

Paralysie supranucléaire progressive

Filière de soins

Actualités thérapeutiques

Alexandre Eusebio

Centre constitutif CRM R PSP – DCB – Démences rares ou précoces

Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Hôpital de la Timone, AP-HM

Journée Régionale Association PSP France

Samedi 23 Novembre 2024

ORGANISATION AU NIVEAU DU TERRITOIRE

Labellisation Plan maladies rares



Centre de Référence
Démences Rares
ou Précoces

**Dégénérescences Lobaires
Fronto-Temporales (DLFT)**

DFT (Démence Fronto-Temporale)

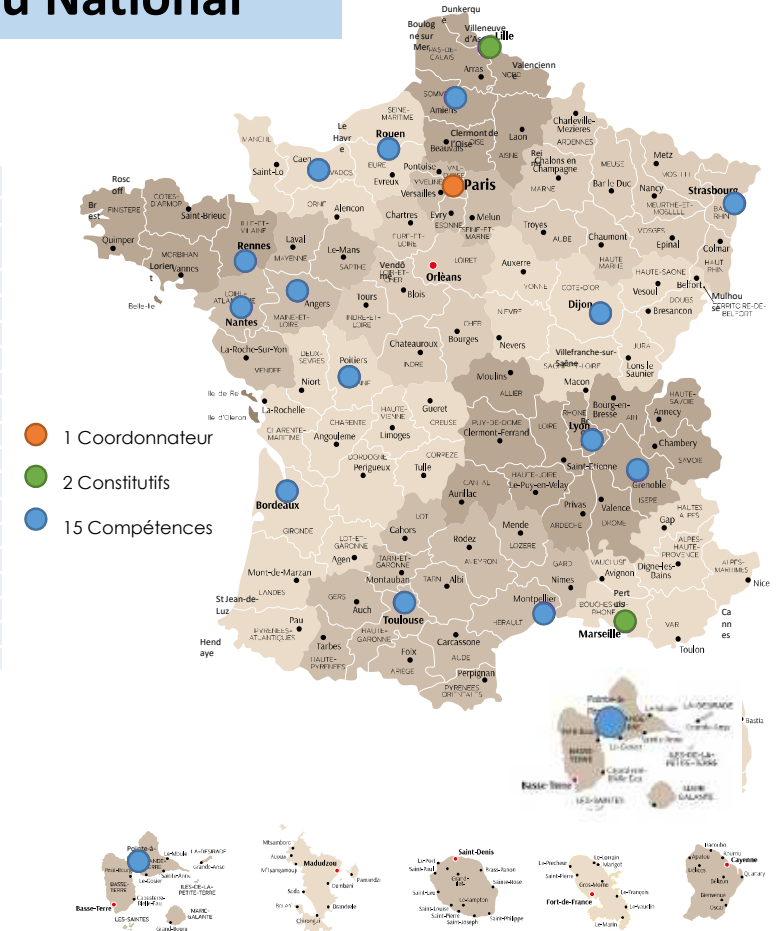
APP (Aphasies primaires Progressives)

PSP (Paralysie Supranucléaire Progressive)

DCB (Dégénérescence Cortico-Basale)

Réseau National

VILLE	NOM DU RESPONSABLE
Amiens	Dr Mélanie BARBAY
Angers	Dr Frédérique ETCHARRY-BOUYX
Bordeaux	Dr Vincent PLANCHE
Caen	Pr Olivier MARTINAUD
Dijon	Pr Yannick BEJOT
Grenoble	Dr Mathilde SAUVEE
Lyon	Pr Maité FORMAGLIO
Marseille	Pr Alexandre EUSEBIO
Montpellier	Dr Karim BENNY
Nantes	Pr Pascal DEKINDEREN
Paris	Dr Marc TEICHMANN
Pointe-à-Pitre	Pr Annie LANNUZEL
Poitiers	Dr Adrien JULIAN
Rennes	Dr Anne SALMON
Rouen	Pr David WALLON
Strasbourg	Pr Frédéric BLANC
Toulouse	Pr Jérémie PARIENTE



