

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 121

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de NEUROLOGIE

par

Laurène LECLAIR-VISONNEAU

née le 30 septembre 1982 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2011

**LE VALPROATE DE SODIUM POURRAIT-IL AVOIR UN EFFET
NEUROPROTECTEUR DANS LA PARALYSIE SUPRANUCLEAIRE
PROGRESSIVE?**

ÉTUDE MULTICENTRIQUE CONTRE PLACEBO

Président : Monsieur le Professeur Philippe DAMIER

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN

SOMMAIRE

I.	Introduction	6
1.	La paralysie supranucléaire progressive : un syndrome parkinsonien atypique rapidement évolutif	6
2.	Une tauopathie des noyaux gris centraux et du tronc cérébral	8
3.	Un arsenal thérapeutique encore restreint	10
4.	Le valproate de sodium pourrait-il jouer un rôle neuroprotecteur dans la PSP ?	11
II.	Patients et Méthodes	13
1.	Patients	13
2.	Traitements	14
3.	Paramètres d'évaluation	15
4.	Analyse statistique	16
III.	Résultats	18
1.	Populations de l'étude	18
2.	Effets moteurs, cognitifs et comportementaux du valproate de sodium	19
3.	Tolérance, sécurité et observance du valproate de sodium	22
IV.	Discussion	24
V.	Conclusion	27
	Annexe : PSPRS	28
	Bibliographie	32

ABBREVIATIONS

ANCOVA : Analyse de la covariance

β HCG : Hormone gonadotrophine chorionique β

BREF : Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale

cdk5 : *Cyclin dependent kinase 5*

CPP : Comité de protection des personnes

DCB : Dégénérescence cortico-basale

DFT : Démence fronto-temporale

DNF : Dégénérescence neurofibrillaire

DO80 : Dénomination orale d'images 80

FTDP-17 : *Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17*

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GSK3 β : *Glycogen synthase kinase 3 β*

MAP : *Microtubule-associated proteins*

MMSE : *Mini-mental status examination*

NINDS : *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

NPI : *Neuropsychiatric Inventory* ou inventaire neuropsychiatrique

PCR : *Polymerase chain reaction*

PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique

PIMESP : Pôle d'information médicale, évaluation et santé publique

PSP : Paralyse supranucléaire progressive

PSPRS : *Progressive supranuclear palsy rating scale*

SAS : *Statistical Analysis System*

SPSP : *Society for progressive supranuclear palsy*

tau : *Tubuline associated unit*

TPHA-VDRL : *Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay - Venereal Disease Research Laboratory*

I. Introduction

Connue en clinique depuis la fin du XIXe siècle [1-2], la paralysie supranucléaire progressive (PSP) est une entité clinico-pathologique décrite pour la première fois en 1964 par Steele, Richardson et Olszewski [3-4]. Appartenant aux affections neurodégénératives, il s'agit du syndrome parkinsonien atypique le plus fréquent, sa prévalence estimée se situe entre 6 et 6,4/100000 au Royaume-Uni [5-6], avec une incidence de 5,4 nouveaux cas diagnostiqués pour 100000 par an évaluée aux Etats-Unis [7].

1. La paralysie supranucléaire progressive : un syndrome parkinsonien atypique rapidement évolutif

Les premiers symptômes de la PSP apparaissent entre 55 et 70 ans, avec un sex-ratio de 1, il n'existe aucun cas clinico-pathologique de PSP rapporté avant 45 ans [8-10]. Une instabilité posturale, un syndrome akinéto-rigide à prédominance axiale et résistant aux agents dopaminergiques, et une paralysie supranucléaire de la verticalité du regard sont les manifestations précoces de la PSP. Il s'y associe une paralysie pseudobulbaire, avec une dysarthrie et une dysphagie, et une atteinte cognitive. Plus rarement, des phénomènes dystoniques ou myocloniques peuvent compléter ce tableau clinique. Le diagnostic clinique de PSP est évoqué après 3,6 à 4,9 années d'évolution [9].

Les retentissements fonctionnel et sur la qualité de vie de cette affection sont majeurs [11], les chutes précoces principalement en rétropulsion, par hypertonie axiale et instabilité posturale, sont à l'origine de traumatismes avec fractures [8]. Les troubles de la déglutition liés à l'atteinte pseudobulbaire se compliquent de difficultés alimentaires, pouvant nécessiter un apport entéral direct par gastrostomie, et de pathologies pulmonaires par inhalation alimentaire. L'atteinte cognitive, d'évolution rapidement progressive, est caractérisée par un syndrome sous-cortico-frontal, dans lequel l'apathie associée à un syndrome dyséxécutif (altération de l'attention, de la flexibilité mentale et des capacités de catégorisation) est au premier plan [12-13]. D'autres symptômes demeurent inconstants : la désinhibition, la dysphorie et l'anxiété. Les patients atteints de PSP présentent parfois une agitation ou une irritabilité [14]. Outre la paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale typique de la PSP, en particulier sa limitation vers le haut, des troubles visuels à type de vision floue, diplopie ou photophobie, sont fréquemment rapportés [10].

L'évolution de la PSP conduit à une perte d'autonomie rapidement progressive avec altération de la marche et de la station debout, dysarthrie invalidante et difficultés d'alimentation [15]. Le décès survient en moyenne 6 ans après le diagnostic, fréquemment par pneumopathie infectieuse [8-9]. L'existence de chutes dans la première année, d'une

dysphagie ou d'une incontinence serait un marqueur de dégradation plus rapide [7]. Un score de sévérité clinique de la maladie, la *PSP rating scale* (PSPRS), a été développé et validé afin de suivre l'évolution de ces patients au cours du temps, et notamment dans le cadre d'essai thérapeutique [16-17]. Ce score chiffré de 0 (pas d'atteinte) à 100 (atteinte sévère) permet d'appréhender l'évolution fonctionnelle et la survie ; ainsi un score supérieur ou égal à 40 est corrélé à une perte de la marche autonome chez 48 % des patients à 1 an et au décès dans 41 % des cas à 2 ans [17].

Des critères diagnostiques (Tableau 1) ont été édités en 1996 par *the National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) et *the Society for PSP, Inc.* (SPSP). Issus d'une revue de la littérature et de données cliniques de cas confirmés en anatomo-pathologie, ils établissent 3 degrés de certitude de diagnostic étiologique, avec 100% de spécificité pour les critères de probable PSP et 83% de sensibilité pour les critères de possible PSP [10].

Tableau 1 : Critères diagnostiques NINDS-SPSP de la paralysie supranucléaire progressive

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Éléments en faveur du diagnostic
Diagnostic possible	Installation progressive des troubles après 40 ans : paralysie supranucléaire des mouvements oculaires verticaux ou ralentissement des saccades verticales, avec instabilité posturale avec chutes moins d'un an après le début de la maladie. Aucun argument pour une autre pathologie pouvant expliquer les signes cliniques	Encéphalite de survenue récente Membre étranger Déficit sensitif cortical Atrophie focale frontale ou temporo-pariétale Hallucinations non provoquées par un traitement dopaminergique Démence corticale de type Alzheimer	Syndrome parkinsonien axial ou symétrique Retrocollis Absence de réponse à la levodopa Dysphagie et dysarthrie précoce Troubles cognitifs précoces avec au moins 2 des signes suivants : apathie, diminution fluence verbale, comportement d'utilisation ou imitation, personnalité frontale, syndrome dyséxecutif
Diagnostic probable	Installation progressive des troubles après 40 ans : paralysie supranucléaire des mouvements oculaires verticaux et instabilité posturale avec chutes moins d'un an après le début de la maladie. Aucun argument pour une autre pathologie pouvant expliquer les signes cliniques	Signes cérébelleux ou dysautonomiques précoces et au premier plan Syndrome parkinsonien très nettement asymétrique Examens neuroradiologiques montrant des lésions vasculaires des noyaux gris centraux ou une atrophie lobaire	
Diagnostic certain	Probable ou possible PSP clinique et preuve anatomo-pathologique de PSP typique	Maladie de Whipple confirmée par PCR.	

2. Une tauopathie des noyaux gris centraux et du tronc cérébral

Sur le plan pathogénique, la PSP est une affection d'origine neurodégénérative liée à une accumulation anormale de la protéine tau ou tauopathie, parmi d'autres maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence cortico-basale (DCB) ou la démence fronto-temporale (DFT) [18-20]. La neuropathologie de la PSP est caractérisée par une dégénérescence neurofibrillaire (DNF) abondante et une accumulation de protéine tau dans les dendrites (fibres tortueuses), les astrocytes (en touffes) et les oligodendrocytes (corps spiralés) distribuées dans les noyaux gris centraux, en particulier la substance noire, le pallidum et le noyau subthalamique, dans le tronc cérébral, notamment le mésencéphale et la formation réticulée pontique, et dans certaines zones sous-corticales. Il s'y associe une perte neuronale et une gliose moins spécifiques [10, 19].

La protéine tau (*tubuline associated unit*) est impliquée dans la dynamique et la stabilisation du cytosquelette par son interaction avec les microtubules, elle appartient à la famille des MAP (*microtubule-associated proteins*) [9, 18]. Le gène de la protéine tau comprend 2 haplotypes différents, H1 et H2, l'haplotype H1 serait surreprésenté chez les patients atteints de PSP et de DCB. Il existe plusieurs isoformes de la protéine tau, par épissage alternatif, ainsi que des modifications post-traductionnelles de la protéine tau, parmi lesquelles la phosphorylation, la glycosylation ou l'ubiquitinylation. La régulation du fonctionnement de tau se fait principalement par la phosphorylation, sur ses résidus sérine ou thréonine (près de 40 sites phosphorylables ont été dénombrés), modifiant ainsi sa capacité à se lier au cytosquelette ou à la membrane cellulaire, sa sensibilité à la protéolyse, son rôle dans l'organisation neuronale, le développement et la polarité du neurone [9, 18, 21-22]. La phosphorylation est effectuée par des kinases, et parmi ces enzymes, la *glycogen synthase kinase 3 β* (GSK3 β) et la *cyclin dependent kinase 5* (cdk5) semblent jouer un rôle prépondérant [18, 22-23].

