, and M. Poncet, Progressive loss of speech: a neuropsychological profile of premotor dysfunction. *Eur Neurol*, 1998. 39(2): p. 90-6.
- 74) Deramecourt, V., F. Lebert, B. Debachy, M.A. Mackowiak-Cordoliani, S. Bombois, O. Kerdraon, et al., Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*, 2010. 74(1): p. 42-9.
- 75) Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. juin 2003;210(1-2):57-60.
- 76) Mueller, C., Hussl, A., Krismer, F., Heim, B., Mähknecht, P., Nocker, M., ... & Seppi, K. (2018). The diagnostic accuracy of the hummingbird and morning glory sign in patients with neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*, 54, 90-94.
- 77) Grijalva, R. M., Pham, N. T. T., Huang, Q., Martin, P. R., Ali, F., Clark, H. M., ... & Whitwell, J. L. (2022). Brainstem biomarkers of clinical variant and pathology in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*, 37(4), 702-712.
- 78) Jabbari E, Holland N, Chelban V, Jones PS, Lamb R, Rawlinson C, et al. Diagnosis Across the Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. *JAMA Neurol*. 2020 Mar 1;77(3):377-387.
- 79) Constantinides, V. C., Paraskevas, G. P., Velonakis, G., Toulas, P., Stamboulis, E., & Kapaki, E. (2018). MRI planimetry and Magnetic Resonance Parkinsonism Index in the differential diagnosis of patients with parkinsonism. *American Journal of Neuroradiology*, 39(6), 1047-1051.
- 80) Verger A, Grimaldi S, Ribeiro MJ, Frismand S, Guedj E. Verger A, et al. Single Photon Emission Computed Tomography/Positron Emission Tomography Molecular Imaging for Parkinsonism: A Fast-Developing Field. *Ann Neurol*. 2021 Nov;90(5):711-719.
- 81) Niethammer, M., C.C. Tang, A. Feigin, P.J. Allen, L. Heinen, S. Hellwig, et al., A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain*, 2014. 137(Pt 11): p. 3036-46.
- 82) Eckert, T., A. Barnes, V. Dhawan, S. Frucht, M.F. Gordon, A.S. Feigin, et al., FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage*, 2005. 26(3): p. 912-21.
- 83) Benvenuto A, Guedj E, Felician O, Eusebio A, Azulay JP, Ceccaldi M, Koric. Clinical Phenotypes in Corticobasal Syndrome with or without Amyloidosis Biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(1):331-343
- 84) Sha, S.J., P.M. Ghosh, S.E. Lee, C. Corbetta-Rastelli, W.J. Jagust, J. Kornak, et al., Predicting amyloid status in corticobasal syndrome using modified clinical criteria, magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Alzheimers Res Ther*, 2015. 7(1): p. 8.

- 85) Frisoni, G.B., M. Bocchetta, G. Chetelat, G.D. Rabinovici, M.J. de Leon, J. Kaye, et al., Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*, 2013. 81(5): p. 487-500.
- 86) Zaleski, N., H. Botha, J.L. Whitwell, V. Lowe, D.W. Dickson, and K.A. Josephs, FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants. *J Neurol*, 2014. 261(4): p. 710-6.
- 87) Shin DH, Lee PH, Bang OY, Joo IS, Huh K. Clinical Implications of Cardiac-MIBG SPECT in the Differentiation of Parkinsonian Syndromes. *J Clin Neurol*. 2006; 2(1):51-7
- 88) King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord* 2011; 26(7):1218-24
- 89) Treglia G, Cason E. Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: a systematic review and a meta-analysis. *J Neuroimaging*. 2012;22(2):111-7.
- 90) Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T et al. Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3): e0120540
- 91) Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, Nobili F, Piccardo A, Calcagni ML, et al; SCILLA Working Group. 123 I-FP-CIT SPECT and 123 I-MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from other dementias: a comparative study. *Ann Neurol*. 2016 Jul 11.
- 92) Gaymard, B., Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Rev Neurol (Paris)*, 2012. 168(10): p. 734-40.
- 93) Vidailhet, M., S. Rivaud, N. Gouider-Khouja, B. Pillon, B. Gaymard, Y. Agid, et al., Saccades and antisaccades in parkinsonian syndromes. *Adv Neurol*, 1999. 80: p. 377-82
- 94) Hampel, H. and S.J. Teipel, Total and phosphorylated tau proteins: evaluation as core biomarker candidates in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004. 17(4): p. 350-4.