ORGANISATION AU NIVEAU DU TERRITOIRE

Organisation du centre de Référence constitutif de Marseille

- Pr Alexandre Eusebio: référent
- Neurologues: Pr Azulay, Dr Witjas, Dr Fluchère, Dr Grimaldi, Dr Mira, Dr Comet, Dr Soulayrol, Dr Boutin
- Neuropsychologues: E Benchetrit, N Monteiro Diras
- Orthophoniste: L Delfini
- Attachée de recherche clinique: M Noura
- Assistante sociale: en cours de recrutement
- Chef de projet: en cours de recrutement
- Autres intervenants: ORL, psychiatres, diététique, kiné, ...
- Collaboration Sce Pr Ceccaldi: Dr Didic

ORGANISATION AU NIVEAU DU TERRITOIRE

Organisation du centre de Référence constitutif de Marseille

Fonctionnement:

- Bilan en hospitalisation (3-5 jours)
- Evaluation cognitivo-comportementale et psychologique
- Consultations avec discussion multidisciplinaire
- Annonce diagnostique
- HDJ de suivi (dépistage des complications)
- Toxine botulique
- Inclusions dans les protocoles de recherche
 - Cohorte de suivi
 - À visée thérapeutique
 - À visée diagnostique (IRM 7T)

Projets soins du centre constitutif PSP/SCB

- Coordination de la rédaction du Protocole national de diagnostic et de soins

- Mise en place de RCP dédiées

- Education thérapeutique : pour les patients ET les aidants
 - activités de sensibilisation, d'information, d'apprentissage, de psycho-éducation
 - Activités de soutien psycho-social pour mieux comprendre la maladie et les soins proposés, et maintenir et/ou améliorer la qualité de vie.

- Renforcement de la prise en charge pluridisciplinaire

RECOMMANDATIONS DES PRATIQUES : PNDS

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Paralyse Supranucléaire Progressive et Syndrome Corticobasal

Texte du PNDS

Novembre 2022

Centre de référence Démences Rares ou Précoces



RECOMMANDATIONS DES PRATIQUES : PNDS

Rédacteurs

P^r Alexandre Eusebio, neurologue, Hôpital de la Timone, Marseille
D^r Stephan Grimaldi, neurologue, Hôpital de la Timone, Marseille
D^r Lejla Koric, neurologue, Hôpital de la Timone, Marseille
D^r Isabelle Le Ber, neurologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
P^r Caroline Moreau, neurologue, Hôpital Roger Salengor, Lille
D^r Tiphaine Rouaud, neurologue, Hôpital Laennec, Nantes

Groupe de travail multidisciplinaire

P^r Christine Tranchant, Neurologue, Strasbourg
P^r Jean-Christophe Corvol, Neurologue, Paris
P^r Jérémie Pariente, Neurologue, Toulouse
P^r Stéphane Thobois, Neurologue, Lyon
P^r Kathy Dujardin, Neuropsychologue, Lille
D^r Danielle Robert, ORL, Marseille
D^r Sophie Sangla, Neurologue, Thiais
D^r Caroline Radot, MPR, Hyères
D^r Alice Martin, Généraliste, Rocheservière
Mme Camille Galant, Orthophoniste, Marseille
Mme Clémentine Tourlet, Kinésithérapeute, Marseille
D^r Jean-François Houvenaghel, Neuropsychologue, Rennes
Mme Rachida Haddouche, Assistante Sociale, Marseille
D^r Sylvie North, Mme Claire De Severac, Mr Olivier Schang, Association PSPFrance