Certaines DFT avec syndrome parkinsonien héréditaires sont liées à des mutations faux-sens du gène de la protéine tau sur le chromosome 17 (FTDP-17) [24-25]. Par ailleurs, une mutation faux-sens de l'exon 10 du gène de tau (N279K) est à l'origine d'une forme familiale de PSP (altération cognitive et paralysie supranucléaire suivies d'un syndrome akinétique avec démence) [26-27]. Au cours de la maladie d'Alzheimer et des autres tauopathies dégénératives, la dégénérescence neurofibrillaire est principalement constituée d'agrégats de protéine tau de conformation aberrante par hyperphosphorylation et clivage anormal, par ailleurs il semblerait que l'agrégation de tau hyperphosphorylée soit à l'origine d'une mort neuronale [21-23]. Dans la PSP, des isoformes de tau hyperphosphorylée contenant une séquence codée par l'exon 10 sont plus abondantes et s'agrègent en filaments constituant la DNF [21]. Si la phosphorylation de la protéine tau est un mécanisme de régulation de son activité physiologique, l'ensemble des données observées au cours des

maladies neurodégénératives évoque un rôle pathologique de l'hyperphosphorylation de la protéine tau. La figure 1 illustre la formation des agrégats intraneuronaux au cours des tauopathies [23].

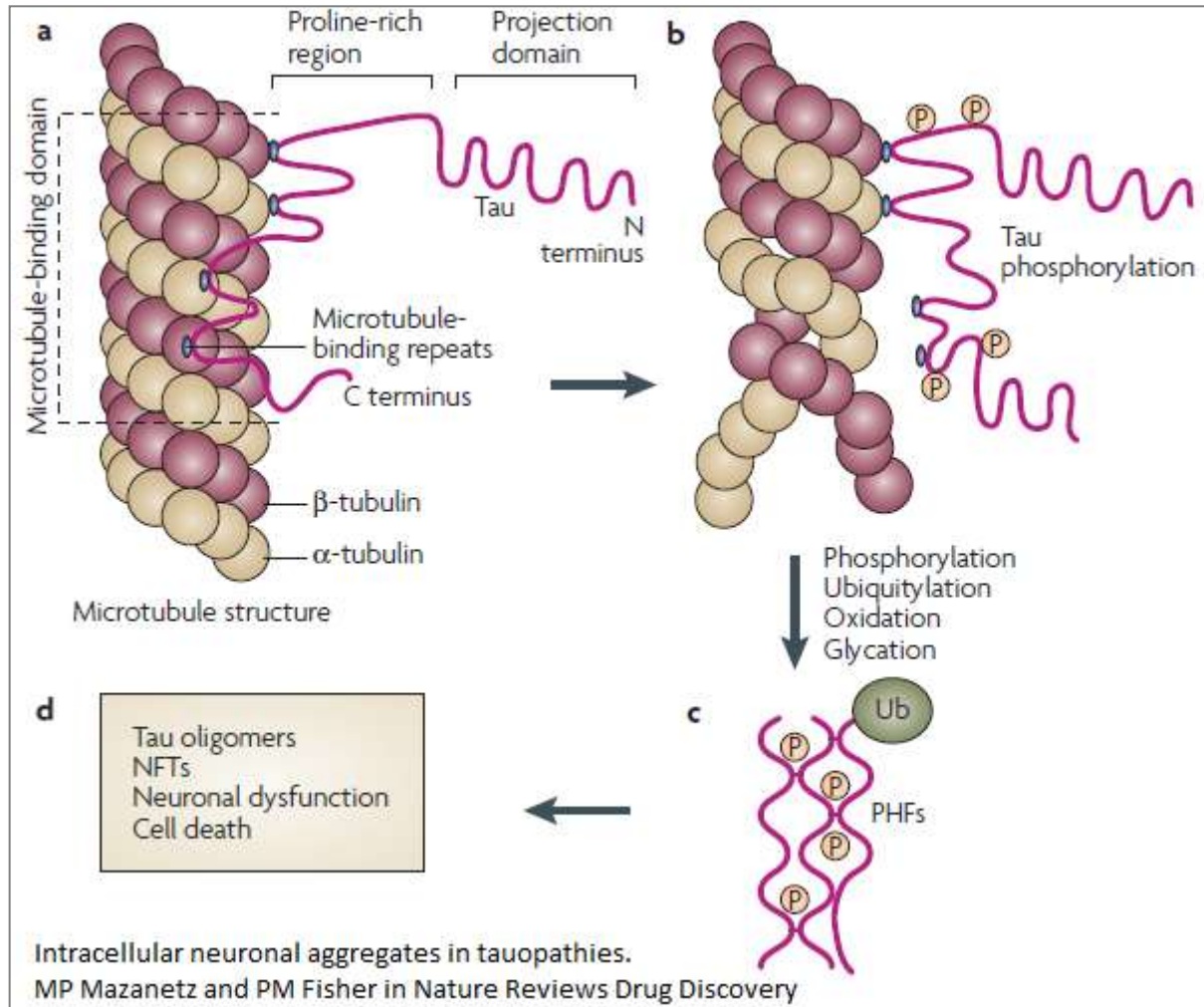


Figure 1 : Agrégats intracellulaires neuronaux au cours des tauopathies (tiré de Mazanetz and Fisher in Nature Reviews Drug Discovery). a. adhésion et stabilisation du microtubule par la protéine tau, b. phosphorylation de la protéine tau sur ses résidus sérine et thréonine, c. la protéine tau ayant subi des modifications post-traductionnelles (dont la phosphorylation) se dissocie du microtubule, d. la protéolyse conduit à la formation d'oligomères de tau et de DNF probablement à l'origine d'une dysfonction neuronale et d'une mort cellulaire.

3. Un arsenal thérapeutique encore restreint

Les principales stratégies thérapeutiques actuellement mises en œuvre au cours de la PSP visent à améliorer le confort des patients et prévenir la survenue de décompensation aiguë grevant rapidement le pronostic vital. La prise en charge non médicamenteuse fait appel à des techniques rééducatives et réadaptatives ayant pour but le maintien des capacités fonctionnelles antérieures : orthophonie, kinésithérapie ou ergothérapie [28].

Au cours de la PSP, le syndrome akinéto-rigide est peu sensible aux traitements dopaminergiques [28], l'effet de la levodopa est inconstant et peu soutenu, il concerne 26% à 38% des patients et serait sans bénéfice notable durable [8, 10, 29]. Dans une étude en ouvert chez 14 patients, il existait une amélioration clinique et fonctionnelle sous amantadine dans 43% des cas, jusqu'à plusieurs mois [30]. En revanche, le pramipexole n'a pas montré d'efficacité thérapeutique [31].

De nombreux essais thérapeutiques dans la PSP se sont intéressés aux différents neurotransmetteurs pouvant être impliqués dans l'expression de la maladie. Dans l'hypothèse d'une implication des voies cholinergiques dans les symptômes moteurs et cognitifs de la PSP, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été proposés [32]. Le donepezil permettrait une amélioration des scores mnésiques sans effet positif sur la motricité ou l'autonomie au quotidien [16, 33]. Dans une étude en ouvert, la rivastigmine améliorait discrètement certaines fonctions cognitives [34]. La physostigmine a montré des effets modestes et inconstants sur la mémoire à long terme, sans effet moteur [35]. Les essais thérapeutiques mettant en jeu les voies sérotoninergiques ou des antidépresseurs tricycliques sont restés sans application clinique reconnue en l'absence de reproductibilité des résultats (agents sérotoninergiques) ou en raison d'effets indésirables invalidants (antidépresseurs tricycliques) [28]. Des molécules GABAergiques ont été testées afin de renforcer la transmission GABA, diminuée au cours de la PSP dans les noyaux gris centraux ; la gabapentine permettrait une amélioration des erreurs aux tâches d'antisaccades oculaires, sans effet significatif sur la motricité globale ou la latence des saccades [36] ; le zolpidem, en prise unique, a montré une réduction des mouvements oculaires saccadés et une amélioration de la fonction motrice par rapport au placebo [37]. Des agonistes adrénergiques ont été proposés afin de court-circuiter la boucle cortico-striato-pallidale : l'efaroxan n'induisait aucun bénéfice moteur dans la PSP [38] et l'idazoxan permettait une amélioration des scores de motricité, dextérité, équilibre et marche par rapport au placebo dans 2 études [39-40].

Testé pour ses propriétés neuroprotectrices dans une étude contrôlée, le riluzole n'avait pas d'effet significatif sur la survie ou la dégradation fonctionnelle chez 362 patients atteints de PSP [41]. En raison de probables dysfonctionnements mitochondriaux au cours

de la PSP [9, 42-43], les effets du coenzyme Q10, cofacteur mitochondrial du complexe I, ont été étudiés dans la PSP, les paramètres moteurs et cognitifs s'amélioreraient légèrement sous coenzyme Q10 en comparaison au placebo [44]. Les thérapeutiques symptomatiques de la PSP demeurant décevantes, les futurs traitements doivent davantage s'intéresser aux mécanismes de neuroprotection et cibler plus spécifiquement la physiopathologie de la PSP [28]. Des traitements actuellement ou prochainement à l'essai s'intègrent dans cette stratégie, comme le davunetide, un peptide visant à stabiliser les microtubules, le lithium, qui serait un inhibiteur de la GSK3 β (*Clinical Trial* NCT01110720) ou des polyphénols extraits de pépins de raisins [45].

4. Le valproate de sodium pourrait-il jouer un rôle neuroprotecteur dans la PSP ?

Utilisé depuis les années 1960 comme anti-épileptique et thymorégulateur [46-48], le valproate de sodium s'est révélé, *in vitro*, être un inhibiteur de la GSK3 (α et β), tout comme le lithium, un autre thymorégulateur [48-49]. Ces deux molécules interviendraient plus globalement dans la régulation de la GSK3 β [49].

