

L'Atrophie MultiSystématisée

Pr Luc Defebvre, Dr Caroline Moreau

Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Lille

Cours DES 8 Janvier 2016

The term « multiple system atrophy » denotes a **sporadic progressive neurodegenerative disorder** of adult onset and of unknown etiology, which is clinically characterized by **autonomic failure, parkinsonism, cerebellar ataxia, and pyramidal signs in any combination.** »

Wenning et al., Mov Dis 2013

Fanciulli A, Wenning GK. Multiple System Atrophy. Review article. NEJM, 2015, 372:249-263

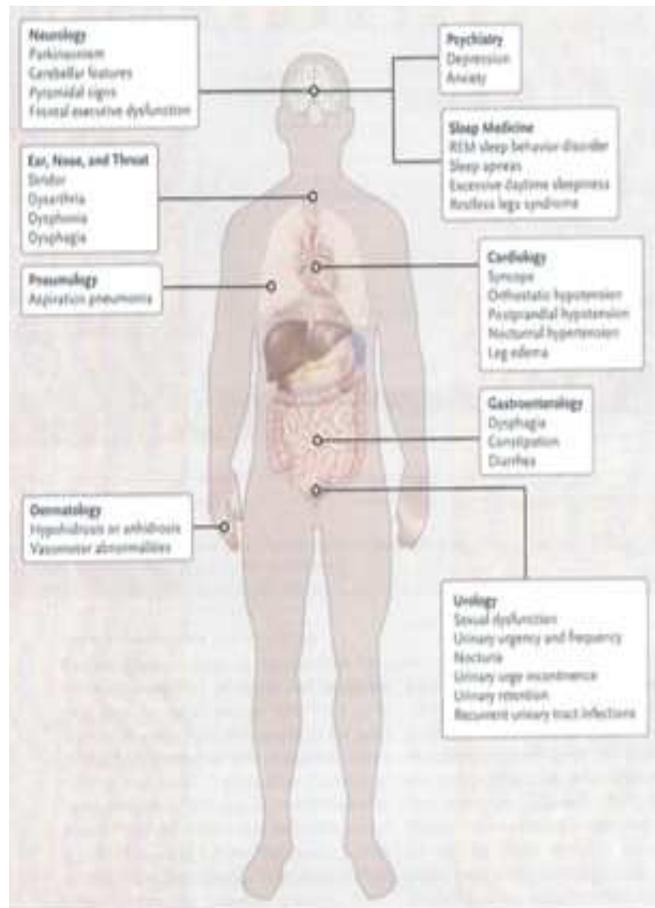
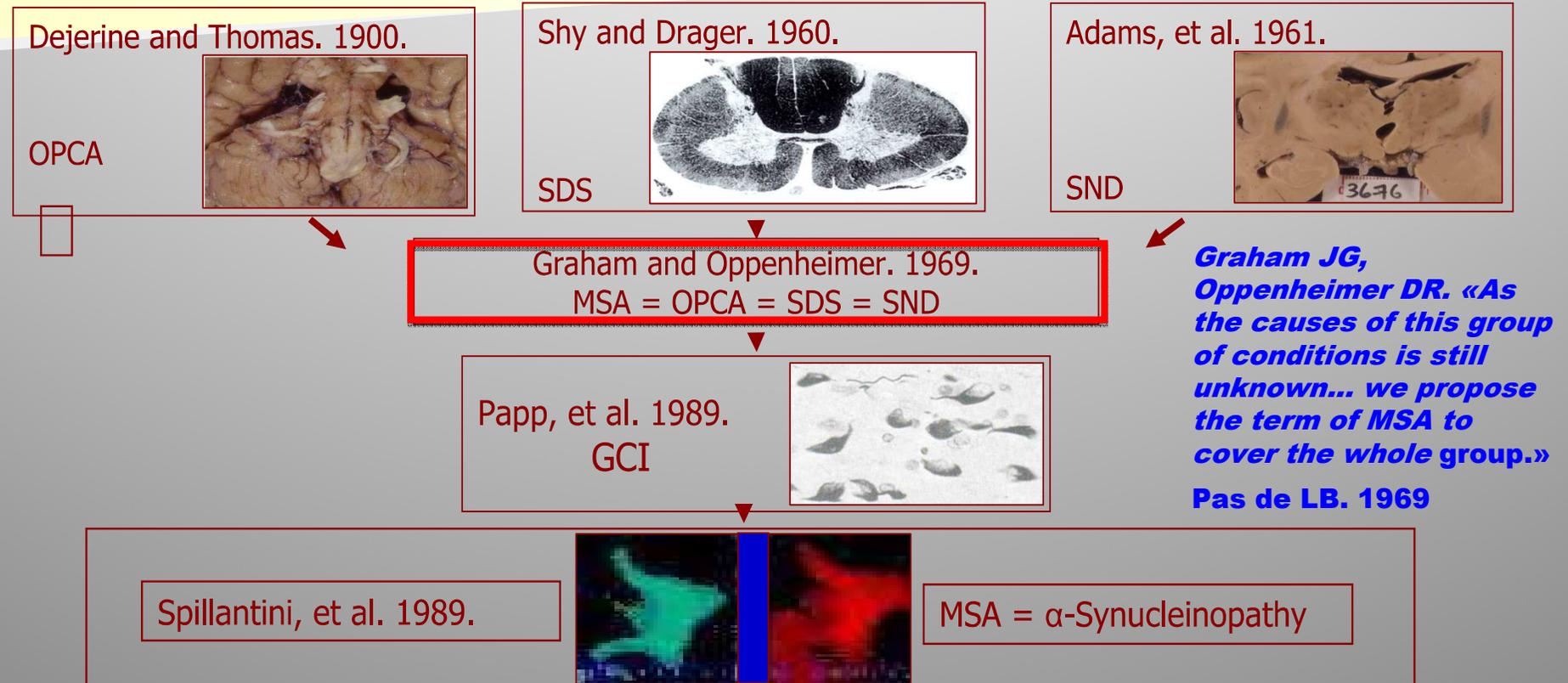


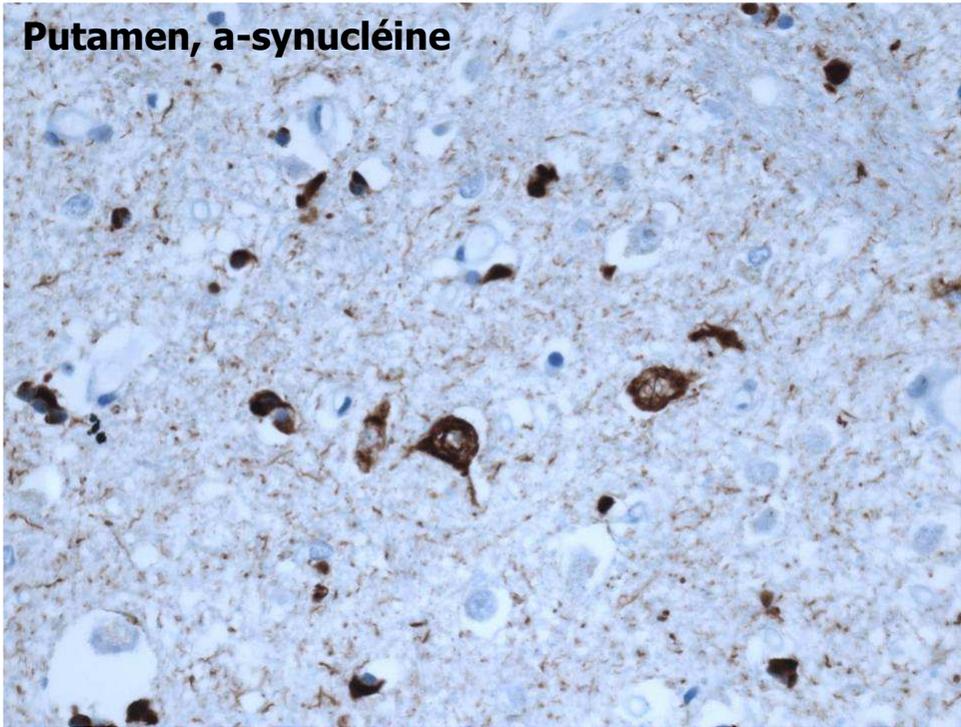
Figure 1. Multidisciplinary Presentation of MSA.

Multiple System Atrophy (MSA)

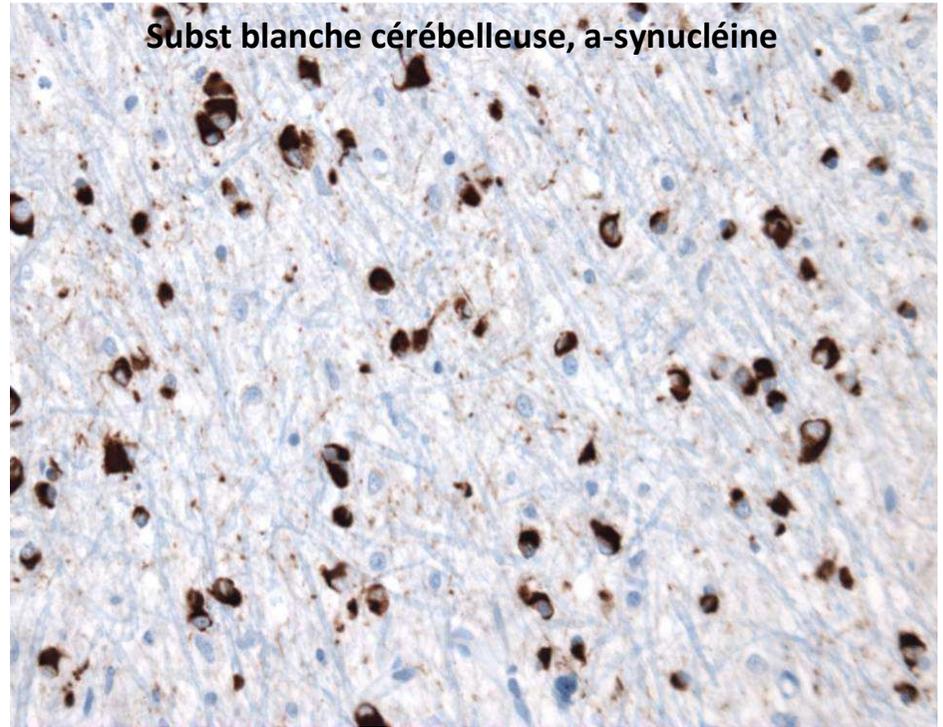


GCI = glial cytoplasmic inclusion; MSA = multiple system atrophy;
OPCA = olivopontocerebellar atrophy; SDS = Shy-Drager syndrome;
SND = striatonigral degeneration.

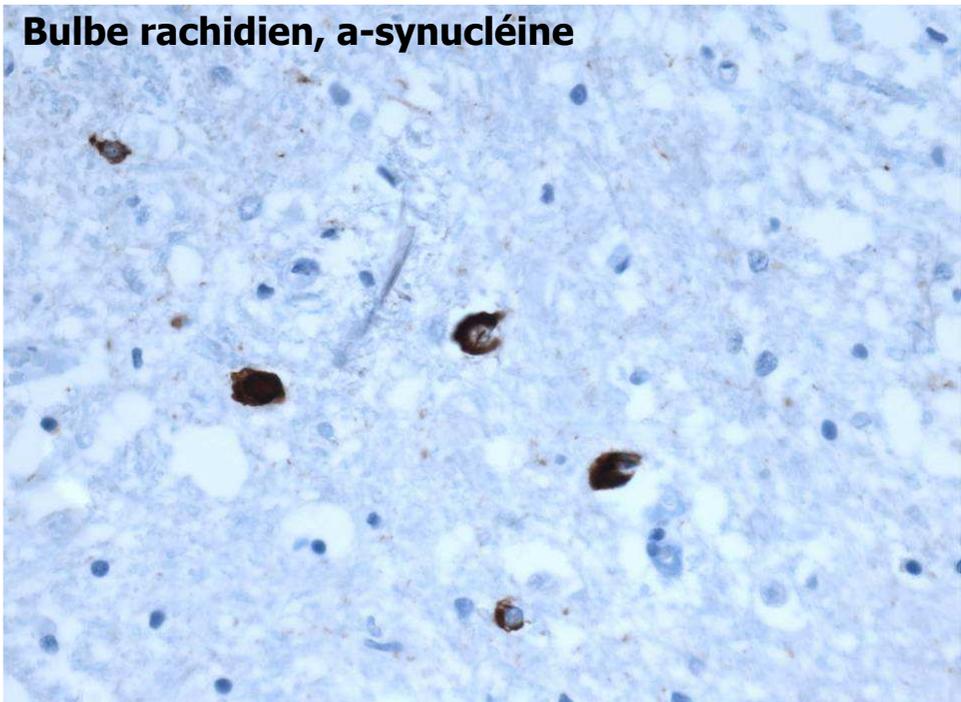
Putamen, α -synucléine



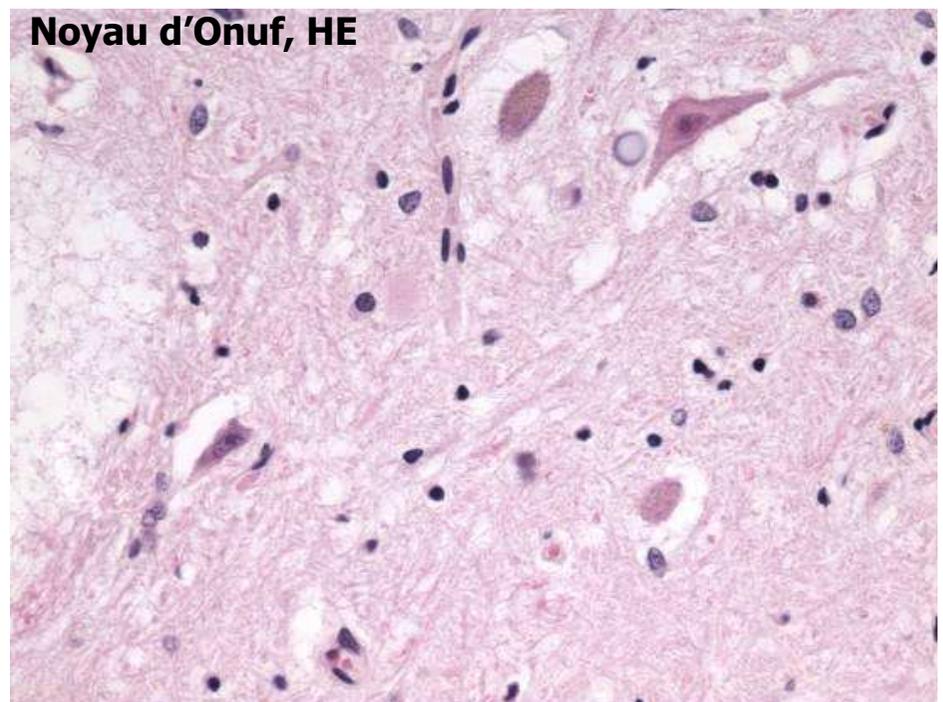
Subst blanche cérébelleuse, α -synucléine



