Association PSP FRANCE
Paralysie Supranucléaire Progressive

25 RUE GANDON
75013 PARIS
(France)

+33 (0) 1 42 96 41 56

Bulletin N° 1

AVRIL
2015

2015
L'espoir suscité par de nouveaux essais cliniques

Sommaire

***

Agenda, Avec Vous Anniversaire
Page 2

Editorial
Page 3

Vie de l'Association :
Page 4
Remise de chèque

Page 5
Nouvelle Affiche

PSP au quotidien :
Pages 6, 7
Témoignages

Pages 8, 9
Essais Cliniques

Science & Recherche :
Pages 10, 11
Etude NIPPS

Pages 12, 13
Projet Isabelle Le Ber

Page 14
Projet Wassilios Meissner

Page 15
Nouveau Conseil Scientifique

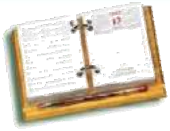
Adresse et Coordonnées
Siège (Paris) & Régions
Page 16

Agir pour un monde sans PSP

Ce bulletin est également téléchargeable sur notre site internet www.pspfrance.org

A G E N D A

Avec Vous



Mardi 17 Mars, Nantes : Journée de Rencontres, Délégation Régionale Nantes, avec la participation du Prof. Pascal Derkinderen (INSERM Nantes).
(*remplace la journée initialement prévue le 08 janvier)*

26 & 27 Mars, Toulouse : Salon Autonomic « Sud », Parc de Expositions

Samedi 11 Avril, Paris : Assemblée Générale PSP-France, organisée par le bureau PSP-France, avec la participation de Luc Buée (INSERM Lille).

Dimanche 12 Avril, Brem s/Mer : concert annuel de la chorale « Les 20 de Brem » au profit de l'association, salle du Brandais à 15h (programme : « Chants Marins »)

Lundi 08 Juin, (Rennes) : Journée de Rencontre des adhérents de la région Bretagne, avec la participation du professeur Marc Vérin et de Philippe Gatien (médecin en rééducation fonctionnelle).

« Guérir parfois,
Soulager souvent,
Ecouter toujours »

(Louis Pasteur, 1822-1895)

50 ans
Un anniversaire
Une étape

La journée anniversaire du 20 janvier 2015 célébrant les 50 ans de la découverte de la maladie "PSP" s'est voulu à la fois optimiste, réaliste et a amené des nouvelles orientations pour notre association.
Un numéro special, prochainement, reprendra cet évènement (couverture ci-dessous)

E D I T O R I A L

Chères Adhérentes,
Chers Adhérents,

La journée organisée dans le cadre des 50 ans de la découverte de la maladie, qui s'est déroulée dans les locaux de la salpêtrière le 20 janvier 2015 a remporté un vif succès et je remercie tous ceux qui y ont participé car ils ont contribué à sa réussite. Un bulletin spécial sera dédié à cette journée. Ce que nous retiendrons, c'est que face à cette maladie qualifiée d'orpheline, notre optimisme demeure et doit demeurer.

De plus, un conseil scientifique composé de 7 membres s'est réuni en février. Les membres qui constituent ce conseil scientifique sont à la fois connus et reconnus pour leur expertise dans le monde médical. Il s'agit des professeurs et docteurs :
JC CORVOL Neurologue (Paris), P. DAMIER Neurologue (Nantes), Alexandre EUSEBIO neurologue (Marseille), Charles DUYCKERTS Neuropathologiste (Paris), Luc BUEE chercheur (Lille), Erwan BEZARD chercheur (Bordeaux), Isabelle LEBER représentante du centre de référence/Centre de compétences, (Paris).
Ce conseil scientifique se réunira sur la base de 2 réunions annuelles et apportera notamment un avis sur les rapports des projets en cours financés par notre association. La prochaine réunion sera programmée en juin 2015.

Dans ce bulletin quelques pages apportent un éclairage sur les essais thérapeutiques. Il est important de rappeler que les essais thérapeutiques permettent de traiter des patients dans le but de trouver de nouvelles stratégies de recherche. Le patient qui a accepté d'y participer reçoit des informations orales ou écrites et peut à tout moment décider de ne plus y participer. Ce dernier peut être informé des résultats globaux de l'étude. De plus, les délais sont très longs avant qu'un médicament soit commercialisé car avant d'être disponible en pharmacie de ville ou à l'hôpital, une autorisation de mise sur le marché est indispensable. Il est vrai qu'un médicament n'est pas un produit comme les autres ! Enfin, la faisabilité de l'essai clinique dépend des contraintes de l'étude, du nombre de visites, de la dispersion géographique des patients et des centres d'étude et les examens préalables nécessaires.

Pour conclure, nos chercheurs français et étrangers s'activent à comprendre cette maladie dans le but de l'éradiquer.

Nous ne devons pas perdre l'espoir !