Cohorte nationale PSP-DCB

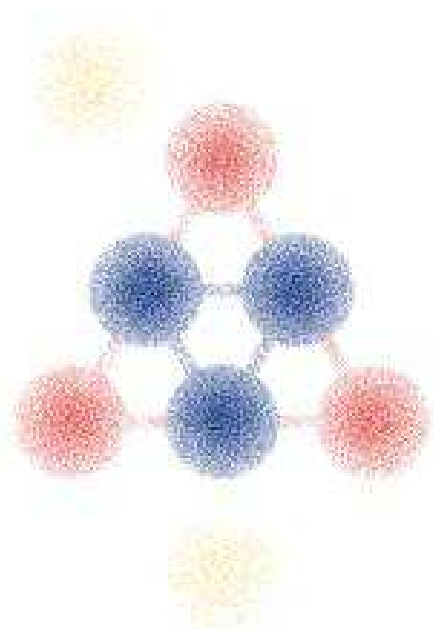


Introduction

- AAP PSP France 2016: Projet de cohorte locale
- Volonté du réseau NS-Park d'inclure les sd parkinsoniens atypiques dans la base de données
- Volonté de l'association PSP France de mettre en place une cohorte nationale
- Double objectif:
 - Construire une base de recueil de données longitudinales utilisable en pratique clinique (dataset minimal): données épidémiologiques, caractéristiques cliniques, évolution, essais cliniques..
 - Projet de cohorte multimodale (+actimétrie, biomarqueurs, imagerie, génétique..), AAP spécifique

Groupe de travail

- Dr Karine Baumstarck (Marseille) méthodologie, épidémiologie
- Pr Jean-Christophe Corvol (Paris) pharmacologie
- Pr Philippe Damier (Nantes) clinique
- Pr Kathy Dujardin (Lille) clinique, neuropsychologie
- Pr Alexandre Eusebio (Marseille) coordination, clinique
- Dr Margherita Fabbri (Toulouse) devices
- Dr Stephan Grimaldi (Marseille) clinique, imagerie
- Pr Eric Guedj (Marseille) imagerie métabolique
- Pr Stéphane Lehericy (Paris) IRM
- Pr Wassilios Meissner (Bordeaux) biomarqueurs
- Dr Marc Teichmann, Daisy Rinaldi (Paris) CRMR
- Manel Nourira (Marseille) : chef de projet
- Véronique Chaigneau, Yajiththa Rajasegaram, Avigaelle Abitbol: cohorte NS-Park
- Olivier Schang, Claire De Severac: association PSP France



nspark Network

***A French national clinical research network for
Parkinson disease and other movement disorders***



2024, January



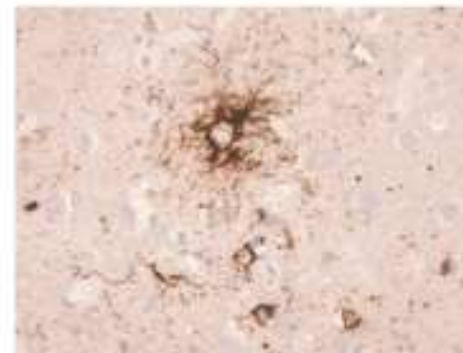
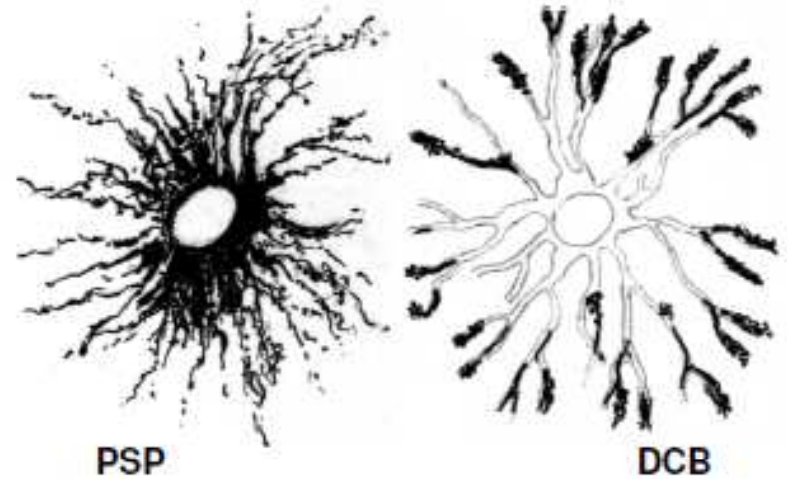
Cohorte nationale PSP-DCB

- 1^{ère} étape:
 - Mise au point de la fiche de recueil: terminée
 - Construction des formulaires de saisie: en cours
 - Phase de test (Marseille, Toulouse, Nantes): 1^{er} trimestre 2025
 - Extension aux 27 centres du réseau: 2^{ème} semestre 2025

Actualités thérapeutiques

ANATOMOPATHOLOGIE

- Localisations des lésions:
 - Neurones, astrocytes, oligodendrocytes
- Contenu des lésions:
 - Protéine Tau anormalement phosphorylée (isoforme 4R) = tauopathie
- Topographie des lésions



