Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

ATROPHIE MULTISYSTEMATISÉE

Texte du PNDS

Novembre 2024

Centre de référence Atrophie multisystématisée

CENTRE DE RÉFÉRENCE
MALADIE RARE ATROPHIE MULTISYSTÉMATISÉE

Membre de la
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM

Sommaire

Liste des abréviations 4

Synthèse à destination du médecin traitant 6

Texte du PNDS 8

1 Introduction 8

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins 8

3 Diagnostic et évaluation initiale 9
3.1 Objectifs 9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 9
3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic 10
3.3.1 Nouveaux critères de diagnostic (15) 10
3.3.2 Examens à visée diagnostique 14
3.3.3 Examens pour évaluer la sévérité et le retentissement des troubles 18
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel 19
3.5 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic 21
3.6 Recherche de contre-indications aux traitements 22
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient et de l'aidant 22
3.8 Conseil génétique 23

4 Prise en charge thérapeutique 23
4.1 Objectifs 23
4.1.1 Objectifs généraux 23
4.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 23
4.2 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) (Annexes 4 et 5) 24
4.2.1 Le syndrome parkinsonien 25
4.2.2 Le syndrome cérébelleux 26
4.2.3 La dysautonomie 26
4.2.4 Les troubles vésico-sphinctériens 28
4.2.5 La dysfonction érectile 28
4.2.6 La constipation 28
4.2.7 Les troubles respiratoires et les troubles du sommeil 29
4.2.8 Les troubles de la sphère oropharyngées (autres signes) 30
4.2.9 Les troubles de l'humeur, les troubles cognitifs et autres troubles 30
4.2.10 La kinésithérapie et la réadaptation fonctionnelle 31
4.2.11 L'ergothérapie 32
4.2.12 Unités de Soins Médicaux et de Réadaptation affections du système nerveux 32
4.2.13 Autres prises en charge 32
4.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie 33
4.4 Recours aux associations de patients 33
4.5 Aidant 33

5 Suivi 34
5.1 Objectifs 34
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 34
5.3 Rythme et contenu des consultations (Annexe 6 : tableau récapitulatif) 34
5.4 Examens complémentaires 35

6 Accompagnement médico-social 36

6.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches 36
6.2 Recommandations particulières à destination des structures sociales et médico-sociales 37
6.3 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare 37
6.4 Contacts et autres informations utiles 38

Annexe 1. Liste des participants 39

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients 40

Annexe 3. Carte mentale de guide d'évaluation de la qualité de vie 42

Annexe 4. Prise en charge symptômatique des patients atteints d'AMS 43

Annexe 5 : Médicaments susceptibles d'aggraver l'HO 46

Annexe 6. Suivi optimal et interlocuteurs à privilégier* 47

Références bibliographiques 48

Liste des abréviations

ADC	Coefficient Apparent de Diffusion
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMS	Atrophie multisystématisée
AMS-c	Atrophie multisystématisée type cérébelleux
AMS-p	Atrophie multisystématisée type parkinsonien
CCAS	Centre Communal d'Action Sociale
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CLIC	Centre Local d'Information et de Coordination, pour les personnes de plus de 60 ans
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition
EMG	Electromyogramme
GWAS	Genome-Wide Association Studies
HAS	Haute Autorité de Santé
HO	Hypotension orthostatique
HTA	Hypertension artérielle
ICG	Inclusions Cytoplasmiques Gliales
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IRSNA	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LCS	Liquide cérébrospinal
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MCL	Maladie à corps de Lewy
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society
MDS-UPDRS	International Parkinson and Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MIBG	Scintigraphie cardiaque à la [^{123}I]-méta-iodobenzyl-guanidine
MPI	Maladie de Parkinson idiopathique
MPR	Médecine physique et de réadaptation
Nfl	Neurofilament chaine légère
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PMCA	Protein Misfolding Cyclic Amplification
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPC	Pression Positive Continue
PSG	Polysomnographie
PSP	Paralysie Supranucléaire Progressive

RPM	Résidu Post-Mictionnel
RTQuIC	Real Time Quaking Induced Conversion
SAA	Seed Amplification Assay
SAMSAH	Service d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SCA	Ataxie spinocérébelleuse
SMR	Soins de Suite et de Réadaptation (anciennement SSR)
TCSP	Troubles du comportement en sommeil paradoxal
TEMP	Tomographie d'émission monophotonique
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
TEP	Tomographie par émission de positons
TEP-FDG	Tomographie par émission de positons au fluoro-déoxy-glucose
VNI	Ventilation Non Invasive

Synthèse à destination du médecin traitant

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une affection neurodégénérative sporadique de l'adulte, d'évolution progressive et de pronostic sévère. Le diagnostic est suspecté devant l'observation de la combinaison variable d'une dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles génito-urinaires), associée à un syndrome parkinsonien peu dopa-sensible ou/et d'un syndrome cérébelleux. La présence d'un stridor et/ou de comportements moteurs aberrants en sommeil paradoxal sont des éléments complémentaires en faveur de ce diagnostic. La définition de la dysautonomie dans les critères diagnostiques de l'AMS tient seulement compte de l'hypotension orthostatique et des troubles génito-urinaires, mais les patients peuvent également présenter d'autres troubles dysautonomiques (constipation, troubles de la sudation et de la motricité pupillaire).

L'apparition progressive des symptômes, leur évolution dans le temps et leur variabilité rendent le diagnostic initial difficile et peuvent le retarder. L'AMS type parkinsonien (ou AMS-p) peut initialement ressembler à une maladie de Parkinson. Les examens paracliniques peuvent aider au diagnostic différentiel.

Les 10 points suivants résument les principes généraux à connaitre :

● 1. Les signes principaux évocateurs de la maladie sont, soit un syndrome parkinsonien, soit un syndrome cérébelleux, soit une atteinte du système nerveux autonome (représenté par une hypotension orthostatique ou des troubles vésico-sphinctériens). Il faut savoir évoquer ce diagnostic notamment devant un syndrome parkinsonien dopa-résistant, un syndrome cérébelleux avec une atteinte du système nerveux autonome ou la présence d'un stridor. La prédominance d'un des deux syndromes, parkinsonien ou cérébelleux, permet de distinguer respectivement les AMS de type « p » (pour parkinsonien) ou « c » (pour cérébelleux).
● 2. Le diagnostic repose sur des critères établis sur des arguments cliniques et radiologiques, notamment l'IRM cérébrale, qui définissent deux niveaux cliniques de certitude : l'AMS *cliniquement établie* reposant sur des arguments cliniques et radiologiques (IRM cérébrale) et l'AMS *cliniquement probable* reposant uniquement sur des éléments cliniques. Les lésions anatomopathologiques caractéristiques établissent le diagnostic post-mortem d'AMS « certaine ».
● 3. Le temps d'annonce du diagnostic fait partie intégrante du processus de prise en charge globale. Il n'est formalisé que lorsque le diagnostic est confirmé.
● 4. Concernant les aspects thérapeutiques, chez certains patients durant les premières années, les traitements dopaminergiques peuvent apporter un bénéfice modéré sur les symptômes parkinsoniens. Cependant, il n'y a pas de traitement médicamenteux susceptible d'améliorer les symptômes cérébelleux et le diagnostic d'AMS est une contre-indication à la neurostimulation. Le traitement symptomatique de la dysautonomie cardiovasculaire et vésico-sphinctérienne peut améliorer la qualité de vie des patients.
● 5. La prise en charge est multidisciplinaire et continue, au mieux coordonnée par un centre de référence maladies rares (CRMR) AMS ou un centre de compétence maladies rares (CCMR) AMS en articulation avec le médecin traitant, un neurologue et un réseau de santé dédié. Elle nécessite des bilans réguliers adaptatifs tous les 6 mois.
● 6. Les points clés de la surveillance sont la présence d'hypotension orthostatique, pouvant être à l'origine de chutes et de malaises, le risque infectieux urinaire ou respiratoire, ou la présence d'un stridor nécessitant la mise en place d'une ventilation notamment nocturne.

● 7. La dimension rééducative (kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie) est indispensable. Elle ne vise pas à la récupération mais au maintien des mobilités, à la prévention des chutes, à l'adaptation de l'environnement, aux compensations des fonctions perdues et au maintien de l'autonomie.
● 8. Le patient et sa famille devraient pouvoir accéder à un suivi psychologique, parallèlement à la relation médicale telle qu'elle a été établie, de l'annonce du diagnostic à la fin de vie.
● 9. Les décisions de suppléance des fonctions vitales, notamment nutritionnelle et respiratoire, nécessitent une démarche collégiale impliquant des professionnels médicaux et paramédicaux spécialisés. Ces décisions doivent être anticipées (directives anticipées) en concertation avec le patient, sa famille et la personne de confiance désignée. Il en est de même pour les situations de fin de vie.
● 10. L'organisation des soins au domicile nécessite une coordination professionnalisée du parcours de soins. Le rôle du médecin traitant est crucial en assurant le suivi du patient en coordination avec les autres intervenants du parcours, la prise en charge des pathologies intercurrentes, l'anticipation des risques de rupture par la connaissance pointue de la situation médicale et des facteurs personnels. Elle doit être anticipée avec la mise en place en temps utile des dossiers de compensation personnalisés auprès des organismes adaptés.

Contacts utiles :

- Site internet du Centre de référence AMS : https://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-reference-de-l-atrophie-multisystematisee-

- BRAIN-TEAM, Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central : https://brain-team.fr/

- Association de patients ARAMISE : http://www.ams-aramise.fr/

- Fiches Orphanet dédiées à l'AMS :

  - Atrophie multisystématisée :
    - https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AtrophieMultisystematisee-FRfrPub8744v01.pdf
    - https://www.orpha.net/fr/disease/detail/102?name=Atrophie%20multisyst%C3%A9matis%C3%A9e&mode=name

  - Atrophie multisystématisée type parkinsonien : https://www.orpha.net/fr/disease/detail/98933?name=Atrophie%20multisyst%C3%A9matis%C3%A9e%20type%20parkinsonien&mode=name

  - Atrophie multisystématisée type cérébelleux : https://www.orpha.net/fr/disease/detail/227510?name=Atrophie%20multisyst%C3%A9matis%C3%A9e%20type%20c%C3%A9r%C3%A9belleux&mode=name

Texte du PNDS

1 Introduction

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une pathologie neurodégénérative rare, sporadique, survenant le plus souvent dans la sixième décennie. Sur le plan clinique, l'AMS se caractérise par l'association de troubles dysautonomiques à un syndrome parkinsonien peu dopa-sensible et/ou un syndrome cérébelleux permettant de les classer, selon la prédominance du syndrome parkinsonien ou du syndrome cérébelleux, en deux formes cliniques : AMS-p et AMS-c. L'AMS est, avec la paralysie supranucléaire progressive (PSP), l'une des deux principales étiologies de syndromes parkinsoniens atypiques.

La prévalence de l'AMS est faible, dix fois moindre que la maladie de Parkinson idiopathique (MPI), estimée entre 1,6 à 5 cas pour 100 000 habitants avec une incidence estimée entre 0,6 et 1,6 cas pour 100 000 habitants par an (1-3). **Son pronostic est plus grave que celui de la MPI** avec une survie médiane d'environ 6 à 9 ans (4, 5). Les facteurs de mauvais pronostic seraient, l'apparition précoce de troubles urinaires, la présence de signes dysautonomiques sévères ou d'un stridor laryngé (6-11). Les causes de décès les plus fréquentes sont les infections broncho-pulmonaires et les morts subites (12-14).

Depuis la publication des nouveaux critères en 2022, le diagnostic clinique de l'AMS repose sur des critères cliniques et/ou radiologiques définissant

- soit une **AMS cliniquement établie** incluant des éléments radiologiques,
- soit une **AMS cliniquement probable** incluant uniquement des éléments cliniques (15).

Le diagnostic de certitude repose sur une confirmation anatomopathologique post-mortem du cerveau retrouvant notamment des inclusions cytoplasmiques gliales (ICG) majoritairement constituées d'alpha-synucléine. Ces ICG sont présentes dans l'ensemble du système nerveux central avec une forte densité dans le système olivo-ponto-cérébelleux et la voie nigrostriée (16-18).

La présence commune d'alpha-synucléine dans les ICG et les corps de Lewy, observée dans l'AMS, la MPI et la MCL, a conduit à l'émergence du concept d'« alpha-synucléinopathie », regroupant ces affections partageant certaines caractéristiques cliniques.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est

- d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'AMS ;
- d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire ;
- d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas :
- envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc.
- revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles,
- ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'atrophie multisystématisée. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du Centre de référence (https://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-reference-de-l-atrophie-multisystematisee-).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Rechercher des éléments cliniques, paracliniques et évolutifs permettant d'établir le diagnostic.
- Eliminer une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.
- Annoncer le diagnostic, conseiller une prise en charge adaptée et accompagner le patient et son entourage.
- Evaluer le stade d'évolution clinique global de la maladie et l'impact de celle-ci sur la qualité de vie du malade et de son entourage : handicap moteur, troubles de l'expression orale, handicaps sociaux, psychologique, retentissement sur la famille et sur l'emploi.
- Traiter les affections intercurrentes, dépister les complications graves (troubles de la déglutition, troubles respiratoires nocturnes ou diurnes…), accompagner la mise en œuvre des mesures sociales.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le repérage d'une AMS chez un patient est du domaine du médecin généraliste et du neurologue, l'évaluation diagnostique étant habituellement réalisée en milieu neurologique spécialisé avec le recours d'autres spécialistes (notamment urologue, médecin spécialiste en médecine physique et de réadaptation (MPR), spécialiste du sommeil, pneumologue, ORL, gastro-entérologue, interniste, cardiologue…).

L'AMS nécessite une prise en charge multidisciplinaire coordonnée, au mieux avec l'appui d'un Centre de Référence ou d'un Centre de Compétence (Annexe 2).

3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

L'AMS est une affection neurodégénérative rare dont le diagnostic peut prendre plusieurs années. Les circonstances de découverte peuvent être diverses du fait de la multiplicité des structures cérébrales touchées. Selon les cas, les patients peuvent débuter la maladie par :
- des troubles de l'équilibre,
- des difficultés motrices à type de lenteur,
- des troubles dysautonomiques à type d'hypotension orthostatique,
- des troubles génito-sphinctériens,
- ou plus rarement un stridor.

En l'absence de marqueur diagnostique spécifique du vivant des patients, c'est un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs qui permet d'aboutir au diagnostic. Des critères diagnostiques ont été établis en 1998 par Gilman et collègues et révisés en 2008 puis en 2022 sous l'égide de l'International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS).