La GSK3 β est une kinase multifonctionnelle impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires, dont le métabolisme, la prolifération, l'oncogenèse et l'apoptose. Elle est exprimée en grande concentration dans le système nerveux central et semble liée à plusieurs circonstances pathologiques comme la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer et les accidents vasculaires cérébraux [23]. Cette kinase serait prééminente dans la phosphorylation de tau et son agrégation en polymères filamenteux [18, 50]. Il a été mis en évidence une colocalisation de la GSK3 β et de la DNF dans des cerveaux humains [51]. De plus, dans un modèle de souris transgénique surexprimant la GSK3 β , il a été observé une hyperphosphorylation de tau, une morphologie anormale des neurones et une altération de la mémoire spatiale [52]. Dans un modèle de souris transgénique « tau », inhiber GSK3 β réduit la phosphorylation de tau, la charge en protéine tau insoluble et la mort neuronale [22]. De façon similaire, l'inhibition de cdk5, une autre kinase supposée importante dans la phosphorylation de tau, diminue l'hyperphosphorylation de tau et améliore le statut neurologique de souris surexprimant tau [53]. Dans les modèles animaux de tauopathies, il semblerait donc que l'inhibition de kinases majeures, telles que GSK3 β et cdk5, ait un rôle neuroprotecteur [54].

Au-delà de ses effets sur la GSK3 β , le valproate de sodium a des effets neuroprotecteurs qui mettent en jeu d'autres mécanismes : il favoriserait la synaptogenèse et la plasticité neuronale, en augmentant la transcription des béta-caténines, lutterait contre le stress oxydatif ou encore protégerait les neurones contre l'excitotoxicité du glutamate [48, 55]. Les effets inhibiteurs de la GSK3 β par le valproate de sodium ont été observés pour des concentrations proches de celles utilisées en clinique [49].

Dans le cadre de la PSP où la phosphorylation anormale de tau semble à l'origine de la perte neuronale et donc de l'altération neurologique, l'inhibition de la GSK3 β par le valproate de sodium et les autres propriétés de cette molécule pourraient jouer un rôle neuroprotecteur et freiner l'évolution péjorative de la maladie.

Nous allons tester les effets du valproate de sodium sur l'évolution neurologique de 14 patients atteints de PSP. Ils seront comparés à 14 patients atteints de PSP traités par placebo, aucun traitement de référence de la PSP n'étant validé. Ces 28 patients atteints de PSP seront recrutés de manière prospective et consécutive, l'attribution du valproate de sodium ou du placebo sera randomisée et l'évaluation se fera en double aveugle.

II. Patients et Méthodes

Cette étude pilote s'est déroulée dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique interrégional (PHRC 2005), il s'agissait d'un essai thérapeutique de phase II, randomisé, multicentrique, comparant une dose fixe de valproate de sodium (1500 mg/j) versus placebo, en double aveugle, avec bénéfice individuel direct (numéro d'enregistrement : NCT00385710 *ClinicalTrials.gov*). Le traitement était administré sur une période de 24 mois. L'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité du valproate de sodium chez des patients atteints de PSP en comparant les deux groupes de patients (valproate de sodium versus placebo) sur les résultats de l'échelle PSPRS. Les objectifs secondaires étaient basés sur une évaluation cognitive et comportementale, la tolérance et l'observance du valproate de sodium versus placebo.

1. Patients

Le recrutement des patients atteints de PSP était multicentrique, 5 centres hospitalo-universitaires (CHU) participaient à cette étude : Clermont-Ferrand, Lille, Nantes, Poitiers et Rennes.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients des deux sexes, âgés de 45 à 75 ans, atteints d'une probable ou possible PSP suivant les critères NINDS-SPSP [10], un score de sévérité à la PSPRS à l'inclusion inférieur à 40 [17], un score au *mini-mental status examination* (MMSE) supérieur à 22 [56], la présence d'un accompagnant fiable (parent, conjoint, enfant, personne proche, vivant avec le patient ou le voyant au moins 3 fois par semaine) assistant le patient durant toutes les visites de l'étude afin d'être impliqué dans la bonne observance du traitement, patient ayant eu une IRM encéphalique ne montrant pas d'anomalie autre que le processus neurodégénératif à l'origine du tableau clinique de PSP, la signature du consentement éclairé par le patient, une affiliation au régime de sécurité sociale et le suivi d'un traitement contraceptif et un dosage de β -HCG négatif pour les patientes non ménopausées.

Les critères de non inclusion pour participer à cette étude étaient : l'absence de signature du consentement éclairé par le patient, un niveau socio-culturel trop bas (patient illettré ou ne maîtrisant pas la langue française), un tableau clinique de syndrome parkinsonien non évocateur de PSP ou présentant les signes suivants : encéphalite de survenue récente, membre étranger, déficit sensitif cortical, hallucinations non provoquées par un traitement dopaminergique, démence corticale de type Alzheimer, signes cérébelleux ou dysautonomiques précoces et au premier plan, syndrome parkinsonien très nettement asymétrique, une IRM montrant des lésions d'atrophie focale frontale ou temporo-pariétale

ou une atteinte vasculaire des noyaux gris centraux, une sérologie syphilitique TPHA-VDRL positive, un antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse, un antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament, un antécédent personnel de porphyrie, l'existence d'une hépatopathie aiguë ou chronique quelle qu'en soit la cause, un traitement psychotrope récent à dose non stable depuis 3 mois, un traitement dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergiques, amantadine) à dose non stable depuis 1 mois, la prise d'un traitement interdit (méfloquine, millepertuis, traitements anti-épileptiques, neuroleptiques à l'exception de la clozapine, et médicaments se transformant en acide valproïque : divalproate et valpromide), l'incapacité du patient ou de l'accompagnant à adhérer à l'étude selon le jugement du médecin investigateur, une inclusion dans un autre protocole de recherche et l'existence d'une sauvegarde de justice, curatelle ou tutelle.

Le comité de protection des personnes (CPP) a émis un avis favorable sur la participation des patients à ce protocole de recherche.

Pour chaque patient, une évaluation clinique complète était réalisée à l'inclusion : données démographiques, date de début et caractéristiques des premiers symptômes, durée d'évolution de la pathologie, classification du diagnostic selon les critères NINDS-SPSP, antécédents médicaux et chirurgicaux, traitements actuels et pris dans le mois précédent, examen clinique général (avec constantes vitales, poids et taille) et neurologique avec score PSPRS, réalisation d'un MMSE. Par ailleurs un bilan biologique comprenant hémogramme, ionogramme, bilan hépatique et rénal, dosage de β -HCG et sérologie syphilitique TPHA-VDRL était prélevé.

2. Traitements

A l'issue de la visite de sélection, une randomisation informatisée, générée par le département de biostatistique du CHU de Nantes, était effectuée, par bloc complet et centralisée, avec un ratio de randomisation de 1:1. Le valproate de sodium et le placebo étaient fournis par le même laboratoire (Sanofi-Aventis, France) et conditionnés dans des plaquettes identiques (société LC2, France) afin de maintenir le double aveugle au cours de l'étude.

Après randomisation, une titration hebdomadaire était réalisée, le traitement étant débuté à la posologie de 1 comprimé par jour (soit 500 mg de valproate de sodium dans le bras traitement) pendant 1 semaine, poursuivi à 2 comprimés par jour (soit 1000 mg de valproate de sodium dans le bras traitement) pendant la deuxième semaine et enfin

augmenté et maintenu à 3 comprimés par jour (soit 1500 mg de valproate de sodium dans le bras traitement) pendant la troisième semaine et pour le reste de l'étude.

Quinze jours après le début de la titration, un contact téléphonique du patient par le centre investigateur était réalisé afin d'évaluer la tolérance du traitement et l'éventuelle survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables connus du valproate de sodium sont d'éventuels troubles digestifs (nausées, gastralgies) en début de traitement, une prise de poids, une confusion ou une somnolence, un tremblement fin d'attitude et de rares chutes de cheveux [46]. Quelques cas exceptionnels d'hépatopathie ou de pancréatite sévères ont été rapportés ainsi qu'une hématotoxicité, justifiant une surveillance biologique dans le cadre de l'étude [46]. La délivrance du traitement au cours de l'étude était trimestrielle, le patient et son aidant devaient rapporter les blisters utilisés et non utilisés afin que l'observance du traitement puisse être précisément calculée.

3. Paramètres d'évaluation

Le critère principal de jugement de l'étude était l'échelle d'évaluation globale motrice développée spécifiquement pour la PSP : la PSPRS [17]. Un examen clinique permettant d'établir ce score était réalisé à 1 mois, à 3 mois puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement, soit 24 mois.

Les critères d'évaluation secondaires reposaient sur l'état cognitif et comportemental, la tolérance et l'observance du valproate de sodium versus placebo. La progression du déclin cognitif était jugée sur des échelles globales telles que le MMSE [56], la Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF) [57], l'échelle d'évaluation des démences de Mattis [58], des échelles plus spécifiques d'un dysfonctionnement sous-cortico-frontal (le test de tri de cartes de Wisconsin [59], le test de fluence verbale [60]), un test d'évaluation de la mémoire épisodique par Gröber et Buschke [61] et une échelle de langage (DO80) [62]. L'atteinte comportementale et sa progression étaient estimées par l'inventaire neuropsychiatrique ou *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) [63]. L'ensemble de ces tests étaient effectués à l'inclusion (en dehors du MMSE qui était réalisé à la visite de sélection) puis à 12 et 24 mois. Au cours du suivi à 1 mois, à 3 mois puis trimestriel jusqu'à 24 mois, l'investigateur s'assurait de la tolérance clinique et biologique du traitement, avec un relevé des effets indésirables, un examen clinique complet avec mesure des constantes vitales et du poids, et un bilan sanguin comprenant un hémogramme, un ionogramme et un bilan hépatique et rénal. A chacune de ces mêmes visites, le patient, aidé de son accompagnant, devait rapporter toutes les boîtes de traitement afin que l'observance puisse être calculée. Par ailleurs les traitements associés étaient relevés à 1 mois, à 3 mois puis tous les 3 mois. Le récapitulatif du suivi après visite de sélection (V1) est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Récapitulatif du suivi : de la visite d'inclusion au terme de l'étude

	V2 Inclusion J0	V3 1 mois	V4 3 mois	V5 6 mois	V6 9 mois	V7 12 mois	V8 15 mois	V9 18 mois	V10 21 mois	V11 24 mois	V12 25 mois
Examen physique		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen neurologique		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Signes vitaux, poids		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examens biologiques		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitements associés	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PSPRS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MMSE						X				X	
BREF	X					X				X	
Test de Mattis	X					X				X	
Test de Wisconsin	X					X				X	
Fluence verbale	X					X				X	
Grober et Buschke	X					X				X	
DO 80	X					X				X	
NPI	X					X				X	
Rapport des événements indésirables		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Remise du traitement	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Au terme des 24 mois de traitement, une décroissance hebdomadaire du traitement était réalisée au rythme de 1 comprimé (soit 500 mg dans le bras valproate de sodium) par semaine en moins. Le patient était revu en visite de suivi 1 mois après le début de la décroissance (soit 15 jours après l'arrêt du traitement). Des tests cliniques, dont la PSPRS, et biologiques étaient renouvelés.