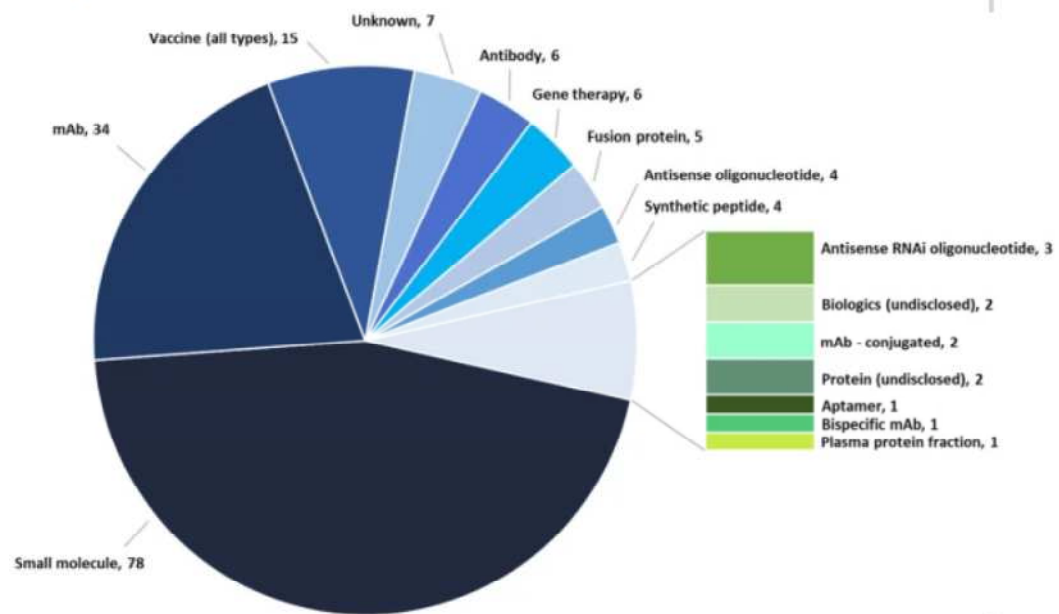
Touffe gliale (tufted astrocyte) dans la PSP



