

# Tauopathies, motricité et cognition

Dr HUGO KERMORVANT<sup>a,b</sup>, Dre MAYTÉ CASTRO-JIMENEZ<sup>a</sup>, Pr GILLES ALLALI<sup>b</sup> et Dr JULIEN-FRANÇOIS BALLY<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2023; 19: 817-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.824.817

**Les tauopathies sont une des familles de protéinopathies engendrant des maladies neurodégénératives. Elles se caractérisent par l'association de troubles cognitifs et moteurs. Dans cet article, nous résumons les caractéristiques cliniques de la paralysie supranucléaire progressive et de la dégénérescence cortico-basale, en nous attardant sur leurs profils d'atteinte cognitivo-comportementale, qui permettent, dans certains cas, de les différencier d'autres entités neurodégénératives. Enfin, nous proposons des outils de prise en charge thérapeutique.**

## Tauopathy, motricity and cognition

*The tauopathies are one of the families of proteinopathies causing neurodegenerative diseases. They are characterized by a combination of cognitive and motor disorders. In this article, we summarize the clinical features of progressive supranuclear palsy and cortico-basal degeneration, focusing on their cognitive-behavioral impairment profiles, which in some cases allow them to be differentiated from other neurodegenerative entities. Finally, we propose tools for therapeutic management.*

## INTRODUCTION

Les tauopathies font partie des protéinopathies engendrant des maladies neurodégénératives. Elles se manifestent par une atteinte motrice à l'avant-plan qui présente des caractéristiques cliniques surtout parkinsoniennes.<sup>1</sup> Une autre grande famille de protéinopathie à expression préférentiellement motrice est représentée par les synucléinopathies (par exemple, maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, atrophie multisystématisée (AMS)). Ces deux groupes se différencient d'autres pathologies (amyloïde ou TDP-43) qui se manifestent en premier lieu par des troubles cognitifs.

La fonction de la protéine tau est surtout de maintenir la structure neuronale. En cas de pathologie (déséquilibre entre les différentes isoformes et sur-phosphorylation), elle s'agrège, entraînant une dissociation des microtubules puis la perte de la fonction neuronale.<sup>2</sup> Plusieurs isoformes ont été décrits selon le nombre de domaines d'accroche aux microtubules et sont associés à certaines pathologies:<sup>2</sup>

1. 3R: maladie de Pick.
2. 4R: paralysie supranucléaire progressive (PSP), dégénérescence cortico-basale (DCB).
3. Mixte 3R/4R: Primary Age-Related Tauopathy (PART), maladie d'Alzheimer.

Ces maladies sont associées à différents syndromes selon la dissémination de la protéinopathie qui s'effectue comme celle d'une maladie à prion.<sup>2</sup> Nous nous focalisons sur les 2 entités qui associent atteinte cognitive et motrice, soit les isoformes 4R.

## PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE

Le tableau classique de PSP, d'une prévalence de 5 à 7 pour 100 000,<sup>3</sup> associe une paralysie supranucléaire du regard vertical, un parkinsonisme akinéto-rigide prédominant en axial, souvent résistant à la lévodopa, et des chutes précoces.<sup>4</sup> Les symptômes débutent habituellement vers 65 ans, la survie moyenne après le diagnostic est de 7,5 ans<sup>3</sup> et l'imagerie montre une atrophie mésencéphalique.<sup>3</sup> En plus du tableau classique (variante de Richardson) retrouvé dans 50% des cas confirmés à l'examen neuropathologique, 7 autres variantes sont reconnues: PSP à dysfonction oculomotrice, PSP avec instabilité posturale, PSP avec freezing à la marche, PSP à prédominance parkinsonienne, PSP avec trouble de la parole, PSP avec syndrome cortico-basal et PSP à présentation frontale.<sup>2</sup> De façon générale, l'atteinte débute par l'axe pallido-nigro-luysal (mésencéphale et ganglions de la base), puis la propagation vers le néocortex détermine le phénotype clinique et le pronostic, sévère en cas d'impact cognitif et relativement plus bénin dans la forme parkinsonienne pure.<sup>2</sup>

À l'atteinte motrice s'associent chez 60 à 80% des patients des troubles cognitifs, dont la sévérité est corrélée au taux de protéine tau,<sup>5</sup> marqués par une dysfonction exécutive et en particulier des capacités de flexibilité mentale et d'inhibition.<sup>5</sup> Une apathie est quasiment constante et s'associe paradoxalement à une impulsivité.<sup>6</sup> Une variante de PSP s'accompagne d'une aphasia non fluente, avec apraxie de la parole, dysprosodie et phrases grammaticalement pauvres.<sup>3</sup> L'outil de dépistage MoCA (Montreal Cognitive Assessment), le trail-making-test et la fluence phonémique ainsi que la batterie rapide d'efficacité frontale permettent d'évaluer ces troubles.<sup>7</sup>