Christiane PIETERSOONE
Présidente de l'Association PSP-France

Don de 15 000 euros à l'attention de PSP France

Article paru dans Ouest France (23 Décembre 2014)

Vendredi, à la Maison associative de la santé, 15 000 € ont été remis à l'association Paralysie Supranucléaire Progressive (PSP) France. C'est le fruit d'une récolte suite au décès d'Armel le Gal, fondateur des sociétés Le Gal et BAP structures.
« Ce qui est important, c'est qu'on a fait connaître cette maladie. Le plus lourd ? Le diagnostic, qui a duré trois ans. Quand il y a de l'errance, c'est très difficile pour la famille », a confié Marie-Christine Le Gal, veuve d'Armel Le Gal.
La volonté du défunt était de sensibiliser le plus grand nombre au sujet de cette maladie neurologique, qui demeure orpheline. Elle est méconnue de tous, y compris du corps médical pour laquelle le diagnostic est difficile à poser. Aucun médicament ne la soigne encore.
La PSP provoque des lésions du tronc cérébral, affectant progressivement l'équilibre, la vue, la mobilité, la déglutition et la parole. La conscience du malade demeure intacte, enfermée dans un corps qui ne répond plus. **« En Bretagne, on est en train de faire des formations dans le cadre du plan Parkinson et syndromes apparentés** », a précisé **Marc Verin**, neurologue chef de service au CHU de Pontchaillou.
Armel Le Gal était passionné de moto. L'association Routards of Breizh, dont il faisait partie, a proposé à ses adhérents de donner 1 € à chaque sortie pour le programme 2015.
« L'argent sera remis en fin d'année à PSP », a indiqué Pascal Tessier, son président.

Pour ces dons reversés à l'Association PSP France, la famille et les proches d'Armel La Gal souhaitent vivement remercier tous les amis, collaborateurs, clients, fournisseurs, partenaires de la vie professionnelle et personnelle. L'Association PSP France les remercie également pour leur générosité et leur altruisme.

Un nouveau support de communication

Chers adhérents,

Dans le cadre des 50 ans de l'identification de la **PSP** (aussi appelée maladie de **Steele Richardson**), l'association PSP France en partenariat avec **Harmonie Mutuelle** a crée une affiche destinée à toutes les personnes concernées par cette terrible maladie et en particulier aux médecins et rééducateurs.

Nous avons le plaisir de vous transmettre cette affiche avec le premier Bulletin de l'année 2015.
Tous ensemble nous devrons largement la diffuser sur l'ensemble du territoire (hôpitaux, cliniques, kiné, orthophoniste, services d'aide à la personne, etc...)
Pour celles et ceux qui souhaiteraient en obtenir davantage, cette affiche est désormais disponible à notre siège, 25 rue Gandon 75013 Paris, et pourra vous être envoyée sur simple demande.

Nous vous remercions à l'avance pour votre aide dans cette diffusion !

LA PSP, C'EST QUOI ?

La PSP c'est la Paralysie Supranucléaire Progressive.

Une maladie neurologique dégénérative récente identifiée en 1964.

Une maladie rare et orpheline qui touche moins d'une personne sur 2 000, seuil en dessous duquel l'Union Européenne définit une maladie comme rare.

Une maladie lourde pour le malade et pour son entourage. Elle affecte progressivement l'équilibre, la vue, la mobilité, la déglutition, la parole et amène également un manque de coordination des mouvements ainsi que des troubles du comportement.

La PSP laisse les patients et leurs familles
dans un grand état d'isolement et de désarroi...

L'ASSOCIATION PSP FRANCE, C'EST QUOI ?

L'association PSP France organise le soutien et l'accompagnement en direction des malades atteints de PSP et/ou de DCB (Dégénérescence Cortico-Basale) et de leur entourage.

Animée entièrement par des bénévoles.

Dotée d'un Conseil Scientifique de médecins et neurologues.

Membre de plusieurs groupements d'associations : Alliance Maladies Rares, Orphanet, etc...

PSP FRANCE Paralysie Supranucléaire Progressive

Association Paralysie Supranucléaire Progressive
Association reconnue d'intérêt général et d'assistance
25 rue Gandon 75013 PARIS - Tel. 01 42 96 41 58
www.pspfrance.org
. Permanence téléphonique tous les jeudis de 14h à 17h .

Harmonie mutuelle

Aperçu des échanges du groupe 'Against PSP' sur Facebook

5 novembre 2014 – Mme H.D. J'ai besoin de quelques conseils ! La maladie progresse tout d'un coup : plusieurs chutes par jour et problèmes de vue aussi. Il va falloir que j'envisage une prise en charge complète, je n'y échapperai pas ! mais souci : mon âge ! 58 ans un peu jeune. Avez-vous des idées ? de même que pour la vue : du mal à concentrer les yeux sur un point fixe = lecture très difficile. Avez-vous une solution? Merci pour tout le support et l'aide que ce groupe m'apporte.

· Mme A.J. Que pouvez-vous faire ? Dans votre maison, essayez de mettre des barres sur les murs partout ou c'est possible, des poignées dans les toilettes, douche etc....mais peut être l'avez -vous déjà fait ? Pour vos yeux, je ne peux que vous conseiller d'aller voir un neuro-ophtalmo, c'est tellement particulier d'une personne à l'autre, et je pense qu'il y en a de compétent près de chez vous. Je vous embrasse, et vous envoie plein de force pour tenir le coup.

· Mme N.C. Voyez si l'on peut vous prescrire des séances d'orthoptie ils font travailler les nerfs optiques de façon à ce que les yeux retrouvent une certaine mobilité. Vous êtes jeune c'est sûr mais il faut vous sécuriser dans vos déplacements. Plus les chutes seront nombreuses et plus vous risquez de vous casser quelque chose c'est difficile à accepter et à entendre mais peut-être voir pour un déambulateur au moins vous pourrez vous tenir lors de vos déplacements. Bon courage à vous.