Les critères de 2022 accordent une place importante à l'imagerie (IRM) (15 ; 19 et 20). Ces nouveaux critères distinguent : **l'AMS établie neuropathologiquement** (correspondant à l'AMS définie par les critères de 2008) par la présence des lésions histopathologiques spécifiques de la maladie et **l'AMS dont le diagnostic repose sur des critères cliniques** avec différents niveaux de certitude : (i) **AMS cliniquement établie** et (ii) **AMS cliniquement probable**.

Enfin, les critères de 2022 créent aussi une nouvelle catégorie diagnostique, **l'AMS prodromale possible** dans l'objectif de capturer les formes précoces, ne répondant pas aux critères des formes cliniquement établie ou cliniquement probable. Sa spécificité est par construction limitée et sa pertinence devra être validée par des études prospectives ultérieures. L'intérêt des critères de cette catégorie étant limités à un but de recherche, nous ne les détaillerons pas ici.

3.3.1 Nouveaux critères de diagnostic (15)

- **AMS établie neuropathologiquement**

Le diagnostic repose sur la mise en évidence, sur l'examen histopathologique post-mortem, d'ICG riches en alpha-synucléine abondantes et disséminées au sein du système nerveux central et d'une neurodégénérescence dans les systèmes olivo-ponto-cérébelleux et nigrostrié.

- **AMS diagnostiquée cliniquement**

Le diagnostic et le niveau de certitude reposent sur la présence de :
- **Caractéristiques essentielles** (*essential features)* communes à l'AMS cliniquement établie et cliniquement probable,
- **Caractéristiques cliniques principales** *(core clinical features)* traduisant l'existence d'une dysautonomie, d'un syndrome parkinsonien et/ou d'un syndrome cérébelleux. La définition de ces caractéristiques diffère suivant qu'il s'agit d'une AMS cliniquement établie ou probable,
- **Caractéristiques cliniques motrices et non motrices supplémentaires** (*motor and non motor supportive clinical features*) identiques pour les deux niveaux de certitude

diagnostique mais dont le nombre requis diffère (au moins deux critères pour une AMS cliniquement établie et au moins un pour une AMS cliniquement probable) (Tableau 1),
- **Marqueurs IRM** (*MRI markers*) requis uniquement pour le diagnostic d'AMS cliniquement établie (au moins un marqueur) (Tableau 2),
- et **l'absence de critères d'exclusion** (Tableau 3).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques motrices et non motrices supplémentaires pour le diagnostic d'AMS cliniquement établie (au moins deux) ou probable (au moins une, à l'exception d'une dysfonction érectile isolée)

Caractéristiques cliniques motrices supplémentaires	**Caractéristiques cliniques non motrices supplémentaires**
Progression rapide des symptômes moteurs dans les trois ans suivant leur apparition	Stridor
Instabilité posturale modérée à sévère dans les trois ans suivant l'apparition des symptômes moteurs	Soupirs inspiratoires
Dystonie cranio-cervicale induite ou aggravée par la L-dopa en l'absence de dyskinésies segmentaires	Troubles vasomoteurs et froideurs des extrémités
Dysarthrie sévère dans les trois ans suivant l'apparition des symptômes moteurs	Dysfonction érectile (avant l'âge de 60 ans pour l'AMS cliniquement probable)
Dysphagie sévère dans les trois ans suivant l'apparition des symptômes moteurs	Rire et pleurs spasmodiques
Signe de Babinski inexpliqué	
Tremblement myoclonique irrégulier postural ou cinétique	
Déformations posturales	

Tableau 2 : **Marqueurs IRM**

Les marqueurs IRM incluent la présence d'une atrophie putaminale, cérébelleuse ou pontique, d'une anomalie de signal en densité de proton, d'une surcharge en fer sur les images pondérées en T2* ou en susceptibilité magnétique ou encore d'une augmentation de la diffusivité sur les cartes de diffusion pour chacune des régions correspond à un marqueur. Le diagnostic d'AMS cliniquement établie requiert la présence d'au moins un marqueur.

AMS-p	**AMS-c**
Atrophie du :	**Atrophie du :**
• Putamen (et diminution de signal sur les séquences sensibles au fer)	• Putamen (et diminution de signal sur les séquences sensible au fer)
• Pédoncule cérébelleux moyen	• Structures sous-tentorielles (pont et pédoncule cérébelleux moyen)
• Pont	
• Cervelet	
Signe de la croix pontique	**Signe de la croix pontique**
Augmentation de la diffusivité du :	**Augmentation de la diffusivité du :**
• Putamen	• Putamen
• Cervelet	

Tableau 3 : **Critères d'exclusion**

Réponse significative et persistante aux traitements dopaminergiques
Anosmie inexpliquée sur les tests olfactifs
Fluctuations cognitives avec variation marquée du niveau de vigilance ou d'attention et déclin précoce des fonctions visuo-spatiales
Hallucinations visuelles récurrentes non expliquées par les traitements dans les trois années suivant le début des symptômes
Démence selon les critères du DSM-V dans les trois années suivant le début des symptômes
Paralysie de la verticalité du regard ou ralentissement des saccades verticales
IRM cérébrales en faveur d'un diagnostic alternatif (PSP, sclérose en plaques, lésions vasculaires, pathologie cérébelleuse….)
Documentation d'un diagnostic alternatif (génétique par exemple) caractérisé par une dysautonomie, une ataxie et un syndrome parkinsonien raisonnablement en lien avec la symptomatologie du patient

Chacun des critères cliniques est défini de la manière la plus précise et la moins ambiguë possible. D'une manière générale, il faut vérifier systématiquement que les signes de dysautonomie ne peuvent pas être expliqués par une cause alternative telle que le diabète ou des agents pharmacologiques (bêta-bloquants, anticholinergiques…). Le texte du PNDS ne détaillera pas spécifiquement toutes les définitions mais insistera sur celles paraissant essentielles.

Selon les nouveaux critères consensuels, on distingue donc :

- **Pour le diagnostic d'AMS cliniquement établie**

La caractérisation comme AMS type parkinsonien (AMS-p) ou AMS type cérébelleux (AMS-c) dépend de la prédominance clinique de l'un ou l'autre des syndromes.

- **Caractéristiques essentielles** : Maladie sporadique, d'évolution progressive débutant après l'âge de 30 ans

- **Caractéristiques cliniques principales :**

1) Dysautonomie définie par la présence <u>d'au moins un</u> des signes suivants :
- Vidange vésicale incomplète inexpliquée avec résidu post-mictionnel ≥ 100 ml
- Incontinence par urgenturie inexpliquée
- Hypotension orthostatique neurogène avec des variations de fréquence cardiaque (FC) limitées (baisse de la pression artérielle ≥ 20/10 mmHg et rapport différence de fréquence cardiaque / différence de pression artérielle systolique < 0,5. Ce dernier est calculé en divisant battements par minute / mmHg **après 3 minutes d'orthostatisme**)

<u>Et</u> <u>au moins l'une</u> des deux caractéristiques suivantes :

<u>1)</u> Syndrome parkinsonien peu sensible à la L-dopa (la faible dopa-sensibilité correspond à une amélioration < 30 % sur l'échelle MDS-UPDRS III malgré un traitement par L-dopa à la dose maximale de 1000 mg par jour selon l'efficacité et la tolérance pendant un mois)
<u>2)</u> Syndrome cérébelleux, défini par la présence **<u>de deux</u>** des signes suivants :

- démarche ataxique
- ataxie des membres
- dysarthrie cérébelleuse
- signes oculomoteurs (nystagmus horizontal évoqué par le regard, down-beat nystagmus, hypermétrie des saccades oculaires)

- **Caractéristiques cliniques motrices et non motrices supplémentaires** (voir Tableau 1) : **au moins deux caractéristiques**

- **Marqueurs IRM** (voir Tableau 2) : **au moins un marqueur**

- **Critères d'exclusion** : **aucun** des critères ne doit être présent (cf ci-dessous)

➢ Pour le diagnostic d'AMS cliniquement probable

- **Caractéristiques essentielles** : Maladie sporadique, d'évolution progressive débutant après l'âge de 30 ans

- **Caractéristiques cliniques principales** : **Au moins deux des trois manifestations suivantes :**

1) Dysautonomie définie par la présence **d'au moins un des signes suivants**
- Vidange vésicale incomplète inexpliquée avec résidu post-mictionnel
- Urgenturie associée à une incontinence inexpliquée
- Hypotension orthostatique neurogénique (baisse de la pression artérielle ≥ 20/10 mmHg et rapport différence de fréquence cardiaque / différence de pression artérielle systolique < 0,5. Ce dernier est calculé en divisant battements par minute / mmHg **après 10 minutes d'orthostatisme**)

2) Syndrome parkinsonien

3) Syndrome cérébelleux, défini par la présence d'un des signes suivants :
- démarche ataxique
- ataxie des membres
- dysarthrie cérébelleuse
- signes oculomoteurs (nystagmus horizontal évoqué par le regard, down-beat nystagmus, hypermétrie des saccades oculaires)

- **Caractéristiques cliniques motrices et non motrices supplémentaires** (voir Tableau 1) : **au moins une caractéristique**

- **Marqueurs IRM** (voir Tableau 2) : non requis

- **Critères d'exclusion** : **aucun** des crières d'exclusion ne doit être présent (cf ci-dessous)

➢ **Les critères d'exclusion sont :**

- Anosmie inexpliquée par ailleurs objectivée par des tests olfactifs ou dénervation sympathique cardiaque sur la scintigraphie au MIBG
- Fluctuations cognitives avec des variations marquées du niveau de vigilance ou d'attention et déclin précoce des fonctions visuo-spatiales
- Hallucinations visuelles récurrentes non expliquées par les traitements dans les trois années suivant le début des symptômes
- Démence selon les critères du DSM-V dans les trois années suivant le début des symptômes
- Paralysie de la verticalité du regard ou ralentissement des saccades verticales
- IRM cérébrales en faveur d'un diagnostic alternatif (PSP, sclérose en plaques, lésions vasculaires, pathologie cérébelleuse)
- Documentation d'un diagnostic alternatif (génétique par exemple) caractérisé par une dysautonomie, une ataxie et un syndrome parkinsonien

Les nouveaux critères diagnostiques de l'AMS ont été validés en utilisant la confirmation anatomo-pathologique comme gold standard (21, 22). Pour l'AMS cliniquement établie, la spécificité était proche de 100 % au détriment d'une sensibilité faible. Pour l'AMS cliniquement probable, la spécificité est estimée entre 74 % et 94 % et la sensibilité entre 64 % et 95 %. La spécificité quasi parfaite de ces critères pour le diagnositc d'AMS cliniquement établie est permise en partie par l'incorporation des marqueurs IRM. Les performances de ces nouveaux critères sont donc excellentes même si elles diminuent dans les formes précoces et les situations cliniques incertaines.

3.3.2 Examens à visée diagnostique

➢ **Imagerie**

o **IRM cérébrale :**

L'IRM cérébrale est l'examen complémentaire indispensable au diagnostic d'AMS. Son importance est soulignée par l'incorporation des marqueurs IRM pour le niveau de certitude « AMS cliniquement établie ». Compte tenu des anomalies recherchées, **le protocole d'IRM doit inclure une séquence anatomique tridimensionnelle pondérée en T1, des séquences pondérées en densité de proton ou DP, une séquence pondérée en T2, une séquence de susceptibilité magnétique (SWI) et une séquence de diffusion avec cartographie ADC (coefficient apparent de diffusion)**. La séquence T1 turbo spin echo, sensible à la neuromélanine, permet d'étudier l'intégrité de la substance noire pars compacta dont la baisse d'intensité de signal est corrélée à la perte de neurones dopaminergiques.

Les objectifs de l'IRM sont :

- D'écarter d'éventuels **diagnostics différentiels**
- De rechercher des **aspects évocateurs du diagnostic d'AMS**
- Et éventuellement, d'apporter des **arguments en faveur d'une atteinte dégénérative des neurones dopaminergiques** de la substance noire.

Les aspects évocateurs du diagnostic d'AMS sont à rechercher au niveau du **tronc cérébral**, du **cervelet** et du **putamen** :

- Anomalies du tronc cérébral et du cervelet : l'IRM cérébrale met en évidence une **atrophie** du cervelet, du pont et des pédoncules cérébelleux moyens. **Le signe classique de la croix pontique** visible sur les séquences en densité de proton, est évocateur du diagnostic d'AMS même s'il n'est ni constant ni spécifique (23-25). Enfin, sur les séquences en densité de proton et FLAIR, il peut exister, de manière inconstante et non spécifique, des **hypersignaux floconneux des pédoncules cérebelleux moyens**.

- Anomalies putaminales : les séquences T1 mettent en évidence une **atrophie putaminale** prédominant dans sa partie postérieure qui est le siège d'une **surcharge en fer** visualisée sur les séquences de susceptibilité magnétique. La séquence T2-DP montre **un hypersignal linéaire de la partie postérieure et du bord latéral externe** du putamen. Enfin, il existe, sur la séquence de diffusion, **une augmentation de la diffusivité** du putamen (26) (Figure 1).

