



## Rencontre régionale PSP-DCB, Marseille 14 octobre 2023

Vous trouverez ci-dessous les commentaires ajoutés à la présentation de ses diapositives par le Pr Eusebio et les questions-réponses apportées par lui. **Cela complète les supports (pièces jointes) du Pr Eusebio et de Eve Benchetrit neuro-psychologue CHU la Timone, et de Claire de Séverac référente régionale PSP France.**

### La Paralyse Supranucléaire Progressive : Actualités, essais thérapeutiques, filière de soins

Pr Alexandre Eusebio Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Hôpital de la Timone, AP-HM Institut des Neurosciences de la Timone UMR7289 CNRS & AMU

#### 1/Traitement symptomatique PSP et DCB

- ❖ **Du syndrome parkinsonien**
- ❖ **De la dystonie (posture anormale d'un ou plusieurs membres)**  
Les traitements visent à détendre les muscles, diminuer la douleur, redonner un peu de mobilité ; n'améliorent pas la fonction.
- ❖ **Des myoclonies (contractions rapides et brutales d'un muscle ou d'un groupe de muscles): très résistantes au traitement**
- ❖ **Des troubles axiaux : marche, chute.**  
Aucun traitement pour prévenir, arrêter les chutes
  - Rééducation kiné : on en voit l'efficacité quand/si elle s'arrête. Le kiné doit passer du temps avec la personne (30 mn) pour la rééducation de la marche
  - Rééducation Orthophonie – travail sur la parole, l'articulation ; rééducation pour la déglutition, les troubles cognitifs
- ❖ **Troubles cognitivo-comportementaux et psychiques**  
Pas de médicament très efficace
- ❖ **Troubles oculomoteurs**  
Médicaments peu efficaces, beaucoup d'effets secondaires
  - Toxine botulique, efficacité ++
- ❖ **Troubles urinaires**
  - Urgence urinaires : médicaments utiles

#### Essai RIVAstigmine

Il est inclus dans le PHRC 2014 (Programme hospitalier de recherche clinique).  
L'étude est terminée, on attend les résultats pour 2024.

#### 2/Accompagnement médico-social

**Il n'y a pas de réseau spécifique sur les centres de références « on n'est pas très bons ».**

Un des objectifs de la campagne de labellisation récente est d'élargir le nombre de centres de référence et leurs moyens d'action.

Les associations de patients (PSP France) aident à l'orientation.

### 3/Recherche - Traitements curatifs

Aucune approche n'a montré d'efficacité claire.