· M. F.M. Une stimulation quasi constante doit atténuer vos signes. Les chutes sont malheureusement un des signes de cette maladie. Concernant les yeux, c'est la vue ou les paupières ? Je vous souhaite bon courage en espérant que vous vous soyez entouré pour permettre notamment cette stimulation. Bon courage à vous.

· Mme A.G. Contente d'avoir de vos nouvelles et de voir que vous vous battez. Je crois que chacun développe la maladie à un rythme plus ou moins soutenu et par palier, c'est difficile de dire a quelle rapidité se passent les choses mais c'est sûr qu'une aide permanente ne pourrait vous être que bénéfique dans la mesure où elle vous protègerait en quelque sorte de tout ce que la maladie ne vous permet pas de faire. Je vous souhaite tout le courage du monde et vous embrasse.

· Mme J.D. Si vous n'avez personne près de chez vous, peut-être pourriez-vous avoir une alarme sur vous pour prévenir les secours en cas de besoin. Surtout gardez le moral, accrochez- vous. Avez-vous un déambulateur pour vos déplacements dans la maison ? Cela aide beaucoup. Amitiés.

PSP AU QUOTIDIEN
TÉMOIGNAGES

9 janvier 2015 – M. T.I. Mon père est hospitalisé depuis 11 jours à cause d'une pneumopathie. Son médecin dit qu'il est arrivé à la phase terminale de la maladie car il est paralysé totalement et ne réagit presque pas sauf par les yeux ou les lèvres. Il a récupéré sa respiration mais après 3 jours de respiration artificielle. Son médecin propose une trachéotomie. Est-ce que cela vaut la peine ?

· Mme M.P. Un médecin nous l'avait proposé lors de la dernière hospitalisation de ma mère pour pneumopathie aussi. Après concertation avec mes frères, notre père et le médecin traitant nous avons refusé. Quelle vie a déjà le malade mais avec ça en plus, non, nous n'aurions pas pu. Ma maman est donc décédée quelques jours plus tard. Beaucoup de courage dans votre décision. N'hésitez pas si vous avez d'autres questions.

· Mme C.H. Bon courage à vous. Mon époux, parti de cette terrible maladie il y a 3 ans, n'a pas subi de trachéotomie pas besoin de le faire souffrir encore plus.

· Mme M.B. Mon mari est décédé depuis bientôt neuf ans et je n'aurais pas voulu l'ennuyer encore plus avec une quelconque intervention mais c'est mon ressenti. Je vous souhaite beaucoup de courage.

· Mme N.C. Voilà un an que papa a fermé les yeux à tout jamais. Lorsqu'il était en phase terminale, cela nous a été très difficile mais nous avons refusé toute nouvelle intervention. Avec le soutien de sa neurologue, nous avons décidé de ne pas nous acharner pour vouloir absolument le garder auprès nous encore quelque temps mais à quelles souffrances. N'oubliez pas que nos malades sont conscients de leur état et prolonger leur vie par ces moyens chirurgicaux sachant de toute façon que la fin est proche… C'est très dur je sais. La décision vous est propre. Ecoutez votre cœur et vous n'aurez aucun regret quelle que soit la décision que vous prendrez. Bon courage pour ces durs moments.

· Mme A.G. Avec ma famille, nous aurions tout tenté pour papa, pour autant, nous n'aurions pas insisté pour une trachéotomie. Mais nous n'avons pas eu à réfléchir, papa est parti très vite et cela a été sa chance. Il aurait eu 80 ans en janvier. Bon courage à vous et à votre famille pour accompagner votre papa.

· Mme M.B. Le principal c'est d'être là, de lui apporter de l'affection, de l'entourer, de lui parler puisqu'ils comprennent tout contrairement à ce que les gens pensent. Beaucoup de courage. Amicalement.

10 février 2015 – Mme F.B. Est-ce que vos malades ont ou ont eu des hallucinations ? Je ne trouve pas beaucoup d'infos là-dessus sur le net. Merci pour vos réponses.

· Mme L.C. La maladie par elle-même ne provoque pas d'hallucinations. C'est souvent dû à un médicament sur dosé.

· Mme N.C. Oui je rejoins ce qui vient d'être dit. Papa a eu, à un moment donné, des patchs pour le soulager quand il toussait et ne parvenait pas à expectorer. Il en a eu tous les effets indésirables dont les hallucinations. C'était très impressionnant car il revivait des scènes du passé. Vérifiez les notices du traitement et voyez avec votre neurologue car ce n'est pas normal.

