

## Synthèse 19 janvier la Timone

### 1° rencontre d'information et d'échanges

### Paralysie supra-nucléaire progressive PSP & DCB

#### Objectif de la rencontre

Rencontre organisée par l'association PSP France avec le Pr Alexandre Eusebio, Service neurologie de la Timone.

- Informer, Se rencontrer, partager les progrès,
- 1° étape de mise en place d'un réseau de soutien et d'échanges au niveau régional

#### Temps 1. Pr Alexandre Eusebio, neurologue

##### La PSP

- Caractérisée en 1964 par Steele et Richardson. Dans les années 20, à la Pitié salpêtrière A Lajoinie et Lacan ont identifié les symptômes particuliers. On connaît cette maladie depuis bientôt un siècle.
- C'est une maladie rare. 5-à 10% des syndromes parkinsoniens, touche 5 peut être 10 sur 100.000 habitants (3500 à 7000 personnes). Diagnostic en moyenne à 65 ans, avec un retard de diagnostic moyen de 3 ans. 20% des cas identifiés post-mortem n'avaient pas été diagnostiqués

##### Anatomopathologie

- Les lésions du type PSP - neurones et cellules gliales autour (astrocytes ; oligodendrocytes);, dégénérescences neurofibrillaires ;
- Protéine Tau
- Lésions partout dans le cerveau (ganglions : base de la motricité ; mésencéphale ; noyau dentrite cervelet ; cortex : fonctions supérieurs cognitives et comportementales)

##### Proteinopathies

Synucléinopathie	Taupathie
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parkinson</li> <li>- AMS (atrophie multisystématisée)</li> <li>- Démence à corps de Léwy</li> <li>-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PSP</li> <li>- DCB (dégénérescence cortico-basale)</li> <li>- DFT (démence fronto-temporale)</li> <li>- Alzheimer – ce qui permet d'envisager un traitement contre la protéine tau : enjeu thérapeutique pour les industriels (1 million de personnes Alzheimer, 4-10 000 PSP)</li> </ul>

Aucun examen complémentaire ne peut conclure exactement à un diagnostic PSP. Confirmation définitive après examen du cerveau. On sait imager la protéine tau dans le cerveau, on ne sait pas dire si PSP ou alzheimer. On ne sait pas quel est le type de protéine Tau. Les industriels développent des traceurs.

##### Plusieurs formes de PSP

La forme classique « Steele Richardson » ne représente en fait que 24% de l'ensemble.

24%	PSP-RS	Richardson syndrome (forme classique)
19%	PSP-P	Parkinson – on sait maintenant que c’est la forme parkinsonnienne la plus fréquente, <i>le diagnostic PSP n’étant pas toujours posé</i>
	PSP-PGF	Progressive gait freezing (akinésie)
16%	PSP-CBS	Corticobasal syndrome
	PSP-SL	Speech language – aphasie progressive non fluente – extrêmement rare, peut être confondue avec alzheimer
12%	PSP-F	Frontal – variante comportemental de la DFT
	PSP-C	cerebellar

Faire un diagnostic de précision au début de la maladie est extrêmement compliqué. Des signes apparaissent, d’autres disparaissent (chutes lorsqu’on est en fauteuil roulant). On est encore au début de la compréhension de la maladie.

Dans chacun des sous-types, il y a une distribution plus localisée de la protéine tau.

On ne sait pas pourquoi ce processus s’enclanche.

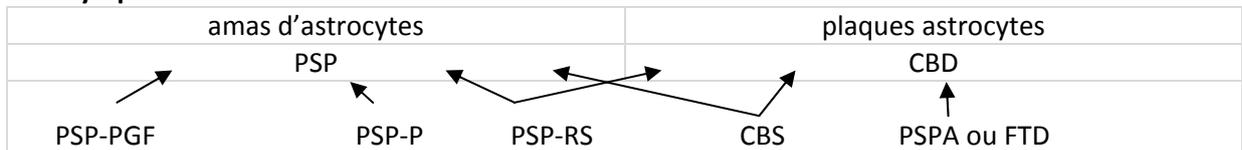
Il s’agit d’un processus dégénératif lent, qui démarre une vingtaine d’années plus tôt ; il faut beaucoup de temps avant la mort des neurones. Il y a accumulation de protéine Tau des années avant.