Plaque astrocytaire (astrocytic plaque) dans la DCB

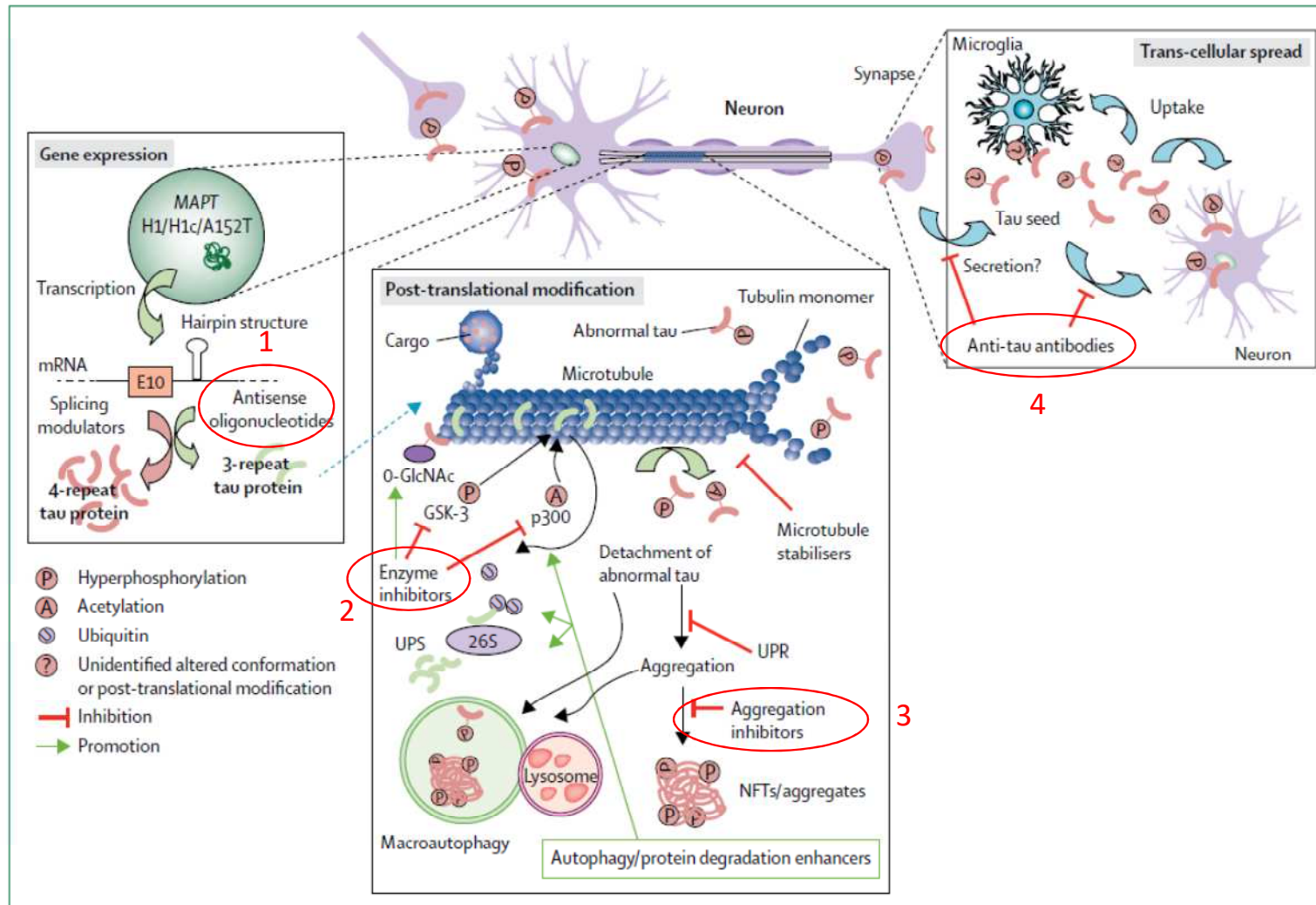
STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ANTI-TAU

Fig. 3



Tau therapeutic portfolio by type of molecule

TRAITEMENT CURATIF: PERSPECTIVES



1. APPROCHES INTRACELLULAIRES : ASO (OLIGONUCLEOTIDE ANTISENS)

NIO 752 (NOVARTIS)

Phase I

ASO bloquant transcription gène MAPT

Cible également patients Alzheimer

Reducing pathological protein expression

Antisense oligonucleotides (ASOs) are small, single-stranded DNAs that can bind specific RNA sequences on precursor messenger RNAs (pre-mRNAs) and mRNAs. The resulting RNA-DNA hybrid can induce ribonuclease H1 (RNase H1) degradation of the targeted RNA, modulation of splicing, or blockade of translation.

Target mutations

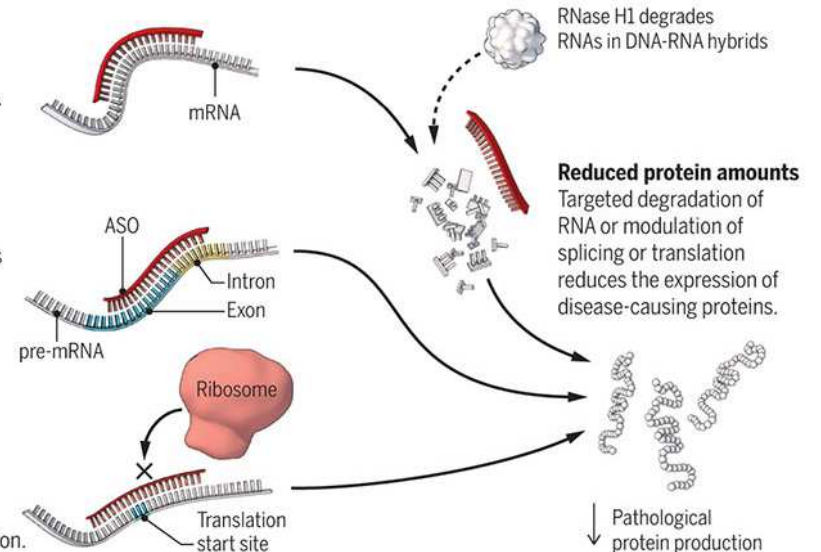
ASOs can target RNA transcripts that produce disease-causing proteins.