Un nouvel essai clinique pour la PSP

Un nouvel essai clinique de phase 1 pour la PSP a été lancé aux Etats Unis. Les résultats ne seront pas disponibles avant 2017.
Le médicament porte le nom TPI 287. Il s'agit d'une molécule de la famille des taxanes.
Les taxanes comprennent plus de 300 composés.
Les taxanes sont extraits depuis les années 60 des écorces puis des aiguilles d'ifs de l'Ouest (aussi appelés "ifs du Pacifique").
Des médicaments basés sur la chimie des taxanes existent déjà, notamment le TAXOL, utilisé dans le traitement de certains cancers depuis 1992, année de son homologation par la Food & Drug Administration (FDA).
La molécule TPI 287 est développée par le laboratoire américain Cortice Biosciences
Son rôle neuroprotecteur est de stabiliser les microtubules (MT), endommagées par les protéines tau pathologiques chez les patients souffrant de PSP.
66 patients sont enrôlés dans cet l'essai clinique de phase 1.
Il n'est pas prévu dans cette première phase d'étude clinique, d'inclure des patients résidant en Europe.
Le laboratoire universitaire porteur de cette initiative est UCSF (University of California San Francisco) et le projet coordonné par Adam Boxer.

Olivier Schang, membre du CA

Comment ça marche ?

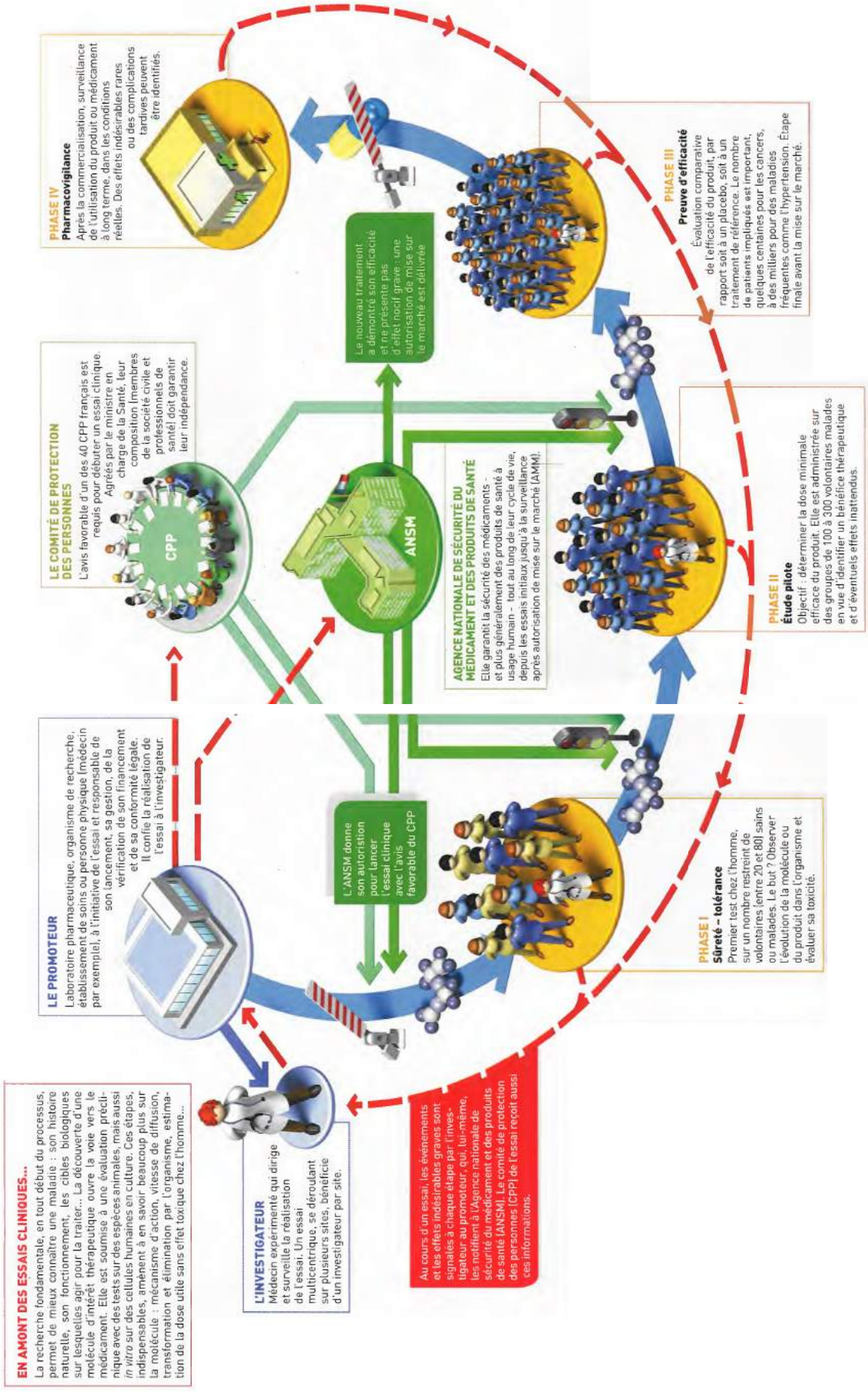
Selon les types de molécules, les temps de recherche peuvent varier jusqu'à 15 ans !
Pour les éléments implantés dans l'organismes (désignés comme « dispositifs médicaux », tels que les implants cérébraux et organes artificiels) le développement et les essais avant commercialisation peuvent prendre beaucoup plus de temps…
Mais pour les maladies neurologiques dégénératives (comme la PSP), les laboratoires essaient des médicaments déjà homologués pour d'autres pathologies ce qui réduit considérablement les délais de mise sur le marché.
Durant la totalité des diverses étapes d'un essai, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) assureront la qualité et l'authenticité des informations ainsi que le respect du droit des personnes ayant participées aux différentes phases.