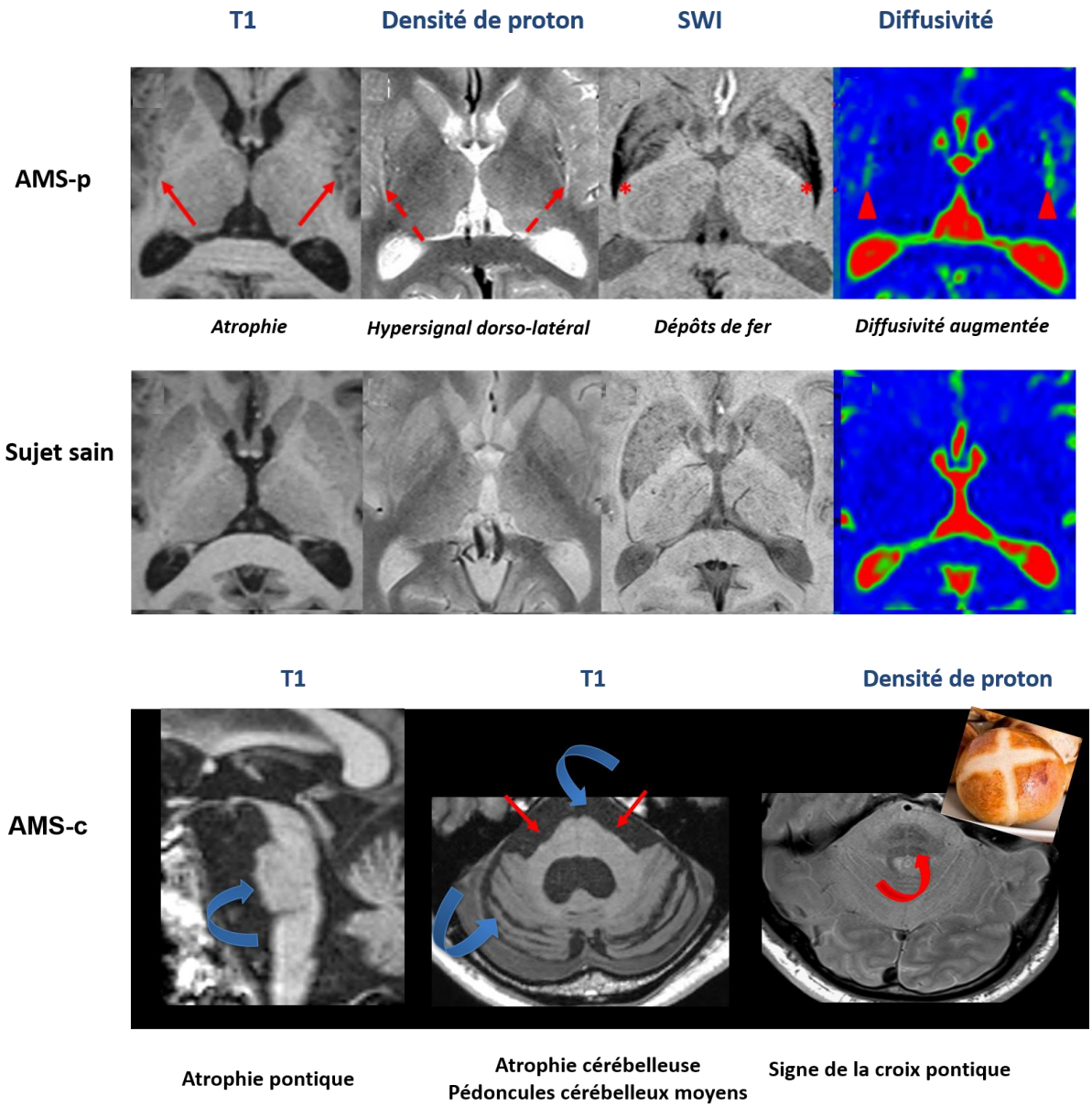


Figure 1 : Anomalies IRM en faveur d'une AMS

L'IRM permet également d'apporter des arguments en faveur **d'une atteinte dégénérative des neurones dopaminergiques de la substance noire** (baisse du signal de la neuromélanine sur la séquence T1 sensible à la neuromélanine et perte de l'hypersignal nigral dorso-latéral correspondant au nigrosome-1 sur les séquences sensibles au fer). Ces anomalies nigrales sont observés dans tous les syndromes parkinsoniens dégénératifs et ne sont donc pas spécifiques de l'AMS (26).

- **Tomographie par émission de positons (TEP) au fluoro-déoxy-glucose (FDG) :**

La TEP au FDG met en évidence un hypométabolisme cérébelleux, pontique et/ou striatal dont la topographie dépend de la forme clinique parkinsonienne ou cérébelleuse de l'AMS. Ces aspects ne sont pas spécifiques du diagnostic d'AMS et l'hypométabolisme cérébelleux est décrit pour d'autres causes d'ataxie cérébelleuse génétiques notamment. Même si l'IRM cérébrale est actuellement l'examen de choix pour le diagnostic de l'AMS, la TEP au FDG reste une alternative utile notamment en cas de contre-indication à l'IRM, bien que ne faisant pas partie des nouveaux critères diagnostiques (27).

- **Scintigraphie cardiaque à la [^{123}I]-méta-iodobenzyl-guanidine (MIBG)**

Elle reste peu utilisée en pratique courante. La fixation cardiaque de la [^{123}I]-MIBG diminue dans les maladies du système nerveux autonome comportant une lésion végétative sympathique post-ganglionnaire, telles que le diabète, la MPI et la démence à corps de Lewy, et reste souvent normale dans les atteintes pré-ganglionnaires comme celles de l'AMS. La réalisation de cet examen a parfois un intérêt en cas de diagnostic différentiel difficile entre l'AMS et la MPI notamment lorsque la dysautonomie tensionnelle est au premier plan. Toutefois, la fixation cardiaque de la [^{123}I]-MIBG peut être modérément anormale dans l'AMS et il existe des interférences pharmacologiques (molécules à effets β-adrénergiques). Cet examen doit donc être utilisé et interprété avec prudence (28).

- **Tomographie d'émission monophotonique (TEMP) utilisant des ligands du transporteur de la dopamine (DaTSCAN®)**

Elle peut être utile pour confirmer l'existence d'une dénervation dopaminergique lorsqu'il existe un syndrome cérébelleux sans signe parkinsonien probant. Un résultat anormal est considéré comme un argument en faveur du diagnostic d'AMS-c possible selon les anciens critères (20) même si cette mention n'apparaît plus dans les critères révisés en 2022 (27).

➢ Exploration de la dysautonomie :

- **Dysautonomie cardiovasculaire**

  - **Recherche d'une hypotension orthostatique neurogène**

L'hypotension orthostatique est authentifiée par la réalisation du **test du lever actif** au cours duquel la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque sont mesurées en position couchée (après 5 minutes de repos) et debout. Les mesures doivent être répétées **au moins 3 minutes** et jusqu'à 10 minutes après le lever selon les critères révisés de 2022 afin d'augmenter la sensibilité du test. **L'hypotension orthostatique neurogène est définie** comme **une diminution ≥ 20 mmHg de la PAS** ou **de ≥ 10 mmHg de la PAD** avec des variations de FC limitées (**rapport** différence fréquence cardiaque (**battement par minute**) /

différence PAS (**mmHg**) **< 0,5**). Ce test peut être complété par des explorations plus approfondies de recherche de dysautonomie cardiovasculaire incluant un tilt-test, une manœuvre de Valsalva, une épreuve de respiration ample ou un monitorage continu non invasif de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque permettant de mieux quantifier et caractériser la dysautomie (29).

- **Dosages des catécholamines plasmatiques**

Ces dosages sont encore peu utilisés en pratique mais peuvent avoir un intérêt pour distinguer l'atteinte post-ganglionnaire (MPI, MCL) de l'atteinte pré-ganglionaire (AMS). Le taux de norépinéphrine plasmatique est diminué dans la MPI et la MCL (< 100 pg/mL) alors qu'elle est préservée dans l'AMS au repos et à 3 à 5 minutes après le lever (15).

- **Dysautonomie urinaire**

Dans un premier temps, le patient doit être interrogé sur la nature des symptomes urinaires orientant vers des troubles de la phase de remplissage (urgenturie, incontinence par urgenturie) ou des troubles de la vidange de la vessie (dysurie) ainsi que sur les antécédents (en particulier pathologie prostatique chez l'homme ou prolapsus génital chez la femme) qui peuvent compliquer l'évaluation. Des examens simples peuvent être demandés par le neurologue ou le médecin traitant : un examen cytobactériologique des urines, un contrôle de la fonction rénale et une échographie vésicale, rénale et prostatique avec recherche d'un résidu post-mictionnel (RPM). Cela permettra d'orienter au mieux le patient pour un bilan clinique avec un médecin MPR, spécialisé dans la prise en charge des troubles vésico-sphinctériens, ou un urologue. La réalisation d'une échograhie des voies urinaires est utile pour mesurer le RPM compte tenu de la prise en compte de ce paramètre dans les nouveaux critères. Elle permet également de mesurer le volume de la prostate chez l'homme (diagnostic différentiel d'une dysurie).

Dans certains cas peut être envisagé **un examen urodynamique** afin de préciser la nature des troubles urinaires, des troubles de la phase de remplissage (hyperactivité vésicale, incontinence par urgenturie) pouvant coexister avec des troubles de la vidange (dysurie). En effet, contrairement à la MPI, 50 % des patients atteints d'AMS présentent une **dyssynergie vésico-sphinctérienne, un détrusor hypoactif et un résidu post-mictionnel élevé**. Une hypotonie sphinctérienne, attribuée à la dénervation du noyau d'Onuf, peut survenir au cours de l'évolution de la maladie, et être responsable d'une incontinence d'effort aussi bien chez la femme que chez l'homme (30, 31). On peut également rencontrer des phénomènes d'ouverture spontanée du col vésical. La cystoscopie peut s'avérer nécessaire pour éliminer formellement une pathologie obstructive, en particulier une pathologie de la prostate, fréquente dans la tranche d'âge de la population concernée.

L'électromyogramme du sphincter anal peut mettre en évidence la dénervation du sphincter, caractéristique de l'AMS, due à une atteinte du noyau sacré d'Onuf (1). Cependant, cet examen qui nécessite des compétences spécifiques est très dépendant de l'expérience de l'examinateur. De plus, des études plus récentes ont mis en doute la spécificité de cette anomalie, de sorte que cet examen est **rarement réalisé** (28).

➢ Exploration du sommeil

La polysomnographie (PSG) est un examen utile pour le diagnostic de l'AMS. La confirmation **d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal** (TCSP), par la visualisation de **comportements moteurs et/ou de vocalisations** pendant le sommeil paradoxal (SP) et la mise en évidence **d'une absence d'atonie physiologique** en SP, constitue une caractéristique supplémentaire pour le diagnostic de l'AMS cliniquement établie ou probable. Elle permet en effet de différencier l'AMS d'autres pathologies alpha-synucléine négatives telles que la PSP ou certaines ataxies cérébelleuses génétiques (15 ; 32).

➢ Biomarqueurs des fluides

Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueurs dosables dans le plasma ou le liquide cérébrospinal (LCS) validé pour le diagnostic ou l'évaluation de la sévérité / progression de l'AMS. Toutefois, dans la mesure où ce domaine est en expansion rapide, nous mentionnons ici les données récentes concernant les principaux biomarqueurs en développement.

- **Dosage plasmatique et dans le LCS de la chaine légère des neurofilaments (Nfl)**

Il s'agit d'un reflet non spécifique de la sévérité du processus neurodégénératif. L'augmentation de la concentration de la chaine légère des Nfl dans le LCS ou le plasma (étroitement corrélée) permet de distinguer l'AMS de la MPI mais pas de la paralysie supranucléaire progressive (PSP). Elle pourrait également identifier les patients avec une dysautonomie isolée à risque de conversion vers une AMS.

- **Mise en évidence d'oligomères d'alpha-synucléine dans le LCS**

La détection de formes « agrégables » d'alpha-synucléine repose sur des techniques de « seed amplification assay ou SAA » telles que la PMCA (Protein Misfolding Cyclic Amplification) ou la RTQuIC (Real Time Quaking Induced Conversion). Alors que ces techniques permettent de détecter les agrégats d'alpha-synucléine avec une sensibilité et une spécificité excellente dans les synucléinopathies de type Lewy (MPI et maladie à corps de Lewy), les résultats sont plus hétérogènes pour l'AMS. Globalement, la sensibilité semble faible pour les techniques de type RTQuIC (< 10 % - 75 %) alors qu'elle est plus élevée avec les méthodes de type PMCA (80 à 97 %). Dans tous les cas, le niveau de fluorescence maximum dans l'AMS est inférieur à celui observé dans la MPI ou la MCL (33, 34). Même si elles sont prometteuses, ces techniques ne sont pas encore suffisament standardisées pour être utilisées en routine et leur place exacte dans le diagnostic de l'AMS doit encore être précisée.

3.3.3 Examens pour évaluer la sévérité et le retentissement des troubles

Une fois le diagnostic posé, il n'est habituellement pas utile de refaire **une imagerie cérébrale** en dehors du cadre de la recherche (35).

Le bilan urodynamique peut être renouvelé en fonction de l'évolution des symptômes. Il permet d'objectiver une hyperactivité du détrusor (habituellement en début de maladie), ainsi qu'une rétention urinaire dans le contexte d'une hypoactivité du détrusor et/ou d'une

hypertonie sphinctérienne avec dyssynergie vésico-sphinctérienne. De manière simple, au cours du suivi,une **échographie vésicale** ou un **BladderScan®** permet d'objectiver un résidu post-mictionnel élevé et de guider la prise en charge qui en découle. La fonction rénale doit être régulièrement surveillée.

La sévérité de l'hypotension orthostatique est régulièrement évaluée en consultation par une mesure de la pression artérielle en position debout durant 5 à 10 minutes. Cette évaluation est parfois complétée par **la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)**, notamment pour rechercher une hypertension de décubitus pouvant limiter ou compliquer la prescription d'un traitement antihypotensif.

L'exploration du sommeil par polygraphie ventilatoire ou PSG est également utile au suivi. Elle permet le dépistage des troubles respiratoires nocturnes (syndrome d'apnées hypopnées obstructif ou central, stridor laryngé, respiration de type Cheyne-Stokes) fréquents au cours de l'évolution de l'AMS et susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique. Le stridor laryngé est un bruit inspiratoire aigu anormal facile à différencier du ronflement (plus grave). Il se manifeste en premier épisodiquement la nuit puis en continu. Il peut être audible en journée (notamment à l'effort). La PSG avec analyse de la vidéo permet également de confirmer la présence de myoclonies fragmentaires, de mouvements périodiques des membres inférieurs et de troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP). La structure du sommeil est en général altérée, plus ou moins en lien avec les troubles du sommeil rapportés plus haut (36).

Certaines **explorations ORL** (laryngoscopie et EMG du larynx) peuvent être utiles pour préciser le mécanisme du stridor et suivre l'évolution de celui-ci (37, 38). Le stridor est dû à une atteinte laryngée qui se manifeste, soit par un défaut de mobilité des cordes vocales, soit par des mouvements anormaux. Les anomalies fréquemment rencontrées dans le cas de l'AMS et qui semblent assez spécifiques sont un tremblement irrégulier des aryténoïdes, une parésie d'abduction des cordes vocales et des mouvements anormaux des cordes vocales (mouvements paradoxaux d'adduction à l'inspiration). Les mécanismes sous-jacents évoqués sont une atteinte neurogène à l'origine des aspects parétiques et une atteinte dystonique à l'origine des mouvements anormaux, les deux phénomènes étant souvent associés chez les patients AMS (39, 40).

Enfin, **l'examen au nasofibroscope souple et l'étude de la déglutition par radiocinématographie** sont parfois utilisés pour préciser le risque de fausse route et guider la prise en charge thérapeutique des troubles de la déglutition (41).