- 95) Roemer SF, Grinberg LT, Crary JF, Seeley WW, McKee AC, Kovacs GG, et al. Rainwater Charitable Foundation criteria for the neuropathologic diagnosis progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol (Berl)* [Internet]. 2022 Aug 10 [cited 2022 Aug 19];
- 96) O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ, O'Sullivan SS, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. 2008 May;131(Pt 5):1362-72
- 97) Golbe LI, Ohman-Strickland PA, Golbe LI, et al. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1552-65.
- 98) Christine A M Payan, François Viallet, Bernhard G Landwehrmeyer, Anne-Marie Bonnet, Michel Borg, Franck Durif, et al, NNIPPS Study Group. Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validation of the NNIPPS--Parkinson Plus Scale. *PLoS One*. 2011;6(8):e22293.
- 99) Guasp M, Molina-Porcel L, Painous C, Caballol N, Camara A, Perez-Soriano A, Sánchez-Gómez A, Garrido A, Muñoz E, Marti MJ, Valldeoriola F, Grau O, Gelpí E, Respondek G, Höglinger GH, Compta Y, Guasp M, et al. Association of PSP phenotypes with survival: A brain-bank study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Mar;84:77-81
- 100) Tuite, P.J., H.B. Clark, C. Bergeron, M. Bower, P. St George-Hyslop, V. Mateva, et al., Clinical and pathologic evidence of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy in familial tauopathy. *Arch Neurol*, 2005. 62(9): p. 1453-7.
- 101) Williams, D.R., A.M. Pittman, T. Revesz, A.J. Lees, and R. de Silva, Genetic variation at the tau locus and clinical syndromes associated with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 2007. 22(6): p. 895-7.
- 102) Houlden, H., M. Baker, H.R. Morris, N. MacDonald, S. Pickering-Brown, J. Adamson, et al., Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology*, 2001. 56(12): p. 1702-6.
- 103) Bourinaris T, Houlden H, Bourinaris T, et al. C9orf72 and its Relevance in Parkinsonism and Movement Disorders: A Comprehensive Review of the Literature. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Nov 8;5(6):575-585.
- 104) Benussi, L., R. Ghidoni, E. Pegoiani, D.V. Moretti, O. Zanetti, and G. Binetti, Progranulin Leu271LeufsX10 is one of the most common FTLN and CBS associated mutations worldwide. *Neurobiol Dis*, 2009. 33(3): p. 379-85.
- 105) Boenzi S, Dardis A, Russo P, Bellofatto M, Imbriglio T, Fico T, De Michele G, De Rosa A, Boenzi S, et al. Screening for Niemann-Pick type C disease in neurodegenerative diseases. *J Clin Neurosci*. 2019 Oct;68:266-267.
- 106) Lang AE. Treatment of progressive supranuclear gaze palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2005 ; 20(Suppl. 12) : S83-S91)
- 107) O'Sullivan SS, Djamshidian A, Ahmed Z, Evans AH, Lawrence AD, Holton JL, et al. Impulsive-compulsive spectrum behaviors in pathologically confirmed progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2010; 25(5): 638-4.)
- 108) Engel PA. Treatment of progressive supranuclear palsy with amitriptyline: therapeutic and toxic effects. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(9): 1072-4) (Newman Gc. Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology* 1985; 35: 1189-93)
- 109) Mayr BJ, Bonelli RM, Niederwieser G, Költringer P, Reisecker F. Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol* 2002 ; 9(2) : 184-5)
- 110) Poujois A, Vidailhet M, Trocello JM, Bourdain F, Gaymard B, Rivaud-Péchoix S. Effect of gabapentine on oculomotor control and parkinsonism in patients with progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol* 2007 ; 14(9) : 1060-2)
- 111) Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders : the NNIPPS study. *Brain* 2009; 132 (Pt1): 156-71)
- 112) Rajrut AH, Uitti RJ, Fenton ME, George D. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 1997 ; 3 : 211-4.)
- 113) Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive supranuclear palsy and corticobasal

- degeneration: pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18:42)
- 114) Mahapatra R, Edwards M, Schott J, Bhatia K. Review : corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 496-503.)
- 115) Slade SC, Finkelstein DI, McGinley JL, Morris ME. Exercise and physical activity for people with progressive supranuclear palsy: a systematic review. *Clin Rehabil.* (2020) 34:23–33. doi: 10.1177/0269215519877235)
- 116) Unti E, Mazzucchi S, Calabrese R, Palermo G, Del Prete E, Bonuccelli U, et al. Botulinum toxin for the treatment of dystonia and pain in corticobasal syndrome. *Brain Behav* 2019; 9: e01182)
- 117) Prudente CN, Zetterberg L, Bring A, Bradnam L, Kimberley TJ. Systematic review of rehabilitation in focal dystonias: classification and recommendations. *Mov Disord Clin Pract.* (2018) 5:237–45. doi: 10.1002/mdc3.12574)
- 118) Wijemanne S, Jankovic J. Hand, foot, and spine deformities in Parkinsonian disorders. *J Neural Transm.* (2019) 126:253–64. doi: 10.1007/s00702-019-01986-1.)