Target splice sites

Unique sequences at splice sites in pre-mRNAs can allow ASOs to modulate RNA splicing.

Target translation start sites

ASOs can selectively target translation start sites in mRNAs, which prevents protein translation.



2. APPROCHES POST-TRANSLATIONNELLES:

1/ inhibition de la phosphorylation tau

Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3)

Phosphoryle tau

Surexprimée dans la PSP

Hyperactivité entraîne une hyperphosphorylation de tau

Critère de jugement principal PSPRS: négatif

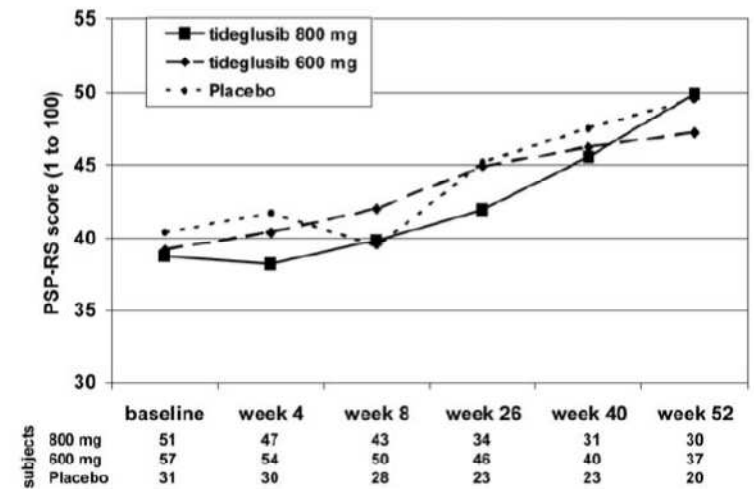
Critère de jugement secondaire IRM: positif

2/ inhibition de l'agrégation tau

FBP223-CT-2301 (FERRER):

Etude phase II

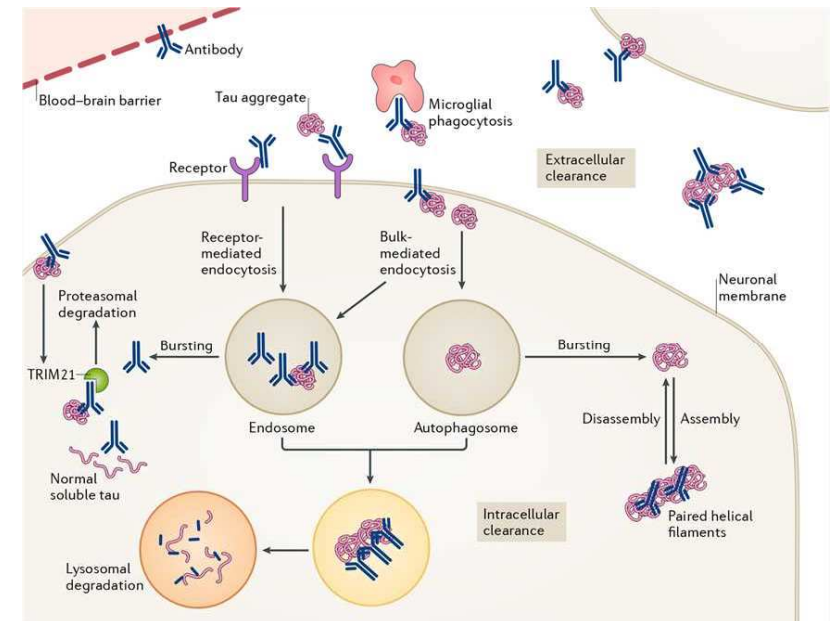
Début imminent



Tolosa et al, 2014

3. APPROCHES EN IMMUNOTHÉRAPIE

- Immunothérapie passive
- 2 essais internationaux terminés:
 - Biogen (PASSPORT)
 - Abbvie



-> Résultat négatif sur le critère principal et la plupart des critères secondaires