Toutefois, la réalisation des explorations ORL est limitée par la faible disponibilité de l'expertise.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen neuropathologique post-mortem du cerveau. Celui-ci doit mettre en évidence une dégénérescence des structures olivo-ponto-cérébelleuses et de la voie nigrostriée, associée à d'abondantes ICG d'alpha-synucléine (42). Cet examen post-mortem est rarement pratiqué.

Dans les formes débutantes, l'aspect clinique n'est pas évident et différents diagnostics différentiels sont à considérer en présence d'un syndrome parkinsonien peu dopa-sensible ou d'un syndrome cérébelleux avec des troubles dysautonomiques.

o La **MPI** est le principal diagnostic différentiel de **l'AMS-p** au stade précoce de la maladie, notamment quand il existe une dopa-sensibilité initiale. Les patients atteints de MPI peuvent aussi développer une dysautonomie, notamment une hypotension orthostatique même si le plus souvent elle est moins sévère et plus tardive (43). L'incontinence urinaire est exceptionnelle aux stades précoces de la MPI.

o Le diagnostic différentiel d'AMS-p avec d'autres syndromes parkinsoniens atypiques peut aussi être difficile, notamment avec la **PSP**, même si la dysautonomie est moins sévère et les troubles cognitifs plus marqués et plus précoces dans la PSP que dans l'AMS (44, 45). Le ralentissement des saccades verticales, voire la paralysie des mouvements oculaires de la verticalité, caractéristique de la PSP, est un critère d'exclusion pour le diagnostic d'AMS. Les **syndromes corticobasaux** et la **maladie à corps de Lewy** (MCL) sont plus rarement des diagnostics différentiels d'AMS-p, même si la MCL peut présenter une dysautonomie importante (46). La présence d'hallucinations est un critère d'exclusion d'AMS qui doit orienter vers une MCL.

o Concernant **l'AMS-c**, les **pathologies hérédo-dégénératives cérébelleuses** à début tardif constituent la principale difficulté diagnostique. Le tableau clinique et les anomalies des IRM du tronc cérébral et du cervelet peuvent être trompeurs. Le recueil des antécédents familiaux est donc essentiel (15 ; 47). Parmi les diagnostics à considérer, mentionnons :

- Les **ataxies spinocérébelleuses génétiques (SCA)** à début tardif. Certaines de ces ataxies associent des symptômes parkinsoniens, un syndrome pyramidal et des troubles cognitifs, voire des troubles urinaires, mais moins sévères que dans l'AMS (48). On peut notamment citer la SCA27B (expansion GAA du gène *FGF14*) même s'il n'est pas décrit pour l'instant de dysautonomie, de syndrome parkinsonien et que l'évolution est lente (49).

- Le **syndrome FXTAS** est lié à une pré-mutation du gène *FMR1* (55 à 200 répétitions CGG). Il peut se présenter de manière similaire à l'AMS avec l'apparition tardive, majoritairement chez l'homme, de troubles de l'équilibre, d'un syndrome parkinsonien peu dopa-sensible et de troubles dysautonomiques peu sévères (50). Sont souvent associés des troubles cognitifs modérés et une neuropathie périphérique. Un hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens sur des séquences pondérées en T2 est observé chez deux tiers des patients (50). Cependant, le risque de confusion entre syndrome FXTAS et AMS semble faible : la présence d'un tremblement au premier plan, une évolution plus lente et l'existence d'une neuropathie périphérique représentent des drapeaux rouges en faveur du diagnostic de FXTAS.

- Le syndrome **CANVAS** est lié à une mutation bi-allélique du gène *RFC1.* Il associe classiquement une neuronopathie sensitive, une ataxie cérébelleuse et une aréflexie

vestibulaire bilatérale. L'existence d'une toux chronique inexpliquée constitue un élément d'orientation. Il s'agit d'une cause majeure d'ataxie cérébelleuse à début tardif. La présence d'un syndrome parkinsonien clinique (51, 52) ou d'une dénervation dopaminergique à la TEMP au DaTScan® (53) est possible. L'existence d'une dysautonomie cardiovasculaire a également été décrite (54). L'existence d'une neuronopathie sensitive, l'absence d'anomalies évocatrices du diagnostic d'AMS sur l'IRM cérébrale et l'origine périphérique (neuropathie à petite fibre) de la dysautonomie permettent d'orienter le diagnostic.

- Les **syndromes cérébelleux acquis** sont facilement identifiables par l'interrogatoire, l'examen clinique et les données de l'IRM cérébrale et posent donc peu de problème de diagnostics différentielsavec l'AMS. Certaines formes d'encéphalites auto-immunes peuvent avoir un cours évolutif progressif avec un tableau évocateur d'AMS (55). **Les autres atrophies cérébelleuses tardives et sporadiques** surviennent chez un adulte sans histoire familiale, ni cause secondaire apparente, évoluant lentement dans une situation de syndrome cérébelleux isolé. La durée de survie est bien meilleure que dans l'AMS mais l'apparition d'une dysautonomie ou d'un syndrome parkinsonien fera craindre une évolution vers l'AMS-c notamment si les troubles ont débuté après 50 ans (56). La maladie de **Creutzfeldt-Jakob** peut se manifester par un syndrome cérébelleux. Son pronostic est encore plus péjoratif que celui de l'AMS et le tableau associe rapidement d'autres signes comme un syndrome parkinsonien, un syndrome cérébelleux, des troubles cognitifs et des myoclonies.

- La **dysautonomie primitive isolée (ou Pure Autonomic Failure)** est caractérisée par une hypotension orthostatique sévère associée à des troubles de la sudation, une constipation, des troubles urinaires et une impuissance (57). L'hypothèse principale est une atteinte du système nerveux autonome purement périphérique. Cette pathologie fait partie des synucléinopathies et peut être parfois associée à des troubles du comportement en sommeil paradoxal. L'histoire naturelle de cette pathologie rare est encore mal connue (58, 59). Ces symptomes dysautonomiques peuvent aussi correspondre à des manifestations prémotrices d'une autre synucléinopathie (notamment MCL et AMS) (58, 59). La présence d'une atteinte centrale associée doit être recherchée ; elle est de pronostic plus péjoratif et fait évoquer le diagnostic d'AMS.

3.5 Évaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

La sévérité des symptômes moteurs et dysautonomiques, ainsi que la qualité de vie peuvent être évaluées par des échelles et questionnaires validés et spécifiquement développés pour l'AMS (60-64). L'examen annuel avec ces outils permet d'obtenir une vision globale de la progression de la maladie et de juger du retentissement sur la vie quotidienne.

Les facteurs de mauvais pronostic de la qualité de vie s'expriment de manière variable en fonction de la dimension touchée entre les aspects moteurs, non moteurs, les troubles de la sphère oropharyngée ou de la sphère émotionnelle et sociale. De manière globale, les femmes et les patients ayant débuté la maladie par des troubles urinaires ont une qualité de

vie plus rapidement et sévèrement touchée. Il existe une carte mentale permettant de guider le clinicien dans l'accompagnement de ces aspects (Annexe 3).

Les critères de mauvais pronostic sont discutés, mais l'apparition précoce de troubles urinaires, la présence de signes dysautonomiques sévères ou d'un stridor laryngé (6-10) sont associés à une survie moins bonne. Il est à noter qu'il existe des formes très lentement évolutives, avec l'apparition parfois tardive de la dysautonomie, associées à un meilleur pronostic. La proportion de ces sujets reste difficile à estimer pour le moment (65).

La dépression est très fréquente dans l'AMS (40 à 85 % des patients dont 1/3 avec une intensité modérée à sévère), ainsi que l'apathie (2/3 des patients). Des troubles cognitifs sont présents chez 60 % des patients. Le plus souvent légers (essentiellement un syndrome dysexécutif retentissant sur la mémoire et l'attention), ils peuvent évoluer vers une démence chez 10 à 20 % des patients (66).

3.6 Recherche de contre-indications aux traitements

Les traitements par neuroleptiques (antipsychotiques, antiémétiques,…) sont contre-indiqués dans l'AMS en raison du risque d'aggravation motrice du syndrome parkinsonien. En cas de nausées, un traitement par dompéridone peut être utilisé sans risque d'aggravation motrice (la dompéridone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique aux doses usuelles), en prenant en compte l'état cardiaque et les autres médicaments associés (risque d'allongement de l'espace QT) ainsi que les recommandations actuelles de prescription. En cas de troubles psychotiques (10 % des patients environ) nécessitant l'utilisation de neuroleptiques, seuls les neuroleptiques atypiques, tels que la clozapine ou la quétiapine, peuvent être utilisés sans risque d'aggravation motrice majeure.

Les traitements des troubles génito-sphinctériens (alpha-bloquants pour la dysurie et sildénafil pour la dysfonction érectile) doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une hypotension orthostatique majeure (risque d'aggravation).

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient et de l'aidant

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle comprend l'explication du diagnostic, la planification du suivi et du traitement, et des informations concernant les perspectives de recherche. Elle peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment les psychologues. Il est indispensable d'informer le médecin traitant du patient.

L'annonce du diagnostic d'AMS, maladie neurodégénérative grave, peut-être responsable de traumatisme psychologique dont la prise en compte fait partie intégrante de la prise en charge globale, pouvant justifier l'intervention d'un psychologue clinicien ou d'un médecin psychiatre. Au-delà de l'information médicale, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socioprofessionnelles et environnementales du patient et de l'aidant.

La présentation de l'association d'aide aux patients et aux familles peut-être faite à cette occasion.

3.8 Conseil génétique

À ce jour, l'AMS est considérée comme une maladie neurodégénérative sporadique et le conseil génétique ne s'applique pas.

Plusieurs « genome-wide association studies » (GWAS) ont décrit une association entre un polymorphisme du gène de l'alpha-synucléine et l'AMS (67, 68), non retrouvé dans la plus grande étude incluant pour l'instant 1000 patients (H. Houlden, communication personnelle). Plus récemment, l'étude de cas familiaux a mis en évidence des variants et mutations dans le gène *COQ2* (Coenzyme Q 2) (69) qui n'ont pas été retrouvés dans la population française et européenne (70). La confirmation de ces résultats sur de plus larges cohortes est nécessaire et pourrait permettre de définir plus clairement des gènes de prédisposition.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

4.1.1 Objectifs généraux

- Traiter les symptômes existants.
- Maintenir l'autonomie et compenser les incapacités, en adaptant au mieux la vie quotidienne.
- Instaurer une rééducation pour maintenir les capacités fonctionnelles et éviter les complications liées à l'immobilité.
- Améliorer la qualité de vie en prenant en charge les symptômes moteurs et non moteurs.
- Suppléer les fonctions vitales notamment nutritionnelles et respiratoires.
- Favoriser l'information du patient et de sa famille sur la maladie, les complications et sur la prise en charge.
- Accompagner le projet de vie.

4.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique sont les mêmes que ceux impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (cf chapitre 3.2). La prise en charge est multidisciplinaire et fait intervenir :

- le médecin traitant,
- le neurologue et les médecins spécialistes appropriés (notamment urologue, médecin de MPR, spécialiste du sommeil, pneumologue, ORL, gastro-entérologue, interniste, cardiologue,…),
- les professionnels paramédicaux (infirmière spécialisée, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, psychomotricien, psychologue) et d'autres professionnels du secteur médico-social, notamment l'assistance sociale et les auxiliaires de vie.

La prise en charge globale du patient, notamment les décisions thérapeutiques et l'accompagnement du projet de vie, repose sur une coopération pluridisciplinaire qui peut être

coordonnée par un médecin des CRMR ou un membre du réseau d'experts associés aux CRMR, en lien avec le médecin traitant. Les médecins de CRMR ou membre du réseau d'experts incluant les CCMR peuvent s'appuyer sur des structures territoriales d'appui dédiés à la coordination de parcours de soins (réseaux de santé, dispositifs d'appui à la coordination, SAMSAH, etc.).

Les infirmiers et les paramédicaux interviennent dans la réalisation des soins selon la prescription médicale, ainsi que dans la relation d'aide, d'accompagnement, et d'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, en fonction des organisations locales.

Pour la prise en charge psychologique du patient et de ses aidants (conjoint, enfants,…) à visée de soutien, dès le départ et tout au long du cheminement, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien spécifiquement formé.
La Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM met à disposition un Centre National de Ressources Psychologiques proposant un accompagnement ciblé pour faciliter l'orientation du patient et de son entourage vers des ressources psychologiques de proximité, adaptées aux problématiques spécifiques des maladies rares du système nerveux central, dont l'AMS. Pour plus d'information : https://brain-team.fr/actions/centrenationalressourcespsy/.

Les deux psychologues de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM, dans laquelle est inscrite l'AMS, peuvent accompagner la recherche d'un/d'une psychologue connaissant la maladie : psychologues@brain-team.fr.

4.2 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) (Annexes 4 et 5)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'AMS sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible[1], en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.
  Dans ce cas :
  - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, et des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
  - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
  - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient.

[1] Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée[2].

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation[3] .

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif de l'AMS. Les traitements actuels sont uniquement symptomatiques. Les recommandations d'utilisation reposent surtout sur l'expérience des experts. Peu d'études randomisées contrôlées concernent spécifiquement le traitement des symptômes dans l'AMS.

4.2.1 Le syndrome parkinsonien

Même si le syndrome parkinsonien de l'AMS est peu dopa-sensible, un traitement par lévodopa est habituellement instauré en sa présence. Une faible dopa-sensibilité est définie comme une amélioration inférieure à 30 % du score du Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III après instauration d'un traitement orale d'une dose quotidienne de 1000 mg de lévodopa ou de la dose journalière maximale tolérable pendant au moins 1 mois (15). En effet, s'il n'y a pas de réponse évidente en atteignant progressivement, en fonction de la tolérance clinique, 1000 mg de lévodopa par jour pendant au moins 3 mois, cette réponse ne sera probablement jamais obtenue (71). La rééducation fonctionnelle fait partie intégrante du traitement (cf chapitre kinésithérapie et réadaptation fonctionnelle).

- **La lévodopa**

Un tiers des patients répond cliniquement au traitement par lévodopa, souvent de manière transitoire (durant 1 à 2 ans). Même si le bénéfice initial est parfois difficile à évaluer, l'arrêt de la lévodopa peut entraîner une détérioration de l'état moteur après un délai de plusieurs jours (71).
Les effets secondaires de la lévodopa, à type d'hypotension orthostatique en particulier, sont parfois un facteur limitant d'augmentation de la dose de lévodopa. Les dyskinésies dopa-induites sont moins fréquentes que dans la MPI, mais elles peuvent apparaître même en l'absence d'efficacité de la lévodopa. Dans plus de la moitié des cas, la lévodopa peut aussi induire des dystonies oro-faciales, en absence de dyskinésies appendiculaires, ce qui dans ce cas est évocateur du diagnostic (15). Ces dyskinésies peuvent être attenuées par une réduction de la dose. L'AMS peut aussi entrainer des dystonies non dopa-induites. Les dystonies sévères peuvent être traitées par des injections locales intra-musculaires de toxine botulique. Une grande prudence s'impose cependant car des complications sont possibles (72).