- 119) Cho JW, Lee JH. Suppression of myoclonus in corticobasal degeneration by levetiracetam. *J Mov Disord* 2014; 7(1) : 28-30.)
- 120) Lorenzano D, Tansley S, Ezra DG. Sensory trick frames: a new device for blepharospasm patients. *J Mov Disord.* (2019) 12:22. doi: 10.14802/jmd.18010)
- 121) Thulasi P, Djalilian AR. Update in current diagnostics and therapeutics of dry eye disease. *Ophthalmology.* (2017) 124:S27–33. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.022)
- 122) Sale, P., Castiglioni, D., De Pandis, M. F., Torti, M., Dall'Armi, V., Radicati, F. G., & Stocchi, F. (2015). The Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®) speech therapy in progressive supranuclear palsy. *Eur J Phys Rehabil Med*, 51(5), 569-74.)
- 123) Cichero JA, Lam P, Steele CM, Hanson B, Chen J, Dantas RO, Duivestijn J, Kayashita J, Lecko C, Murray J, Pillay M, Riquelme L, Stanschus S. Development of International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Fluids Used in Dysphagia Management: The IDDSI Framework. *Dysphagia.* 2017 Apr;32(2):293-314. doi: 10.1007/s00455-016-9758-y. Epub 2016 Dec 2].
- 124) Marois C, Amador MDM, Payan C, Lacomblez L, Bonnet AM, Degos B, Corvol JC, Vidailhet M, Le Forestier N, Mesnage V, Grabli D. Outcome of gastrostomy in parkinsonism: A retrospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Oct;43:110-113. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.012. Epub 2017 Jun 23.
- 125) Gomez-Caravaca, M. T., Cáceres-Redondo, M. T., Huertas-Fernández, I., Vargas-González, L., Carrillo, F., Carballo, M., & Mir, P. (2015). The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. *Neurological Sciences*, 36(2), 275-279)
- 126) Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Munoz Sanchez JL, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* (2015) 30:234–46. doi: 10.1002/gps.4245)
- 127) Rittman, Timothy, Ian TS Coyle-Gilchrist, and James B. Rowe. "Managing cognition in progressive supranuclear palsy." *Neurodegenerative Disease Management* 6.6 (2016): 499-508.)
- 128) Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Busmann JB, Koseoglu F, et al. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* (2008) 89:393–8. doi: 10.1016/j.apmr.2007.08.162)
- 129) Kawahira K, Noma T, Iiyama J, Etoh S, Ogata A, Shimodozono M. Improvements in limb kinetic apraxia by repetition of a newly designed facilitation exercise in a patient with corticobasal degeneration. *Int J Rehabil Res.* (2009) 32:178–83. doi: 10.1097/MRR.0b013e32831e4546)
- 130) Batla A, Tayim N, Pakzad M, Panicker JN. Treatment options for urogenital dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol.* (2016) 18:45. doi: 10.1007/s11940-016-0427-0)
- 131) Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* (2002) 60:434–41. doi: 10.1016/S0090-4295(02)01905-2)
- 132) Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, Jahan I, Singer C, Ordorica R, et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* (2015) 21:514–20. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.025)
- 133) Athanasopoulos A, Giannitsas K. An overview of the clinical use of antimuscarinics in the treatment of overactive bladder. *Adv Urol.* (2011) 2011:820816. doi: 10.1155/2011/820816)
- 134) Chen S, Kuo H. Therapeutic efficacy of low-dose (25 mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms.* (2019) 11:O53–8. doi: 10.1111/luts.12215)
- 135) Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J Urol.* (2000) 163:5–12. doi: 10.1016/S0022-5347(05)67961-X)
- 136) Vaughan CP, Juncos JL, Burgio KL, Goode PS, Wolf RA, Johnson TM. Behavioral therapy to treat urinary incontinence in Parkinson disease. *Neurology.* (2011) 76:1631–4. doi: 10.1212/WNL.0b013e318219fab3)
- 137) Oliveira, M. C., Ling, H., Lees, A. J., Holton, J. L., De Pablo-Fernandez, E., & Warner, T. T. (2019). Association of autonomic symptoms with disease progression and survival in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(5), 555-561)
- 138) Rieman D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev.* (2009) 13: 205-14.)
- 139) Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in Parkinsonism. *Sleep Med Rev.* (2005) 9 : 185-200.)