4. Analyse statistique

L'ensemble des analyses statistiques ont été effectuées par le pôle d'information médicale, évaluation et santé publique (PIMESP) et la Cellule de promotion de la recherche clinique du CHU de Nantes. Une revue en aveugle des données a été effectuée afin de décider des conditions d'imputation des données manquantes dans le cadre d'une analyse en intention de traiter et de statuer sur les déviations au protocole initial. Concernant les données manquantes sur le critère principal (PSPRS à 12 et 24 mois), dans le cas d'une sortie d'étude liée à un décès, la pire valeur de toutes les évaluations était attribuée. Si la

sortie d'étude n'était pas liée à un décès, une projection linéaire était réalisée si le dernier score enregistré datait de la visite précédente (3 mois). En cas de sortie d'étude de plus de 3 mois non liée à un décès, la moyenne du groupe placebo était attribuée aux données manquantes. Concernant les critères secondaires cognitifs et comportementaux (Echelle de Mattis et NPI), la pire valeur était attribuée aux données manquantes : valeur minimale pour l'échelle de Mattis et valeur maximale pour le NPI.

Les analyses statistiques étaient réalisées via le logiciel SAS. Les données initiales, de tolérance et d'observance étaient comparées par le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et les tests du Chi-2 ou de Fisher pour les variables qualitatives. La comparaison des données à 12 et 24 mois était effectuée par une ANCOVA sur les rangs (ajustée sur les valeurs initiales). La survie était analysée par l'estimation de Kaplan Meier.

III. Résultats

1. Populations de l'étude

Entre décembre 2006 et juillet 2008, 28 patients ont participé à l'étude dans 4 CHU : à Nantes (n=20), Clermont-Ferrand (n=5), Poitiers (n=2) et Lille (n=1). Parmi les 28 patients inclus, une patiente sous valproate de sodium a été exclue de l'analyse en raison d'un arrêt prématuré pour effet indésirable dans le mois suivant le début du traitement (avant V3).

Vingt-sept patients ont donc été inclus dans l'analyse : 13 sous valproate de sodium et 14 sous placebo. On observait 46% d'hommes dans le groupe valproate de sodium et 57% dans le groupe placebo (p=0,57), et l'âge moyen était respectivement de 66.1 ans \pm 6,1 et de 67,1 ans \pm 7,2 dans les 2 groupes (p=0,43). Le poids était en moyenne de 69,9 kg \pm 16,9 dans le bras valproate de sodium et de 79,1 kg \pm 18,2 dans le bras placebo (p=0,16).

La durée d'évolution de la PSP au moment de l'inclusion allait de 9 mois à 8 ans, elle était en moyenne de 3 ans \pm 1,6 dans le groupe valproate de sodium contre 3,6 ans \pm 2,4 dans le groupe placebo. Les premiers signes de la maladie étaient les chutes isolées ou associées à d'autres symptômes chez 22 patients, des troubles moteurs à type de syndrome parkinsonien ou d'atteinte bulbaire (n=19), des troubles comportementaux (n=7, syndrome dépressif, apathie, adynamie) ou une atteinte cognitive (n=5, troubles attentionnels, syndrome frontal). Selon les critères NINDS-SPSP, 21 patients réunissaient les critères de PSP possible (groupe valproate de sodium n=11, groupe placebo n=10) et 6 patients étaient atteints d'une probable PSP (groupe valproate de sodium n=2, groupe placebo n=4). Concernant les traitements symptomatiques, 24 patients suivaient des traitements dopaminergiques (groupe valproate de sodium n=12, groupe placebo n=12), les équivalents de levodopa chez ces patients étaient de 382,7 mg \pm 195 dans le groupe valproate de sodium et de 396,4 mg \pm 312,4 dans le groupe placebo (p=0,70). Dix-neuf patients étaient sous psychotropes (groupe valproate de sodium n=11, groupe placebo n=8) et un traitement à visée cognitive (rivastigmine ou mémantine) était prescrit chez 3 patients (groupe valproate de sodium n=2, groupe placebo n=1).

L'évaluation fonctionnelle motrice, cognitive et comportementale initiale des patients est résumée dans le Tableau 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes lors de cette évaluation à l'inclusion.

Tableau 3 : Evaluation fonctionnelle motrice, cognitive et comportementale des patients des groupes valproate de sodium et placebo à l'inclusion.

	Valproate de sodium	Placebo	p
Nombre de patient	13	14	
Echelle PSPRS	33,4 ± 4,3	32,1 ± 7,7	0,98
interrogatoire	8,2 ± 1,7	6,9 ± 2,4	0,16
fonctions cognitives	3,0 ± 2,0	2,9 ± 1,7	0,92
examen bulbaire	1,9 ± 0,8	2,7 ± 1,2	0,07
mouvements oculaires	7,5 ± 2,3	7,6 ± 3,4	0,81
examen des membres	4,8 ± 2,4	4,7 ± 2,3	0,75
examen de la statique	8,1 ± 3	7,4 ± 2,3	0,43
Score MMSE	26,4 ± 1,7	27,3 ± 2,4	0,31
Bilan neuropsychologique			
BREF (total/18)	9,8 ± 2,9	11,0 ± 3,5	0,37
Mattis (total/144)	114,7 ± 13,3	118,2 ± 14,3	0,26
Wisconsin (critères/6)	2,9 ± 2,0	3,0 ± 1,3	0,83
Wisconsin (erreurs persévératives)	9,2 ± 7,1	13,2 ± 7,3	0,15
Gröber et Buschke (total/48)	42,8 ± 7,0	42,9 ± 12,0	0,82
Fluence verbale (P)	7,3 ± 3,4	9,4 ± 7,1	0,76
Fluence verbale (Animaux)	13,0 ± 6,4	14,9 ± 7,7	0,65
DO80	74,2 ± 4,7	75,3 ± 4,5	0,52
NPI	24,8 ± 13,7	19,9 ± 17,5	0,31

2. Effets moteurs, cognitifs et comportementaux du valproate de sodium

Sur les 28 patients inclus initialement dans l'étude, 19 ont poursuivi le traitement à l'étude jusqu'à son terme. Parmi les 9 patients qui n'ont pas suivi le traitement pendant 24 mois, 8 recevaient le valproate de sodium et 1 était sous placebo. La durée moyenne de prise du traitement était de 18,3 mois, elle était plus courte dans le groupe valproate de sodium (14,6 ± 9,2 mois) que dans le groupe placebo (22 ± 5,3 mois, p=0,02) avec une médiane de prise des traitements de 18,6 mois dans le groupe valproate de sodium et de 22,9 mois dans le groupe placebo.

Le critère de jugement principal de l'étude était le score clinique évolutif PSPRS à 12 mois (V7), il était plus élevé dans le groupe valproate de sodium : 60,8 ± 20 que dans le groupe placebo : 46,9 ± 18,6 (p=0,01) à 12 mois. A 24 mois, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes sur le score évolutif PSPRS : 67,6 ± 14,5 dans le groupe valproate de sodium et 59,4 ± 16,1 dans le groupe placebo (p=0,10). La figure 2 représente l'évolution du score PSPRS au cours des visites de suivi.

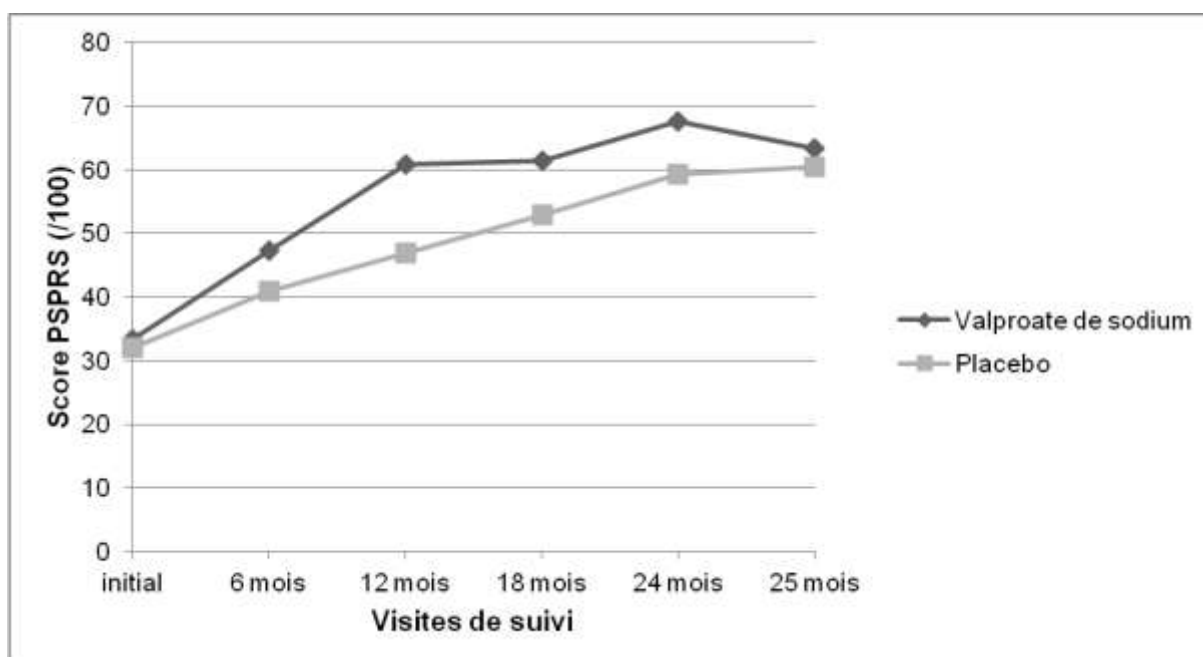


Figure 2 : Evolution des médianes du score PSPRS dans les groupes valproate de sodium (en noir) et placebo (en gris) : initial, à 6, 12, 18, 24 et 25 mois.