La protéine Tau participe au fonctionnement du neurone, « autoroute de l’information ».

L’âge est un facteur de mauvais pronostic (plus on démarre âgé, plus l’évolution sera courte).

La dégénérescence n’est pas due à un choc émotionnel. Celui-ci peut jouer un rôle de révélateur (pas de déclencheur). Il est très fréquent que les symptômes soient révélés suite à un stress (physique ou toute sorte de stress) ; la dépression peut être un symptôme du stress.

### Les symptômes



### De nouveaux critères diagnostiques

Groupe de travail PSP international Hoglinger&al 2017

4 domaines fonctionnels – troubles oculomoteurs ; instabilité posturale ; akinesie ; troubles cognitifs

3 niveaux de diagnostic (probable PSP, possible PSP, suggestif de PSP)

TABLE 2

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

### Troubles oculomoteurs

Les malades PSP n'ont pas tous de troubles oculomoteurs. Au départ, le diagnostic PSP se fondait sur des critères cliniques (notamment troubles oculomoteurs) ; maintenant il s'agit d'un diagnostic histologique, qui identifie des lésions. Les données (5 à 10 sur 100 000) ne sont pas issues d'études françaises ; il faudrait un registre national.

#### Echange

- Brain bank de Londres très bien fournie. Les dons de cerveau sont une nécessité du développement de la recherche, et de traitements
- en France, banque de cerveau à la Pitié Salpêtrière, très bien organisée (inscription du vivant du patient ; réseau d'ambulances prenant en charge le corps du défunt ; restitution du corps dans les 24h) <http://www.neuroceb.org/> (23 dons PSP). Il y a une réflexion coordonnée à faire en France sur le développement du don de cerveau et le financement de cette approche.

## Temps 2. Mme Marie Delfini, neuropsychologue

### Troubles psycho-comportementaux

Ils ne sont pas présents chez tous. Etre très vigilant pour les repérer, cela peut s'améliorer

- Syndrome dépressif – ce peut être un des premiers symptômes ; il n'est pas nécessairement réactionnel ; tristesse, moins d'envie de participer ; ce syndrome se traite
- Repli sur soi (ex, on ne parle plus car la parole est moins facile ; chutes, on ne veut pas tomber, on ne prend pas de risques)
- Apathie
- Perte d'intérêt

### Troubles cognitifs

- La lenteur : trouble majeur, quelle que soit la forme PSP. « Eloge de la lenteur ».
- Augmentation du temps de réaction
- Ralentissement dans le traitement de l'information
- Capacités cognitives maintenues

Cà ne veut pas dire qu'il-elle ne peut plus faire, c'est plus long. Pendant très longtemps, cela reste possible. C'est lourd pour les aidants. Les malades PSP peuvent faire des choses, il faut leur proposer, à leur rythme et à leur niveau. Il faut proposer tout ce que la personne aime faire.

Inciter n'est pas secouer ; des kiné n'ont pas compris, cela provoque des blocages en retour

### Syndrôme dysexécutif

- Troubles de l'évocation, avec un discours moins fluent
- Troubles de la flexibilité
- Difficultés pour passer d'une chose à une autre
- Difficultés pour exécuter plusieurs tâches en même temps. C'est une chose après l'autre, pas deux choses en même temps

### Les troubles visuo-perceptifs

- Mauvaise discrimination
- Mauvaise appréciation des distances

Il y a un flou, c'est très compliqué de regarder devant et sur les côtés. Les obstacles sont une complication (ex, petits meubles)

### Les perturbations mnésiques

- Ce n'est pas la maladie d'Alzheimer.

- La récupération des informations est altérée : l'encodage (inscription des informations) est plus lent, la sortie est plus lente
- L'indiciage (donner, se servir d'indices) permet une normalisation.