- **Les agonistes dopaminergiques**

Ils sont rarement utilisés du fait du peu d'efficacité mais aussi de survenue d'effets secondaires à type de confusion, d'hallucinations et d'hypotension orthostatique (71).

[2] Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique
[3] Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

La **rotigotine transdermique** (patch) a été récemment testée dans une étude ouverte de faible niveau de preuve chez des patients ayant un syndrome parkinsonien atypique (dont 15 patients AMS) avec une relative bonne tolérance (14 % des patients ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets secondaires) (73).

L'apomorphine par voie sous cutanée ou **l'association lévodopa/carbidopa** (Duodopa, gel intestinal, par gastro-jéjunostomie) (74), délivrée via une pompe, est exceptionnellement utilisée chez des patients AMS, en cas de complications motrices à type de fluctuations motrices chez des patients répondant au traitement dopaminergique.

- **L'amantadine**

L'amantadine est rarement utilisée pour le traitement du syndrome parkinsonien. Il semble que certains patients y répondent occasionnellement. Cependant, une étude contrôlée pilote n'a pas permis d'objectiver d'amélioration sur le syndrome parkinsonien (75).

4.2.2 Le syndrome cérébelleux

Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique pour le syndrome cérébelleux (cf chapitre kinésithérapie et réadaptation fonctionnelle). Cependant, quand les myoclonies sont trop intenses, le clonazépam, le valproate ou le lévétiracétam peuvent être proposés. Quelques données empiriques ont été rapportées avec l'amantadine pour le tremblement cérébelleux (76) ou la toxine botulique pour le tremblement cérébelleux à prédominance proximale.

4.2.3 La dysautonomie

- **L'hypotension orthostatique (HO)**

Les moyens proposés ne sont pas spécifiques à l'AMS. Le traitement doit débuter par des moyens non médicamenteux (77):
- Port de collants ou de bas de contention force 2 (à retirer en position couchée) pour augmenter le retour veineux ;
- Hydratation suffisante avec prise d'un à deux grand(s) verres d'eau au réveil (l'HO est habituellement le plus sévère le matin) et avant les repas (limitation de l'hypotension post-prandiale, souvent associée à l'HO dans les dysautonomies) ;
- Repas plus fréquents et de petites quantités, peu riches en glucides d'absorption rapide, pour limiter l'hypotension post-prandiale ;
- Régime riche en sel (à adapter s'il existe une hypertension de décubitus) ;
- Inclinaison du haut du corps (surélévation de 30°) pendant la nuit, pour stimuler les barorécepteurs carotidiens et aortiques et le système rénine-angiotensine-aldostérone, limiter l'hypertension de décubitus et réduire l'hypotension du petit matin. Ne pas surélever les pieds ;
- **Dans la mesure du possible, éviter les médicaments susceptibles d'aggraver l'HO (Annexe 5).**

Un livret d'information sur les mesures hygiéno-diététique pour l'HO peut être téléchargé sur le site CRMR AMS :
https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/403385_-_livret_a5_ams_hygieno_dietetique-ppr-02-17.pdf

Différents médicaments sont disponibles :
Les médicaments habituellement utilisés sont la midodrine et la fludrocortisone. Les autres molécules sont très rarement utilisées et leur prescription relève du spécialiste.

- La **midodrine** a montré son efficacité sur l'HO neurogène en augmentant les résistances vasculaires périphériques (78). Cet agoniste α1-adrénergique (comprimé à 2,5 mg) peut être utilisé jusqu'à la dose de 30 mg/j maximum en trois ou quatre prises (la dernière prise étant à 16 heures ou au maximum 4 - 5 h avant l'heure du coucher) pour éviter l'hypertension artérielle de décubitus. La midodrine porte un risque potentiel de rétention urinaire par augmentation du tonus du sphincter urétral et est contre-indiquée chez les patients avec un résidu post-mictionnel augmenté (> 100 mL) si des auto/hétérosondages ne sont pas pratiqués. D'autres effets indésirables sont la piloérection, l'irritabilité et l'insomnie.

- La **fludrocortisone** agit par augmentation du volume sanguin circulant en diminuant les pertes hydrosodées. La posologie souvent située entre 50 et 150 µg par jour doit être augmentée progressivement (jusqu'à un maximum de 300 µg). Les effets indésirables sont la conséquence de son activité minéralocorticoïde avec risque de rétention hydrosodée et d'hypokaliémie. La prise de poids, les oedèmes des membres inférieurs et la kaliémie doivent être surveillées.

- La **pyridostigmine** (prescription hors AMM), inhibiteur de l'acétylcholinestérase, a montré une amélioration de l'HO contre placebo (79). Les mêmes auteurs ont proposé de l'utiliser seule pour l'HO modérée en commençant par une dose de 30 mg, 2 à 3 fois par jour (dose maximale de 180 mg/j). **La pyridostigmine est rarement utilisée** par le spécialiste pour le traitement de l'HO dans l'AMS.

- La **desmopressine**, analogue de la vasopressine, réduit la polyurie nocturne et pourrait ainsi améliorer l'HO matinale (80). Ce traitement nécessite une surveillance du ionogramme sanguin. **La desmopressine est rarement utilisée** par le spécialiste pour le traitement de l'HO dans l'AMS.

- La **L-thréo-dihydroxyphénylsérine (L-DOPS ou Droxidopa)**, est un précurseur noradrénergique, initialement commercialisé comme traitement antiparkinsonien au Japon ; ce traitement a montré un effet positif dans l'HO neurogène lors d'essais thérapeutiques contrôlés contre placebo, comprenant des patients AMS (81-83). Ce médicament a une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et au Japon dans l'indication de l'HO neurogène ; il est accessible en France à titre dérogatoire par une demande d'autorisation d'accès compassionnel (prescription nominative). La posologie initiale est de 100 mg, trois fois par jour mais peut-être augmentée de manière progressive jusque 600 mg trois fois par jour.

- D'autres traitements comme l'**érythropoïétine** visant à augmenter la masse sanguine sont encore plus exceptionnellement utilisés (hors AMM), lorsque la dysautonomie est associée à une diminution de la masse globulaire.

- L'acarbose peut-être proposé dans l'hypotension post-prandiale.

4.2.4 Les troubles vésico-sphinctériens

La prise en charge des troubles vésico-sphinctériens nécessite une compétence mixte et peut nécessiter l'implication d'un urologue et/ou d'un médecin de MPR. Les traitements principaux pour améliorer l'hyperactivité du détrusor sont les anticholinergiques (**oxybutinine, chlorure de trospium, solifénacine, fésotérodine**) (84) et la neurostimulation électrique transcutanée tibiale postérieure (**TENS**). Le mirabégron peut aussi être proposé avec peu de reculs chez les patients AMS.
Cependant, les anticholinergiques peuvent aggraver la rétention urinaire et une surveillance du résidu post-mictionnel devra être effectuée régulièrement, avec en général un premier contrôle à un mois après le début du traitement (85). D'autres effets indésirables fréquents sont la constipation, des douleurs abdominales et la sècheresse de bouche.

L'hypertonie sphinctérienne peut être améliorée par des alpha-bloquants (**alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, silodosine**), mais ceux-ci peuvent aggraver l'HO et l'asthénie qui en résulte. D'autres effets indésirables fréquents sont des nausées et des douleurs abdominales. Dans certains cas, des injections de toxine botulique du sphincter strié de l'urètre sont effectuées après avis spécialisé. Devant une rétention urinaire importante, des **sondages intermittents** doivent être réalisés, surtout en cas d'infections urinaires à répétition. La prévention des infections urinaires passe aussi par le traitement de la constipation. Chez certains patients à des stades très avancés, une sonde urinaire à demeure ou un cathéter transcutané sus-pubien peuvent devenir nécessaires, permettant de pallier l'incontinence comme à la rétention chronique.

En cas de pathologie prostatique associée, un avis spécialisé, voire des explorations complémentaires, sont nécessaires afin de distinguer les symptômes en rapport avec la pathologie prostatique et ceux en rapport avec la pathologie neurologique. **L'indication éventuelle de chirurgie de la prostate doit être bien évaluée car une incontinence permanente peut apparaître dans les suites de l'opération**.

L'évolution des symptômes au cours de l'AMS, et la fréquente coexistence de l'incontinence et de la rétention rendent la prise en charge urinaire complexe, mais la qualité de vie des patients en dépend.

4.2.5 La dysfonction érectile

Le citrate de **sildénafil** a montré son efficacité dans la dysfonction érectile dans une étude contrôlée chez les patients AMS. Cependant, la prudence est nécessaire à cause des effets cardiovasculaires fréquents, particulièrement l'HO (86). Des injections intra-caverneuses de prostaglandines peuvent parfois être proposées ; aucune étude ne porte sur leur utilisation dans l'AMS. En dehors des troubles érectiles chez les hommes, les patientes se plaignent souvent d'une anorgasmie et de troubles de lubrification.

4.2.6 La constipation

La prise ou le maintien de bonnes habitudes alimentaires, une bonne hydratation, un régime riche en fibres et des laxatifs sont les traitements de première ligne pour la constipation. Différents types

de laxatifs peuvent être utilisés et éventuellement associés (laxatifs de lest et osmotiques en particulier). Ainsi, les fibres alimentaires ou le laxatif osmotique comme le **polyéthylèneglycol 3350** ont montré une certaine efficacité (71). En cas de difficultés d'exonération, des laxatifs par voie rectale peuvent être utilisés (comme des suppositoires à base de bicarbonate de sodium et de tartrate acide de potassium, Eductyl®). Enfin, en cas de constipation réfractaire, des irrigations trans-anales (Peristeen®) peuvent être proposées après avis spécialisé.

Un livret d'information sur la constipation et sa prévention peut être téléchargé sur le site du CRMR :
https://www.imnc-bordeaux.org/client/document/com0264a-ams-constipation-patient_109.pdf

4.2.7 Les troubles respiratoires et les troubles du sommeil

- **Syndrome d'apnées du sommeil**

De manière générale, le traitement du syndrome d'apnées obstructives du sommeil consiste en la mise en place d'une **ventilation mécanique nocturne à pression positive continue** permettant l'ouverture des voies aériennes supérieures. Les apnées centrales, liées à un dysfonctionnement de la commande respiratoire centrale, nécessitent une ventilation en pression expiratoire positive continue fixe ou en ventilation auto-asservie. Le mode ventilation auto-asservie peut être considéré pour le traitement de la respiration périodique du type Cheyne-Stokes, mais les données faisant état d'une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients insuffisants cardiaques appellent à la prudence. Toutefois, dans le cadre spécifique de l'AMS, il n'existe aucun consensus quant à la prise en charge des troubles respiratoires nocturnes. Ils seront donc traités au cas par cas. En cas d'hypoventilation, une ventilation non invasive (VNI) en mode barométrique peut être proposée et son efficacité contrôlée par une surveillance capnographique nocturne.

- **Stridor**

Certains auteurs préconisent une ventilation mécanique non invasive à pression positive continue pour le traitement du stridor laryngé (37, 87), alors que d'autres ont rapporté une tolérance médiocre et un décès chez deux patients quelques jours après le début de la ventilation nocturne (88). À ce jour, aucune étude n'a démontré un bénéfice de la ventilation nocturne sur la morbi-mortalité des patients AMS. La trachéotomie est rarement nécessaire mais peut se discuter en cas de stridor très sévère ou de décompensation aiguë de celui-ci. Elle pose des problèmes éthiques et les données sur l'effet bénéfique de la trachéotomie sur la survie sont limitées (37 ; 89 et 90).

L'instauration d'une ventilation nocturne (PPC et VNI) dans le cadre de cette pathologie doit se faire sous l'égide d'un centre du sommeil affilié à un CCMR ou CRMR.

- **Les troubles du comportement en sommeil paradoxal ou RBD (rapid eye movement sleep behavior disorder)**

Malgré le manque d'études contrôlées, la **mélatonine**, 2 mg en une prise le soir au coucher peut avoir un effet bénéfique chez certains patients (prescription hors AMM, non remboursée par la sécurité sociale). Le **clonazépam**, à faible dose (à partir de 3 gouttes au coucher), semble également réduire, voire éliminer les symptômes, mais il devra être utilisé prudemment du fait du risque d'aggravation des apnées obstructives (prescription hors AMM).

4.2.8 Les troubles de la sphère oropharyngées (autres signes)

- **La dysarthrie**

Des **séances d'orthophonie** sont **indispensables** et utiles pour la rééducation des troubles de l'élocution sans qu'il existe de protocole spécifique pour l'AMS. La méthode « Lee Silverman Voice Treatment » (méthode LSVT®) est efficace dans la MPI (91), mais son efficacité dans l'AMS n'est pas démontrée. Il n'existe pas de contre-indication à appliquer cette méthode néanmoins.

- **Les troubles de la déglutition**

La prise en charge des troubles de la déglutition repose sur la mise en place d'une évaluation précoce et d'un suivi spécifique par l'orthophoniste qui, outre les exercices réalisés en séance avec le patient, conseillera sur l'adaptation des modalités d'alimentation (comme par exemple prendre des boissons gazeuses et fraîches, boire à la paille et adopter une posture de la tête légèrement inclinée en avant lors des repas) (41). Des tests de dépistage et de surveillance, effectués régulièrement par l'orthophoniste ou des équipes spécialisées de rééducation, permettent de conseiller aux patients la meilleure modalité d'alimentation.

Chez certains patients, se pose l'indication d'une gastrostomie percutanée en raison d'un risque accru de pneumopathie d'inhalation et/ou dans le cas où les troubles de la déglutition ne permettent pas de maintenir une nutrition satisfaisante. Il n'existe pas de données dans la littérature confortant cette approche thérapeutique. L'indication de gastrostomie tout comme celle de trachéotomie n'est jamais systématique. Elle doit être discutée collégialement avec le patient et son entourage et intégrée dans la prise en charge palliative spécifique à chaque patient.