Le graphisme sur la page de droite vous explique les différents intervenants et stades de l'essai clinique.

Avec l'aimable autorisation de l'INSERM
et du magazine « Sciences & Santé ».
Article publié dans « Sciences & Santé » Sept-Oct 2013

PSP AU QUOTIDIEN

ESSAIS CLINIQUES



Infographie : Philippe MOUCHE (pour « Sciences & Santé »)

Estimation des coûts de santé de la Paralysie Supranucléaire Progressive (PSP) dans 3 pays européens (Etude NNIPPS)

Cet article présente les principaux résultats de l'analyse économétrique obtenus suite à l'étude NNIPPS réalisée en France, Allemagne et Royaume-Uni, qui a permis pour la première fois d'estimer les coûts engendrés par ces 2 maladies que sont la PSP et l'AMS, et d'identifier les caractéristiques des patients qui sont associées à ces coûts.
(voir publication détaillée de Paul McCrone et coll., PlosOne 2011).

La paralysie supranucléaire progressive (PSP) et l'atrophie de systèmes multiples (AMS) sont des conditions neurologiques invalidantes. A l'initiation de l'étude européeenne **NNIPPS** (**N**europrotection and **N**eurodegeneration in **P**arkinson **P**lus **S**yndromes), les coûts économiques engendrés par ces conditions n'étaient pas connus. Cette étude s'est déroulée sur près de **5 ans** dans 3 pays, **France, Allemagne, Grande-Bretagne**, **entre 2000 et 2004**. Au total 760 patients ont été inclus dans l'étude, à partir de 44 centres, **362 patients** présentant une **PSP** et 398 une MSA. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du **riluzole** (commercialisé pour une autre maladie neurodégénérative, la sclérose latérale amyotrophique) comparativement à celle d'un placebo. Malheureusement, l'étude s'est révélée **négative**, mais elle a permis sur une large cohorte de patients de valider nombre d'instruments d'évaluation (diagnostic, fonctionnel, imagerie) et notamment économétrique. La population est largement représentative, incluant des patients avec des durées d'évolution comprises entre 1 ans et 8 ans, et une sévérité de la maladie variant de légère à très sévère (Bensimon G, *Brain* 2009).
Les patients étaient suivis pendant 3 ans, avec des évaluations approfondies tous les 6 mois, dont un questionnaire portant sur l'utilisation de services de soins et le type de prise en charge par l'entourage. Ce questionnaire a été adapté spécifiquement pour l'étude à partir d'un autre utilisé dans le domaine des troubles mentaux. A chaque visite, il était relevé des informations portant sur les six mois précédents concernant :

1. le type et nombres de consultations médicales ou paramédicales,
2. les examens biologiques, paracliniques ou imagerie,
3. les prises de traitements médicamenteux,
4. les séjours à l'hôpital ou en maison médicalisée,
5. l'utilisation de transport médicalisé ou non,
6. les adaptations éventuelles faites à domicile en raison de la maladie, utilisation d'aides techniques (fauteuil roulant par exemple)

les personnes impliquées (conjoint, enfant, amis..) dans la prise en charge à domicile et le temps consacré à cette prise en charge.
A partir de ces informations, ont pu être estimés les coûts des services (1 à 6) ainsi que ceux non rémunérés, correspondant à la prise en charge par l'entourage (soins prodigués par la famille et/ou les amis), que nous appelons coûts « informels ». Les coûts unitaires des services ont été établis à partir de données publiées (Netten A & Curtis L 2003 pour la Grande-Bretagne, Hutton J 2001 pour la France et l'Allemagne). Les coûts informels ont été calculés en se basant sur l'hypothèse que si les soins n'avaient pas été effectués par l'entourage, ceux-ci auraient fait l'objet d'une prise en charge par des professionnels. Les coûts horaires d'un aidant à domicile ont donc été utilisés.

Les coûts moyens d'une période de six mois précédant l'entrée dans l'étude, ont été ainsi calculés pour 742 patients, dont **352 présentant une PSP** (149 en France, 98 en Allemagne et 105 en Grande-Bretagne). La moyenne d'age était un peu plus élevée chez les patients PSP, environ 67 ans, et la durée d'évolution moyenne était de 4 ans. Le coût total moyen sur 6 mois (services et coûts informels) ont été estimés pour les patients PSP à 24 491 euros en France, 30 643 euros en Allemagne et 25 655 et au Royaume-Uni, soit 50 à 60,000 euros annuels, la majorité de ces coûts étant représentés par les coûts informels. En France ces derniers représentent 65% des coûts globaux, tandis qu'en Grande-Bretagne ceux-ci sont proportionnellement plus élevés (75%), l'Allemagne se situant entre les 2 (70%). Chez les patients MSA, les coûts globaux étaient inférieurs en Allemagne et en Grande-Bretagne, et supérieurs en France, par rapport aux patients PSP, la part des coûts informels étant également très importante (près de 75%).