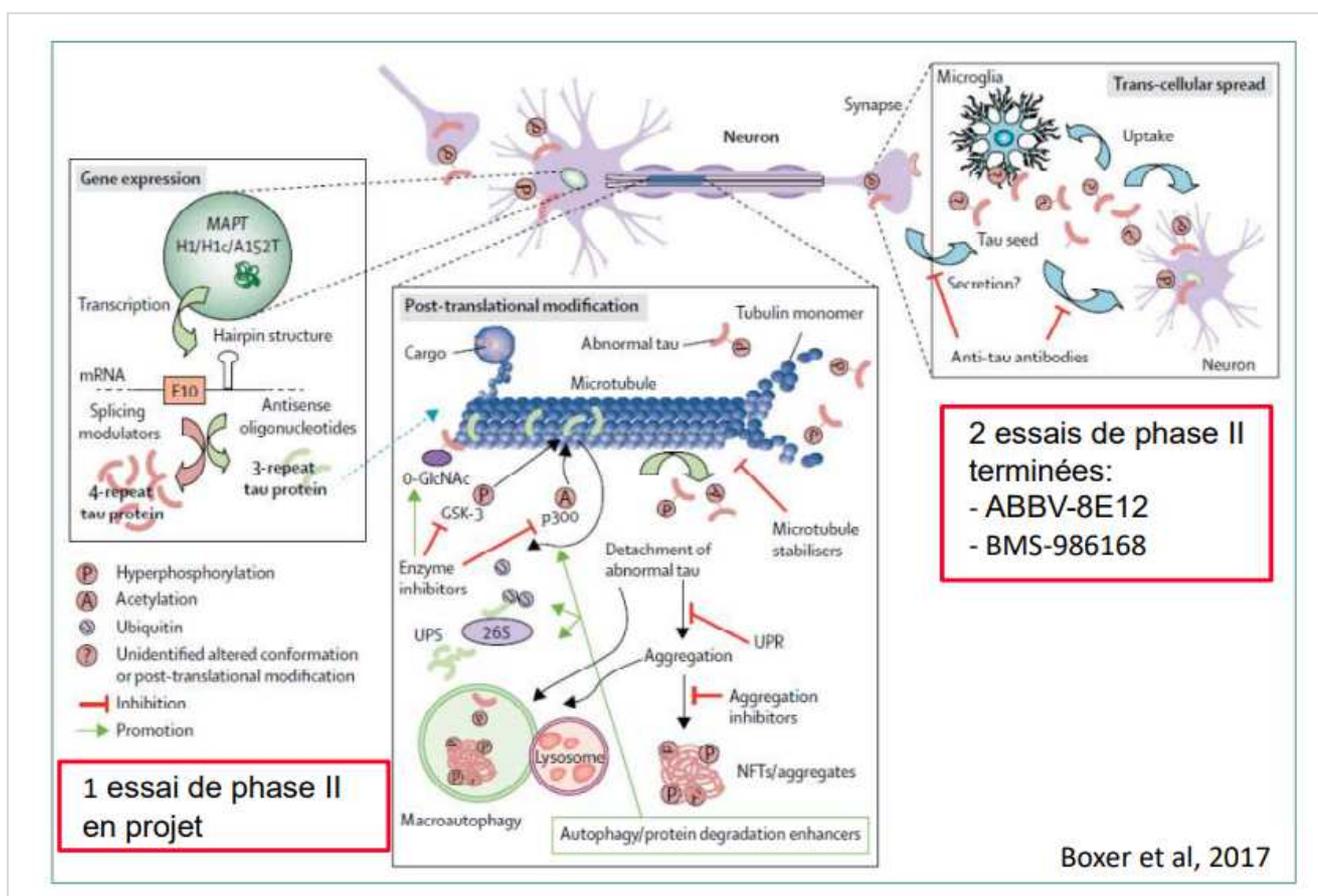
Approche neuroprotectrice : Rilluzone : inefficace ; Coenzyme Q10 : efficacité dans une petite étude

Plusieurs essais thérapeutiques sont menés depuis 10 ans ; 3-400 patients dans le monde ; c'était inenvisageable il y a 15 ans

La PSP : accumulation de protéines dans le cerveau ; signature protéique, une protéine Tau (elle s'accumule aussi dans Alzheimer, le mécanisme diffère).

#### Approches de recherche ciblant la protéine Tau

- **Immunothérapie passive** : 2 essais internationaux terminés : Biogen (PASSPORT), Abbvie, visant à fixer et empêcher la diffusion de la protéine dans le cerveau. 2 essais, qui utilisaient des anticorps (perfusion) pour bloquer cette protéine et éviter sa diffusion. Résultat négatif sur le critère principal et la plupart des critères secondaires.
- Autre étude en projet, **empêcher la synthèse de cette protéine**, ralentir sa fabrication, sa modification du fait qu'elle devient anormale – le projet est d'utiliser des **oligonucléotides, petites molécules d'ARN qui vont empêcher la fabrication de cette protéine**. C'est une approche déjà utilisée dans d'autres maladies (maladie de Huntington). Cette étude nécessite l'injection d'ARN directement dans le liquide céphalo-rachidien (ponction lombaire) – on espère son démarrage début 2024
- Autre champ de recherche (phase 2 en projet), **agir sur la fonction de la protéine Tau pour que les conséquences soient moins importantes**. La protéine Tau est fondamentale pour la stabilité des microtubules, - neurone comme des autoroutes très très longues, il faut un système de rail ce sont les microtubules - quand la protéine Tau est anormale cela conduit à la mort neuronale.