Bulbe rachidien, α -synucléine



Noyau d'Onuf, HE



Lésions anatomopathologiques

- Perte neuronale, gliose, dépôts de fer, perte de myéline :
 - Striatum, substance noire
 - Cervelet (cellule de Purkinje, olive inférieure, p. cérébelleux)
 - Centres neuro-végétatifs (noyau dorsal du vague, colonnes intermédiolatérales de la moelle, noyau sacré d'Onuf)
 - Système pyramidal, autres noyaux (locus coeruleus, noyau du pont)
- Inclusions argyrophiles intracytoplasmique et intranucléaires (imprégnation argentique) au niveau des oligodendrocytes (intracytoplasmique et intranucléaire), moins abondantes dans le cytoplasme et le noyau des neurones, : caractéristiques, non pathognomoniques (synucléinopathies)
- Ces inclusions marquées par les AC dirigés contre l'alpha-synucléine

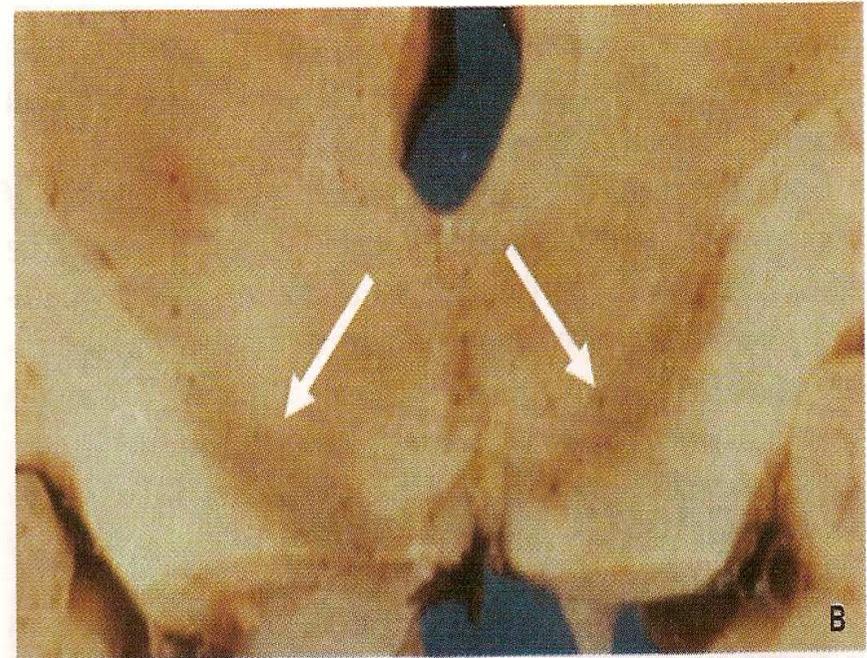
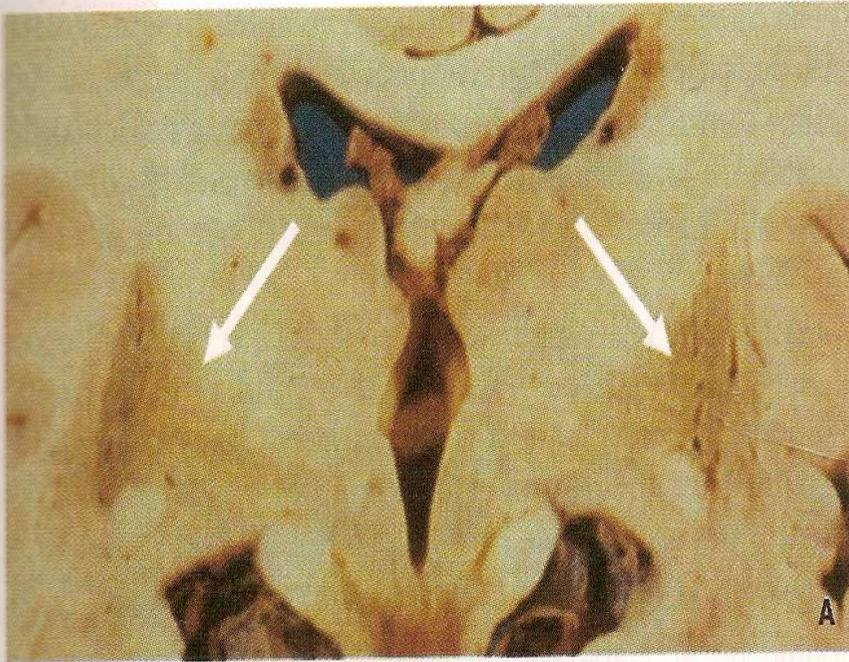
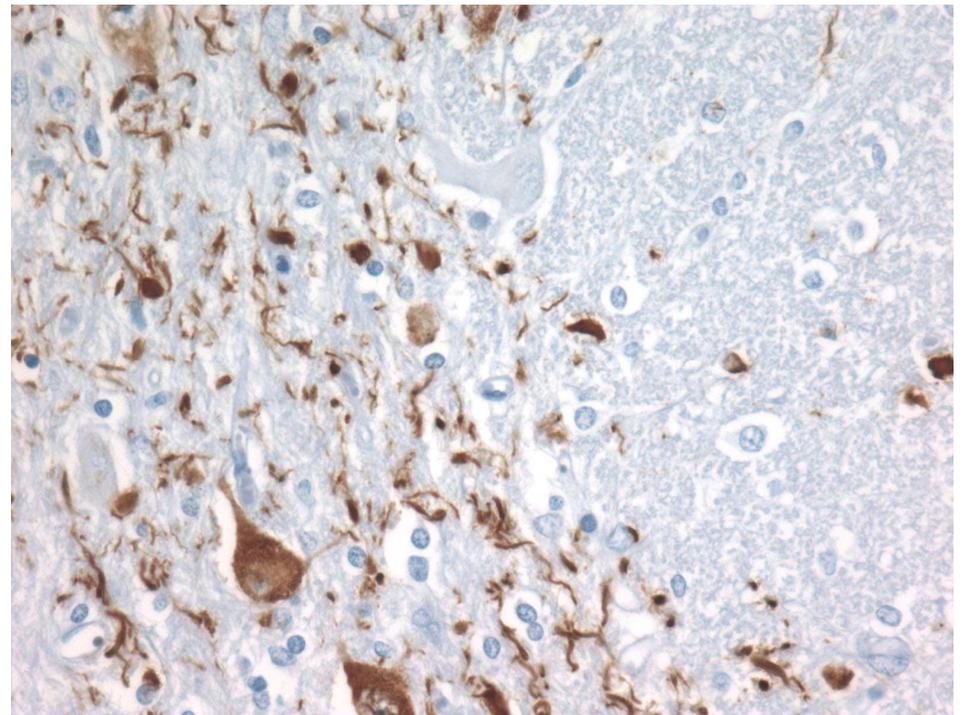
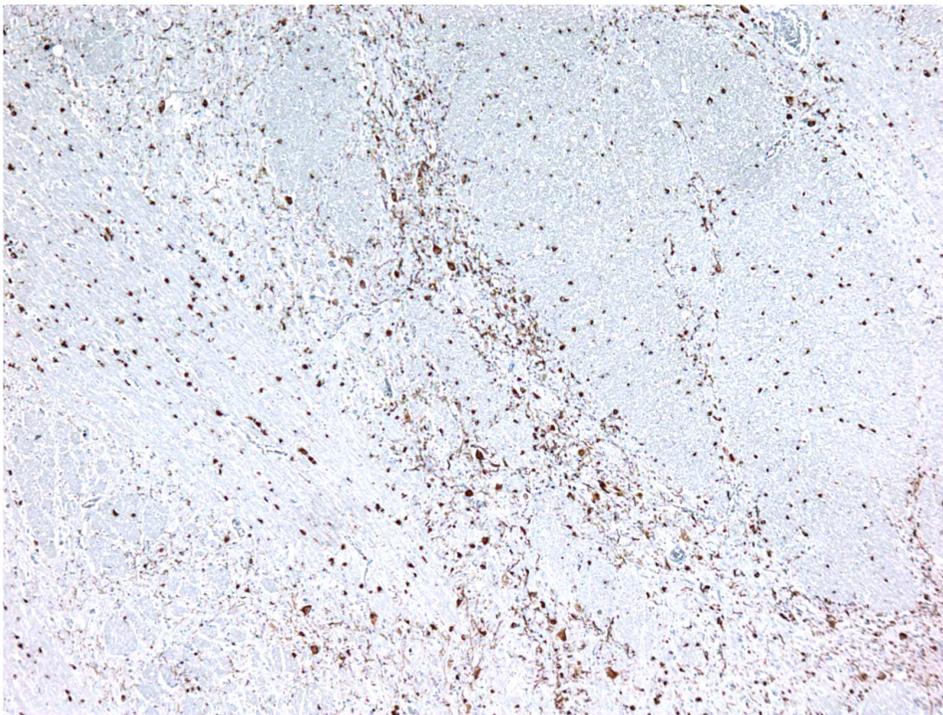
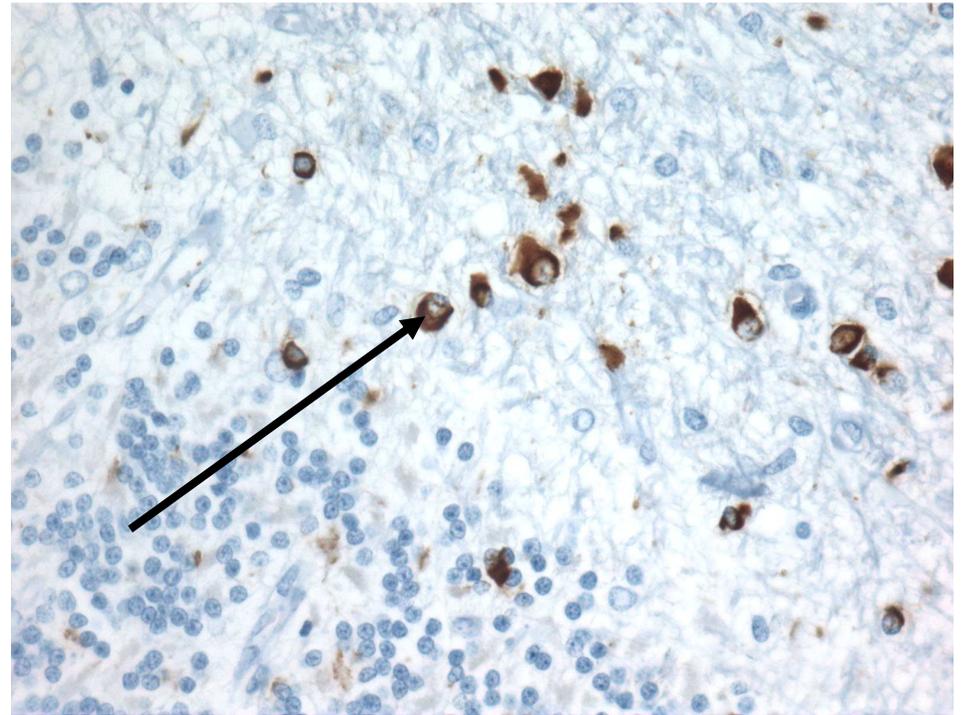
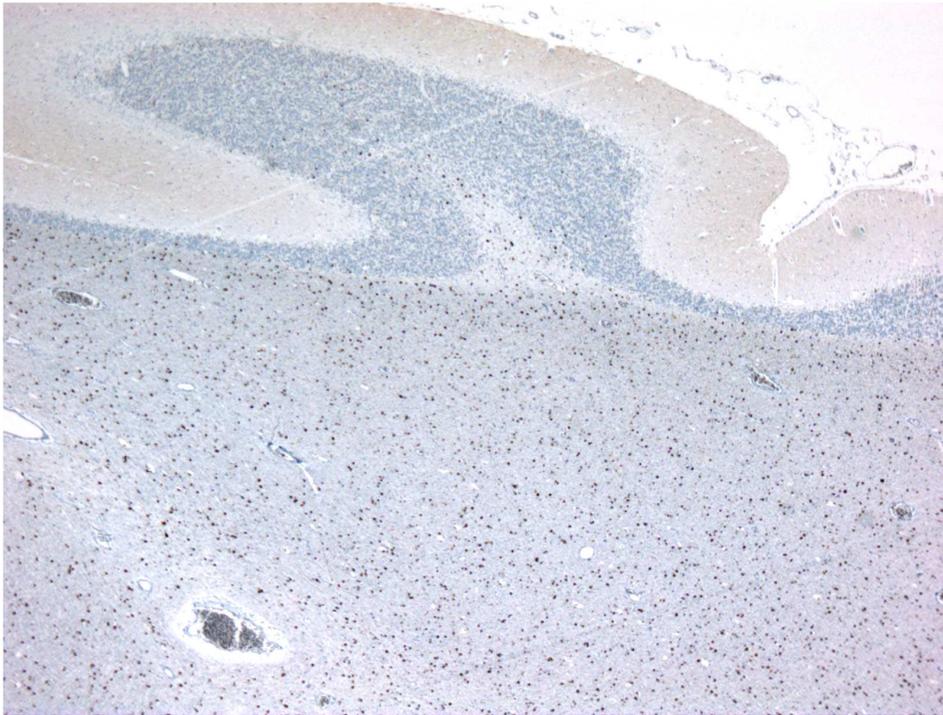
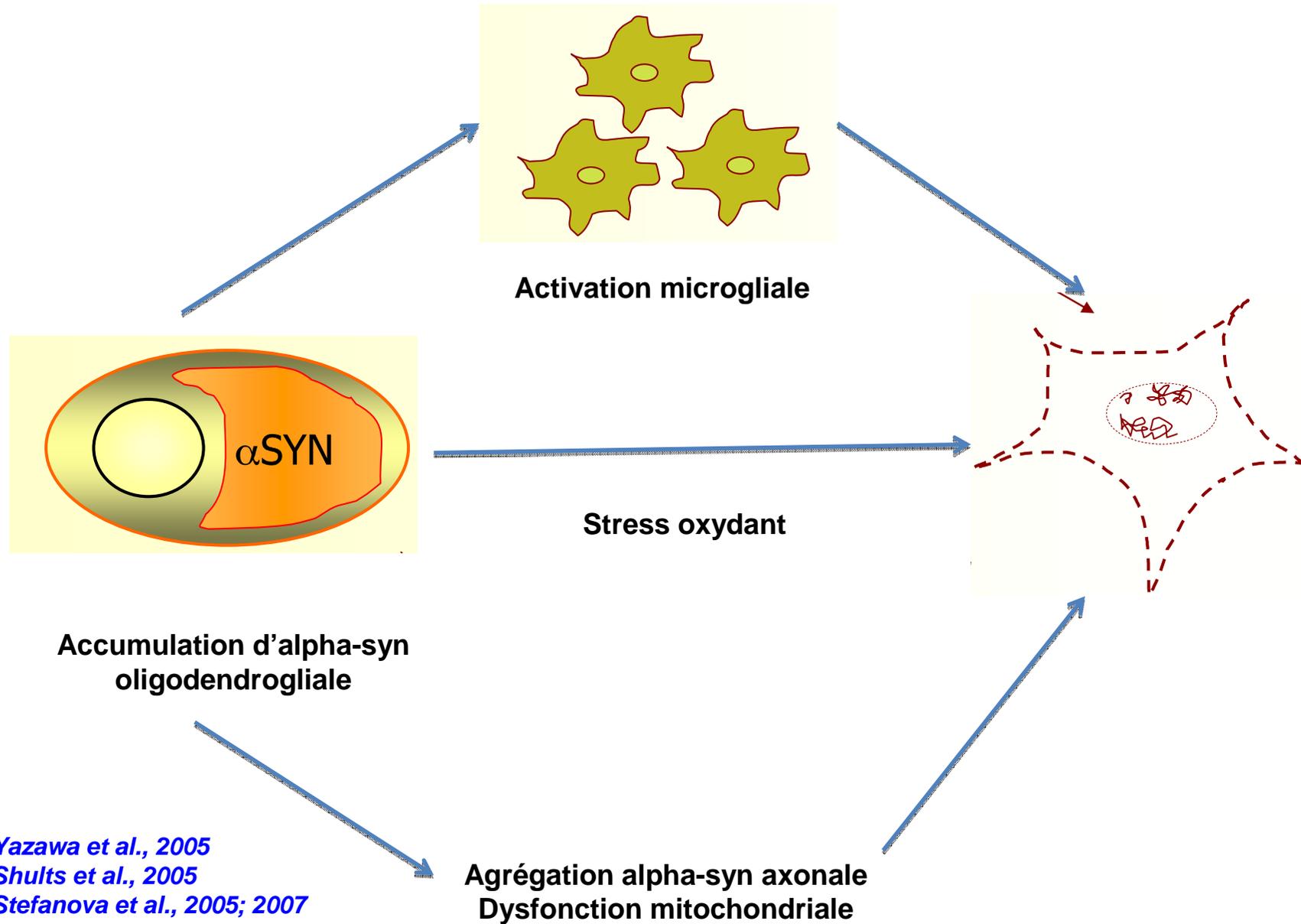