AUTRES APPROCHES

- AZP2006 (AlzProtect):
 - Laboratoire biopharmaceutique lillois
 - Molécule réduisant l'inflammation et stimulant la libération de facteurs neurotrophiques
 - Phase III prévue courant 2025
- AMX0035 (AMYLYX):
 - réduction du stress oxydatif (SLA)
 - Phase IIb/III prévue courant 2025
- RIVA-PSP (APHM):
 - Effet de la rivastigmine sur la fréquence et sévérité des chutes dans la PSP
 - Analyse des résultats en cours

APPROCHES NON PHARMACOLOGIQUES

C-STIM: Protocol for a randomized, single-blind, crossover study of cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for postural instability in people with progressive supranuclear palsy (PSP)

M.L. Dale^{a,*}, M. Mancini^a, A. Stevens^b, B.H. Brumbach^c, A. Prewitt^a, G. Harker^a, C. Silva-Batista^a, A. Ragothaman^a, R.L. Folmer^{d,e}, J.F. Quinn^a, F.B. Horak^a

- Stimulation magnétique transcranienne du cervelet:
 - Neuromodulation non-invasive
 - Efficacité transitoire, phénomène plasticité
 - Modulation de l'activité neuronale loco-régionale
 - Etude pilote suggère un effet sur l'instabilité posturale



CONCLUSIONS

- Nombreux essais thérapeutiques visant à modifier le cours évolutif de la PSP
- Approches anti-tau majoritaires
- Essais de grande ampleur attestant de la faisabilité dans cette maladie rare
- Extension à d'autres tauopathies
- Approches non-pharmacologiques (rééducation, neuromodulation..)

RECHERCHE : EVALUATION DE LA NEURODEGENERESCENCE PRECOCE

PHRC interrégional

SODIPARK

Biomarqueurs précoces de la neurodégénérescence dans les syndromes parkinsoniens : analyse en IRM cérébrale à très haut champ (7 Tesla)

Signes suggestifs de PSP
vs Maladie de Parkinson
vs contrôles

Investigateur Coordonateur:

Dr Grimaldi Stephan

Service de Neurologie et Pathologie du
Mouvement, CHU La Timone

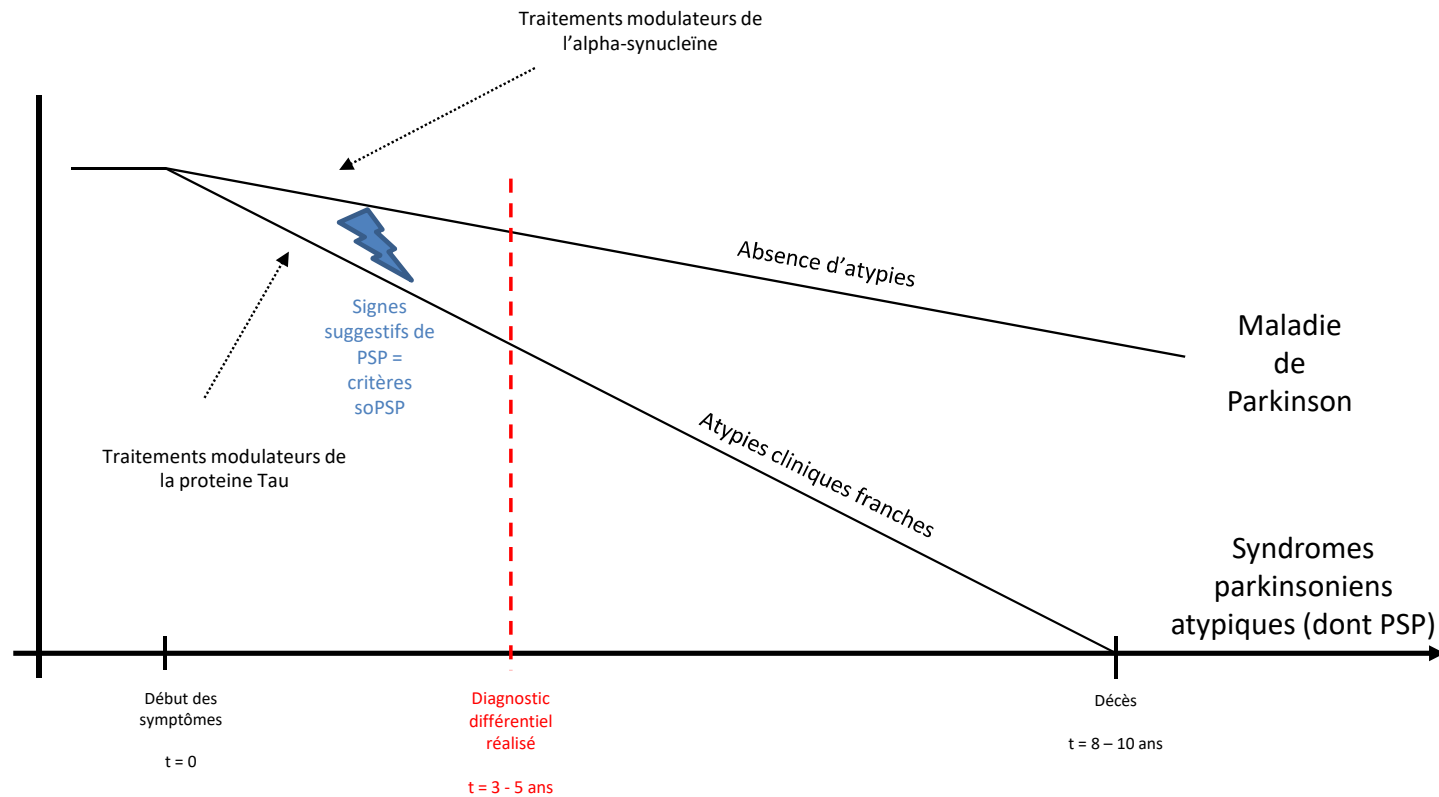
Institut de Neurosciences de La Timone
Marseille, France