L'analyse des sous-scores de la PSPRS faisait apparaître une aggravation du score total à 12 mois liée à l'examen de la statique, avec une tendance à l'aggravation dans le groupe valproate de sodium par rapport au groupe placebo, sans que cette différence atteigne la significativité. Les sous-scores de la PSPRS à 12 et 24 mois sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Evaluation fonctionnelle par la PSPRS des patients des groupes valproate de sodium et placebo à 12 et 24 mois.

	Valproate de sodium	Placebo	p
Nombre	13	14	
Echelle PSPRS à 12 mois	60,8 ± 20	46,9 ± 18,6	0,01
interrogatoire	10,7 ± 4,6	8,1 ± 3,2	0,41
fonctions cognitives	4,6 ± 3,4	3,1 ± 1,7	0,46
examen bulbaire	4,2 ± 2,3	3,5 ± 1,7	0,37
mouvements oculaires	10,6 ± 3,3	9,8 ± 3,5	0,26
examen des membres	7,6 ± 2,9	6,1 ± 2,3	0,18
examen de la statique	15,3 ± 4,4	11,1 ± 5,9	0,07
Echelle PSPRS à 24 mois	67,6 ± 14,5	59,4 ± 16,1	0,10
interrogatoire	13 ± 3,4	11,1 ± 2,9	0,45
fonctions cognitives	6,7 ± 2,8	6,1 ± 3,6	0,50
examen bulbaire	4,3 ± 2,0	4,5 ± 1,7	0,72
mouvements oculaires	12,4 ± 1,7	12,1 ± 3,1	0,90
examen des membres	9,1 ± 3,0	7,7 ± 2,8	0,20
examen de la statique	17,7 ± 1,6	15,7	0,38

Quant à l'évaluation des troubles cognitifs, un bilan neuropsychologique était programmé à 12 et 24 mois, il a été réalisé dans son intégralité chez 11 patients à 12 mois et chez 7 patients à 24 mois, la dégradation de leur état clinique n'en permettant pas l'exécution complète chez les autres patients. Lorsque le bilan neuropsychologique était de réalisation difficile, l'échelle d'évaluation des démences de Mattis était privilégiée, elle a été réalisée chez 19 patients à 12 mois (8 dans le groupe valproate de sodium et 11 dans le groupe placebo) et chez 17 patients à 24 mois (6 dans le groupe valproate de sodium et 11 dans le groupe placebo). Les scores à l'échelle de Mattis ne différaient pas entre les 2 groupes à 12 et 24 mois, ils étaient respectivement de $93,2 \pm 19$ et de $87,5 \pm 19,7$ dans le bras valproate de sodium et de $106,4 \pm 25,1$ et de $102,9 \pm 22,9$ dans le bras placebo ($p=0,27$ à 12 mois et $p=0,18$ à 24 mois). La figure 3 montre l'évolution des médianes de scores à l'échelle de Mattis au cours du temps.

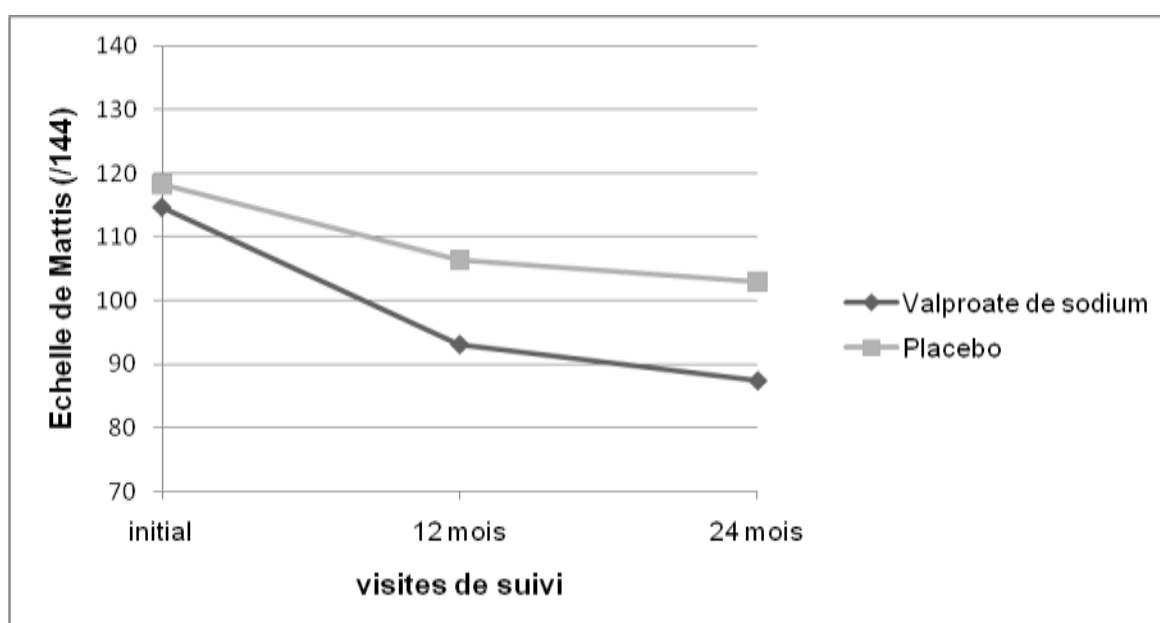


Figure 3 : Evolution des médianes des scores à l'échelle de Mattis initiales, à 12 et 24 mois dans les bras valproate de sodium (en noir) et placebo (en gris).

Les modifications comportementales en lien avec la PSP étaient évaluées par l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) à 12 et 24 mois. Cet inventaire a été rempli dans son intégralité chez 18 patients à 12 mois (7 dans le bras valproate de sodium et 11 dans le bras placebo) et à 24 mois (6 dans le bras valproate de sodium et 12 dans le bras placebo). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour le NPI, à 12 mois il était de $24,6 \pm 12$ dans le groupe valproate de sodium et de $18,6 \pm 14,2$ dans le groupe placebo ($p=0,24$) et à 24 mois : $29,8 \pm 31,7$ dans le groupe valproate de sodium et $18,8 \pm 11,8$ dans le groupe placebo ($p=0,08$).

Concernant le traitement dopaminergique au terme de l'étude, les équivalents levodopa ne différaient pas entre les 2 groupes : $442,3 \text{ mg} \pm 252,4$ dans le groupe valproate de sodium et $555,4 \text{ mg} \pm 370,6$ dans le groupe placebo ($p=0,36$).

Nous avons également analysé, en critère secondaire, l'état nutritionnel des patients sur la nécessité d'un recours à une assistance nutritionnelle ou sur l'évolution du poids. Une assistance nutritionnelle par nutrition entérale directe a été mise en place chez 1 patient dans le groupe valproate de sodium avant la V5 et chez 1 patient dans le groupe placebo avant la V8. L'évolution du poids dans chaque groupe montrait un gain de $0,17 \text{ kg} \pm 11,77$ dans le groupe valproate de sodium contre une perte de $7,45 \text{ kg} \pm 8,52$ dans le groupe placebo, sans différence significative ($p=0,18$).

3. Tolérance, sécurité et observance du valproate de sodium

Il a été observé en moyenne $4,4 \pm 2,7$ événements indésirables par patient dans le groupe valproate de sodium contre $5,3 \pm 3,2$ événements indésirables dans le groupe placebo ($p=0,48$). Concernant les effets indésirables possiblement reliés au traitement, il pouvait s'agir d'une somnolence ou une asthénie ($n=10$, groupe valproate de sodium $n=5$, groupe placebo $n=5$), des troubles digestifs (diarrhée, constipation, nausées : $n=6$, groupe valproate de sodium $n=5$, groupe placebo $n=1$), des troubles de la marche ou de l'équilibre ($n=9$, groupe valproate de sodium $n=4$, groupe placebo $n=5$), des hallucinations ($n=2$ dans le groupe valproate de sodium), des symptômes oculaires, des bouffées de chaleur, d'une prise de poids ou encore de troubles du sommeil et il a été observé une crise d'épilepsie. La surveillance biologique du traitement n'a pas montré d'anomalie cliniquement significative en dehors d'une hyperleucocytose transitoire chez un patient sous placebo.

Des effets indésirables graves ont été observés chez 9 patients sous valproate de sodium et chez 6 sous placebo. Ils étaient le plus souvent considérés comme non reliés au traitement à l'étude : épisode infectieux sévère (groupe valproate de sodium $n=5$, groupe placebo $n=1$), aggravation des troubles de la marche avec hospitalisation (groupe valproate de sodium $n=3$, groupe placebo $n=2$), cancer du sein (1 cas dans le groupe placebo). Quatre décès ont été observés au cours de l'étude : 3 dans le groupe valproate de sodium (secondaires à une septicémie ($n=2$) et une pneumopathie d'inhalation ($n=1$)) et 1 dans le groupe placebo (secondaire à une septicémie). La figure 4 illustre la survie par la courbe de Kaplan-Meier. Il n'existait pas de différence significative sur la survie entre les 2 groupes ($p=0,24$).