Les facteurs influençant ces coûts ont été recherchés. La sévérité globale de la maladie, mesurée par une échelle fonctionnelle explorant l'ensemble de la symptomatologie des 2 maladies (Payan CAM, *PlosOne* 2011), est significativement liée aux coûts des services et aux coûts informels, mais pas l'âge ni la durée de la maladie. Il y a une relation inverse entre le coûts des services et les coûts informels : lorsque ces derniers augmentent de 1000 euros, alors le coût des services diminuent de 1%. En France, il a été observé des coûts de services plus importants chez les femmes (35% de plus que chez les hommes). Le niveau d'éducation joue un rôle également, avec des coûts de services plus importants (et donc des coûts informels moins élevés) chez les patients avec un niveau d'éducation plus élevé.

Compte tenu de ces résultats, pour les 27 pays de l'Union Européenne, avec une prévalence de la PSP comprise entre 14 et 25 pour 100 000 chez les plus de 55 ans, et une population européenne d'environ 177 millions dans cette tranche d'age, **on peut estimer que le coût global annuel se situe au moins entre 1.2 et 2.7 milliard d'euros**. La relation mise en évidence entre le degré de sévérité de la maladie et les coûts engendrés, permet de faire l'hypothèse qu'une intervention thérapeutique qui aurait une influence favorable sur la sévérité entraînerait une diminution des coûts: par exemple, une ralentissement de 30% de la progression de la maladie (mesurée par la pente d'évolution de l'échelle fonctionnelle) devrait se traduire par une réduction de 10 à 17% des coûts, soit un gain de 120 à 460 millions d'euros sur un an à l'échelle européenne. A l'échelle de la France ces chiffres se situeraient aux environs de 15 à 30 millions d'euros (estimation pour 3000 patients). L'impact sur la charge supportée par l'entourage serait sans doute également très favorable compte tenu de la part très importante qu'elle représente dans les coûts (plus des deux tiers).

Pour conclure, l'étude NNIPPS a été unique dans son approche, car elle a permis sur des populations très importantes (à ce jour non égalées) de caractériser de façon précise ces 2 maladies, la PSP et la MSA, d'apporter des outils validés prospectivement et opérationnels pour de nouvelles études et d'en mesurer l'impact sur le plan économique.

On ne peut que souligner l'extrême importance de tels résultats qui devrait éclairer et inciter les pouvoirs publics à faciliter la mise en œuvre d'études interventionnelles pour ces maladies.

Dr Christine PAYAN
Département Pharmacologie Clinique
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Séquençage de l'exome dans des familles atteintes de paralysie supranucléaire progressive

(Projet cofinancé par PSP-France à hauteur de 70 000 euros)

Coordinateur scientifique du projet :

Dr LE BER Isabelle, INSERM ICM, Hôpital de la Pitié Salpétrière (Paris)

La paralysie supranucléaire progressive est une maladie neurodégénérative de l'adulte due à des inclusions neuronales composée de protéine tau (tau4R) dans le système nerveux central. Les signes cliniques associent un syndrome parkinsonien, des troubles de l'oculomotricité et des troubles cognitifs. Différent facteurs de susceptibilité, tels que l'haplotype H1 au locus Tau, ont été impliqués cependant les causes et les bases physiopathologiques de la PSP demeurent encore très mal connues. Les formes familiales de PSP, bien qu'exceptionnelles, offrent l'opportunité de mieux connaitre les mécanismes biologiques et physiopathologiques responsables des PSP. Ce projet avait pour objectifs d'identifier un ou plusieurs gènes impliqués dans **neuf familles avec une forme familiale de PSP**, dont les prélèvements génétiques ont été collectés par l'équipe de recherche.

Le projet s'est déroulé en trois étapes. La première partie du projet a permis d'étendre les familles étudiées, examiner et prélever les apparentés. Dans un second temps, les gènes connus impliqués dans les formes familiales de syndromes parkinsoniens ou dans les dégénérescences lobaires frontotemporales ont été analysés. Cette analyse a été faite par une technique de séquençage classique (dite 'séquençage Sanger') qui permet d'analyser la séquence génétique d'un gène d'intérêt afin d'identifier une mutation dans ce gène cible.
Dans un troisième temps, les échantillons sanguins de patients sans mutation identifiée ont été analysés par 'séquençage de l'exome'. Le séquençage de l'exome est une technique développée récemment qui permet d'analyser en une fois l'ensemble des gènes du génome. Les prélèvements sanguins de 20 patients ont pu être analysés de cette façon grâce au financement de l'association France–PSP. Cette approche génère environ 30 000 variants par échantillon, ce qui est considérable. Il est donc tout d'abord nécessaire de trier ces variants selon différents critères et avec différents outils d'analyse bioinformatique afin de sélectionner ceux qui sont les plus pertinents dans la maladie (c'est-à-dire ceux qui pourraient représenter une mutation causale dans une famille). Nous avons ensuite vérifié que tous les individus malades dans une famille sont porteurs du/des variant(s) ainsi selectionné(s). De même, l'absence de ces variants chez des individus contrôles non malades a ensuite été vérifiée, apportant des arguments complémentaires en faveur du rôle causal du/des variant(s) identifié(s).

Trois découvertes importantes ont d'ores et déjà été faites. Nous avons identifié trois nouvelles causes de formes familiales de PSP. Les deux premières découvertes ont fait l'objet de deux publications dans laquelle la contribution de l'association est mentionnée, et de communications dans des congrès internationaux. Tout d'abord, une mutation du **gène *DCTN1*** a été identifiée dans certaines formes familiales rares et particulières chez des patients présentant un tableau clinique semblable à la PSP.