Promoteur:

**Direction de la Recherche Clinique et de
l'Innovation**

Assistance Publique - Hôpitaux de
Marseille
Marseille, France

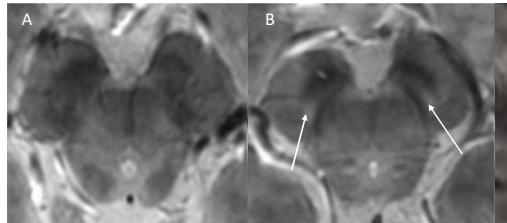
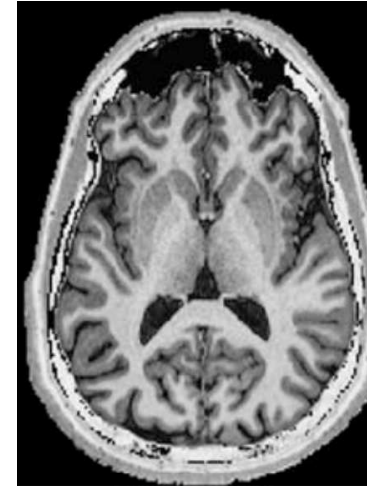
RECHERCHE : EVALUATION DE LA NEURODEGENERESCENCE PRECOCE



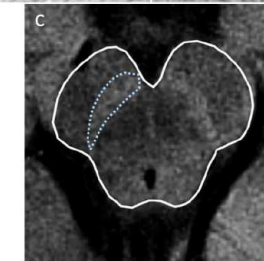
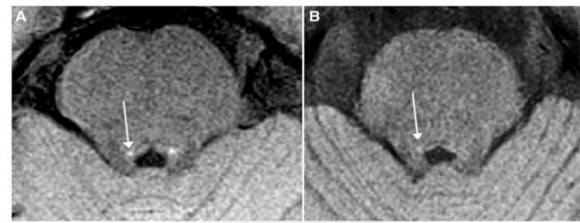
RECHERCHE : EVALUATION DE LA NEURODEGENERESCENCE PRECOCE



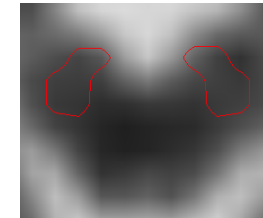
IRM 7T



SWI



Neuromelanine



^{23}Na

RECHERCHE : EVALUATION DE LA NEURODEGENERESCENCE PRECOCE

- Durée des inclusions : 24 mois
- Réévaluation : 24 mois après l'inclusion pour "confirmation" diagnostique
- 3 groupes : PSP, MPI, Controles