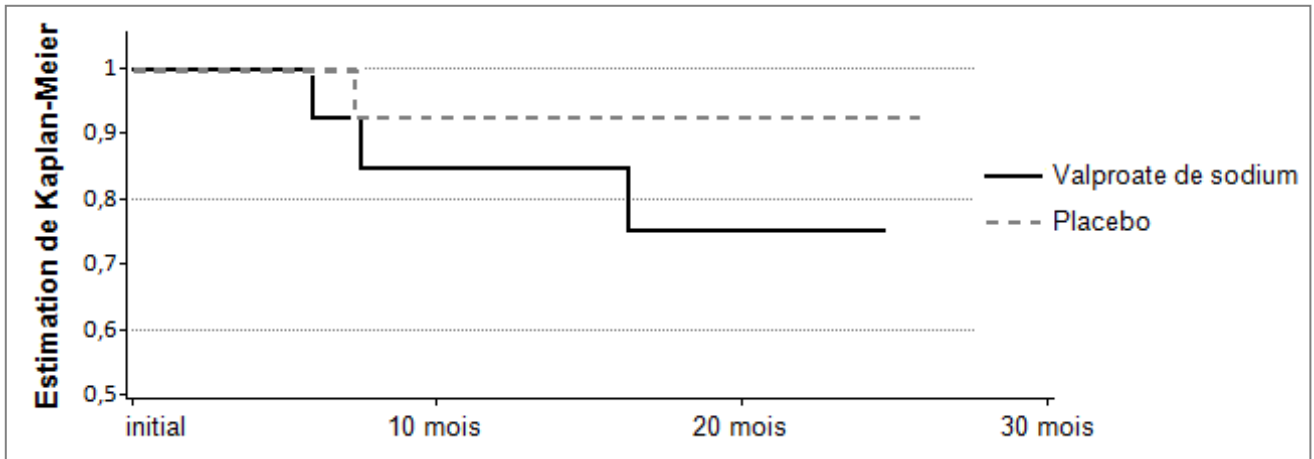


Figure 4 : Estimation de Kaplan-Meier de la survie au cours du temps dans les groupes valproate de sodium et placebo

Les relevés d'observance chez les patients ayant poursuivi leur traitement montrent une bonne observance moyenne à 92,8%, comparable entre les deux groupes (88,5% dans le groupe valproate de sodium et 96,8 % dans le groupe placebo, $p=0,08$).

IV. Discussion

Notre étude montre que valproate de sodium n'améliore pas l'évolution clinique des patients atteints de PSP, aucun effet neuroprotecteur n'est apparu au cours de cet essai. Par ailleurs, le score fonctionnel PSPRS s'aggrave plus vite dans le groupe sous valproate de sodium que dans le groupe sous placebo. Les échelles cognitives et comportementales ne sont pas modifiées au cours du traitement par valproate de sodium. L'étude de tolérance montre la survenue des effets indésirables connus sous valproate de sodium, des effets indésirables sévères non reliés au traitement sont rencontrés dans les deux groupes.

Notre cohorte de patients atteints de PSP s'aggrave au rythme + 21 points sur la PSPRS la première année (+27 dans le groupe valproate de sodium et +15 dans le groupe placebo), et de +31 points en 2 ans (+34 dans le groupe valproate de sodium et +27 dans le groupe placebo). Dans l'étude descriptive initiale de la PSPRS [17], le rythme moyen de progression était de $11,3 \pm 11,0$ par an, cependant le score PSPRS moyen à la première visite était de 42 tandis que dans notre étude le score à l'inclusion était en moyenne à 32,7, les patients ayant participé à notre étude seraient donc à un stade moins avancé de la pathologie. Il existe possiblement un effet plafond du score PSPRS dans les formes sévères, ce qui expliquerait l'évolutivité plus importante du score PSPRS dans notre étude par rapport à celle de Golbe et al [17]. Comparativement aux précédentes études thérapeutiques dans la PSP, l'âge moyen de nos patients est similaire (66,6 ans dans notre étude et 67,9 ans dans l'étude de Bensimon et al [41]), de même que les durées d'évolution de la PSP (3,3 ans dans notre étude et 4 ans dans l'étude de Bensimon et al) ou les score PSPRS à l'inclusion : 32,7 dans notre étude et de 34,9 à 35,2 dans l'étude de Litvan et al [16]. Les patients qui ont participé à notre étude sont donc représentatifs des malades atteints de PSPRS auxquels une étude thérapeutique peut être proposée.

L'utilisation du valproate de sodium dans la PSP ne montre pas d'effet neuroprotecteur. En effet, il n'y a pas de bénéfice clinique à 12 et 24 mois mis en évidence pour les patients sous valproate de sodium comme pouvaient le suggérer des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. L'inhibition de la GSK3 β par le valproate de sodium a été mis en évidence sur des cultures cellulaires de neuroblastome humain [49], les propriétés de la GSK3 β au cours de cette condition pathologique pourraient être modifiées facilitant ainsi l'inhibition par le valproate de sodium, cette réduction d'activité de la GSK3 β par le valproate de sodium pourrait être moindre dans des tissus non pathologiques. Cependant les effets *in vitro* du valproate de sodium sur l'activité de la GSK3 β semblent confirmés *in vivo* dans des cortex frontaux chez le rat [64]. Par ailleurs, Noble et al ont administré du lithium, un autre inhibiteur de la GSK3 β , à des souris transgéniques surexprimant la protéine tau humaine

[65]. Chez des souris à un stade relativement précoce de la maladie, le lithium permettait une réduction des taux de protéine tau agrégée et insoluble parallèlement à diminution de la dégénérescence axonale, mais ces effets du lithium n'étaient pas mis en évidence chez des souris plus âgées, suggérant que la tauopathie serait plus résistante aux thérapies neuroprotectrices lorsque la neurodégénérescence est plus avancée. L'inefficacité du valproate de sodium comme thérapie neuroprotectrice chez nos patients, chez qui la maladie évolue depuis en moyenne 3,3 ans, pourrait s'expliquer par une diffusion trop importante du processus dégénératif avec des lésions déjà irréversibles. Cette hypothèse est renforcée par une étude récente par Braak et al montrant la présence de la protéine tau anormalement phosphorylée (comme dans la maladie d'Alzheimer, une autre tauopathie) dans 90% des cerveaux de sujets de moins de 30 ans, indemnes de pathologie neurodégénérative, signifiant ainsi que le processus neurodégénératif évolue pendant de nombreuses années chez des sujets asymptomatiques [66]. Braak et al ont également établi des stades de développement de l'atteinte neuropathologique chez les patients atteints de maladie de Parkinson et ont évalué un seuil d'expression clinique au-delà du stade 3 sur un total de 6 stades, les lésions spécifiques de la maladie ayant atteint des structures clés avant la phase symptomatique [67].

La détérioration plus rapide du score PSPRS sous valproate de sodium que placebo chez nos patients pourrait être liée à la mauvaise tolérance du produit. Cette mauvaise tolérance s'exprime surtout par un arrêt plus précoce du traitement dans le groupe valproate de sodium, plus que par des effets indésirables qui sont similaires en nombre mais différent peut-être en intensité. Outre le fait que le valproate de sodium ait montré des propriétés neuroprotectrices *in vivo* [48, 55], il n'apparaissait pas de net effet neurotoxique dans notre étude. La dégradation du score PSPRS sous valproate de sodium était significative à 12 mois mais n'atteignait plus la significativité à 24 mois, ainsi l'aggravation porterait sur des paramètres fonctionnels plus généraux et non sur l'évolutivité du processus pathologique. De plus, l'évaluation à 25 mois, soit après 1 mois de fenêtre thérapeutique, mettait en évidence une diminution du score PSPRS, le groupe valproate de sodium tendant à rejoindre le groupe placebo, comme représenté sur la figure 2. L'analyse des sous-scores de la PSPRS montrait une tendance à l'aggravation du sous-score concernant l'examen de la statique dans le groupe valproate de sodium par rapport au placebo à 12 mois, les effets indésirables à type d'asthénie ou de majoration des troubles de l'équilibre étaient rencontrés dans les 2 groupes mais pourraient avoir été plus sévère dans le groupe sous valproate de sodium expliquant ainsi l'aggravation du score PSPRS. Enfin, l'évaluation cognitive et comportementale des patients sous valproate de sodium et sous placebo ne montrait pas de différence significative, la dimension cognitive et son retentissement étant majeurs au cours de la PSPRS, si le valproate de sodium avait eu un effet neurotoxique, ces paramètres se

seraient probablement détériorés de manière significative. Après des résultats favorables sur des données rétrospectives [68], les effets du divalproex (comprenant du valproate de sodium et de l'acide valproïque [46-47]) avaient été étudiés sur les troubles comportementaux dans la maladie d'Alzheimer : non seulement le divalproex n'améliorait pas l'agitation ou les troubles psychotiques, mais les taux de somnolence, troubles de la marche ou faiblesse étaient supérieurs dans le groupe divalproex par rapport au groupe placebo [69]. Les effets indésirables du valproate de sodium aggravant l'état général des patients pourraient gêner l'analyse d'éventuelles propriétés neuroprotectrices.

La mauvaise tolérance du traitement, à l'origine d'arrêts prématurés plus nombreux dans le groupe valproate de sodium (8 contre 1 dans le groupe placebo), fait partie des limitations de notre travail. La comparaison des moyennes et des médianes de traitements montre que lorsque le valproate de sodium était mal toléré, il entraînait un arrêt le plus souvent précoce, aussi la durée moyenne du traitement dans le groupe valproate de sodium était plus basse (14,6 mois) que la médiane (18,6 mois). De même les effets indésirables du valproate de sodium s'exprimaient à l'initiation du traitement comme le laisse supposer l'évolution du score PSPRS avec une aggravation significative à 12 mois mais une tendance à rejoindre le groupe placebo à 24 mois et 1 mois après l'arrêt du traitement. Cette mauvaise tolérance serait ainsi plus un obstacle à l'observance lors de l'initiation qu'au long cours. Par ailleurs, la paralysie supranucléaire progressive étant une maladie grave, l'évolution est rapidement sévère avec un risque de décès des patients participants à l'étude élevé, 4 patients sont décédés au cours de l'étude réduisant ainsi l'effectif total. Le faible effectif de participants à notre étude est également une limitation, il avait initialement été envisagé l'inclusion de 36 patients en 12 mois, mais la PSP étant une maladie rare, seulement 28 patients ont réuni les critères d'inclusion en 12 mois. Néanmoins ce nombre total de patients est plus élevé que dans la plupart des études thérapeutiques dans la PSP : hormis l'étude de Bensimon et al ayant inclus 362 patients [41], les effectifs totaux des populations étudiées étaient le plus souvent compris entre 6 et 21 patients [16, 33, 36-38, 44]. Les traitements symptomatiques dopaminergiques, psychotropes et anticholinestérasiques étaient autorisés au cours de l'étude, les investigateurs devaient essayer de les maintenir à des doses fixes pendant 24 mois. Le suivi des traitements concomitants a montré des variations dans les traitements utilisés et leurs posologies, mais nous avons essayé d'en tenir compte lors de nos analyses. En particulier, les équivalents dopa ont été calculés : ils ne différaient pas entre les 2 groupes.