Le type et le degré d'atteinte cognitive de la PSP la différencient des autres causes de parkinsonisme, principalement des synucléinopathies. L'atteinte globale dans la PSP est plus sévère que dans l'AMS<sup>8</sup> qui, contrairement à ce qui est souvent rapporté, n'est pas exempte de troubles cognitifs.<sup>6</sup> La dégradation cognitive est plus rapide dans la PSP que dans la maladie de Parkinson et dans l'AMS.<sup>8</sup> La PSP se différencie de l'hydrocéphalie à pression normale et de la démence vasculaire qui partagent avec elle un phénotype cognitif similaire et s'accompagnent volontiers de parkinsonisme, par l'imagerie cérébrale. Finalement, la maladie à corps de Lewy associe, dans sa forme prototypique, une atteinte exécutive retrouvée dans la PSP à un trouble visuospatial plus rare dans cette dernière.

<sup>a</sup>Service de neurologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Centre Leenaards de la mémoire, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne  
hugo.kermorvant@chuv.ch | mayte.castro@chuv.ch | gilles.allali@chuv.ch  
julien.bally@chuv.ch

**TABLEAU 1** Stratégies thérapeutiques dans les tauopathies

ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Type d'atteintes	Type de médicaments	Effets bénéfiques	Effets indésirables
<b>Stratégies à privilégier</b>			
<b>Atteinte cognitive</b>	Amantadine	Faiblement positif sur la motivation et l'attention	Hallucinations, impulsivité
	Coenzyme Q10	Faible et non confirmé	-
<b>Atteinte comportementale</b>	Antidépresseurs (ISRS)	Important sur la sphère thymique Diminution du syndrome pseudo-bulbaire	-
	Modafinil, méthylphénidate	Diminution de l'apathie	-
<b>Hallucinations</b>	Antipsychotiques atypiques: clozapine et quétiapine	Important	Somnolence
<b>Syndrome moteur parkinsonien</b>	Lévodopa	Incertain	Risque d'aggravation cognitive
<b>Salivation et dystonie</b>	Toxine botulinique	Majeur et ciblé	Aucun
<b>Stratégies à éviter</b>			
Tous types d'atteinte	Agonistes dopaminergiques: (pramipexole, ropinirole, etc.)	-	Aggravation cognitive et comportementale trop risquée
	Anticholinergiques	Diminution de salivation	Aggravation cognitive trop importante
	Antipsychotiques typiques	Diminution des hallucinations	Majoration importante du syndrome parkinsonien

## DÉGÉNÉRESCENCE CORTICO-BASALE

La DCB, caractérisée par des inclusions de tau 4R dans les astrocytes (contrairement à la PSP), la glie et les neurones,<sup>2</sup> s'accompagne le plus souvent du syndrome du même nom, associant de façon asymétrique atteinte corticale et motrice: apraxie motrice, troubles sensitifs pariétaux, syndrome parkinsonien (akinéto-rigide résistant à la lévodopa), syndrome pyramidal, dystonie et myoclonies appendiculaires. À noter que la DCB est à différencier du syndrome cortico-basal décrit dans d'autres pathologies (principalement la maladie d'Alzheimer). Une atrophie cortico-sous-corticale asymétrique est souvent objectivée à l'IRM cérébrale, cependant non corrélée à la sévérité clinique. L'évolution est défavorable, avec une survie moyenne de 7 ans suite au diagnostic.<sup>3</sup>

L'atteinte cognitive se caractérise par des troubles comportementaux (dépression, apathie, parfois hallucinations, etc.), dysexécutifs, langagiers et praxiques. Cependant, le bilan strictement cognitif ne permet pas de différencier cette maladie des autres formes de parkinsonisme.<sup>2</sup>

## PRISE EN CHARGE (tableau 1)

L'atteinte cognitive dans les tauopathies est malheureusement peu sensible aux traitements curatifs ou symptomatiques.<sup>9</sup> Les procholinerigiques ne semblent pas être efficaces, tandis que l'amantadine peut induire des symptômes psychiatriques. Les antidépresseurs ont un rôle dans l'atteinte comportementale ou le syndrome pseudobulbaire.<sup>9</sup> Une apathie sous-jacente aggrave le profil cognitif et peut répondre au modafinil ou au méthylphénydate.<sup>10</sup> Il s'agit surtout d'éviter les médicaments qui aggravent le tableau cognitif (anticholinergiques, agonistes dopaminergiques) et ceux qui aggravent le syndrome parkinsonien (antipsychotiques). Le rôle de la

lévodopa doit être mis en balance entre les potentiels effets positifs sur la motricité et les éventuels effets secondaires sur le plan cognitif.<sup>9,10</sup> La toxine botulique est efficace contre les postures dystoniques appendiculaires et parfois pour le contrôle de l'hypersalivation. La stimulation cérébrale profonde n'a pas été démontrée utile dans la PSP ni dans la DCB.<sup>10</sup>