C'est une découverte importante car la protéine synthétisée par ce gène joue un rôle important dans le transport de certaines structures et molécules dans les neurones, et interagit indirectement avec la protéine tau, qui est l'un des composants des lésions observées dans les cerveaux des patients atteints de PSP. La seconde découverte est celle d'une mutation du **gène *c9ORF72*** chez des patients présentant un tableau clinique de PSP. Ce gène a été récemment identifié comme une cause fréquente de dégénérescence lobaire frontotemporale. Cette découverte contribue à élargir le spectre des présentations cliniques (phénotypes) associés à ce gène, confirme les relations étroites pouvant exister entre différentes maladies neurodégénératives, et montre l'importance de tenir compte de l'histoire familiale dans ces maladies. Il faut néanmoins souligner qu'il s'agit de causes très rares de PSP. La troisième découverte est l'identification d'une mutation du **gène *ATP13A2***, également impliqué dans des formes familiales de maladie de Parkinson. Cette découverte est actuellement en cours de validation.
Ce travail se poursuit actuellement dans les autres familles dont la cause génétique n'est pas encore identifiée, en collaboration avec d'autres équipes internationales. En effet, la rareté de ces formes familiales, et l'hétérogénéité génétique probable dans cette maladie (c'est-à-dire que différentes gènes sont probablement impliqués) complique la réalisation de cette recherche. La comparaison des résultats obtenus par différentes équipes dans le monde devrait permettre d'accélérer les découvertes dans les années à venir. Même si les formes familiales de PSP sont exceptionnelles, l'identification des gènes impliqués dans ces formes rares constitue une base nécessaire pour identifier les voies biologiques et les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette maladie.

Isabelle LE BER

Publications résultant de cette recherche dans lesquelles l'association PSP-France est remerciée :

C9orf72 repeat expansions are a rare genetic cause of parkinsonism. Lesage S, Le Ber I, Condroyer C, Broussolle E, Gabelle A, Thobois S, Pasquier F, Mondon K, Dion PA, Rochefort D, Rouleau GA, Dürr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Brain. 2013 Feb;136(Pt 2):385-91.

DCTN1 mutation analysis in families with progressive supranuclear palsy-like phenotypes. Caroppo P, Le Ber I, Clot F, Rivaud-Péchoux S, Camuzat A, De Septenville A, Boutoleau-Bretonnière C, Mourlon V, Sauvée M, Lebouvier T, Bonnet AM, Levy R, Vercelletto M, Brice A; French Clinical and Genetic Research Network on Frontotemporal ementia/Frontotemporal Dementia–Amyotrophic Lateral Sclerosis. JAMA Neurol. 2014 Feb;71(2):208-15

Clarification de l'équipe de recherche

La PSP n'est pas une maladie génétique; elle ne se transmet pas dans une même famille dans la très grande majorité des cas. Néanmoins, comme pour d'autres maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), il existe de très rares cas pour lesquels plusieurs cas sont présents dans la famille. La PSP fait actuellement l'objet de recherche dans ce domaine aussi bien en France qu'aux Etats-Unis, ceci afin d'identifier des gênes susceptibles d'influer sur l'apparition et le développement de la maladie dans ces formes très rares.

Le projet « BIOPARK »

(Projet cofinancé par PSP-France à hauteur de 30 000 euros)

Nous vous en avions parlé dans le bulletin de Décembre 2013

Wassilios Meissner fait un point sur cette étude co-financée par PSP France, grâce à vos dons.

L'étude clinique BIOPARK "Mise en évidence de BIOmarqueurs dans les syndromes PARkinsoniens" a débuté au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin, Institut des maladies neurodégénératives -IMNc, Bordeaux) en décembre 2013. Son objectif est de développer un marqueur diagnostic de la PSP permettant ainsi de différencier plus facilement la PSP de la maladie de Parkinson mais aussi de l'atrophie multisystématisée (AMS), un autre syndrome parkinsonien. Un dosage d'alpha -synucléine oligomérique est réalisé dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma de 100 patients atteints de ces différentes affections. Les dosages sont effectués à l'inclusion et après 12 mois de suivi, permettant ainsi d'étudier l'évolution du marqueur au cours du temps. Les dosages seront réalisés à la fin de l'étude. Adossée à l'étude BIOPARK, une collection biologique (liquide céphalo-rachidien, sang) est réalisée ; elle permettra de contribuer à au moins une dizaine d'études dans le domaine des maladies neurodégénératives.

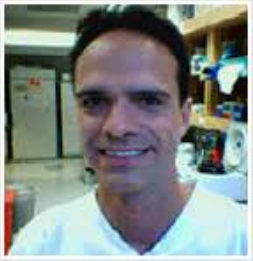
Il y a un an maintenant le premier patient atteint d'une PSP a été inclus à Bordeaux et depuis, 8 patients souffrants d'une PSP ont accepté de participer malgré les contraintes inhérentes à la recherche (2 ponctions lombaires, 1 consultation médicale tous les 6 mois avec un neurologue pendant 2 ans). Cette recherche conduite par le Pr Meissner a reçu le soutien financier de l'association PSP France et devrait permettre d'inclure 20 patients atteints de PSP d'ici la fin de l'année 2015. Depuis le mois de février 2014, les services de neurologie de Limoges (Dr Torny) et de Toulouse (Pr Rascol) ont rejoint l'IMNc dans cette aventure scientifique et médicale. La fin du suivi du dernier patient est prévue pour fin 2017 et les résultats sont attendus pour 2018.