Quel avenir pour les thérapeutiques neuroprotectrices dans la paralysie supranucléaire progressive ? Les molécules pouvant être utilisées dans la PSP doivent avoir une bonne tolérance sans effet indésirable à type de sédation ou de majoration de trouble de

l'équilibre afin de permettre la poursuite du traitement au long cours et d'évaluer un éventuel bénéfice, de même les posologies nécessaires ne doivent pas être trop élevées afin d'assurer une tolérance correcte de ces molécules déjà connues [48]. La cdk5 pourrait également être choisie comme cible des molécules neuroprotectrices [23, 54], ou une combinaison d'inhibition entre la GSK3 β et la cdk5 pourrait potentialiser les effets neuroprotecteurs. De même l'association de deux inhibiteurs de la GSK3 β comme le valproate de sodium et le lithium à très faibles doses, afin d'en améliorer la tolérance, pourrait éventuellement permettre une réduction de la charge en protéine tau anormale et de la neurodégénérescence, même si in vitro l'association de ces 2 molécules à pleine dose a montré une cytotoxicité [70]. De la même manière que des signes présymptomatiques de la maladie de Parkinson sont mis en évidence plusieurs années avant l'apparition du syndrome parkinsonien [71], des signes présymptomatiques pourraient être annonciateurs de la PSP, et l'administration de molécules neuroprotectrices serait probablement plus efficace à un stade précoce du processus pathologique.

V. Conclusion

Nos résultats mettent en exergue les difficultés inhérentes au développement de thérapeutiques neuroprotectrices dans une maladie rare, grave et rapidement évolutive qu'est la paralysie supranucléaire progressive. L'état général fragile de ces patients rend la tolérance facteur clé de la poursuite du traitement afin d'en évaluer un éventuel bénéfice clinique à long terme. Le développement d'un diagnostic précoce voire présymptomatique de cette affection neurodégénérative pourrait permettre l'instauration d'un traitement neuroprotecteur avant l'apparition de lésions irréversibles et chez des patients ayant un état général encore conservé.

Annexe : score PSPRS

I. INTERROGATOIRE

1. Apathie (par rapport au comportement antérieur) 0 1 2

0 Aucune

1 Suit les conversations en groupe, répond spontanément mais n'initie que rarement la conversation

2 Ne suit que rarement ou jamais une conversation en groupe

2. Agressivité (par rapport au comportement antérieur) 0 1 2

0 Pas de changement

1 Augmentation de l'agressivité mais sans retentissement sur les relations familiales

2 Augmentation de l'agressivité avec retentissement sur les relations familiales

3. Dysphagie pour les solides 0 1 2 3 4

0 Normal

1 Les aliments solides doivent être coupés en petits morceaux

2 Alimentation mixée

3 Alimentation liquide

4 Nécessité d'une sonde naso-gastrique ou d'une gastrostomie pour tout ou partie de l'alimentation

4. Se servir de couteaux et de fourchettes, boutonner ses vêtements, se laver le visage ou les mains (coter l'atteinte la plus sévère) 0 1 2 3 4

0 Normal

1 Lent mais sans besoin d'assistance

2 Très lent ou nécessité d'une assistance partielle

3 Besoin d'une assistance importante mais certains gestes peuvent être réalisés seuls

4 Nécessité d'une assistance totale

5. Chutes (en moyenne, si le patient marche sans aide) 0 1 2 3 4

0 Aucune sur l'année écoulée

1 <1 par mois

2 1-4 par mois

3 5-30 par mois

4 > 30 par mois

6. Incontinence urinaire 0 1 2 3 4

0 Aucun ou présence de quelques gouttes occasionnellement

1 Présence de quelques gouttes qui tachent les sous-vêtements quotidiennement

2 Incontinence notable mais seulement au cours du sommeil. Pas de protection nécessaire pendant la journée

3 Incontinence notable au cours de la journée. Nécessité d'une protection au cours de la journée

4 Permanente, nécessité d'un dispositif de recueil des urines

7. Troubles du sommeil 0 1 2 3 4

0 Pas d'insomnie d'endormissement ni de seconde partie de nuit (s'endort facilement et reste endormi)

1 Insomnie d'endormissement ou insomnie de seconde partie de nuit ; dort en moyenne plus de 5 heures par nuit

2 Insomnie d'endormissement et de seconde partie de nuit ; dort en moyenne plus de 5 heures par nuit

3 Insomnie d'endormissement ou insomnie de seconde partie de nuit ; dort en moyenne moins de 5 heures par nuit

4 Insomnie d'endormissement et insomnie de seconde partie de nuit ; dort en moyenne moins de 5 heures par nuit

II. FONCTIONS COGNITIVES

Pour les items H à K, utiliser cette échelle de cotation

0 Absent

1 Minime

2 Présent mais sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne

3 Retentissement modéré sur les activités de la vie quotidienne

4 Retentissement marqué sur les activités de la vie quotidienne

8. Désorientation dans l'espace et dans le temps	0	1	2	3	4
9. Apathie, bradyphrénie	0	1	2	3	4
10. Labilité émotionnelle	0	1	2	3	4
11. Grasping/Comportement d'imitation, d'utilisation	0	1	2	3	4

III. EXAMEN BULBAIRE

12. Dysarthrie (sans tenir compte d'une éventuelle palilalie) **0** **1** **2** **3** **4**

0. Aucune

1. Minime, la totalité ou la quasi-totalité des mots sont compréhensibles (pour l'examineur)

2. Modérée, la plupart des mots sont compréhensibles

3. Sévère, la plupart des mots ne sont pas compris

4. Mutisme ou seuls quelques rares mots peuvent être compris

13. Dysphagie (faire boire 30 à 50 ml d'eau, si possible) **0** **1** **2** **3** **4**

0. Aucune

1. L'eau s'accumule dans la bouche ou la déglutition se fait trop lentement ; pas de toux

2. Toux occasionnelle, sans fausses routes

3. Toux fréquente, quelques fausses routes

4. Mesures nécessaires pour éviter les fausses routes telles que l'utilisation d'une paille, d'une gastrostomie ou d'une trachéotomie

IV. EXAMEN DES MOUVEMENTS OCULAIRES

Pour les items N et O, utiliser cette échelle de cotation. Evaluer les saccades de la position primaire vers une cible fixe

0 Pas de ralentissement ni d'hypométrie ; 86 à 100% de l'amplitude normale

1 Ralentissement ou hypométrie ; 86 à 100% de l'amplitude normale

2 51 à 85% de l'amplitude normale

3 16 à 50% de l'amplitude normale

4 15% ou moins de l'amplitude normale

14. Saccades vers le haut **0** **1** **2** **3** **4**

15. Saccades vers le bas **0** **1** **2** **3** **4**

16. Saccades horizontales **0** **1** **2** **3** **4**

17. Anomalies des mouvements des paupières **0** **1** **2** **3** **4**

0 Aucune

1 Diminution du clignement (<15/min) mais pas d'autres anomalies

2 Inhibition de l'ouverture ou de la fermeture des paupières ou blépharospasme minime, sans retentissement visuel

Bibliographie

1. Goetz, C.G., [*Progressive supranuclear palsy*]. Rev Neurol (Paris), 2003. **159**(5 Pt 2): p. 3S25-9.
2. Lerner, A.J., *Did Charles Dickens describe progressive supranuclear palsy in 1857?* Mov Disord, 2002. **17**(4): p. 832-3.
3. Steele, J.C., J.C. Richardson, and J. Olszewski, *Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia*. Arch Neurol, 1964. **10**: p. 333-59.
4. Williams, D.R., et al., *J. Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy*. Neurology, 2008. **70**(7): p. 566-73.
5. Nath, U., et al., *The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK*. Brain, 2001. **124**(Pt 7): p. 1438-49.
6. Schrag, A., Y. Ben-Shlomo, and N.P. Quinn, *Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study*. Lancet, 1999. **354**(9192): p. 1771-5.
7. Litvan, I., *Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy*. Mov Disord, 2003. **18 Suppl 6**: p. S43-50.
8. Litvan, I., et al., *Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996. **60**(6): p. 615-20.
9. Burn, D.J. and A.J. Lees, *Progressive supranuclear palsy: where are we now?* Lancet Neurol, 2002. **1**(6): p. 359-69.
10. Litvan, I., et al., *Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop*. Neurology, 1996. **47**(1): p. 1-9.
11. Winter, Y., et al., *Health-related quality of life in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy*. Neurodegener Dis, 2011. **8**(6): p. 438-46.
12. Soliveri, P., et al., *Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **69**(3): p. 313-8.
13. Albert, M.L., R.G. Feldman, and A.L. Willis, *The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1974. **37**(2): p. 121-30.
14. Litvan, I., et al., *Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy*. Neurology, 1996. **47**(5): p. 1184-9.
15. Goetz, C.G., et al., *Progression of gait, speech and swallowing deficits in progressive supranuclear palsy*. Neurology, 2003. **60**(6): p. 917-22.