Un livret d'information sur les troubles de la déglutition peut être téléchargé sur le site du centre de référence :
https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/403386_-_livret_a5_ams_troubles_de_la_deglutition-ppr-16.pdf

- **L'hypersalivation**

Les médicaments anticholinergiques comme la **scopolamine par voie transdermique** et l'**atropine par voie sublinguale (hors AMM)** (92) aboutissent à des bénéfices variables et sont souvent associés à des effets secondaires comme une somnolence ou une confusion (scopolamine). Les injections de toxine botulique dans les parotides et parfois dans les glandes sous-mandibulaires engendrent une diminution significative de la sécrétion de salive chez les patients AMS par rapport au placebo (93). Cet effet peut durer de 6 semaines à 6 mois. L'indication doit être posée prudemment chez les patients présentant des troubles de la déglutition en raison d'une possible diffusion de la toxine aux muscles du plancher buccal.

4.2.9 Les troubles de l'humeur, les troubles cognitifs et autres troubles

La dépression, l'apathie et les troubles cognitifs sont très fréquents dans l'AMS. Il n'existe aucune recommandation spécifique pour leur prise en charge. Par analogie avec la MPI, on peut proposer une psychothérapie de soutien ou une éducation thérapeutique dans les formes légères, si possible à réaliser par des intervenants formés à la pathologie neurologique. Un antidépresseur peut être proposé pour le traitement de l'apathie ou de la dépression, en favorisant les classes présentant le moins d'effets secondaires (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine,

(ISRS) et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)). Il n'y a pas d'étude, ni d'AMM concernant l'utilisation de traitements anticholinestérasiques ou de la mémantine pour les troubles cognitifs dans cette pathologie.

Les patients se plaignent également souvent de **troubles de la vision** (nystagmus, troubles de motricité pupillaire), d'une **fatigue** et de **fatigabilité**, ainsi que de **troubles de la régulation de la température et de la sudation**. Il n'existe aucun traitement spécifique pour ces troubles.

4.2.10 La kinésithérapie et la réadaptation fonctionnelle

Les **séances de kinésithérapie** font partie intégrante du traitement et sont essentielles pour tenter de faciliter les déplacements, maintenir une autonomie le plus longtemps possible, prévenir les chutes et retarder les complications. Les conseils s'adressent à la fois au patient et à l'aidant. Il n'existe pas de prise en charge spécifique à l'AMS. Une première évaluation permet de définir les objectifs, guidant les actes de kinésithérapie à réaliser. La prise en charge doit être systématique et régulière, de plus en plus continue, d'abord au cabinet du kinésithérapeute, puis progressivement au domicile du patient.

Prise en charge du syndrome parkinsonien	• Mobilisations actives, étirements • Prise en charge active des troubles posturaux • Équilibre dynamique • Travail fonctionnel : changements de position, relevés du sol, marche • Respiration et toux
Prise en charge de l'atteinte cérébelleuse	• Équilibre dynamique • Travail fonctionnel • Essais d'adaptation du quotidien (poids aux poignets, fourchette, verre, …)
Prise en charge de la dysautonomie	• Éviter l'équilibre statique (HO) • Prévention des troubles respiratoires
Prise en charge des troubles de la posture, camptocormie	• Travail spécifique d'étirements rachidiens et renforcements musculaires rachidiens et abdominaux

Il est souhaitable que la/le kinésithérapeute aide le patient à organiser une activité physique régulière d'intensité **modérée** comprenant : échauffement, activité, suivis d'une diminution progressive de l'intensité avant de stopper (pour limiter l'HO).
Par ailleurs, il peut former les aidants aux bonnes manœuvres de manutention lors des transferts, des retournements et des relevés du sol, afin d'éviter de créer des douleurs chez le patient comme chez l'aidant.
Il peut préconiser et prescrire les aides techniques à la marche qu'il juge utiles ainsi que proposer l'apprentissage de leur bonne utilisation.
Une consultation spécialisée en rééducation fonctionnelle est souvent nécessaire pour la prise en charge des troubles de la posture et le positionnement dans le fauteuil.

La Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM dispose d'un pôle kinésithérapie à destination des patients et des professionnels afin de rendre accessible l'auto-rééducation des patients. Il propose notamment la mise en relation avec des kinésithérapeutes experts en neurologie et des fiches de bonnes pratiques à destination des kinésithérapeutes. Pour en savoir plus, https://brain-team.fr/pole-kinesitherapie/.
La filière propose également un outil web, brain mouv', pour favoriser l'activité physique des patients atteints de maladies neurologiques rares, dont l'AMS. Il est accessible gratuitement et propose des exercices physiques et des programmes adaptés au profil du patient. Pour en savoir plus, https://brainmouv.com/.

4.2.11 L'ergothérapie

L'intervention d'un ergothérapeute est souvent très utile pour accompagner la perte d'autonomie du patient dans les activités quotidiennes, professionnelles et sociales. L'ergothérapeute évaluera la situation de handicap et préconisera les aides adaptées (moyens de compensation ou manières de faire différemment) :
- Choisir et organiser des essais avant l'acquisition des aides techniques : repas, transfert, déplacement, aides techniques à la posture assise, aides à la communication ou encore les aides techniques à la marche comme le déambulateur ou le fauteuil roulant manuel.
- Préconisations, essai et validation avec le médecin MPR pour l'acquisition d'un fauteuil roulant électrique.
- Formation de l'entourage et des professionnels de proximité pour l'utilisation du matériel.
- Évaluation et préconisations concernant l'organisation et l'adaptation du logement.
- Évaluation et préconisations concernant l'aménagement des véhicules.

4.2.12 Unités de Soins Médicaux et de Réadaptation

Un séjour en centre de Soins Médicaux et de Réadaptation peut également être bénéfique, une fois/an, tant pour le patient que pour son entourage, à condition de privilégier des exercices d'intensité modérée. Ce séjour peut constituer le moyen de rencontrer différents professionnels, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychologues/neuropsychologues. Un bilan pluridisciplinaire du handicap et des limitations d'activité sera réalisé. Une intensification de la rééducation pourra y être proposée, tout en tentant d'améliorer la prise en charge symptomatique, et en évaluant les besoins de compensations. Un point social, ainsi que la mise en place d'aides humaines, pourraient enfin être proposé, en lien avec les aidants naturels et les professionnels de secteur.

4.2.13 Autres prises en charge

L'intervention d'autres spécialités paramédicales peut avoir un intérêt en fonction des besoins identifiés : diététicien, psychomotricien, intervenant en activités physiques adaptées, etc.

4.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à maintenir et/ou améliorer la qualité de vie et les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec une maladie chronique. Les malades doivent être accompagnés vis-à-vis de leurs craintes, qu'elles soient exprimées ou non. Le but est d'aider le patient à avoir prise sur son existence, par une information sur sa maladie, ses soins, l'organisation et les procédures hospitalières, les recours médicaux, paramédicaux, médico-sociaux possibles pour maintenir et améliorer sa qualité de vie. Elle est complémentaire et indissociable des traitements, des soins, du soulagement des symptômes, de la prévention des complications, en tenant compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient et sa famille.

Les CRMR AMS à Bordeaux et à Toulouse ont mis en place un programme d'éducation thérapeutique spécifique destiné aux patients atteints d'AMS et à leurs aidants (http://brain-team.fr/actions/education-therapeutique-patient/).

D'autres programmes plus transversaux, comme par exemple sur l'apprentissage des autosondages ou sur la prise en charge de la camptocormie, peuvent aussi s'inscrire dans l'éducation thérapeutique du patient atteint d'AMS.

4.4 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont un rôle important de conseils et d'échanges. Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l'existence des associations de patients. À cet égard, l'association ARAMISE, association française pour l'AMS, peut apporter une aide aux malades et à ceux qui leur sont proches, et ainsi contribuer à une meilleure prise en charge globale en favorisant la coopération entre les patients, les soignants et les aidants. Sa présidente fait partie du comité de pilotage du CRMR AMS.

Les coordonnées de l'association ARAMISE sont données en Annexe 2 de ce PNDS.

4.5 Aidant

Comme dans les autres affections neurodégénératives, l'absence de traitement curatif et la rapidité d'évolution de l'AMS mettent l'entourage et plus particulièrement l'aidant principal au cœur de la prise en charge et de l'accompagnement. Le rôle que remplit l'aidant a des répercussions majeures sur sa santé, sa vie personnelle ou professionnelle contribuant à altérer aussi sa qualité de vie (94). Ces répercussions sont d'autant plus importantes à prendre en compte qu'elles peuvent avoir un impact sur le malade, en particulier, sur la survie de ce dernier (95).

L'aidant, quand il est présent, assure en grande partie la prise en charge du patient AMS. Il mérite une attention particulière avec, dans la mesure du possible, un accompagnement psychologique

visant notamment à prévenir les risques de surmenage ou de mise en danger de sa propre santé. Il existe des dispositifs de soutien et d'aide aux aidants dédiés à cet acteur du parcours.

Le programme ETP spécificique de l'AMS mis en place par les équipes du CRMR AMS à Bordeaux et à Toulouse est aussi à destination des aidants (cf chap 4.3).

5 Suivi

5.1 Objectifs

Les objectifs du suivi des patients atteints d'AMS sont :

- Dépister l'apparition ou l'aggravation de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme (stridor laryngé, HO).
- Adapter la prise en charge thérapeutique selon la réponse aux traitements et les signes apparaissant progressivement avec l'évolution de la maladie.
- Adapter la prise en charge rééducative, les aides techniques et l'environnement du patient à la progression du handicap.
- Dépister et prévenir l'apparition de troubles de la posture.
- Dépister et adapter la prise en charge à l'évolution des troubles de la déglutition et de la dysarthrie.
- Évaluer le retentissement psychologique, familial et social de la maladie, et en limiter les conséquences négatives.
- Impliquer les soins palliatifs, dans la mesure du possible, dans la prise en charge des stades évolués.
- Avoir connaissance des directives anticipées souhaitées par le patient.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués dans le suivi sont identiques à ceux impliqués dans la prise en charge thérapeutique et le diagnostic (cf chapitres 4.1.2 et 3.2 respectivement).

Le suivi repose sur l'interaction coordonnée de nombreux intervenants : médecin généraliste, neurologue, médecin de MPR, urologue, médecins de soins palliatifs, kinésithérapeute, infirmiers, orthophoniste, ergothérapeute, travailleurs sociaux. D'autres professionnels comme des ORL, des psychologues ou des psychiatres, des spécialistes du sommeil, des pneumologues ou des cardiologues peuvent être impliqués dans la prise en charge.

Le centre de référence ou de compétence assure la coordination du suivi spécialisé. Il est essentiel que tous les intervenants soient en contact avec le médecin traitant.

5.3 Rythme et contenu des consultations (Annexe 6 : tableau récapitulatif)

En l'absence d'événement particulier, il est recommandé que les patients soient suivis au moins une fois par an dans un centre de référence ou de compétence où une évaluation complète de

l'évolution de la maladie est réalisée, notamment sur le plan neurologique (échelles de sévérité, autonomie pour les actes de la vie quotidienne, fréquence et gravité des chutes, troubles de la déglutition) et dysautonomique (recherche d'une hypotension orthostatique, troubles urinaires) par l'échelle validée UMSARS (Unified MSA Rating Scale) (60). Cette évaluation peut être complétée par d'autres interventions selon le point d'appel ou les besoins du patient.

Dans l'intervalle, un suivi clinique par le neurologue référent et/ou par le médecin traitant est réalisé au moins une fois tous les trois mois afin de dépister les complications évolutives essentielles.

À chaque consultation, il est important de rechercher l'existence de signes évocateurs :
- d'une atteinte laryngée (stridor nocturne ou diurne, troubles phonatoires),
- de troubles de la déglutition (fausses routes, infections pulmonaires à répétition),
- d'hypotension orthostatique.
Un contact pourra être pris avec le CRMR ou CCMR en cas d'apparition de l'une de ces complications afin de juger de la nécessité d'adresser le patient pour des examens complémentaires en dehors du bilan annuel.

Dès le diagnostic et au cours du suivi, la mise en place d'une prise en charge rééducative par un kinésithérapeute et un orthophoniste est indispensable. Un séjour régulier en centre de rééducation est conseillé.

Au cours du suivi, il est important d'identifier avec le patient une personne de confiance, permettant de l'accompagner dans son parcours de soin et d'être recours auprès des professionnels de santé en cas de nécessité. Par ailleurs, il est conseillé de guider et d'accompagner le patient dans la rédaction de ses directives anticipées.

Dans les stades évolués, il est justifié d'impliquer une équipe de soins palliatifs dans l'accompagnement du patient afin de le soulager au mieux de ses souffrances psychiques et physiques.

5.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires pratiqués au cours du suivi des patients atteints d'AMS dépendent des anomalies cliniques observées.

- **La sévérité de l'HO** est régulièrement évaluée en consultation par la mesure de la pression artérielle en position debout toutes les minutes durant au moins 5 minutes ; si une hypotension orthostatique est suspectée et qu'elle n'est pas mise en évidence à 5 minutes, il est recommandé de prolonger le test jusqu'à 10 minutes. La MAPA est utile en cas de labilité tensionnelle ou de suspicion d'hypertension artérielle nocturne.

- Une **échographie vésicale** ou un **BladderScan®** permet de rechercher ou de surveiller un résidu post-mictionnel élevé.

- Une évaluation en service de MPR peut-être utile pour adapter au mieux les appareillages, effectuer une évaluation approfondie des troubles urinaires et vérifier l'indication d'un séjour dans

un centre spécialisé pour une rééducation des troubles moteurs en lien avec les syndromes parkinsoniens et cérébelleux.

- La polygraphie ventilatoire nocturne peut être utile pour étayer une suspicion de trouble respiratoire nocturne (apnées, respiration de Cheynes-Stokes, désaturations), mais seule la PSG permet de documenter la présence et le retentissement d'un stridor. Ces examens permettent d'apprécier le retentissement de ces désordres nocturnes sur la qualité du sommeil et ce, d'autant plus que le patient émet des plaintes relatives à la qualité de son sommeil et/ou de sa vigilance diurne.

- Un examen ORL, habituellement complété par un essai de déglutition sous nasofibroscopie et/ou une vidéoradioscopie de déglutition, permet d'objectiver des troubles de déglutition infra cliniques et d'examiner la mobilité des cordes vocales (évaluation de l'atteinte laryngée). Cet examen permet de poser, en complément de la clinique, les indications éventuelles d'une gastrostomie ou beaucoup plus rarement d'une trachéotomie.

6 Accompagnement médico-social

La particularité des maladies neurodégénératives par leur évolution et caractère inéluctable nécessite un accompagnement médico-social spécifique et précoce dans l'accompagnement de patients atteints d'AMS.

La maladie modifie la place et le rôle social du patient, engendre un bouleversement pour le patient et son entourage.