### **Fardeau pour l'accompagnant ?**

- Cela prend du temps, de l'énergie
- L'accompagnant : ne pas se perdre de vue, maintenir sa propre autonomie (pas tout le temps avec le proche atteint PSP !), prendre soin de soi
- Ni trop, ni pas assez
- Repérer la dualité, la fusion, la difficulté à accepter un tiers dans la relation
- Faire un état des lieux patients-aidants : de quoi il-elle a besoin, de quoi j'ai besoin ; accepter tous les deux qu'il y ait quelqu'un d'autre qui intervienne (ex, infirmière pour la toilette)
- Trouver la bonne distance
- Notion de devoir, dette, obligation
- Peu d'accompagnants-aidants le vivent comme un choix
- Risque d'isolement social
- Projets des couples impactés
- Nécessité d'évaluer : quelles charges pour l'aidant, ses ressources
- Identifier les bénéfices secondaires
- Repérer très tôt les signes d'épuisement physique et émotionnel

### **Expression des émotions**

- La voix – la PSP impacte le son ; le rire peut ne plus être le même
- Articuler
- Mobilité du visage

Cortex : zones cognitives

- Troubles des comportements, réactions atypiques – pleurs pour rien, rires pour rien, irritabilité

Arrêter de conduire la voiture

### **Fausse routes alimentaires**

- Les kiné savent faire
- Apprendre les gestes, suivre une formation « premiers secours »
- Il peut y avoir des modifications comportementales – glotonnerie
- Plusieurs intervenants : infirmière, auxiliaire de vie, kiné, orthophoniste

*Echange, apport orthophoniste*

- Fractionner les repas si la durée est trop longue
- Se mettre en situation pour que la fausse route possible ne soit pas dangereuse : l'eau dans les poumons n'est pas dangereuse ; les morceaux sont dangereux pour les poumons : supprimer les morceaux
- Avoir une très bonne hygiène bucco-dentaire : ce sont les bactéries qui provoquent les infections

## **Temps 3. Pr Alexandre Eusebio, neurologue**

### **Les traitements symptomatiques**

- Syndrome parkinsoniens – Levodopa – mais il faut des doses fortes 5x250mg/j, il y a des effets secondaires
- La stimulation cérébrale profonde : non seulement contre-indiquée ; mais ne marche pas, aggrave

**Troubles axiaux –posturaux / locomoteurs**

- Amantadine efficace chez 10% des patients
- Tricycliques – peu de données, efficace mais effets secondaires ++
- Approche « Ac, Na, SHT »( ?) décevant
- Rééducation, kiné, orthophonie +++

**Troubles cognitivo-comportementaux et psy**

- PHRC Riva-PSP
- Antidépresseur : efficace

**Troubles oculomoteurs**

- Varient d'une heure à l'autre, d'un jour à l'autre
- Somnifère GABA ( ?) efficacité transitoire
- Toxine botulique utile pour –blépharo-spasme (paupières se ferment)
- Prismes –cf lunettes

**Prise en compte de l'aidant : ++****Traitements curatifs**

- Aucune efficacité claire
- Option neuroprotectrice (protéger les neurones) ; riluzole : inefficace ; coenzyme Q10 : efficacité sur mitochondrie, mais dans le cadre d'une très petite étude ; davunétide : inefficace
- Anti-tau – Tideglusib : inefficace en critères cliniques ; résultats à venir : d'autres molécules anti-tau, immunothérapie

**Immunothérapie**

On essaye d'empêcher le passage de la protéine Tau de neurone à neurone, avec un anticorps qui se fixe sur la protéine Tau et bloque son passage ; on ne cherche pas à déclencher une réponse immunitaire (il y aurait des risques d'inflammation cérébrale).

Deux modes : injection de vaccin ; injection d'anticorps. Grand espoir pour les années à venir.