Figure 5. Étude histologique macroscopique : coupes d'encéphale d'un patient atteint d'atrophie multisystématisée de type P (forme parkinsonienne prédominante). Noter la dégénérescence combinée striatonigrique.

A. Les putamens sont atrophiques et de couleur brunâtre (flèches blanches).

B. La substance noire est presque totalement décolorée (flèches blanches) (avec la permission du professeur A. Vital, laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Bordeaux).





Yazawa et al., 2005
Shults et al., 2005
Stefanova et al., 2005; 2007

Epidémiologie

- Décrite en 1969 (Graham et Oppenheimer)
- Unité nosologique : Shy Drager, DSN, AOPC
- Cadre nosologique : Synucléinopathies (MP, DCL)
- Forme la plus fréquente de syndrome parkinsonien atypique
- Age de début : 45 à 65 ans (moy : 52 ans), extrêmes 30 à 80 ans
- Sexe ratio > 1 ou peu différent de 1 ; 2/1 à 4/1 AMSp/AMSc
- 1 AMS pour 10 à 20 MP, 5 à 10 % des SP
- Prévalence : 4-5 /100 000 (MP : 150/100 000), augmente avec âge
- Incidence : 0,6 à 1,6 / 100 000 par an
- Survie moyenne 6 à 9 ans (MP : 15 ans), # AMSc et AMSp

- Forme la plus fréquente de syndrome parkinsonien atypique
SPORADIQUE

- Diagnostic différentiel

- **15 % missdiagnosis « parkinson de novo » ++++++**
- AMSc : SCA 2 +++, ataxies sporadiques acquises
- Syndrome FXTAS
- Dysautonomie primitive isolée rare

- Cas au sein de même familles ont été rapportés (Wullner, 2004).

- Pas de mutation concernant le gène de l'alpha-synucléine, association entre polymorphisme du gène de l'alpha-synucléine SNC et l'AMS décrite (Scholz, 2009)

- Variants et mutations dans le gène de COQ2 (MSA research collaboration, 2013)

- **G51D SNCA mutation (Kiely, 2013)**

- Pure MSA p : 23%
- Predominant MSA p : 44%
- Predominant MSA c : 27 %
- Pure MSA c : 6%

- Durée évolution : 9 ans **MAIS jusqu' à 18 ans**

- NST

Caractéristiques du SP de l'AMS

- 100 % AMS-P, 50 % AMS-C 
- Syndrome akinéto-rigide asymétrique, prédominance axiale, tremblement postural, myoclonique, irrégulier (50%)
- Rareté du tremblement de repos (20 à 30 %)  
- Troubles de la marche, instabilité posturale et chutes précoces
-  • Hypophonie, dysarthrie mixte précoce et troubles de déglutition
- Efficacité de la L-Dopa faible, moins durable, moins fréquente (bénéfice prolongé 3 à 5 ans 10%)
- Dyskinésies dopa-induites (1/3 après 5 ans de traitement), localisation orofaciale asymétrique, caractère dystonique (hemispasme, blépharo, dystonie cervicale)   

Syndrome Parkinsonien

- Efficacité moindre de la L-Dopa

Bénéfice immédiat chez 30 % des patients
EPUISEMENT à long terme

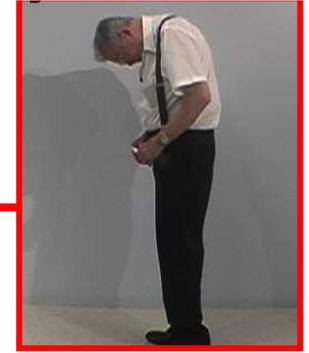
- Aggravation rapide
- **UPDRS III : + 27 % / an** (MP : + 9 % / an)
- Dyskinésies dopa-induites
- Localisation orofaciale asymétrique,
- Caractère dystonique
- **1/3 après 5 ans de traitement**

Caractéristiques du SC de l'AMS

- Inaugural, précoce et intense (forme C), bilatéral
- Plus tardif dans AMS-p
- Syndrome statique, cinétique et locomoteur, tremblement, dysarthrie, nystagmus



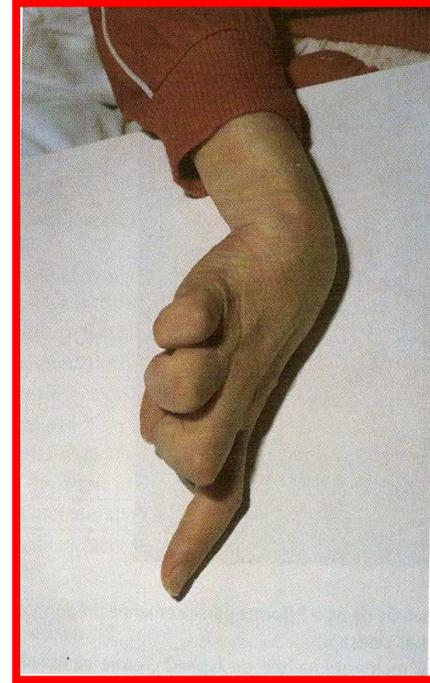
Autres signes (1)

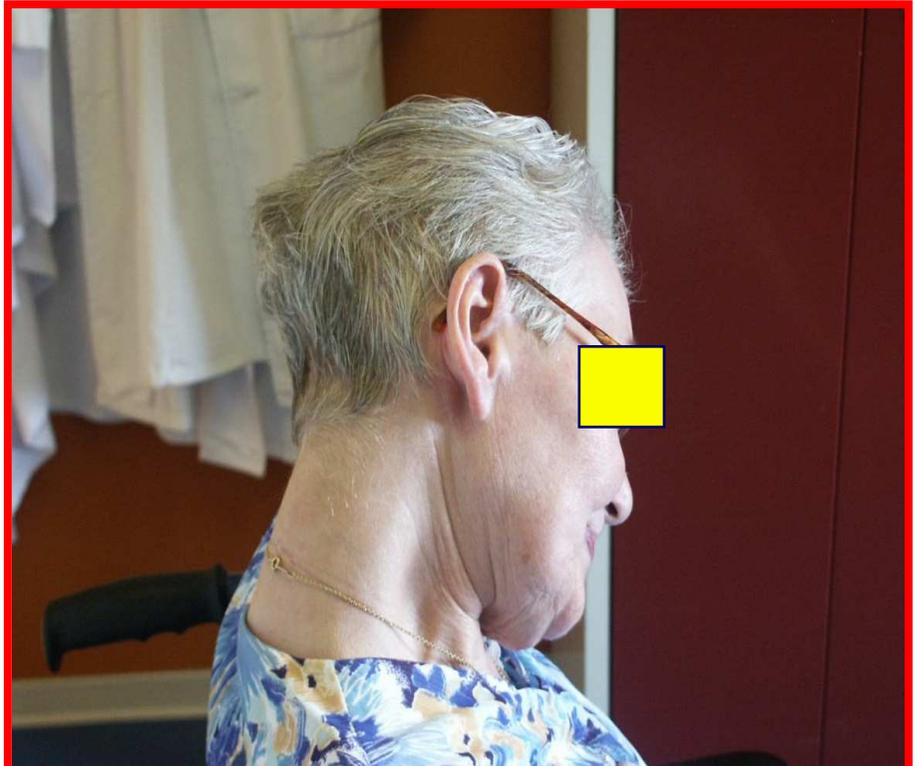


- Antécolis sévère et précoce, dystonie parfois axiale (s. tour de Pise)
- Dystonie des membres et douleurs rhumatismales, fixées non dopa-induites (46%)
- Douleurs (1 cas sur 2) ostéoarticulaires et secondaires aux dystonies
- Tr Sommeil 70% : ronflement nocturne ou **stridor** (paralysie des abducteurs des cordes vocales dégé. Ny ambigu responsables d'un stridor 1/3 des cas), apnées centrale ou obstructive du sommeil (15 à 69%), soupirs profonds, SDE, TCSP (90 à 100 %)
- RBD et stridor parfois signes révélateurs ++

Autres signes (2)

- Myoclonies spontanées ou déclenchées (30%) corticales
- Syndrome pseudo-bulbaire : tr de déglutition et hypersalivation
- Troubles cognitifs modérés (22%), dépression (40 à 60%)
- Troubles oculomoteurs (s cérébelleux), anomalies saccades, limitation verticalité regard
- Atteinte de la corne antérieure rare





« Pise syndrome »





AMS



Maladie de Parkinson

Tête tombante
« Dropped head »



- **Dysarthrie précoce :**
 - Hypophonique, bégayante, scandée
 - Parfois chevrotante ou nasonnée
 - Dans les 2 premières années évolution

- **Troubles de la déglutition précoces (pronostic)**

- **Stridor inspiratoire nocturne (50%) :**
 - Très spécifique, parfois révélateur de la maladie
 - Mortalité 82 % par rapport 29% ss stridor
 - Stridor inspiratoire nocturne + diurne : médiane survie : 0,8 ans (c 8,7 ans)
 - Mécanismes :
 - 1) Paralysie de l'abduction des CV par dégénérescence du noyau ambigu
 - 2) Dystonie : toujours la rechercher +++

***Non liée aux troubles de la déglutition ni aux troubles du sommeil
DONC : poser la question***

SUIVI COGNITIF

Stankovic 2014 (3)	Conférence de consensus troubles cognitifs	oui étude de la littérature	oui	non	Revue de Littérature	Délai moyen de 7 ans Atteinte corticale +++ 50 % des patients présentent des altérations de la sémantique, phonémique, attention, flexibilité mentale, syndrome dyséxécutif 20 % de syndromes frontaux comportementaux 10 % apraxies 66% d'atteinte de la mémoire
-----------------------	--	--------------------------------	-----	-----	----------------------	--

- Troubles cognitifs, atteinte des fonctions exécutives
- Syndrome démentiel chez 10% des patients AMS (Dujardin, 2003 ; Auzou, 2015).
- Démence n'est pas un critère d'exclusion

Dysautonomie

- Sévère, précoce et constante au cours de l'évolution
- Troubles génito-sphinctériens (impuissance+, hyposensibilité génitale, troubles urinaires) :
 - « Versant irritatif » Hypertonie avec instabilité du détrusor 2/3 des cas (pollakiurie nocturne, urgences urinaires avec résidu post-mictionnel, incontinence)
 - « Versant rétentionnel » Dyssynergie vésico-sphinctérienne, faiblesse du détrusor avec rétention chronique dans un tiers des cas, dans les stades avancés, une hypocontractibilité détrusorienne.
- Constipation sévère (spasmes dystoniques et douloureux du sphincter), diarrhée et incontinence rectale, gastroparésie, dysphagie
- Hypotension orthostatique 68 % :
 - Chute de 20 mm de mercure de la pression systolique et/ou 10 de la diastolique après 3 minutes d'orthostatisme, pas d'accélération FC
 - Syncopes, malaises posturaux, vertiges, céphalées, faiblesse
 - Hypotension post-prandiale et HTA de décubitus nocturne
- Troubles vasomoteurs, sudation, thermorégulation, motricité pupillaire, sécrétions lacrymales et sécheresse buccale, gastroparésie