16. Litvan, I., et al., *Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy*. *Neurology*, 2001. **57**(3): p. 467-73.
17. Golbe, L.I. and P.A. Ohman-Strickland, *A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 6): p. 1552-65.
18. Avila, J., et al., *Role of tau protein in both physiological and pathological conditions*. *Physiol Rev*, 2004. **84**(2): p. 361-84.
19. Duyckaerts, C., *[Nosology of dementias: the neuropathologist's point of view]*. *Rev Neurol (Paris)*, 2006. **162**(10): p. 921-8.
20. Josephs, K.A., et al., *Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP*. *Neurology*, 2006. **66**(1): p. 41-8.
21. Buee, L., et al., *Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders*. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000. **33**(1): p. 95-130.
22. Hanger, D.P., B.H. Anderton, and W. Noble, *Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease*. *Trends Mol Med*, 2009. **15**(3): p. 112-9.
23. Mazanetz, M.P. and P.M. Fischer, *Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases*. *Nat Rev Drug Discov*, 2007. **6**(6): p. 464-79.
24. Boeve, B.F. and M. Hutton, *Refining frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17: introducing FTDP-17 (MAPT) and FTDP-17 (PGRN)*. *Arch Neurol*, 2008. **65**(4): p. 460-4.
25. Wszolek, Z.K., et al., *Progressive supranuclear palsy as a disease phenotype caused by the S305S tau gene mutation*. *Brain*, 2001. **124**(Pt 8): p. 1666-70.
26. Delisle, M.B., et al., *A mutation at codon 279 (N279K) in exon 10 of the Tau gene causes a tauopathy with dementia and supranuclear palsy*. *Acta Neuropathol*, 1999. **98**(1): p. 62-77.
27. Soliveri, P., et al., *A case of dementia parkinsonism resembling progressive supranuclear palsy due to mutation in the tau protein gene*. *Arch Neurol*, 2003. **60**(10): p. 1454-6.
28. Lang, A.E., *Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration*. *Mov Disord*, 2005. **20 Suppl 12**: p. S83-91.
29. Constantinescu, R., I. Richard, and R. Kurlan, *Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature*. *Mov Disord*, 2007. **22**(15): p. 2141-8; quiz 2295.
30. Rajrut, A.H., et al., *Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy*. *Parkinsonism Relat Disord*, 1997. **3**(4): p. 211-4.
31. Weiner, W.J., A. Minagar, and L.M. Shulman, *Pramipexole in progressive supranuclear palsy*. *Neurology*, 1999. **52**(4): p. 873-4.
32. Litvan, I., et al., *Pharmacological evaluation of the cholinergic system in progressive supranuclear palsy*. *Ann Neurol*, 1994. **36**(1): p. 55-61.

33. Fabbrini, G., et al., *Donepezil in the treatment of progressive supranuclear palsy*. Acta Neurol Scand, 2001. **103**(2): p. 123-5.
34. Liepelt, I., et al., *Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: Clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis*. Alzheimers Dement, 2010. **6**(1): p. 70-4.
35. Litvan, I., et al., *Physostigmine treatment of progressive supranuclear palsy*. Ann Neurol, 1989. **26**(3): p. 404-7.
36. Poujois, A., et al., *Effect of gabapentin on oculomotor control and parkinsonism in patients with progressive supranuclear palsy*. Eur J Neurol, 2007. **14**(9): p. 1060-2.
37. Daniele, A., E. Moro, and A.R. Bentivoglio, *Zolpidem in progressive supranuclear palsy*. N Engl J Med, 1999. **341**(7): p. 543-4.
38. Rascol, O., et al., *Efaroxan, an alpha-2 antagonist, in the treatment of progressive supranuclear palsy*. Mov Disord, 1998. **13**(4): p. 673-6.
39. Ghika, J., et al., *Idazoxan treatment in progressive supranuclear palsy*. Neurology, 1991. **41**(7): p. 986-91.
40. Cole, D.G. and J.H. Growdon, *Therapy for progressive supranuclear palsy: past and future*. J Neural Transm Suppl, 1994. **42**: p. 283-90.
41. Bensimon, G., et al., *Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study*. Brain, 2009. **132**(Pt 1): p. 156-71.
42. Swerdlow, R.H., et al., *Mitochondrial dysfunction in cybrid lines expressing mitochondrial genes from patients with progressive supranuclear palsy*. J Neurochem, 2000. **75**(4): p. 1681-4.
43. Stamelou, M., et al., *Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy*. Brain, 2010. **133**(Pt 6): p. 1578-90.
44. Stamelou, M., et al., *Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial*. Mov Disord, 2008. **23**(7): p. 942-9.
45. Pasinetti, G.M., et al., *Development of a grape seed polyphenolic extract with anti-oligomeric activity as a novel treatment in progressive supranuclear palsy and other tauopathies*. J Neurochem, 2010. **114**(6): p. 1557-68.
46. Peterson, G.M. and M. Naunton, *Valproate: a simple chemical with so much to offer*. J Clin Pharm Ther, 2005. **30**(5): p. 417-21.
47. Chateauvieux, S., et al., *Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid*. J Biomed Biotechnol, 2010. **2010**.
48. Monti, B., E. Polazzi, and A. Contestabile, *Biochemical, molecular and epigenetic mechanisms of valproic acid neuroprotection*. Curr Mol Pharmacol, 2009. **2**(1): p. 95-109.
49. Chen, G., et al., *The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3*. J Neurochem, 1999. **72**(3): p. 1327-30.

50. Hanger, D.P., et al., *Glycogen synthase kinase-3 induces Alzheimer's disease-like phosphorylation of tau: generation of paired helical filament epitopes and neuronal localisation of the kinase*. *Neurosci Lett*, 1992. **147**(1): p. 58-62.
51. Leroy, K., Z. Yilmaz, and J.P. Brion, *Increased level of active GSK-3beta in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurones at different stages of neurofibrillary degeneration*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007. **33**(1): p. 43-55.
52. Eldar-Finkelman, H., *Glycogen synthase kinase 3: an emerging therapeutic target*. *Trends Mol Med*, 2002. **8**(3): p. 126-32.
53. Noble, W., et al., *Cdk5 is a key factor in tau aggregation and tangle formation in vivo*. *Neuron*, 2003. **38**(4): p. 555-65.
54. Churcher, I., *Tau therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease*. *Curr Top Med Chem*, 2006. **6**(6): p. 579-95.
55. Zhang, X.Z., X.J. Li, and H.Y. Zhang, *Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease*. *Brain Res Bull*, 2010. **81**(1): p. 3-6.
56. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975. **12**(3): p. 189-98.
57. Dubois, B., et al., *The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside*. *Neurology*, 2000. **55**(11): p. 1621-6.
58. Gardner, R., Jr., et al., *Mattis Dementia Rating Scale: internal reliability study using a diffusely impaired population*. *J Clin Neuropsychol*, 1981. **3**(3): p. 271-5.
59. Alvarez, J.A. and E. Emory, *Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review*. *Neuropsychol Rev*, 2006. **16**(1): p. 17-42.
60. Cardebat, D., et al., *[Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]*. *Acta Neurol Belg*, 1990. **90**(4): p. 207-17.
61. Grober, E., et al., *Screening for dementia by memory testing*. *Neurology*, 1988. **38**(6): p. 900-3.
62. Deloche, G., Hannequin, D., ed. *Test de dénomination orale d'images DO 80*. Editions du Centre de Psychologie Appliquée. ed. 1997.
63. Cummings, J.L., et al., *The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia*. *Neurology*, 1994. **44**(12): p. 2308-14.
64. Gould, T.D., G. Chen, and H.K. Manji, *In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3*. *Neuropsychopharmacology*, 2004. **29**(1): p. 32-8.

65. Noble, W., et al., *Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(19): p. 6990-5.
66. Braak, H. and K. Del Tredici, *The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty*. Acta Neuropathol, 2011. **121**(2): p. 171-81.
67. Braak, H., et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell Tissue Res, 2004. **318**(1): p. 121-34.
68. Meinhold, J.M., et al., *Effect of divalproex sodium on behavioural and cognitive problems in elderly dementia*. Drugs Aging, 2005. **22**(7): p. 615-26.
69. Tariot, P.N., et al., *Chronic Divalproex Sodium to Attenuate Agitation and Clinical Progression of Alzheimer Disease*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(8): p. 853-861.
70. Hall, A.C., et al., *Valproate regulates GSK-3-mediated axonal remodeling and synapsin I clustering in developing neurons*. Mol Cell Neurosci, 2002. **20**(2): p. 257-70.
71. Postuma, R.B. and J. Montplaisir, *Predicting Parkinson's disease - why, when, and how?* Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15 Suppl 3**: p. S105-9.

NOM : LECLAIR-VISONNEAU PRENOM : Laurène

Titre de Thèse : Le valproate de sodium pourrait-il avoir un effet neuroprotecteur dans la paralysie supranucléaire progressive? Étude multicentrique contre placebo

Résumé

Objectifs. La paralysie supranucléaire progressive (PSP) est une tauopathie rare pour laquelle aucun traitement n'est validé, elle évolue inéluctablement vers un décès après 6 ans d'évolution en moyenne. Le valproate de sodium a montré *in vitro* et *in vivo* des effets inhibiteurs sur la GSK3 β , une kinase majeure dans la phosphorylation et donc la régulation de la protéine tau. Nous avons testé les éventuelles propriétés neuroprotectrices du valproate de sodium dans la PSP.

Méthodes. Vingt-sept patients atteints de PSP ont participé à cette étude randomisée et en double aveugle, 13 étaient sous valproate de sodium et 14 sous placebo. A 12 et 24 mois, la *PSP rating scale* (PSPRS), une évaluation cognitive et comportementale ainsi qu'une étude de tolérance et d'observance étaient réalisées.

Résultats. A 12 mois, la PSPRS s'aggravait plus rapidement chez les patients sous valproate de sodium ($60,8 \pm 20$) que sous placebo ($46,9 \pm 18,6$, $p=0,01$), les scores PSPRS ne différaient pas à 24 mois. Les évaluations cognitives et comportementales étaient identiques entre les 2 groupes. La tolérance était similaire en nombre d'effets indésirables mais la durée moyenne de traitement était plus courte chez les patients sous valproate de sodium. L'observance était égale chez les patients des 2 groupes encore sous traitement.

Conclusion. Le valproate de sodium n'a pas montré d'effet neuroprotecteur dans la PSP dans notre étude. L'aggravation de la PSPRS sous valproate de sodium semble être liée à une mauvaise tolérance plus qu'à un effet neurotoxique. Le développement d'un diagnostic précoce voire présymptomatique pourrait permettre l'instauration d'un traitement neuroprotecteur avant l'apparition de lésions irréversibles chez des patients ayant un état général encore conservé.

Mots clés : paralysie supranucléaire progressive, valproate de sodium, neuroprotection, GSK3 β