La prise en charge sociale nécessite de prendre en compte les symptômes moteurs et parfois cognitifs, l'acceptation de la maladie par le patient et son entourage, et la nécessaire adaptation des évaluations à l'évolution relativement rapide de la pathologie.

Elle doit se faire en coordination avec les autres acteurs accompagnant le patient, les médecins, les paramédicaux et le patient incluant son entourage.

6.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches

L'AMS est une maladie qui relève de l'Affection Longue Durée (ALD) de l'Assurance Maladie : ALD 16 (MPI et syndromes apparentés)

Les troubles caractéristiques de l'AMS sont d'expression variable d'une personne à l'autre. Ils peuvent affecter progressivement la parole, la mobilité, la gestualité... et générer ainsi des situations de handicap au quotidien.
Le patient et son entourage devront modifier leurs habitudes de vie et/ou rechercher des moyens de compensation adaptés.

Ces « moyen de compensation » incluent :
- les aides techniques
- les aides humaines
- les travaux d'aménagement du logement
- les besoins en transport
- les dispositifs de téléassistance et autres

Il existe également différentes cartes (invalidité, stationnement...) offrant des droits spécifiques. Les démarches permettant d'accéder à ces différents types d'aides étant souvent longues, il est conseillé d'anticiper autant que possible. Dans tous les cas, pour avoir des informations sur les différents dispositifs existants et un accompagnement dans vos démarches, il est recommandé de s'adresser à un(e) assistant(e) de service social. Ces professionnels travaillent dans des CCAS, des CLIC, des services médico-sociaux, des hôpitaux...

Il est également conseillé de s'adresser conjointement à un(e) ergothérapeute qui pourra informer et conseiller sur les moyens de compensation les plus adaptés aux besoins du patient. Ces professionnels paramédicaux peuvent exercer dans des services de rééducation et de réadaptation fonctionnelle, au sein d'équipes médico-sociales (certaines MDPH, services type SAVS ou SAMSAH, certains CLIC ...), dans le cadre de certaines associations ou en libéral (profession non soumise à remboursement au titre de la sécurité sociale) ou encore dans des équipes mobiles de réadaptation.

Un livret d'information sur les dispositifs permettant de compenser la perte d'autonomie et d'indépendance peut être téléchargé sur le site du centre de référence : https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/407026_-_livret_a5_ams_perte_d_autonomie_et_d_independance_-_ppr-17.pdf .

6.2 Recommandations particulières à destination des structures sociales et médico-sociales

L'AMS est une maladie assez rapidement évolutive, la mise en place d'aide doit tenir compte de cette caractéristique dans les évaluations médico-sociales afin d'anticiper au mieux cette évolution dans les dispositifs et plans d'aide proposés. Il peut être nécessaire de prévoir des séjours de répits dans des structures adaptées en fonction des stades de la maladie, dans un établissement de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) (nouvellement dénommé SMR) ou en unité de soins palliatifs (USP).

6.3 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare

➢ **Recommandations pour le remplissage du certificat médical du dossier MDPH**

Il est fortement recommandé de prendre rendez-vous avec le médecin traitant pour une consultation spécifique, dédiée au remplissage du certificat médical (Cerfa n° 15695*01) du dossier MDPH (Cerfa n°15692*01).
Pour une première demande et sous réserve que d'autres pathologies ne participent pas significativement au handicap fonctionnel du patient, ce certificat peut être rempli par le médecin du CRMR ou CCMR AMS.

Il est important de **spécifier** dans la partie médicale (1. Pathologie motivant la demande, l'encart « Éléments essentiels à retenir »), que **l'AMS est une maladie neurodégénérative rapidement évolutive entrainant un handicap progressif dans tous les actes de la vie quotidienne**. Cette spécification permettra de sensibiliser les évaluateurs sur le degré de rapidité à traiter ce type de demande et sur la nécessité d'adapter le plan d'aide à l'évolution prévisible de la pathologie.

- **Recommandations pour le remplissage du formulaire de demande à la MDPH/MDA (Maison Départementale de l'Autonomie)**

Il faut souligner l'importance de remplir la partie B du formulaire (Vie quotidienne) mais aussi sur la façon de le remplir pour optimiser la compréhension et l'évaluation de la situation, des besoins et des attentes de la personne atteinte de la maladie rare par les équipes de la MDPH/MDA. Il peut être utile de décrire une journée type, et d'expliquer les troubles rencontrés par le patient en précisant bien ce qui est fait par le patient et par les aidants.

Pour aider à exprimer ces retentissements, un formulaire complémentaire de « transmission d'informations à la MDPH », facultatif, peut être rempli (en totalité ou en partie) et joint au dossier : l'ensemble des informations de ce formulaire complètent celles données dans le formulaire de demande à la MDPH et dans le certificat médical qui sont, elles, obligatoires. Il est téléchargeable sur le site dédié officile : https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/

6.4 Contacts et autres informations utiles

Pour aider les patients / familles / aidants / professionnels médico-sociaux, la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM propose sur son site internet un volet « médico social » qui informe des droits et des soutiens possibles sous différentes formes (ligne téléphonique juridique, documentation, webinaires, etc…) : https://brain-team.fr/accueil-ms/

Accès aux guides et formulaires :

- sur le site BRAIN-TEAM : https://brain-team.fr/documentation/ms-doc/
- sur le site de la CNSA : https://www.cnsa.fr/documentation/formulaires

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par la Dr Alexandra Foubert-Samier, CRMR AMS du CHU de Bordeaux, la Dr Margherita Fabbri, CRMR AMS, centre constitutif du CHU de Toulouse, et le Pr David Grabli, CRMR AMS, centre constitutif de Paris (AP-HP, Sorbonne Université).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs
Dr Alexandra Foubert-Samier, neurologue, Bordeaux
Dr Margherita Fabbri, neurologue, Toulouse
Pr David Grabli, neurologue, Paris

Médecins
Pr Wassilios Meissner, neurologue, Bordeaux
Pr Anne Pavy-Letraon, neurologue, Toulouse
Pr Mathieu Anheim, neurologue, Strasbourg
Dr Pauline Dodet, neurologue, Paris
Dr Lydia Chougar, neuroradiologie diagnostique et fonctionnelle, Paris
Dr Claire Delleci, médecin MPR, Bordeaux
Dr Milhe de Saint Victor, ORL, Bordeaux
Dr Sophie Drapier, neurologue, Rennes
Pr Alexandre Eusebio, neurologue, Marseille
Dr Arnaud Gaunelle, médecin généraliste, Lormont

Paramédicaux
Mme Christine Mohara, kinésithérapeute, Toulouse
Mme Fanny Viollet, ergothérapeute, Bordeaux
Mme Aude Roy, IDE, Bordeaux

Sanitaire et sociale
Mme Joanna Ruggeri, coordinatrice de parcours, Paris
Mme Bertrane Donnadieu, assistante sociale, Bordeaux

Representant patients/aidants
Mme Catherine Mallevaës-Kergoat, association de patients (Aramise)

Déclarations d'intérêt
Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

Le Centre de Référence Maladies Rares Atrophie Multisystématisée est composé d'un centre coordonnateur, de 2 centres constitutifs et de 14 centres de compétence.

Centres de référence

Site coordonnateur

Bordeaux — Responsable : Pr Wassilios Meissner
Centre de référence maladie rare AMS, CHU Bordeaux, Groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux
Tél : 05 57 82 14 20 — courriel : centreams@chu-bordeaux.fr

Sites constitutifs

Paris – Responsable : Pr David Grabli
Service de neurologie, AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
Tél : 01 42 16 27 02

Toulouse — Responsable : Dr Margherita Fabbri
Centre de référence maladie rare AMS – Service de neurologie, CHU de Toulouse – Hôpital Pierre-Paul Riquet, place du Docteur Baylac, 31059 Toulouse CEDEX 9
Tél : 05 61 77 22 71 — courriel : neuroams.sec@chu-toulouse.fr

Centres de compétence

Amiens — Responsable : Dr Mélissa Tir
Service de neurologie, CHU Amiens-Picardie, site Nord, Chemin de Longpré, 80080 Amiens
Tél : 03 22 66 82 40

Besançon — Responsable : Dr Matthieu Bereau
Service de neurologie, CHU Besançon, 3, boulevard Alexandre Fleming, 25030 Besançon
Tél : 03 81 66 82 48 — courriel : epn@chu-besancon.fr

Clermont-Ferrand — Responsable : Dr Ana Marques
Service de neurologie, CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 75 22 00 — courriel : cmr_atrophiemultisystématisee@chu-clermontferrand.fr

Dijon — Responsable : Pr Thibault Moreau
Service de neurologie, CHU Dijon-Bourgogne, 14 rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon CEDEX
Tél : 03 80 29 30 89 — courriel : secretariat.neurologie@chu-dijon.fr

Grenoble — Responsable : Pr Elena Moro
Service de neurologie, CHU Grenoble-Alpes, Hôpital La Tronche Boulevard de la Chantourne, 38043 Grenoble cedex 09
Tél : 04 76 76 57 91 — courriel : secretariatUTM@chu-grenoble.fr

Lille — Responsable : Pr Caroline Moreau
Service de neurologie, CHRU de Lille, Hôpital Salengro, rue Emile Laine, 59037 Lille
Tél : 03 20 44 67 52 — courriel : secretariat.neurologie@chu-lille.fr

Limoges — Responsable : Pr Jean-Luc Houeto
Service de neurologie, CHU Limoges, Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges CEDEX
Tél : 05 55 05 65 60 — courriel : secretariat.neurogenetique@chu-limoges.fr

Lyon — Responsable : Pr Stéphane Thobois
Service de neurologie, CHU de Lyon-GH Est Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Wertheimer, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron
Tél : 04 72 35 72 18

Marseille — Responsable : Pr Alexandre Eusebio
Service de neurologie, pathologie du mouvement, AP-HM, Hôpital de la Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5
Tél : 04 91 38 43 33

Nancy — Responsable : Dr Mathilde Renaud
Service neurologie, CHRU de Nancy, Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy
Tél : 03 83 85 17 80

Nantes — Responsable : Pr Philippe Damier
Service neurologie, CHU Nantes, Hôpital Nord Laennec, boulevard Jacques Monod - Saint-Herblain, 44093 Nantes CEDEX 1
Tél : 02 40 16 52 12 — courriel : bp-ceppl@chu-nantes.fr

Poitiers — Responsable : Dr Solène Ansquer
Service neurologie, CHU Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers
Tél : 05 49 44 48 75 — courriel : sec.neurologie@chu-poitiers.fr

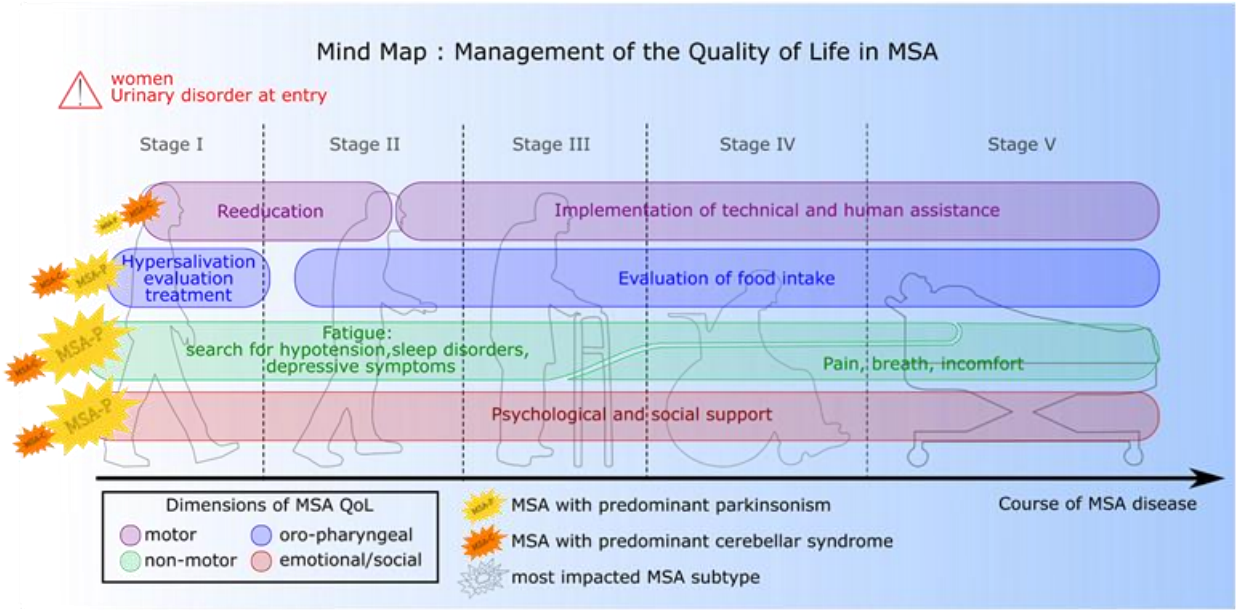
Rennes — Responsable : Dr Sophie Drapier
Service neurologie, CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes CEDEX 09
Tél : 02 99 28 98 42

Strasbourg — Responsable : Pr Christine Tranchant
Service neurologie, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg
Tél : 03 88 12 85 32

Association de patients

AMS-ARAMISE
Siège social : 23 rue des Vignerons (chez Mr Vairon),
45380 LA CHAPELLE SAINT MESMIN
Site internet : http://www.ams-aramise.fr
Contact : ams.aramise@free.fr

Annexe 3. Carte mentale de guide d'évaluation de la qualité de vie



Annexe 4. Prise en charge symptômatique des patients atteints d'AMS

SYMPTÔMES MOTEURS

Syndrome parkinsonien

- En 1ère ligne, la lévodopa (peut induire une dystonie cranio-cervicale). La réponse est normalement testée pendant un mois à la dose de 1000 mg/j, si elle est tolérée.
- En 2ème ligne, les agonistes dopaminergiques peuvent être utilisés à faible dose en faisant attention au risque d'hypotension orthostatique.
- L'amantadine peut être utilisée en complément de la lévodopa chez ceux présentant une dyskinésie.
- Kinésithérapie, ergothérapie et orthophonie.

Dystonie

- En cas de dystonie cranio-cervicale, envisager de réduire la dose de lévodopa après une évaluation des avantages et des risques.
- Les injections locales de toxine botulinique pour la dystonie cranio-cervicale sont rarement indiquées mais possibles (en considérant le risque de dysphagie dans l'antécolis).