Toutes les approches curatives sont modificatrices de la maladie ; l'efficacité est surtout au début de la maladie, avant même que les lésions ne soient significatives (c'est valable pour toutes les maladies neurodégénératives). C'est probablement une des raisons des échecs de ces études, on arrive peut être un peu tard. Dans les maladies génétiques (exemple Huntington), les études démarrent avant le tout début de la maladie ; cela pose la question de bien repérer la maladie.

#### Autres approches en cours de développement

- **Alzprotect (AZP2006)**. Laboratoire pharmaceutique lillois. Approche différente, une petite molécule réduisant l'inflammation causée par la mort neuronale et stimulant la libération de facteurs neurotrophiques (qui agissent un peu comme des vitamines pour les neurones), mais ne les fait pas repousser. Résultats encourageants, la phase II b ou III doit démarrer, 2000 patients dans le monde, mais on a peu d'informations du laboratoire. On rentre dans le domaine industriel.
- Deux autres études en projets, gérées par le réseau national français (nspark) : JAB20874 et FBP223-CT-2301.

#### 4/Recherche : évaluation de la neurodegenerescence précoce

- **Constituer une cohorte nationale de patients PSP**  
Etudier longitudinalement les caractéristiques cliniques et paracliniques des différents variants. Il n'y a pas de recueil de ce type en France
- **PHRC interrégional (sud France) SODIPARK -** : Etude suivie par le Dr Grimaldi, CHU la Timone  
**Biomarqueurs précoces de la neurodégénérescence dans les syndromes parkinsoniens** : analyse en IRM cérébrale à très haut champ (7 Tesla), Signes suggestifs de PSP

Quand on ne sait pas encore s'il s'agit d'une maladie de Parkinson ou d'une PSP : peut-on porter un diagnostic plus précoce afin d'envisager des traitements plus précoces ? Ce projet va démarrer pour aider à la compréhension des mécanismes qui se mettent en place à un stade précoce de la maladie. Aujourd'hui les IRM classiques sont 1,5 à 3 tesla ; l'IRM 7 tesla permet des images à très haute résolution (il en existe peu en France). Durée de l'étude 24 mois, 3 groupes de patients (maladie Parkinson, PSP au stade précoce, contrôle).

#### 5/ Organisation au niveau du territoire

**PSP et DCB sont pris en charge dans le centre de références Démences rares et précoces, le centre coordinateur est à la Pitié Salpêtrière. Paris était expert en Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT) et aphasie primaire, moins sur PSP-DCB. La Dégénérescence Fronto-Temporale présente des liens biochimiques et protéiques (même protéine tau) mais très peu de liens au niveau motricité.**

**Le 3° Plan maladies rares vient de débiter, il y a eu une campagne de relabellisation. Deux centres (Marseille et Lille) qui appartenaient au réseau dit Centres de compétence ont été promus Centres de Référence constitutifs, ils feront un trinôme avec Paris. Cela marque une vraie volonté de mettre en place des centres de référence associés avec la volonté de coordonner les actions autour de la PSP et DCB (Marseille) ; Lille prendre en charge la DFT et Paris gardera la coordination nationale.**

- **Organisation du centre de Référence constitutif de Marseille.** Pr Eusebio neurologue référent, service des pathologies du mouvement (Pr Azulay) et collaboration avec le Pr Ceccaldi sur les aspects cognitivo-comportementaux (20% de l'ensemble)
- **Education thérapeutique : pour les patients ET les aidants ;** c'est normalement juste pour les patients, mais important de faire patients et aidants pour PSP-DCB.
  - 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.
- Mise en place de Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiées PSP-DCB : renforcement de la prise en charge pluridisciplinaire .

## 5/Questions –Réponses (Pr Eusebio)

### La PSP est-elle classée maladie à prion ?

La protéine alpha-synucléine (parkinsonà) est de transmission à type prion, qui change la conformation de la protéine normale à son contact. La protéine Tau, a priori non. L'ARN est un grand espoir pour les traitements.

### Y a-t-il un continuum PSP-DCB ?

Il y a des formes d'emblée corticobasales (SCB –on ne dit plus DCB) – Le syndrome cortico-basal présente un caractère très latéral de la maladie, un seul membre est atteint ; l'atteinte corticale est très importante.