Au niveau curatif, de nombreux essais (anticorps anti-tau, stabilisateurs de microtubules, inhibiteurs de phosphorylation, greffe de cellules souches) sont en cours, sans résultat probant à l'heure actuelle.<sup>9,10</sup>

La prise en charge préconisée est holistique et multidisciplinaire, essentiellement axée sur des interventions non pharmacologiques (éducation de l'entourage, routines, thérapie occupationnelle, modifications du mode de vie).<sup>9,10</sup>

## CONCLUSION

Les tauopathies sont donc un ensemble de maladies s'exprimant par une atteinte cognitivo-motrice. La PSP et la DCB en sont les exemples les plus éloquentes et leur expression diffère en fonction du pattern de dissémination de la protéinopathie. Certaines composantes de l'atteinte cognitive permettent de différencier ces entités d'autres maladies dégénératives s'assimilant sur leur expression motrice. Prédominent des atteintes comportementale (apathie) et dysexécutive. Malheureusement, à l'heure actuelle, la prise en charge est surtout paramédicamenteuse.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les tauopathies s'expriment cliniquement en fonction du pattern de dissémination neuroanatomique et associent atteinte cognitive et motrice.
- L'atteinte cognitive est marquée par une atteinte dysexécutive et par un trouble comportemental à l'avant-plan.
- La paralysie supranucléaire progressive présente un profil cognitif plus sévère que d'autres formes de parkinsonisme (maladie de Parkinson, atrophie multisystématisée).
- La dégénérescence cortico-basale s'accompagne souvent d'un syndrome cortico-basal (apraxie motrice, troubles sensitifs pariétaux, syndrome parkinsonien, syndrome pyramidal, dystonie et myoclonies) mais celui-ci peut être secondaire à d'autres protéinopathies.
- La prise en charge est holistique et non pharmacologique en première intention. Il s'agit d'éviter les médicaments proparkinsoniens ou ceux qui dégradent le tableau cognitif.

1 \*\*Olfati N, Shoeibi A, Litvan I. Clinical Spectrum of Tauopathies. Front Neurol. 2022 Jul 14;13:944806.

DOI: 10.3389/fneur.2022.944806. Erratum in: Front Neurol. 2022 Sep 14;13:1015572. PMID: 35911892.

2 \*\*Stamelou M, Respondek G, Giagkou N, et al. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. Nat Rev Neurol. 2021 Oct;17(10):601-20. DOI: 10.1038/s41582-021-00541-5.

3 Pantelyat A. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. Continuum (Minneapolis, Minn). 2022 Oct 1;28(5):1364-78. DOI: 10.1212/CON.0000000000001158.

4 Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. Arch Neurol. 1964 Apr;10:333-59. DOI: 10.1001/archneur.1964.00460160003001.

5 Koga S, Parks A, Kasanuki K, et al. Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy is associated with tau burden. Mov Disord. 2017 Dec;32(12):1772-9. DOI: 10.1002/mds.27198.

6 Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Brain. 2010 Aug;133(Pt 8):2382-93. DOI: 10.1093/brain/awq158.

7 \*Lee W, Williams DR, Storey E. Cognitive testing in the diagnosis of parkinsonian disorders: a critical

appraisal of the literature. Mov Disord. 2012 Sep 1;27(10):1243-54. DOI: 10.1002/mds.25113.

8 Fiorenzato E, Antonini A, Camparini V, et al. Characteristics and progression of cognitive deficits in progressive supranuclear palsy vs. multiple system atrophy and Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). 2019 Nov;126(11):1437-45. DOI: 10.1007/s00702-019-02065-1.

9 Moretti DV. Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review. CNS Neurosci Ther. 2019 Feb;25(2):159-74. DOI: 10.1111/cns.13068.

10 Bluett B, Pantelyat AY, Litvan I, et al. Best Practices in the Clinical Management of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Consensus Statement of the CurePSP Centers of Care. Front Neurol. 2021 Jul 1;12:694872. DOI: 10.3389/fneur.2021.694872.

\* à lire

\*\* à lire absolument