Dysautonomie



Phase prodromale

- Comme dans la MP (mois ou années)
- Troubles sexuels
- Troubles urinaires
- Hypotension orthostatique
- Stridor
- TCSP
- Puis diagnostic par SP et ou SC

Evolution

- Tableau complet en 4 à 5 ans (diagnostic évoqué initial : MP)
- Evaluation UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
- Médiane : 10,2 ans à partir des premiers signes (aide à la marche 3 ans)
- **Décès** broncho-pneumopathie (1/2 cas), mort subite (21%) stridor ou dysrégulation des SNA cardiaques et respiratoires aggravés par l'hypoxie, complications de décubitus
- Risque plus élevé si stridor (nocturne et diurne = survie 1 an / 8 ans si stridor nocturne)
- Survie moyenne 6 à 9 ans (MP > 15 ans), # AMS-P et AMS-C
- Facteurs de pronostic défavorable : > 60 ans, stridor, tableau complet < 3 ans, dysautonomie sévère, dysphagie, forme P > forme C

Evolution

<p>Wenning 2013 (5) Cohorte européenne</p>	<p>Histoire naturelle de la maladie</p>	<p>oui Etude prospective de cohorte N=141</p>	<p>oui UMSARS</p>	<p>oui UMSARS</p>	<p>141 patients atteints d'AMS probable suivi 22 ans</p>	<p>Médiane de survie 9,8 ans Facteurs de mauvais pronostic (survie): forme atteinte vésicale (vidange incomplète au bladder scan) Progression moyenne de 49% du score de UMSARS à 24 mois Facteurs de progression de UMSARS: absence de réponse à la L-dopa, court délai depuis le diagnostic</p>
--	---	---	-----------------------	-----------------------	--	---

Tableau 1.

Critères diagnostiques d'atrophie multisystématisée, d'après Quinn (1994) [5, 15, 16].

Diagnostic	Type DSN (AMS-P) (syndrome parkinsonien prédominant)	Type AOPC (AMS-C) (syndrome cérébelleux prédominant)
AMS possible	Début sporadique ^a à l'âge adulte ^b d'un syndrome parkinsonien ^c peu ou pas sensible à la lévodopa	Début sporadique ^a à l'âge adulte ^b d'un syndrome cérébelleux associé à un syndrome parkinsonien
AMS probable	Idem associé ^d à une dysautonomie symptomatique sévère ^e ou à des signes cérébelleux ou pyramidaux ou à un EMG sphinctérien pathologique	Début sporadique ^a à l'âge adulte ^b d'un syndrome cérébelleux (avec ou sans signes pyramidaux ou parkinsoniens) associé à une dysautonomie symptomatique sévère ou à un EMG sphinctérien pathologique
AMS certaine	Confirmation neuropathologique	Confirmation neuropathologique

DSN : dégénérescence striatonigrique ; AOPC : atrophie olivo-ponto-cérébelleuse ; AMS : atrophie multisystématisée ; AMS-P : AMS avec syndrome parkinsonien prédominant, AMS-C : AMS avec syndrome cérébelleux prédominant ; EMG : électromyographie.

^a Sans autre cas parmi les apparentés des premier et deuxième degrés.

^b âge supérieur à 30 ans.

^c sans démence, aréflexie généralisée, paralysie supranucléaire ou autre cause identifiable.

^d en cas de réponse modérée ou bonne à la lévodopa, plusieurs critères sont nécessaires.

^e dysautonomie symptomatique avec syncopes posturales ou incontinence ou rétention urinaire non dues à une autre cause.

Critères d'AMS (Gilman, 1998)

- MSA certaine : confirmation pathologique
- MSA probable : un critère de dysautonomie + critère syndrome parkinsonien peu dopa sensible (réponse < à 50 %, dose > à 1 gr, 3 mois) ou critère cérébelleux
- MSA possible : un critère d'un domaine plus 2 autres signes de domaines différents. Si syndrome parkinsonien peu sensible à la L-dopa un seul signe supplémentaire suffit
- Bonne valeur prédictive positive > à 80%

Critères d'AMS (Gilman, 1998)

- **Dysautonomie**

- Signes : hypotension orthostatique (>20 mm d'Hg Systo, >10 mm d'Hg Diast. à 3 minutes) ; Incontinence ou vidange vésicale incomplète
- Critères : hypotension orthostatique symptomatique ou non (>30 mm d'Hg Systo, >15 mm d'Hg Diast. à 3 minutes) ou incontinence urinaire (sévère chez la femme, impuissance chez l'homme)

- **Syndrome parkinsonien**

- Signes : bradykinésie, rigidité, tremblement, troubles posturaux
- Critères : bradykinésie plus un autre signe

- **Syndromes cérébelleux**

- Signes : ataxie à la marche, dysarthrie, ataxie des membres, nystagmus
- Critères : ataxie à la marche plus un autre signe

- **Atteinte du faisceau corticospinal**

Critères d'exclusion

- Age < 30 ans
- Histoire familiale similaire
- Maladie systémique ou autres causes neurologiques expliquant les troubles
- Hallucinations spontanées
- *Démence (DSM IV)*
- Saccades verticales lentes ou paralysie supranucléaire
- Signes corticaux : aphasie, membres étrangers, apraxie

Critères d'AMS certaine, probable (Gilman, 2008)

- MSA certaine : confirmation pathologique, mise en évidence d'inclusions gliales cytoplasmiques associées à une dégénérescence striato-nigrique ou olivopontocérébelleuse
- MSA probable : atteinte progressive, sporadique, chez un adulte (âge >30 ans)
- ✓ Trouble dysautonomique de type incontinence urinaire et dysfonction érectile (chez l'homme), ou une hypotension orthostatique avec baisse de la pression artérielle systolique de 30 mmHg ou diastolique de 15 mmHg dans les 3 minutes à l'orthostatisme, *et*
- ✓ Syndrome parkinsonien peu sensible à la L-dopa (bradykinésie et rigidité, tremblement ou instabilité posturale) *ou*
- ✓ Syndrome cérébelleux (marche ataxique et dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux)

Critères d'AMS possible (Gilman, 2008)

- Atteinte progressive, sporadique, chez un adulte (âge >30 ans),
- Au moins un symptôme suggérant un trouble dysautonomique (urgences mictionnelles non expliquées, vidange vésicale incomplète ou fréquente, dysfonction érectile chez l'homme, ou hypotension orthostatique significative sans atteindre le niveau requis pour l'AMS probable), *et*
- Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité, tremblement ou instabilité posturale) *ou*
- Syndrome cérébelleux (marche ataxique et dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux) *et*
- Au moins un des critères additionnels cliniques ou radiologiques

Critères additionnels AMS possible (2008)

AMS –P ou AMS-C possible

- Signe de Babinski et hyperréflexie
- Stridor

AMS-P possible

- Syndrome parkinsonien rapidement progressif
- Faible réponse à la L-dopa
- Instabilité posturale dans les trois ans suivant le début des symptômes moteurs
- Marche ataxique, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux
- Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des symptômes moteurs
- Atrophie à l'IRM des putamen, pédoncules cérébelleux, protubérance ou cervelet
- Hypométabolisme des putamen, du tronc cérébral ou du cervelet en TEP-[F18]fluorodeoxyglucose

Critères additionnels AMS possible (2008)

AMS-C possible

- Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité)
- Atrophie putaminale, des pédoncules cérébelleux, du pont ou du cervelet
- Hypométabolisme putaminal en TEP-[F18]fluorodeoxyglucose
- Dénervation dopaminergique nigrostriée présynaptique en TEM ou TEP

Drapeaux rouges évoquant le diagnostic d'AMS

- dystonie orofaciale
- antécollis important
- camptocormie (sévère antéflexion du rachis) et/ou syndrome de Pise (sévère inflexion latérale du rachis)
- contractures des mains ou pieds
- stridor (et «soupirs inspiratoires »)
- ronflement récent ou en aggravation
- dysphonie sévère
- dysarthrie sévère
- mains ou pieds froids
- rires ou pleuriers spasmodiques
- tremblement irrégulier myoclonique, postural ou d'action

- S. parkinsonien
- Réponse L-dopa
- Dystonie
- Instabilité posturale
- Ophthalmoplégie
- S. Pseudobulbaire
- Dysautonomie
- Tr. Sensitifs
- S. pyramidal
- S. cérébelleux
- Myoclonies
- Apraxie
- Main étrangère
- S. frontal

	DCB	PSP	MSA	MPI
	Asymétrie	Axial	Sévère	Asymétrie
	-	+/-	+/-	+++
	MS	cou	cou	+/-
	+	+++	+	-
	+/-	+++	-	-
	tardif	précoce	précoce	-
	-	-	++	+/-
	+	-	-	-
	+	+/-	+	-
	-	-	+/-	-
	+	-	+/-	-
	+++	-	-	-
	+++	-	-	-
	modéré	+++	+/-	tardif

Symptômes non évocateurs d'AMS

- tremblement parkinsonien classique d'« émiettement »
- neuropathie cliniquement significative
- hallucinations non induites par les médicaments
- début après l'âge de 75 ans
- histoire familiale d'ataxie ou syndrome parkinsonien
- démence (selon le *DSM-IV*)
- lésions de la substance blanche suggérant une sclérose en plaques

UNIFIED MSA RATING SCALE (UMSARS) 2004

- Part I : Activities of Daily Living
(12 Items, max. score: 48)
- Part II : Motor Examination
(14 Items, max. score: 56)
- Part III : Autonomic Examination
- Part IV : Global Disability

UMSARS I : historical review /48

- 1) Speech
- 2) Swallowing
- 3) Handwriting
- 4) Cutting food and handling utensils
- 5) Dressing
- 6) Hygiene
- 7) Walking
- 8) Falling
- 9) Orthostatic symptoms
- 10) Urinary function
- 11) Sexual function
- 12) Bowel function

UMSARS II : motor examination (/56)

- 1) Facial expression
- 2) Speech
- 3) Oculomotordysfunction
- 4) Tremor at rest
- 5) Action tremor
- 6) Increased tone
- 7) Rapid alternating movements of hands
- 8) Finger taps
- 9) Leg agility
- 10) Heel-knee-shin test
- 11) Arising from chair
- 12) Posture
- 13) Body sway
- 14) Gait

UMSARS scale : severity

- **0 = normal function**
- **1 = mild impairment**
- **2 = moderate impairment**
- **3 = marked impairment**
- **4 = can barely perform**

for each item

Examens paracliniques

- Examen urodynamique et écho post-mictionnelle (bladder scan, rdu > 100 ml)
- Electrophysiologie :
 - Etude de l'hypotension orthostatique et MAPA
 - *Intervalle R-R, réponse cutanée sympathique*
 - *EMG du sphincter urétral et ou anal (sensible 90 à 100% des cas d'AMS avec troubles vésico-sphinctériens, non spécifique)*
 - *PEM*
- IRM & Imagerie isotopique
- Les tests neuropsychologiques
- Polygraphie de sommeil et saturation O2 – EMG laryngé (dystonie CV, s. neurogène m. abd cricoarythénoïdien post.) et laryngoscopie
- Etude de la déglutition (transit avec produit de contraste), de la respiration (directives anticipées)

Holter tensionnel +++

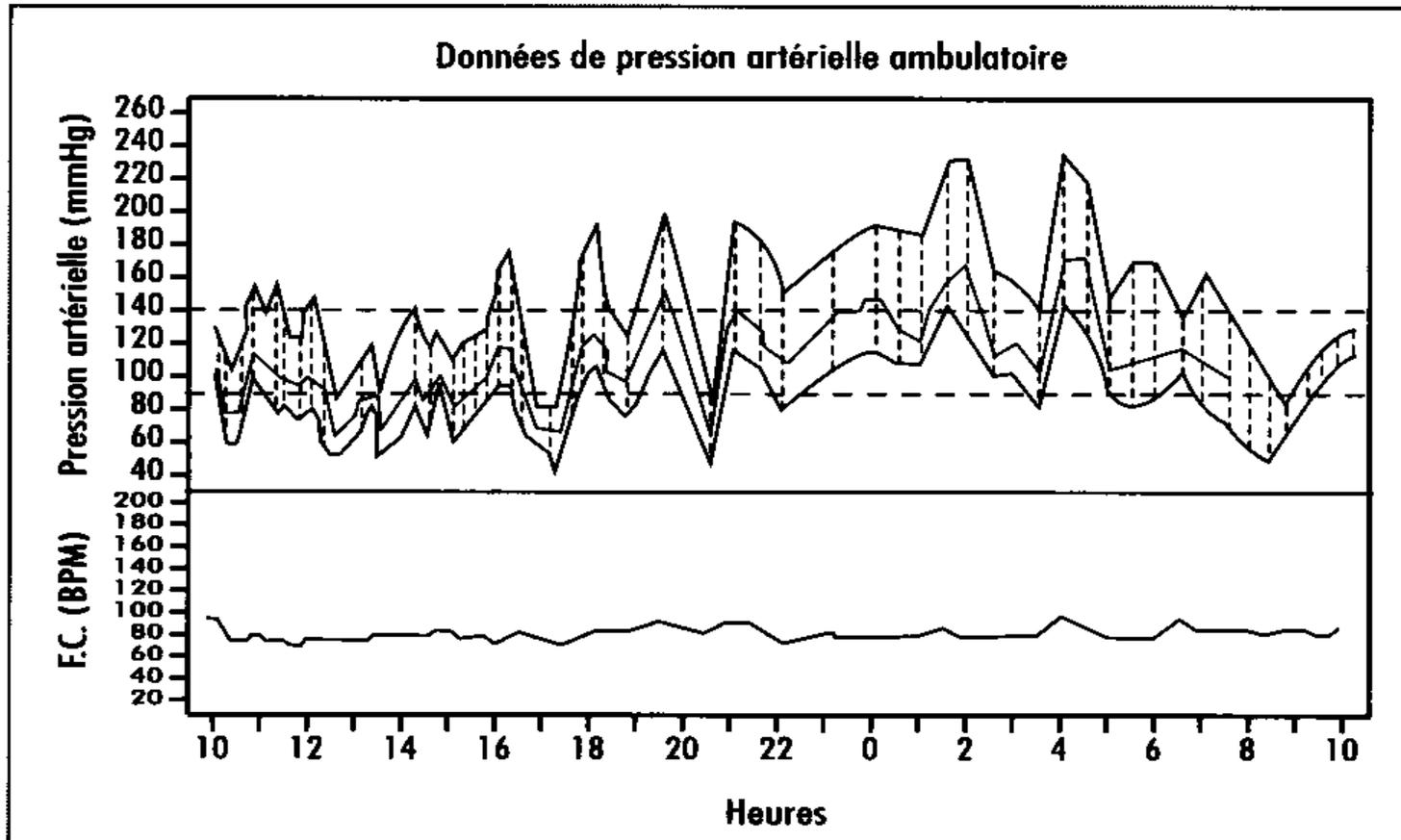


Figure 1. Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle chez un patient souffrant de dysautonomie. On notera la labilité extrême de la pression artérielle durant la période diurne ainsi que la présence d'une HTA de décubitus.