Des PSP débutent de façon normale et présentent des signes de SCB, cela n'en fait pas un SCB. De même il y a des PSP à expression cognitivo-comportementale importante et des maladies d'emblée cognitivo-comportementales (moins de 5%) , ressemblant à la Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT) ; il peut y avoir des formes avec des troubles comportementaux très forts et cognitifs faibles, et l'inverse.

**Il faut comprendre la maladie. On ne peut pas attribuer toute la maladie à la protéine Tau, ce n'est pas seulement l'anomalie protéique qui entraîne la mort neuronale. Mais comprendre le processus d'accumulation de cette protéine est indispensable. On avance dans la bonne direction, en parallèle, en accumulant de l'information sur la protéine tau tout en expérimentant des traitements.**

### Y a-t-il des relations avec les autres chercheurs ?

Elles sont constantes, Alzprotect s'appuie sur les travaux de recherche menés sur Alzheimer (Lille). On s'efforce de faire en sorte qu'industriels et laboratoires de recherche avancent ensemble dans la recherche et les traitements.

### Que permet l'IRM ?

Les outils d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont des outils de diagnostic. L'IRM a vocation à trouver des anomalies qu'on ne voit pas avec d'autres techniques plus traditionnelles ; elle ne vise pas le suivi évolutif, les outils traditionnels suffisent pour cela.

### La Stimulation Magnétique Transcrânienne est-elle une piste ?

Il s'agit aujourd'hui de travaux de recherche. Aucun centre sérieux ne la pratique en thérapeutique (sauf en psychiatrie). Les bobines déclinent des champs magnétiques intenses, qui développent des stimulations sur le cortex cérébral. Les effets ne durent pas longtemps, quelques heures, jours, car le cerveau est très plastique. Il n'y a a priori pas de potentiel de développement tant qu'on n'a pas d'outils portés par le patient. On s'oriente plutôt vers la stimulation électrique transcranienne, c'est une approche de recherche mais pas de traitement.

### **Et les patchs de nicotine ? le cannabis, le CBD ?**

Certains utilisateurs de patchs de nicotine ont un ressenti d'amélioration ; il y a des effets secondaires sur les personnes âgées, je n'en donne jamais.

Tant qu'un médicament ne prouve pas son efficacité avec une étude méthodologique fiable : soit on est très rigide, soit on essaye si on est à peu près sûr qu'on ne met pas en danger.

**On essaye de monter une étude sur le cannabis et parkinson, on n'y parvient pas (pas les autorisations pour). CBD, il faut être précis – teneur en THC. Plusieurs patients ont fait une réaction au CBD, notamment cardiovasculaire. A titre personnel, je ne peux pas recommander, j'espère qu'on aura des données dans quelques années, actuellement il n'y a pas d'étude valable, le problème est la qualité variable des données. L'étude en cours aux USA sur 50 patients parkinsoniens ressemble à un essai thérapeutique. C'est une vraie problématique aujourd'hui, on ne sait pas qui bénéficie du CBD, il y a le médical et le marché. En psychiatrie il commence à y avoir des alertes ; concernant les douleurs, on est un peu en train de faire marche arrière.**

Il faut être extrêmement prudent, on essaye beaucoup sans surveillance ; mon rôle n'est pas de recommander ; j'ai beaucoup de patients qui utilisent et sont contents.

### **Y a-t-il un lien avec le glyphosate ?**

Il y a un lien démontré entre les pesticides et la maladie de parkinson, avec une exposition 20 ans avant la maladie, il a fallu des années pour le démontrer. Ce n'est pas aussi bien démontré pour la PSP, la seule possibilité pour y parvenir serait une cohorte nationale/internationale. Il y a des signaux sur les métaux lourds, quelques études sur des clusters – il y a trop de cas dans des zones polluées par des métaux lourds ; il y a vraisemblablement un lien, mais il n'est pas démontré –au bout de 20 ans, les métaux ont disparu.

### **Les troubles du sommeil font-ils partie des symptômes ?**

Oui, réveil précoce, somnolence, et perte du sommeil.

### **Et concernant la vision ?**

A un stade avancé, le regard se fixe, on ne voit plus ce qu'il y a autour, on n'a plus la capacité de tourner le regard, on arrive quasiment à une cécité fonctionnelle.