Actuellement, 2 essais cliniques (perfusions d'anticorps) sont menés par de très grands groupes pharmaceutiques : Biogen (Passport) et Abvie. Les inclusions de patients dans ces essais sont terminées.

Des approches en cours de développement. AZP2006 (AlzProtect) : labo pharmaceutique lillois ; molécule qui réduit l'inflammation. Phase 1 en cours, phase 2 en projet pour 2020. Petite étude concentrée sur Lille (20 patients) ; s'il y a confirmation des hypothèses, elle sera ensuite déployée sur 100-200 patients.

**RivaPSP**

La rivastigmine a montré son efficacité pour réduire les troubles cognitifs et les chutes pour la maladie de Parkinson. Les mêmes mécanismes sont à l'œuvre pour les troubles cognitifs et les chutes chez parkinson et PSP.

Une étude randomisée est conduite en double aveugle (tirage au sort des patients qui recevront un placebo, ni les patients ni le CHU ne savent qui reçoit quoi). 16 centres concernés, 106 patients, participation sur 7 mois. (à ce jour, 72 patients scannés, 59 inclus, dont 13-14 sur Marseille).

*Pour la conduite de l'étude, on ne choisit d'analyser qu'un seul critère pour que les résultats soient probants ; ici, le critère est la Chute<sup>1</sup> (même si on est convaincu que les troubles cognitivo-coportementaux sont améliorés, ils ne sont pas l'objet de cette étude ci).*

---

<sup>1</sup> Chute : évènement involontaire aboutissant à ce que le sujet se retrouve au sol ou à un niveau inférieur auquel il se trouvait//Presque chute : il y aurait eu chute s'il n'était pas rattrapé

Essai Rivastigmine (investigateur coordonateur Pr Eusebio): pour des malades PSP sous-type Richardson. Tranche d'âge 41-80 ans ; capable de se déplacer seul ; subit 2 ou plus chutes /presque chutes par semaine (l'évaluation se fait sur 2 semaines, il faut avoir subi plus de 4 chutes).

La méthodologie des essais thérapeutiques est rigoureuse, elle doit cibler les personnes retenues ; si on incluait tout le monde, l'essai serait voué à l'échec. Cela génère des frustrations, c'est un « prix » élevé à payer pour les patients non retenus, mais in fine un essai effectué dans les conditions optimales bénéficiera à tous.

#### *Echange*

- La régénération de neurones ne compensera jamais la perte des neurones
- Le traitement est déremboursé mais reste sur le marché

#### **Etude – Cohorte nationale PSP France**

Etude cofinancée assoc PSP France et Alliance maladies rares

- Disposer d'une cohorte (objectif 1000 à 3000 patients) pour étudier la maladie, les symptômes – c'est un moteur formidable pour les essais ; pour que la France ne soit pas oubliée, il faut une cohorte structurée
- Structurer le réseau de recherche autour de la maladie PSP
- Organiser la filière de soins.

Etape d'engagement- finaliser les accords réglementaires ; constitution, recrutement, recueil des données au fur et à mesure ; on démarrera a zéro.

#### **La filière de soins**

Centre de référence Démences rares ou précoces – le terme démence pose problème en France (c'est culturel), pas dans les pays anglosaxons. En termes médicaux, le diagnostic n'est en majorité pas celui de démence.

Les centres de référence disposent d'une expertise car ils voient beaucoup de patients. A la Timone, 160 patients PSP sont suivis (120 par Pr Eusebio, 40 par Pr Ceccaldi- pour DCB notamment).

On voudrait un centre de références spécialisé Tauopathie ou PSP/DCB

#### *Echange*

- Il faut un neurologue référent (en ville), et un suivi annuel de tous le spatients PSP dans le service
- Difficulté, près de 50% des compte-rendus hospitaliers n'arrivent pas, il faut relancer
- Utilité d'un protocole national de suivi et de soins pour tous les acteurs

Compte-rendu fait par Claire de Séverac-Hasan, 06 80 10 58 42 déléguée régionale PSP France

PSP France 01 42 96 41 56 <http://www.pspfrance.org/>