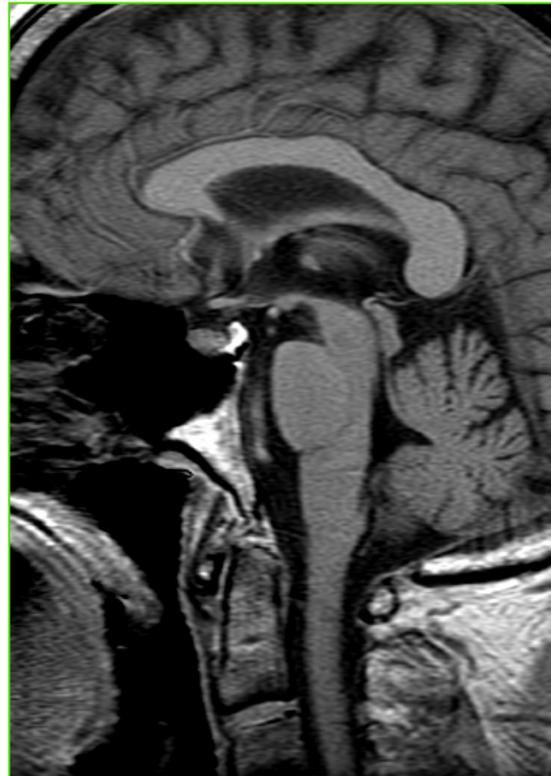
IRM : principales anomalies

- MP : atrophie non spécifique liée à l'âge ; atrophie pars compacta LN
- Atrophie multisystématisée (AMS-P et AMS-C) :
 - Hyposignal putaminal à prédominance postérieure et latérale (T2) bordée d'un hypersignal linéaire anormal postéro-interne (asymétrie)
 - Corrélation au degré de dégénérescence striatale et à la surcharge en fer
 - Atrophie cervelet, de la protubérance, élargissement du V4
 - Hypersignal en croix Protubérance ++
 - Hypersignal pédoncules cérébelleux moyens avec atrophie et Hyposignal noyaux dentelés
 - Anomalies inconstantes, stade tardif de l'évolution de la maladie
- Imagerie de diffusion / étude volumétrique par voxel

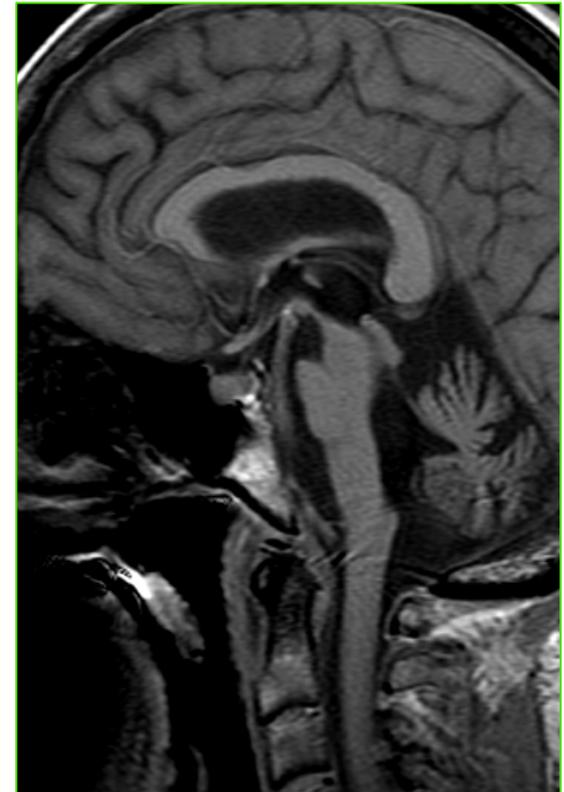
AMS atrophie du pont & cervelet



Absente



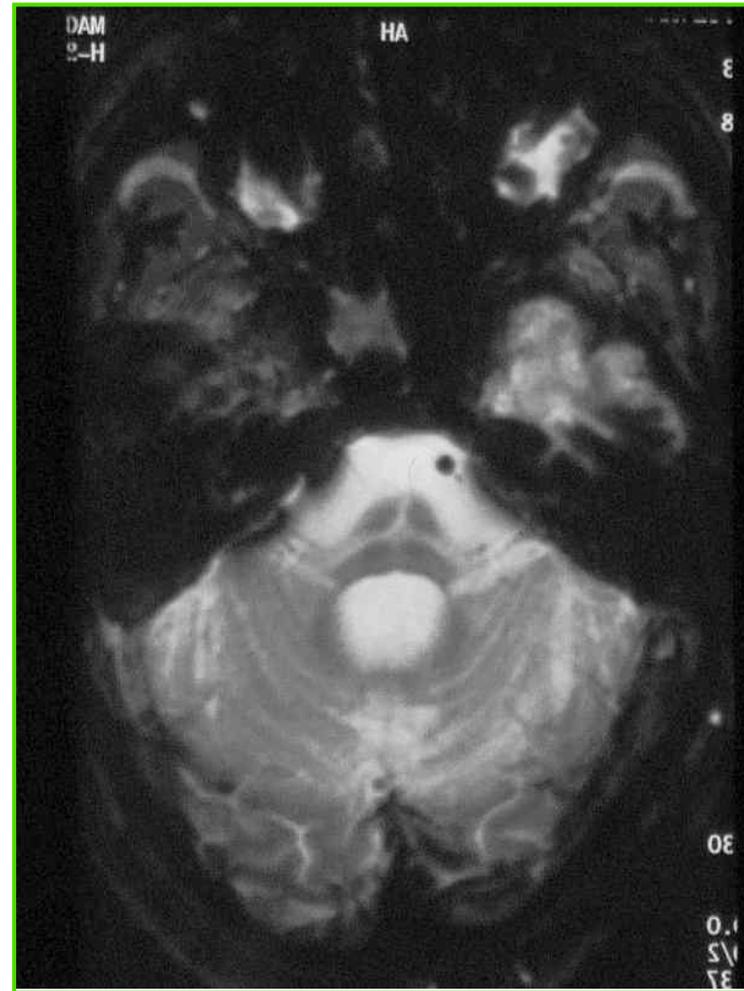
Minime



Sévère



AMS « croix »



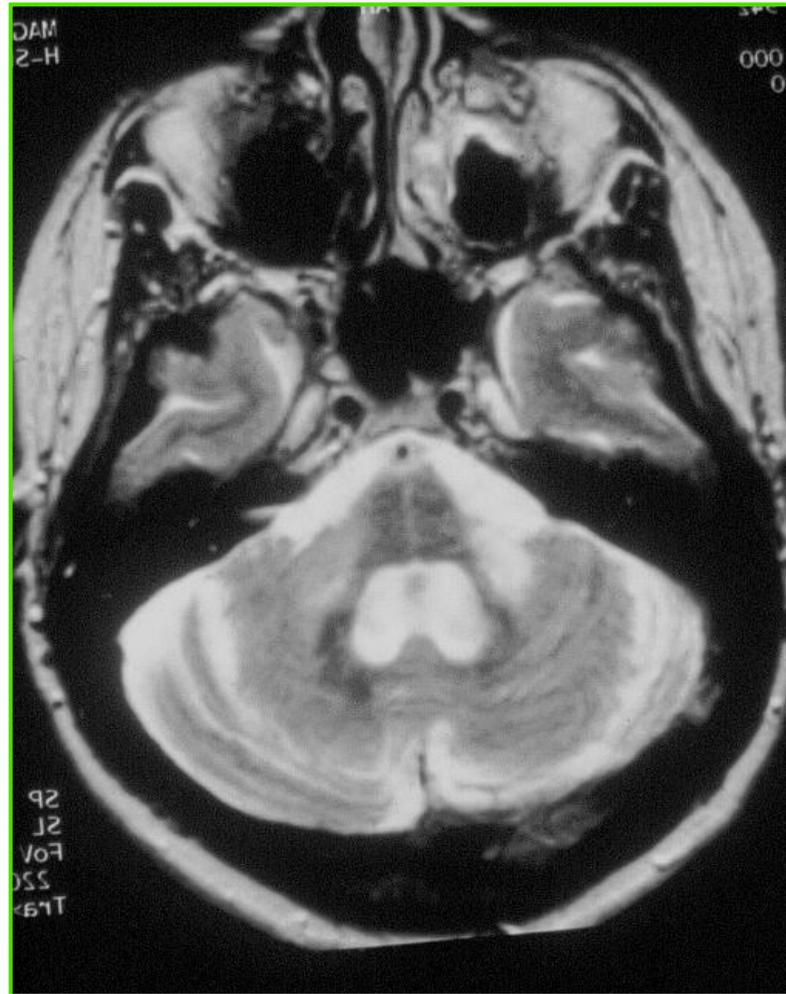
AMS « croix »

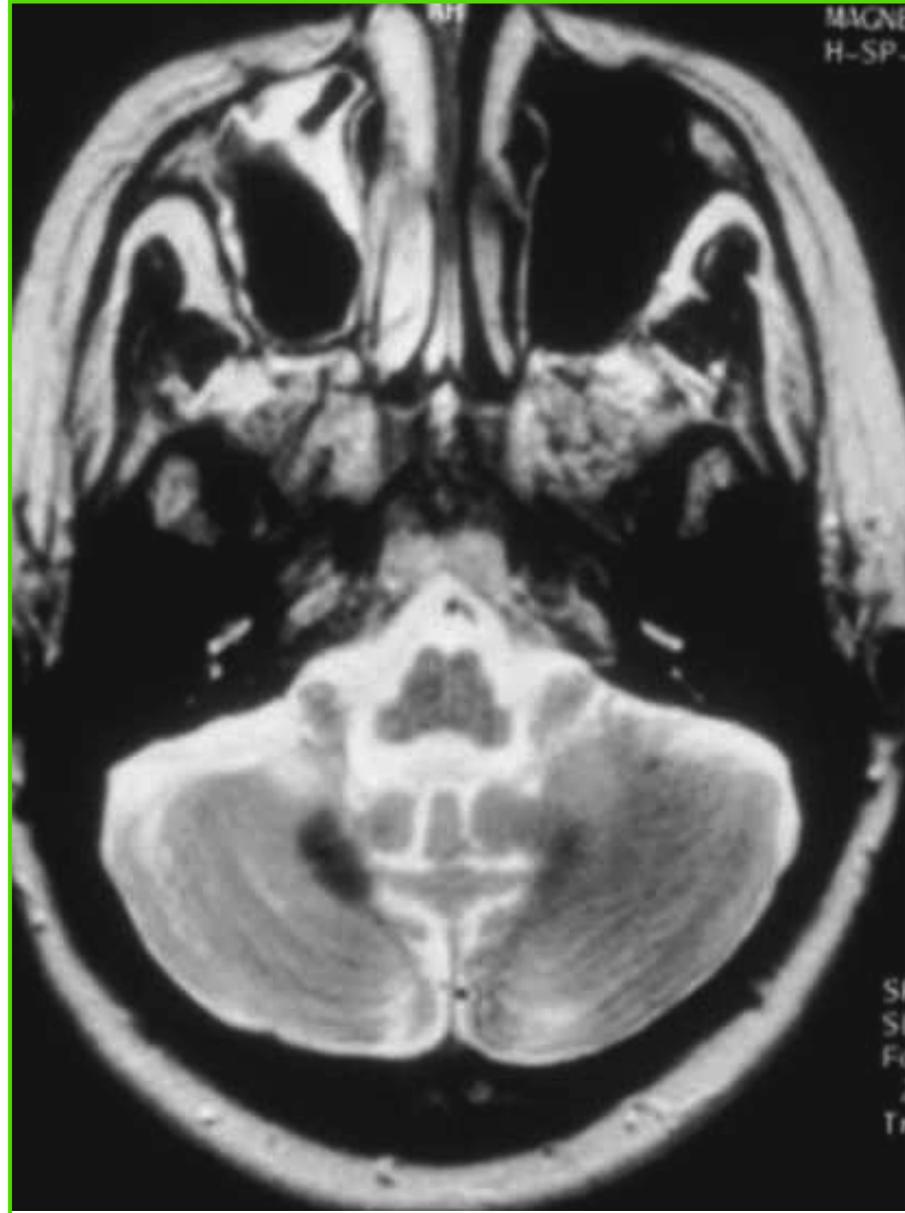


- « hot cross bun »
- T2, protubérance
- Evocateur mais non spécifique SCA2-3, Park V
- Reflète gliose > perte neuronale