Pour toute information, vous pouvez contacter :
Sandrine Villars (sandrine.villars@chu-bordeaux.fr) au 05 57 82 12 59
ou vous connecter au site de l'IMNc (http://www.imnc-bordeaux.org/)

PSP-France se dote d'un nouveau Conseil Scientifique

Au 01 février 2015, un conseil Scientifique de 7 membres a été mis en place afin de répondre aux objectifs suivants :

I. Evaluer les programmes de recherche soumis à l'association soit en réponse à un appel d'offres à projets soit spontanément.
II. Formuler des appels à projets spécifiques à la recherche sur la maladie PSP dont les résultats auront un bénéfice direct ou indirect sur les malades.
III. Mener une action de veille scientifique et médicale au service de l'association en proposant un bilan annuel sur les avancées de la recherche dans la PSP
IV. Assister le Conseil d'Administration dans l'ajustement et le développement de sa politique de recherche à court, moyen et long terme.
V. Etre un « facilitateur » pour rentrer en contact avec la communauté scientifique et médicale dans le domaine de la PSP



Jean-Christophe CORVOL
Président du conseil Scientifique
Pharmacologue
Directeur du Centre d'Investigation Clinique
ICM Salpétrière, Paris

Isabelle LE BER
Neurologue
Représentante du Centre de Référence PSP
ICM Salpétrière, Paris

Philippe DAMIER
Neurologue
CHU Nantes

Luc BUEE
Directeur Unité de Recherche
INSERM U837 (« Tauopathies »)
Lille

Pr Charles DUYCKAERTS
Neuropathologiste
ICM Salpétrière, Paris

Erwan BEZARD
Directeur de l'IMN
CNRS, Bordeaux

Dr Alexandre EUSEBIO
Neurologue
CHU La Timone, Marseille

Association PSP FRANCE Paralysie Supranucléaire Progressive

UNE STRUTURE A VOTRE SERVICE, QUE VOUS SOYEZ MALADE OU AIDANT

Siège : 25 RUE GANDON 75013 PARIS pspfrance.dcb@gmail.com	Présidente Secrétaire Générale Secrétaire Général Adj. Trésorier	Christiane PIETERSOONE Guilaine MEYOHAS Thibault MAILLE Liliane COUVREUR	**01 42 96 41 56**

Permanence : chaque jeudi de 14h à 17h30 (sauf durant le mois d'août et les vacances de Noël)

VOS DELEGATIONS REGIONALES : LA PROXIMITE SOLIDAIRE !

Alsace Lorraine	Départements : 54, 55, 57, 67, 68, 88	Mme HILPERT cam.elia@neuf.fr	03 87 04 52 61
Aquitaine Midi-Pyrénées	Départements : 24, 31, 32, 33, 40, 46, 47, 82	(À POURVOIR)	
Bretagne	Départements : 22, 29, 35, 56	Odette DENEUVILLE jpdeneuville@dbmail.com	02 22 03 03 96
	Permanence : chaque 2e lundi du mois, à partir de 14h30 (sauf durant l'été) Maison Associative de la Santé - 36 boulevard Albert 1er - 35200 RENNES		
Bourgogne	Départements : 21, 58, 71, 89	Claude BROYON claude.broyon@gmail.com	06 61 37 54 01
Centre	Départements : 18, 23, 36, 37, 41, 86, 87	Christian FORISSIER christian2.forissier@orange.fr	04 77 31 74 82
Champagne - Ardenne	Départements : 02, 08, 10, 51, 52	Monique HORRER monique.horrer@wanadoo.fr	03 26 08 14 93
Languedoc - Roussillon	Départements : 07, 12, 13, 26, 30,34,84	(À POURVOIR)	
Paris Ile de France	Départements : 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95	Guilaine MEYOHAS guilaine.meyohas@laposte.net	01 47 51 96 69
Pays de Loire	Départements : 44, 49, 53, 72, 85	Liliane COUVREUR alf.liliane@wanadoo.fr	02 40 79 86 58
	Permanences : chaque 1er jeudi du mois, à partir de 15h (sauf durant l'été), Maison Ouvrière des Batignolles - 30 boul. des Batignolles - 44300 NANTES et à Angers chaque 1er mardi du mois de 14h30 à 17h, CHU Angers, 4 r. Larrey, Salon des Assoc. / Maison des 4 Services - 49000 ANGERS		
Poitou - Charentes	Départements : 16, 17, 19	Huguette MONJOIN h.monjoin@free.fr	05 46 36 64 66
Provence, Alpes Côte d'Azur	Départements : 04, 05, 06, 13, 83, 84	Christine TABUSSO christine.tabusso@free.fr	04 93 65 52 92

Aidez-nous à poursuivre l'histoire et notre action :

Rejoignez notre équipe de bénévoles,

Devenez Délégué(e) Régionale.

Entre-aide et solidarité sont nos meilleures armes !