La toxine botulique agit très bien pour les paupières qui se ferment.

Quand le problème est invalidant, on met des prismes (orthoptiste).

Les ophtalmo ne connaissent pas bien la maladie.

### **Sur la kinésithérapie**

Il n'y a pas de liste de kiné spécialisés, il n'ya pas de spécialité validée. Les programmes de rééducation Parkinson sont les mêmes que pour la PSP. Rechercher un kiné sensibilisé aux maladies neurologiques. Des séances de 30 mn, deux à trois par semaine, tout au long de la maladie.

Ponctuellement, si c'est possible, faire des sessions de rééducation-réadaptation dans un centre qui connaît la maladie ; malheureusement il y en a très peu (1,5 à Marseille, 1 à Aix, 4 sur Hyères).

### Consultations de neurologie

Au minimum deux par an, dont une au centre de référence CHU la Timone.

## 6/ Gestion des troubles cognitifs et comportementaux

Se référer au support très complet de Eve Benchérit, neuropsychologue

## 7/ Les Soins de support

**On ented par soins de support :**

- L'Introduction, la limitation et l'arrêt des techniques de suppléance nutritionnelle.
- La lutte contre la douleur.
- L'accompagnement médico-social et psychologique.

### Soins de support et soins palliatifs

- Par définition, tous les soins sont palliatifs, puisqu'on ne peut être en curatif. Il faut sortir des éléments de langage de la cancérologie.
- **Le terme soins palliatifs veut dire en fait soins de support, toutes les problématiques qui ont un rapport avec la maladie - douleur, nutritionnel, accompagnement psychologique du malade et de ses proches.**

→ **Solliciter les équipes assez tôt dans la maladie**, ne pas être effrayé quand le médecin généraliste ou neurologue propose de rencontrer les équipes. Cela permet de préparer les complications éventuelles du dernier stade avancé / fin de vie ; on ne peut pas faire comme si la fin de vie n'existait pas. Il faut intégrer la prise de charge de la maladie à un stade plus précoce qu'habituellement.

**L'organisation des soins palliatifs est départementale, avec des équipes territoriales souvent rattachées à un hôpital.**

## 8/ L'alimentation entérale : Gastrostomie

- Alimentation parentérale (par les veines) : pas possible au long cours (infections)
- Alimentation entérale : gastrostomie
  - Si les apports énergétiques quotidiens sont insuffisants et que la déglutition expose à un risque de fausse route important : prise en charge nutritionnelle / adaptation de la texture des aliments / toxine botulique
  - **Discussion pluri-disciplinaire. Décision au cas par cas, et avec l'objectif d'une amélioration du confort de vie du patient.**
  - Etude rétrospective sur un petit nombre de patients → on ne constate pas de bénéfice en terme de survie de la pose d'une gastrostomie.

**La gastrostomie n'allonge pas l'espérance de vie, elle corrige la dénutrition.** Les fausses routes à la salive persistent. Il y a 10 ans, on posait la sonde gastrostomique quand il y avait beaucoup de fausses routes.

**Il y a une morbidité associée à la gastrostomie : douleurs, difficulté, certains le vivent avec beaucoup de mal - troubles digestifs, diarrhées, constipation -.**

**Recommandation officielle du Protocole national de Diagnostic et de Soins (PNDS) et au niveau international : recouvrir de façon très exceptionnelle à la gastrostomie, évaluer au cas par cas. Ce protocole est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).**

## **9/ Les Directives Anticipées**

***Se référer au support Pr Eusebio-E.Benchetrit.***

### **Quelles recommandations ?**

- En discuter avec le médecin traitant, le spécialiste, en parler avec ses proches ; Avoir autant que possible un consensus familial
- Sur papier libre, ou modèle téléchargeable
- Les distribuer, mentionner où est déposé l'original, le nombre de copies

\*

\*

\*

Merci à tous de votre participation ! Ce compte-rendu des interventions, rédigé à *partir de mes notes*, est à lire avec les supports transmis.

*Claire de Séverac, déléguée PSP Provence*  
*06 80 10 58 42*