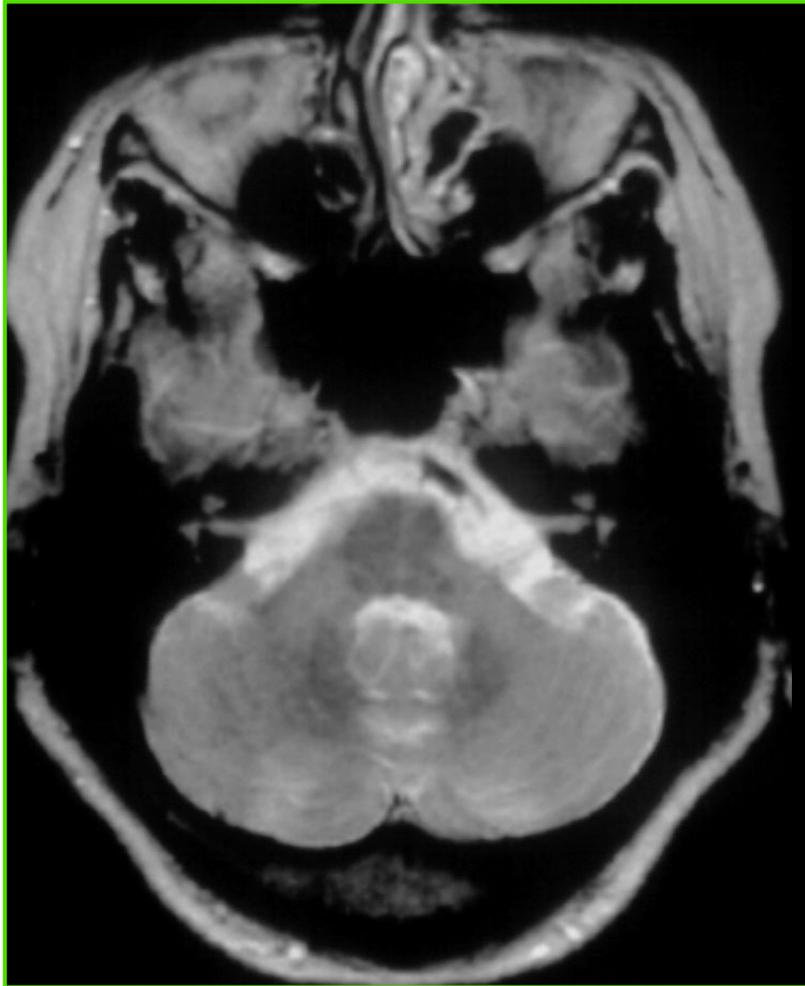


AMS Hyposignal des noyaux dentelés

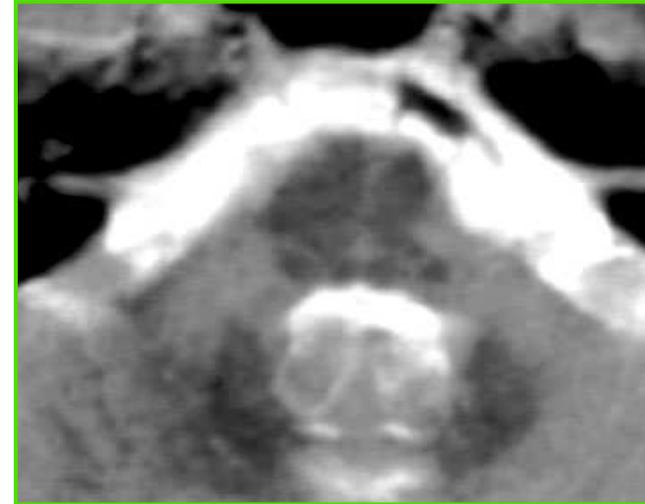




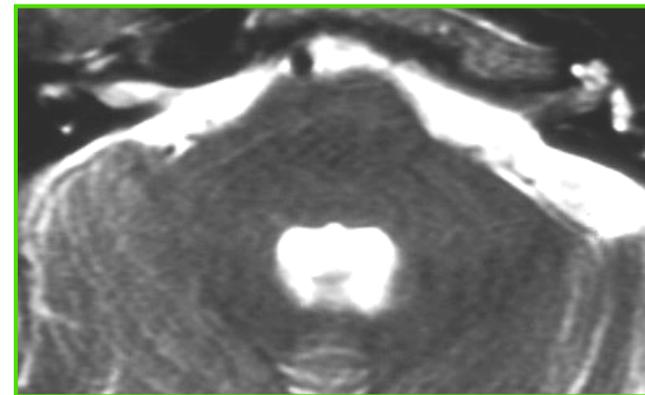
AMS hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens



Sévère



Sévère



Absent

AMS margination du putamen

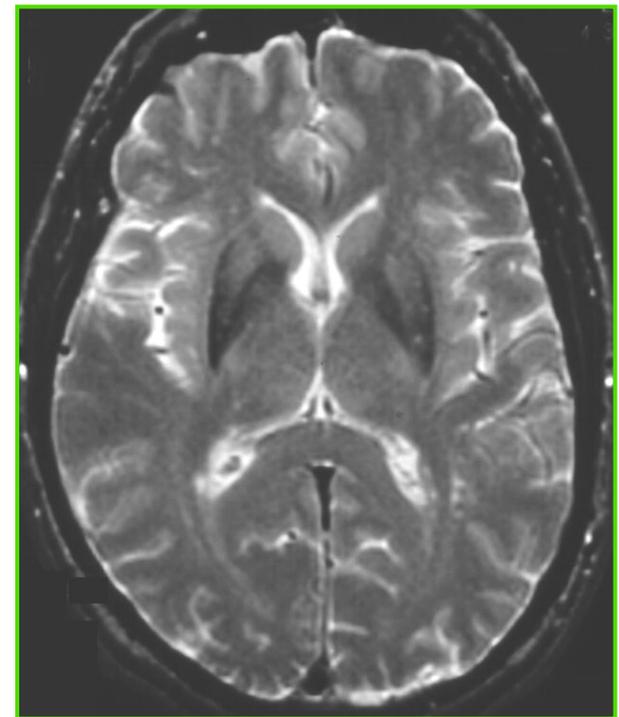
hyposignal postérieur du putamen



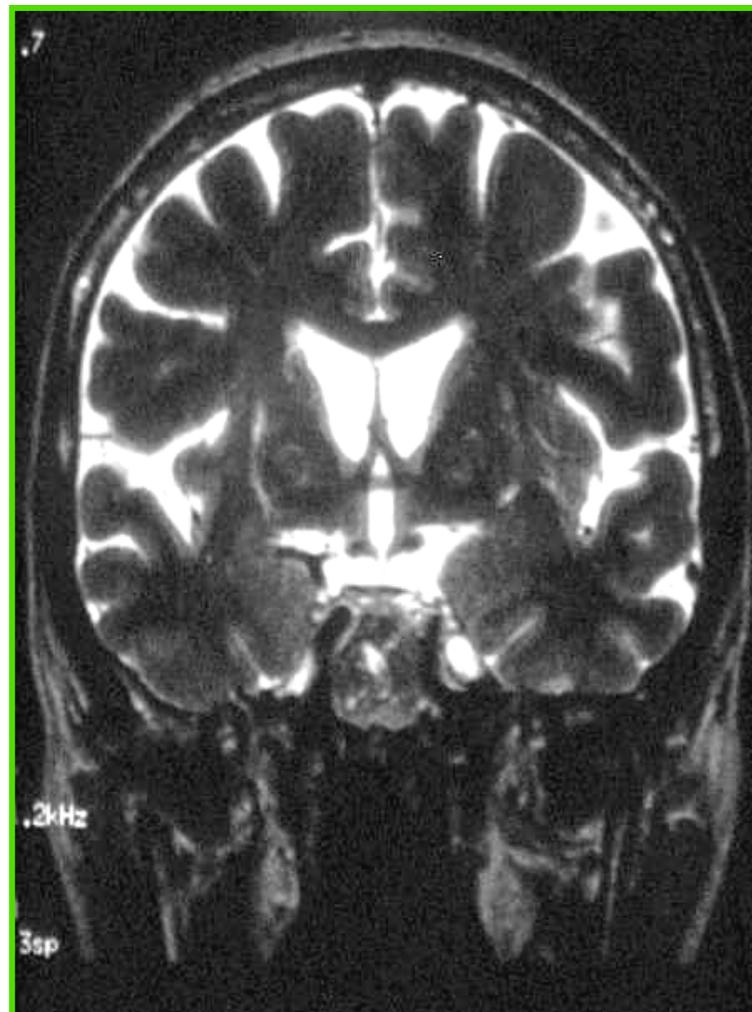
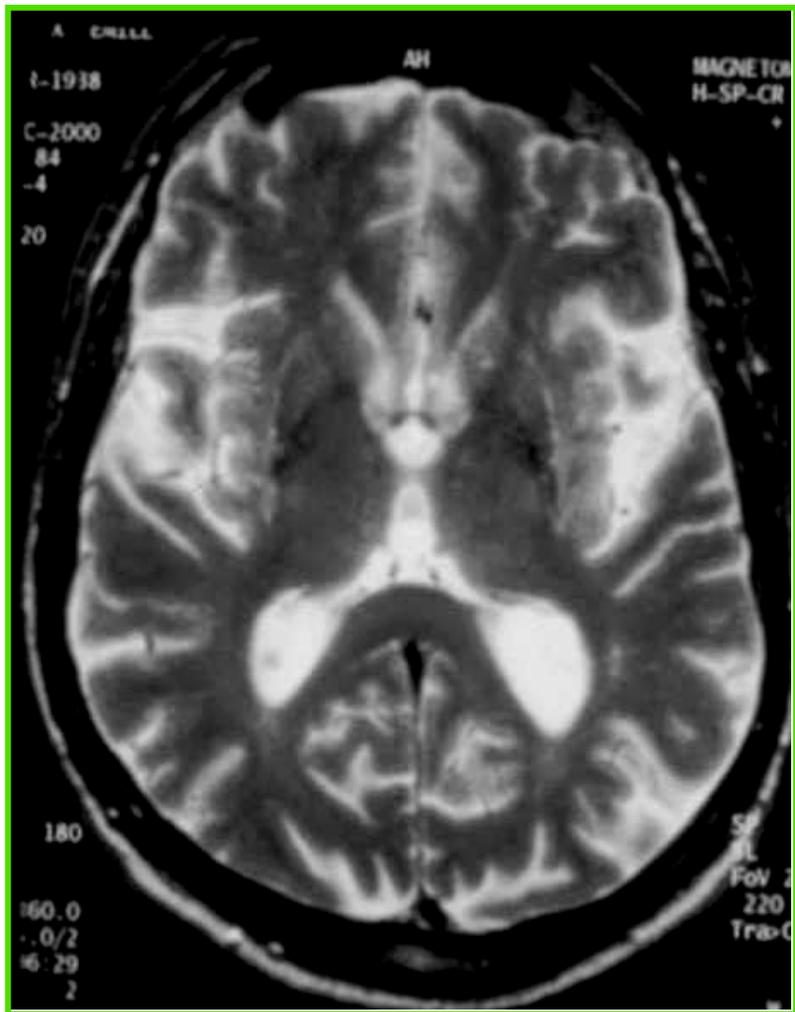
Sévère
Sévère

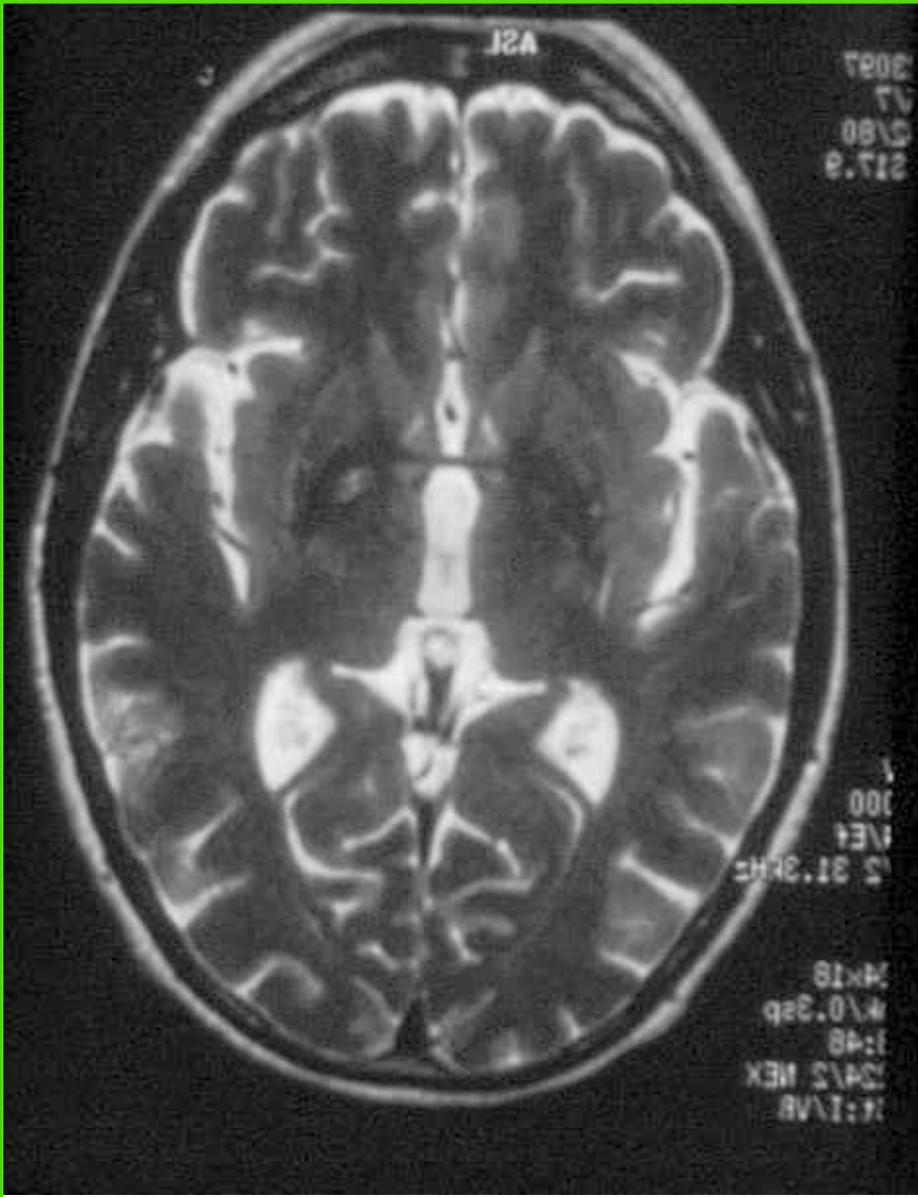


Sévère
Sévère

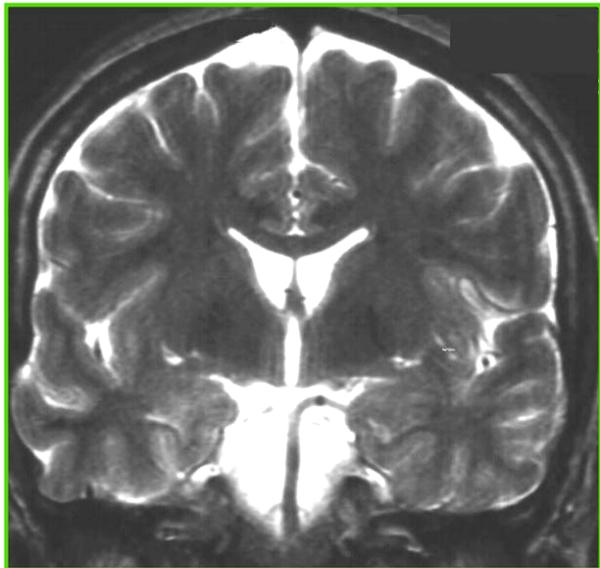


Sévère
Sévère

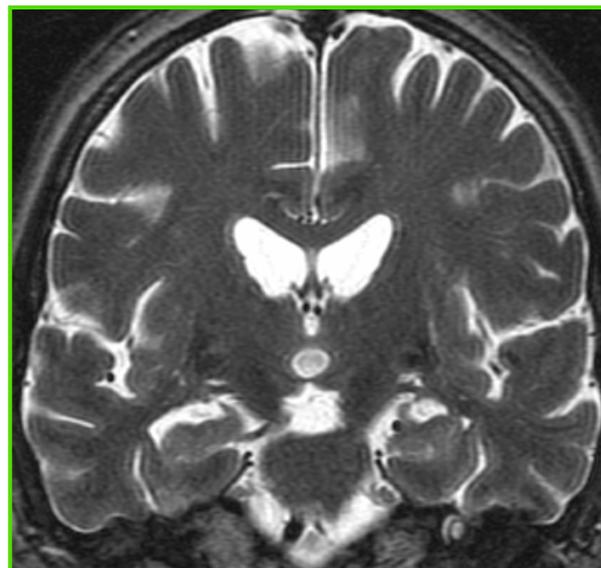




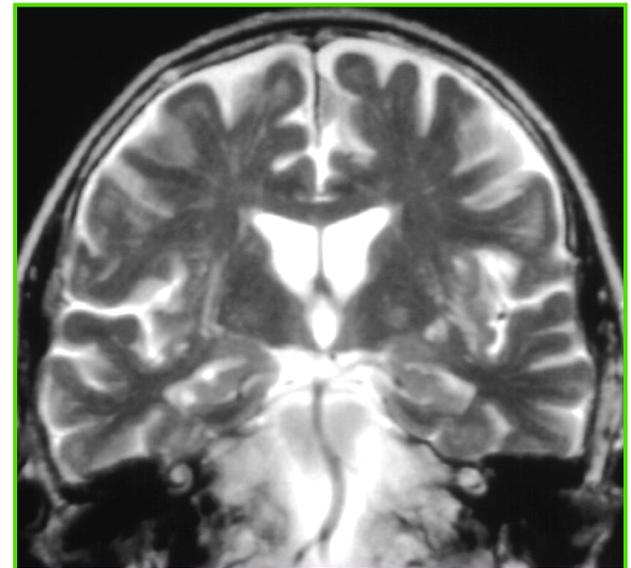
AMS margination du putamen



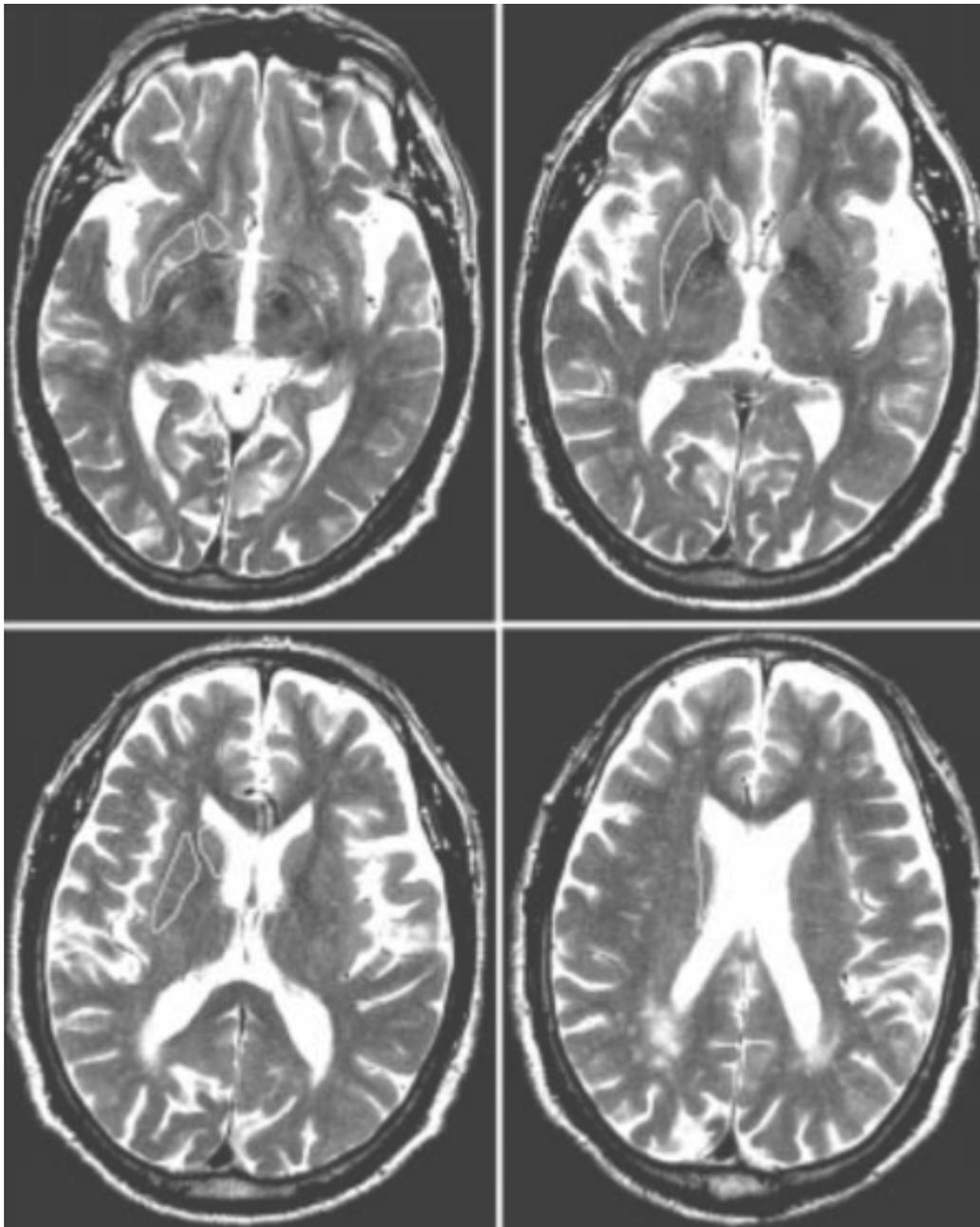
Absente



Modérée



Sévère



The difference in putamen volume between MSA and PD: evidence from a meta-analysis.

[Sako](#) et al., *Parkinsonism Relat Disord.* 2014

Imagerie Fonctionnelle - AMS

- Métabolisme glucose : réduction striatum, cortex (moteur, prémoteur et préfrontal), cervelet
- Diminution capture 18F-Ldopa (putamen et NC, NC plus sévère / MP) et diminution parallèle capture TD (Datscan)
- 123I-Beta-CIT (affinité pour le transporteur de la dopamine et sérotonine : atteinte du NC et tronc cérébral distinguer (95%) MP / AMS (< 3 ans)
- Diminution fixation des récepteurs D2 (différence avec MP)

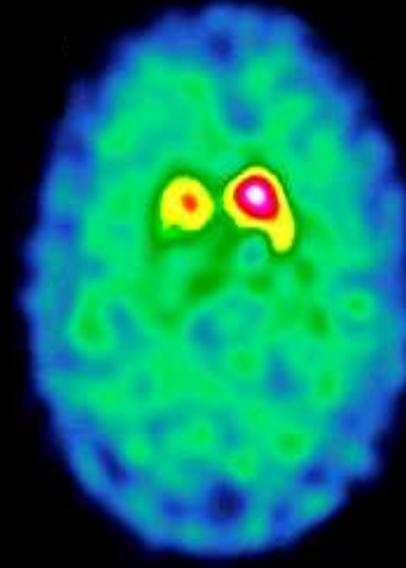
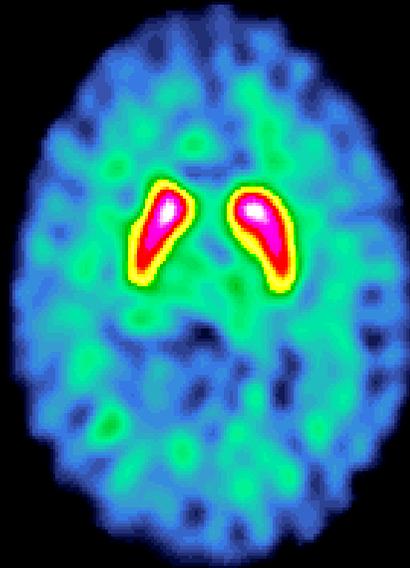
++++ **Donc difficulté pour différencier MP et AMS**

- Scintigraphie cardiaque 123I-MIBG :
 - MP : baisse de fixation reflétant l'atteinte post-ganglionnaire entre gr et cœur
 - AMS : fixation normale par atteinte pré-ganglionnaire entre colonnes intremédiolateralis et gg rachidien

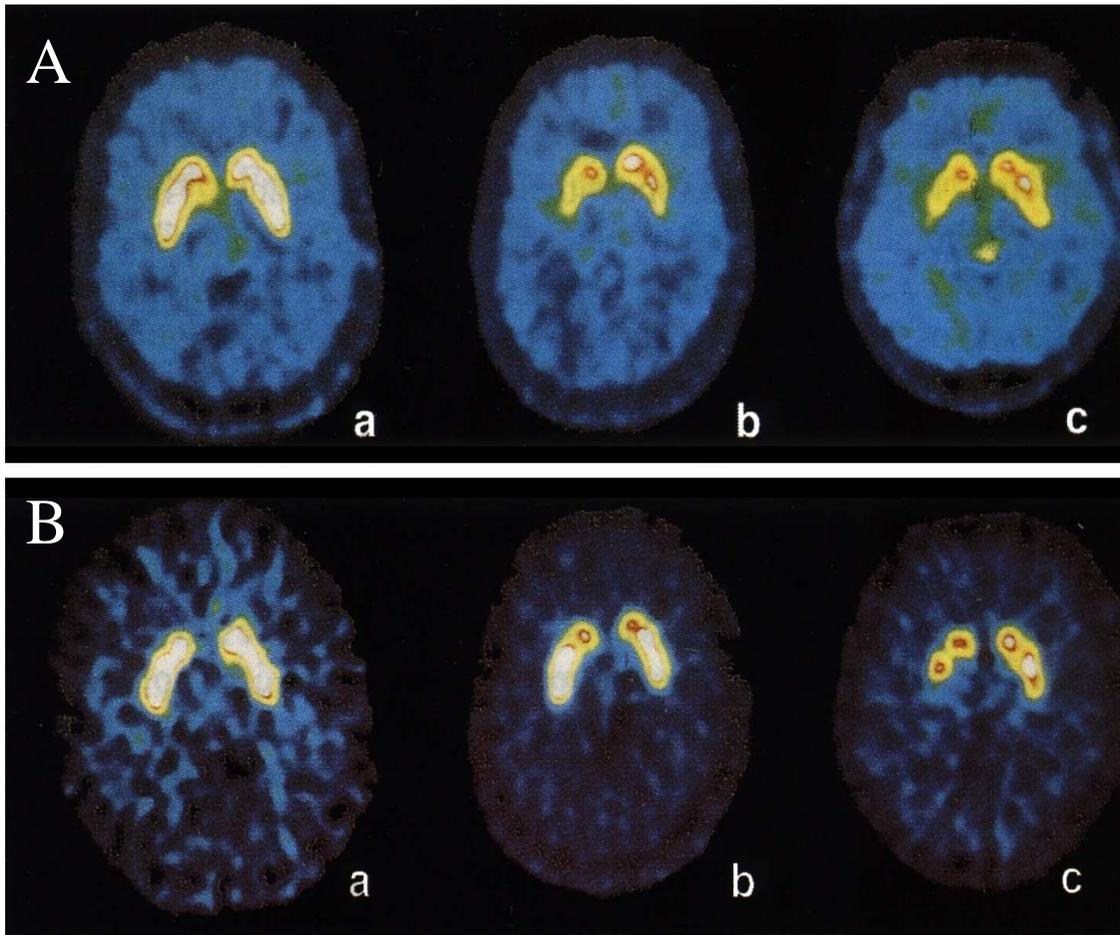
Ligand du transporteur de la dopamine :
 ^{123}I -FP-CIT (DaTSCAN[®])

Tremblement Essentiel

Maladie de Parkinson / AMS



Tomographie par émission de positons



A : [¹⁸F] dopa

B : [¹¹C] raclopride
(récepteurs D2)

a : Contrôle

b : Parkinson

c : AMS

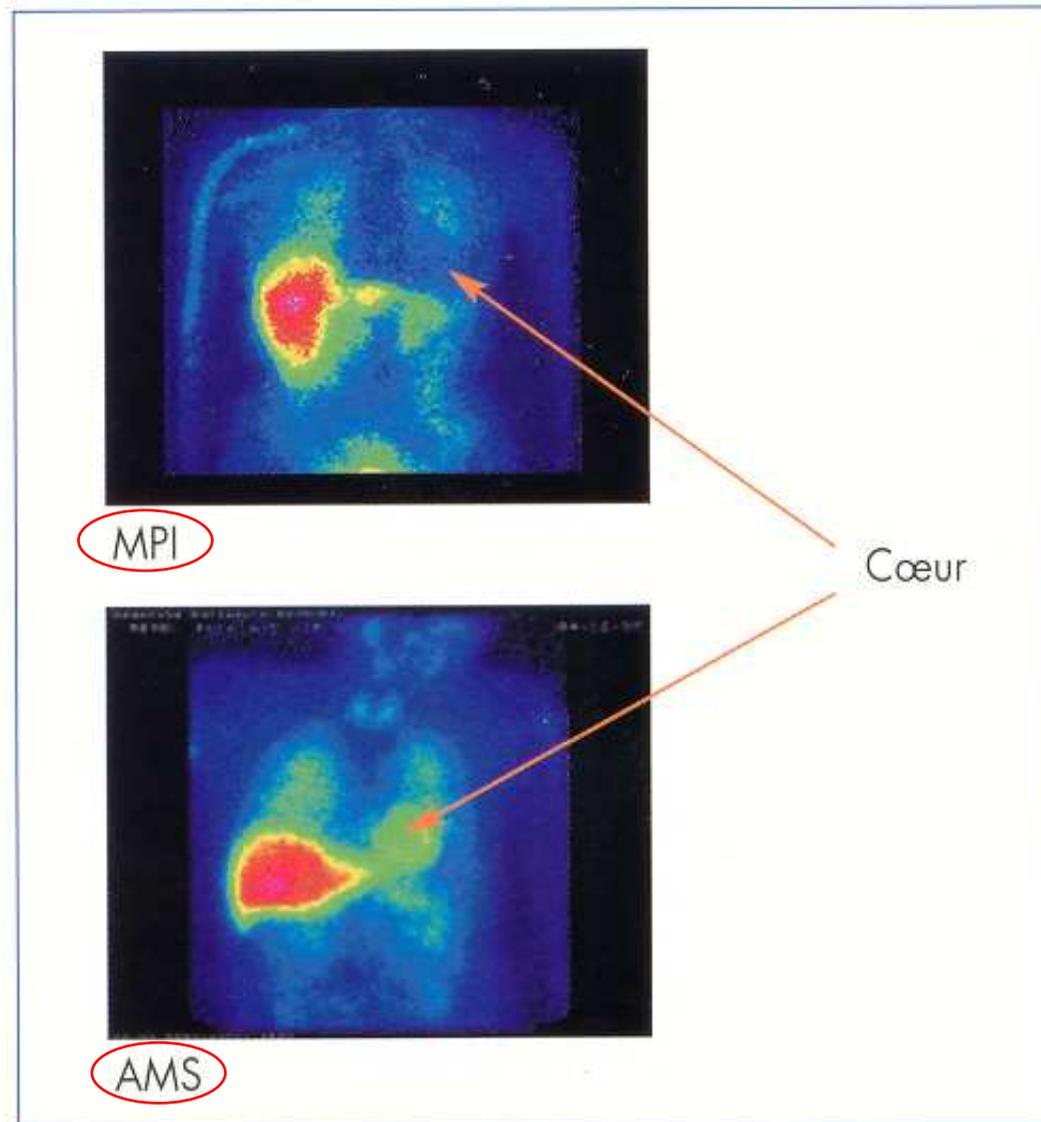


Figure 3. Scintigraphie myocardique au $[^{123}\text{I}]$ -MIBG chez un patient souffrant de dysautonomie associée à une maladie de Parkinson (MPI) et d'un patient souffrant d'atrophie multisystématisée (AMS). La fixation cardiaque du radiopharmaceutique est normale dans l'AMS alors qu'elle est absente dans la MPI.

MIBG 1123 20/05/2009

%
100

Patient AMS

AMS

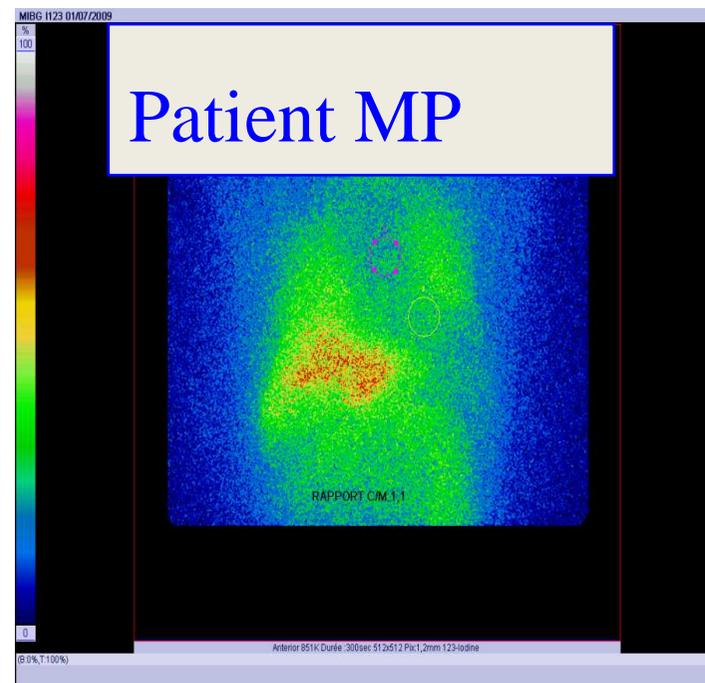
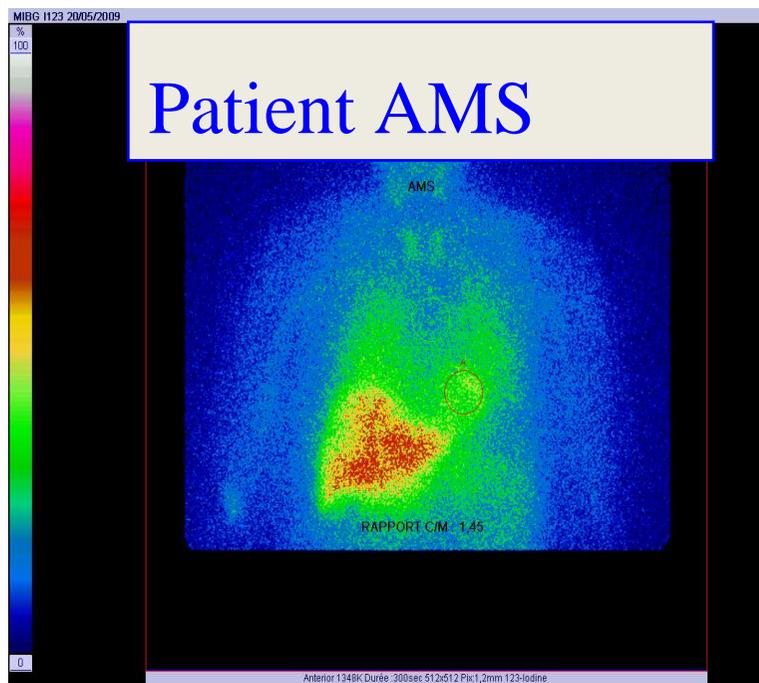
RAPPORT CIM : 1.45

Anterior 1348K Durée : 300sec 512x512 Pix 1,2mm 123-Iodine

Sujet contrôle

A ÷ B Ratio = 1.71

A = 63 % Cts = 10430
B = 37 % Cts = 6114



Prise en charge multidisciplinaire ++

- ✧ **Dopathérapie pour les répondeurs 30%, attention à l'hypotension, dyskinésies moins fréquentes**
- ✧ **Même si la réponse thérapeutique paraît pauvre, un arrêt des traitements dopaminergiques peut néanmoins exposer à un risque de décompensation du syndrome parkinsonien ou une majoration des troubles de déglutition**
- ✧ **Duodopa ?**
- ✧ **Pas de traitement du syndrome cérébelleux sauf rééducation et orthophonie, Buspirone (Buspar®) et Lévodopamine (précurseurs sérotoninergiques)**
- ✧ **Tremblement d'action ou myoclonies intenses : clonazepam, valproate ou levetiracetam, amantadine**
- ✧ **Prise en charge de la dysautonomie**

Traitements de l'hypotension orthostatique

✧ Midodrine (Gutron)

Alpha 1 vasoconstricteur

Seul médicament avec AMM dans l'hypotension orthostatique neurogène

3 prises de 10 à 40 mg/jour, attention à l'HTA nocturne, risque de rétention si hypertonie sphincter, pas de prise après 16h

✧ **Fludrocortisone (Florinef®) 50 à 300 µgr, augmente le volume sanguin**

✧ **EPO si anémie associée**

✧ **Desmopressine (MINIRIN si polyurie nocturne associée)**

✧ **Pyridostigmine (Mestinon / petit essai contrôlé)**

✧ Petits moyens : arrêt des médicaments hypotensives, dompéridone, ration sodée suffisante, repas fréquents en petites quantités (réduite hypotension post-prandiale), bas de contention, surélévation de la tête lors du décubitus nocturne (stimule le système rénine-angiotensine), changements progressifs de positions surtout le matin au réveil et après les repas, limiter les bains chauds, l'exposition à la chaleur

Prise en charge urologique

- Impuissance **sildenafil (Viagra)** 50-100 mg/j
- Prostaglandine intracaverneux
- Implant pénien

BILAN URO DYNAMIQUE ++++

- Hyperactivité du détrusor : anticholinergiques (**oxybutinine-ditropan®**-, **chlorure de trospium-Céris®**), **solifénacine-vésicare®**) et la neurostimulation électrique transcutanée (TENS)
- Polyurie nocturne réduite par Desmopressine voie nasale (Minirin® 10 mg)

Les anticholinergiques peuvent aggraver la rétention urinaire et une surveillance du résidu post-mictionnel devra être effectuée régulièrement

- Hyperactivité sphinctérienne : alpha-bloquants (**alfuzosine-Xatral®**-, **doxazosine-ZoxanLP®**-, **tamsulosine-Josir®**-)

mais ceux-ci- peuvent aggraver l'hypotension orthostatique

- Injections de toxine botulique du sphincter
- **Auto ou hétéro sondages +++**
- Sonde à demeure

Prise en charge des troubles respiratoires

- **Evaluation**
- **SAS : ventilation nocturne (limite le stridor)**
- **Stridor nocturne : PPC**
- **Stridor diurne et nocturne : injections de toxine botulique au niveau des cordes vocales (risque de majoration des troubles de déglutition), trachéotomie....**
- **Directives anticipées ++**
- **TCSP : clonazepam à très faible dose (5 g au coucher)**

Rééducation et kinésithérapie

- Précocité ++
- Travail locomoteur général : équilibre, stabilité posturale, déplacements
- Balnéothérapie
- Réactions parachutes, relever du sol
- Aides techniques, bracelets cheville & poignets
- Aménagements logement : prévention des chutes ++
- Orthophonie ++ pour dysarthrie et troubles de déglutition
- Gastrostomie (concertation ++)
- Toxine pour hypersalivation ?

Poewe 2012 (12)	Efficacité de la rasagiline sur les symptômes de l'AMS type P	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Rasagiline (1mg/j), 48 semaines, N=174 patients	UMSARS I,II, III et IV	Etude négative
Rascol (en cours)	Efficacité de la fluoxétine sur les symptômes de l'AMS	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo,	RCT	Fluoxétine (jusqu'à 40mg/j), 48 semaines, N=88 patients	UMSARS I, II, III, IV	Analyse des résultats en cours
Sacca 2013 (13)	Efficacité du lithium sur les symptômes de l'AMS type C	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo		Lithium (jusqu'à 1500 mg/j), N=10	Principal : tolérance ; Secondaire : UMSARS, EQ-5D, BDI	Etude interrompu en raison du nombre plus importants d'évènements indésirables dans le groupe traité par lithium
Seppi 2006 (14)	Efficacité du riluzole sur les symptômes de	Oui, essai en double aveugle,	RCT	Riluzole (200 mg/j), 3 ans, N=10 patients	UPDRS	Sans effet

Wright 1998 (17)	Efficacité de la midodrine sur l'hypotension orthostatique neurogène	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Midodrine (2,5, 5, 10 et 20mg), 6 jours, N=27 dont 7 AMS	Pression artérielle en position debout une heure après la prise du traitement de l'étude	Augmentation significative de la pression artérielle après prise de 10 ou 20 mg pendant 4 heures
---------------------	--	--	-----	---	--	--

Singer 2006 (15)	Efficacité de la pyridostigmine sur l'hypotension orthostatique neurogène	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo, cross-over	RCT	Pyridostigmine seul ou avec midodrine (60 mg), 5 jours, N=58 dont 17 AMS	Chute de la pression artérielle en position debout	Pyridostigmine + 5 mg midodrine plus efficace que pyridostigmine seul ou pyridostigmine plus 2,5 mg midodrine dans l'amélioration des signes d'HO sans majoration de l'hypertension de décubitus
Wenning 2005 (16)	Efficacité de l'amantadine sur les symptômes de l'AMS type P	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo, cross-over	RCT	Amantadine (400 mg/j), 3 semaines, N=8 patients	UPDRS II et III	Tendance pour réduction des scores UPDRS III au cours du traitement par amantadine (P=0.058)

L-thréo-dihydroxyphenylsérine

L thréo DOPS

droxidopa

- « Effets du L thréo-DOPS à long terme sur l'hypotension orthostatique et certains symptômes non moteurs dans l'AMS : étude comparative avec tirage au sort versus placebo »
- Promoteur CHU de TOULOUSE
- Pro-drogue noradrénergique
- Inclusions en cours

Bilan diagnostic	GILMAN 2008 UMSARS I II III Bilan neuropsychologique	IRM +++ TEP TEMP	Polysomnographie EFRs Bilan uro dynamique
Bilan annuel	MoCA Ergothérapeute Psychologue Neuropsychologue Cs diététique « CENTRE SLA »		Consultation cardiologique Holter TA UMSARS I II III EFRs Polygraphie Oxymétrie nocturne GDS Bilan urodynamique
Questions ?		VNI Trachéotomie GPE Duodopa ?	
Hebdomadaire	Kiné Orthophonie ALD 100% Aides à domicile		

Contacts utiles :

Site du centre de référence AMS : <http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-de-l-atrophie>

Site de l'association de patient ARAMISE :
<http://asso.orpha.net/ARAMISE/cgi-bin/index.php?Ing=fr>

Fiches orphanet dédiés à l'AMS :

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=98933

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=227510

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=102