Ataxie cérébelleuse

- Entraînement à la marche et à l'équilibre par kinésithérapie.
- Ergothérapie pour améliorer la coordination des membres supérieurs, adaptation des aides techniques à la marche et à l'environnement.
- Envisager l'amantadine en cas de tremblement cérébelleux, voire de toxine botulinique en cas de tremblement à prédominance proximale.
- Envisager le clonazépam, le valproate ou le lévétiracétam quand les myoclonies sont trop intenses.
- Envisager des vêtements de protection contre les blessures chez ceux qui chutent fréquemment.

Dysphagie

- Orthophonie (conseils sur des mesures générales telles que manger plus lentement, adopter des changements de posture lors de la déglutition comme la manœuvre du menton ou la manœuvre de déglutition supra-glottique). Ajustements alimentaires (taille et consistance des repas, utilisation d'épaississants pour les liquides).
- Envisager une alimentation par sonde gastrique pour une dysphagie sévère avec aspiration.

Hypersalivation

- Anticholinergiques oraux ou topiques tels que le glycopyrronium solution buvable, la scopolamine transdermique ou l'atropine sublingale (avec un risque de bouche sèche, de rétention urinaire, de constipation ou de troubles cognitifs).
- Envisager des injections de toxine botulinique dans les glandes salivaires en l'absence de troubles de déglutition associés à l'hypersalivation (attention au risque de bouche sèche et d'aggravation de la dysphagie).

Dysarthrie

- Orthophonie.

DYSAUTONOMIE

Hypotension orthostatique

- Mesures non pharmacologiques (telles que l'élimination des facteurs aggravants, l'augmentation de la consommation de sel dans l'alimentation, le maintien d'une hydratation adéquate, la prise de repas plus petits et plus fréquents, le port de bas de contention ou de collant, l'utilisation d'une ceinture abdominale élastique et le sommeil en position surélevée du haut du corps d'au moins 30°).
- Traitement médicamenteux : midodrine (attention à la rétention urinaire) ou fludrocortisone (surveiller l'hypokaliémie et le risque d'HTA nocturne), ou en deuxième intention la droxidopa (AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel).

Hypertension en position couchée

- Éviter la position allongée pour dormir et surélever la tête du lit de 30 à 45 degrés.
- Envisager une dose de médicament antihypertenseur à action rapide au coucher en cas d'HTA sévère (losartan ou captopril).

Urgenturie, incontinence d'urgence et nycturie

- Traitement pharmacologique pour réduire l'activité du muscle détrusor (par exemple, solifénacine, chlorure de trospium, fésotérodine et mirabégron).
- Réduire la consommation de liquides 3 à 4 heures avant le coucher.
- Envisager l'utilisation de desmopressine intranasale au coucher chez certains patients (avec un risque d'hyponatrémie nécessitant une surveillance des électrolytes).
- Stimulation électrique transcutanée tibiale (TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) 2 fois/j.

Vidange incomplète de la vessie

- Autosondages intermittents si le volume post-mictionnel est supérieur à 100 ml.
- Les bloqueurs alpha-adrénergiques (tamsulosine ou prazosine) sont généralement contre-indiqués car ils aggravent l'hypotension orthostatique.

Dysfonction sexuelle

- Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) pour la dysfonction érectile masculine (sildénafil, avec un risque d'aggravation de l'hypotension orthostatique et de syncope).
- Injections intracaverneuses de papavérine ou de prostaglandine E1 dans les cas réfractaires.
- Chez les femmes, envisager l'utilisation de lubrifiants vaginaux ou d'une hormonothérapie.

Constipation

- Observer une consommation suffisante de liquides, un régime riche en fibres et l'utilisation d'adoucissants fécaux.
- Laxatifs (comme macrogol).
- Irrigations trans-anales en cas de constipation sévère (Peristeen®).

AUTRES SYMPTÔMES NON MOTEURS

Trouble du comportement en sommeil paradoxal

- Clonazépam ou mélatonine avant le coucher.

Apnée du sommeil

- Position latérale pendant le sommeil.
- Dispositifs buccaux.
- Ventilation en pression positive continue (PPC) ou ventilation en pression positive biphasique.

Stridor nocturne

- Envisager la ventilation en pression positive continue (PPC).
- Rarement, envisager une trachéotomie en cas de stridor sévère.

Dépression

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS ou IRSNA).
- Psychothérapie.

Douleur

- Injections locales de toxine botulinique pour la douleur associée à la dystonie.
- Envisager la duloxétine, la gabapentine ou la prégabaline pour d'autres types de douleur comme les douleurs neuropathiques.

Annexe 5 : Médicaments susceptibles d'aggraver l'HO

Médicaments à effet cardio-vasculaire :

- Les antagonistes alpha-1-adrénergiques à visée cardiovasculaire et aux effets vasodilatateurs (ex : prazosine qui n'est plus guère utilisé) ou encore urologique (dont le chef de file est l'alfuzosine et tous ses dérivés qui sont largement utilisés en urologie) ;
- Les anti-hypertenseurs centraux (ex : clonidine, méthyldopa, rilménidine qui ne sont plus guère utilisés) ;
- Les NO-mimétiques, c'est-à-dire les dérivés nitrés, ou encore les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 comme le sildénafil et tous les autres -afil pour leurs effets vasodilatateurs ;
- Les autres médicaments vasodilatateurs comme l'hydralazine (plus guère utilisée), les inhibiteurs des courants calciques avec en premier lieu les dihydropyridines (les inhibiteurs calciques qui se terminent tous par -dipine), plus que le vérapamil ou le diltiazem. On doit également citer dans cette liste les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou encore les sartans, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2. Ces antihypertenseurs (dont certains sont aussi utilisés dans l'insuffisance cardiaque) sont surtout à l'origine d'HO chez les sujets qui sont déshydratés et/ou en association avec les diurétiques.

Médicaments à effet neurotrope :

- Les médicaments dopaminergiques c'est-à-dire la lévodopa, les agonistes dopaminergiques ou plus rarement les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (I-MAO B) ou les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (I-COMT) par effet sympatholytique indirects ;
- Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques ou tétracycliques) car ils ont des propriétés alpha-1 bloquantes alors que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonne (ISRS) n'en ont pas ;
- Les neuroleptiques, en particulier les phénothiazines (pour leur propriété latérale alpha-bloquante), plus que les butyrophénones et encore plus que les "nouveaux" neuroleptiques qui ne donnent guère d'hypotensions orthostatiques.

Autres médicaments pouvant plus rarement provoquer ou aggraver une HO :

- Les médicaments déterminant des neuropathies périphériques comme la vincristine, le paclitaxel ou encore d'autres anticancéreux. Il en est de même de l'almitrine, ou beaucoupplus rarement de l'amiodarone ;
- Le vernakalant (anti-arythmique qui n'est guère utilisé) ;
- Le baclofène (myorelaxant) ;
- Le diazoxide (hyperglycémiant) ;
- La brimonidine (agoniste alpha-2 adrénergique utilisé dans le glaucome) ;
- Les anesthésiques généraux ;
- Les opioïdes (qui abaissent la pression sanguine artérielle par effet vasodilatateur) ;
- L'alcool en prise aiguë ;
- La minoxidine (vasodilatateur) ou encore les dérivés des prostaglandines utilisés dans de nombreuses indications.

Annexe 6. Suivi optimal et interlocuteurs à privilégier*

	Centre de référence ou de compétence	Neurologue	Médecin traitant	Kinésithérapie	Orthophonie	Ergothérapie	Séjour en centre de rééducation (SMR)	Psychologue	Assistante sociale	Autres professionnels : urologue, médecin MPR, ORL, pneumologue, psychiatre, spécialiste du sommeil, unité de soins palliatifs…
Évaluation systématique annuelle	X						X		X	
Évaluation tous les 3 ou 6 mois		X	X			X				
Prise en charge régulière (hebdomadaire/ mensuelle)				X	X			X		
Évaluation des problèmes de santé intercurrents			X							
Évaluation des aides à domicile (humaines)						X			X	
Évaluation des aides techniques, aménagement de l'environnement				X		X	X			
Évaluation spécifique sur sollicitation d'un neurologue ou médecin traitant										X

* ce suivi sera à adapter en fonction du profil évolutif du patient

Références bibliographiques

1. Tison F, Yekhlef F, Chrysostome V, Sourgen C. Prevalence of multiple system atrophy. Lancet 2000;355(9202):495-6.
2. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. Lancet 1999;354(9192):1771-5.
3. Bjornsdottir A, Gudmundsson G, Blondal H, Olafsson E. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in Iceland. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(2):136-40.
4. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. Lancet Neurol 2013;12(3):264-74.
5. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. Neurology 1997;48(2):384-93.
6. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L, Kempster PA, Holton JL, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. Brain 2008;131(Pt 5):1362-72.
7. Krim E, Yekhlef F, Chrysostome V, Ghorayeb I, Tison F. [Multiple system atrophy: prognostic factors in the "MSA-Aquitaine" cohort]. Rev Neurol (Paris) 2007;163(1):54-65.
8. Kollensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. Mov Disord 2010;25(15):2604-12.
9. Tada M, Onodera O, Ozawa T, Piao YS, Kakita A, Takahashi H, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. Arch Neurol 2007;64(2):256-60.
10. Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. Mov Disord 2000;15(4):699-704.
11. Foubert-Samier A, Pavy-Le Traon A, Guillet F, Le-Goff M, Helmer C, Tison F, Rascol O, Proust-Lima C, Meissner WG. Disease progression and prognostic factors in multiple system atrophy: A prospective cohort study. Neurobiol Dis. 2020;139:104813.
12. Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, Tomita M, Shinoda H, Nishizawa M. Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. J Neurol 2008;255(10):1483-5.
13. Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Papatsoris AG, Papapetropoulos N, Mash DC. Causes of death in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(3):327-9.
14. Schrag A, Wenning GK, Quinn N, Ben-Shlomo Y. Survival in multiple system atrophy. Mov Disord 2008;23(2):294- 6.
15. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord. 2022 Jun;37(6):1131-1148.
16. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). J Neurol Sci 1989;94(1-3):79- 100.
17. Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. Brain 1994;117 (Pt 2):235-43.
18. Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, Kilford L, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. Brain 2004;127(Pt 12):2657-71.
19. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Auton Nerv Syst 1998;74(2-3):189-92.
20. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008;71(9):670-6.
21. Virameteekul S, Revesz T, Jaunmuktane Z, Warner TT, Pablo-Fernández ED. Pathological Validation of the MDS Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord. 2023 Mar;38(3):444-452.
22. Sekiya H, Koga S, Murakami A, Kawazoe M, Kim M, Martin NB, Uitti RJ, Cheshire WP , Wszolek ZK, Dickson DW. Validation Study of the MDS Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy in the Mayo Clinic Brain Bank. Neurology 2023 Dec 12;101(24):e2460-e2471.
23. Stankovic I, Fanciulli A, Sidoroff V, Wenning GK. A Review on the Clinical Diagnosis of Multiple System Atrophy. Cerebellum. 2023 Oct;22(5):825-839.
24. Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, et al. Members of the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. Mov Disord Clin Pract. 2020 Sep 3;7(7):750-762
25. Jellinger KA. Potential clinical utility of multiple system atrophy biomarkers. Expert Rev Neurother. 2017 Dec;17(12):1189-1208.
26. Bajaj S, Krismer F, Palma JA, Wenning GK, Kaufmann H, Poewe W, Seppi K.Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Dec 29;12(12):e0189897.
27. Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, et al. Can Autonomic Testing and Imaging Contribute to the Early Diagnosis of Multiple System Atrophy? A Systematic Review and Recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. Mov Disord Clin Pract. 2020 Sep 3;7(7):750-762.
28. Stankovic I, Fanciulli A, Kostic VS, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, et al. Laboratory-Supported Multiple System Atrophy beyond Autonomic Function Testing and Imaging: A Systematic Review by the MoDiMSA Study Group. Mov Disord Clin Pract. 2021 Mar 10;8(3):322-340.

29. Cheshire WP, Freeman R, Gibbons CH, Cortelli P, Wenning GK, Hilz MJ, et al. Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. Clin Neurophysiol. 2021 Feb; 132(2):666-682.
30. Sakakibara R, Ogata T, Uchiyama T, Kishi M, Ogawa E, Isaka S, et al. How to manage overactive bladder in elderly individuals with dementia? A combined use of donepezil, a central acetylcholinesterase inhibitor, and propiverine, a peripheral muscarine receptor antagonist. J Am Geriatr Soc. 2009 Aug;57(8):1515-7.
31. Vassel P, Robain G, Pichon J, Chartier-Kastler E, Ruffion A. Troubles vésico-sphintériens des syndromes parkinsoniens [Lower urinary tract dysfunction and parkinsonian syndromes]. Prog Urol. 2007 May;17(3):393-8.
32. Ralls F, Cutchen L. Respiratory and sleep-related complications of multiple system atrophy. Curr Opin Pulm Med. 2020 Nov;26(6):615-622.
33. Fernandes Gomes B, Farris CM, Ma Y, Concha-Marambio L, Lebovitz R, Nellgård B, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2023 Dec:117:105807.
34. Grossauer A, Hemicker G, Krismer F, Peball M, Djamshidian A, Poewe W, et al. α-Synuclein Seed Amplification Assays in the Diagnosis of Synucleinopathies Using Cerebrospinal Fluid-A Systematic Review and Meta-Analysis. Mov Disord Clin Pract. 2023 Mar 15;10(5):737-747.
35. Krismer F, Péran P, Beliveau V, Seppi K, Arribarat G, Pavy-Le Traon A, et al. Progressive Brain Atrophy in Multiple System Atrophy: A Longitudinal, Multicenter, Magnetic Resonance Imaging Study. Mov Disord. 2024 Jan;39(1):119-129.
36. Bhattacharya A, Lenka A, Stezin A, Kamble N, Pal PK. Overview of sleep disturbances and their management in Parkinson plus disorders. J Neurol Sci. 2020 Aug 15;415:116891.
37. Cortelli P, Calandra-Buonaura G, Benarroch EE, Giannini G, Iranzo A, Low PA, et al. Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. Neurology 2019 Oct 1;93(14):630-639.
38. Todisco M, Alfonsi E, Ugo Isaias I, Zangaglia R, Minafra B, Cosentino G et al. Vocal cord electromyographic correlates of stridor in multiple system atrophy phenotypes. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Jan:70:31-35.
39. Grimaldi S, Renaud M, Robert D, Lagier A, Somma H, Soulayrol S, et al. Prevalence and characterisation of vocal fold motion impairment (VFMI) in patients with Multiple system atrophy compared with Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris). 2020 Sep;176(7-8):608-613.
40. Gandor F, Vogel A, Claus I, Ahring S, Gruber D, Heinze H-J, et al. Laryngeal Movement Disorders in Multiple System Atrophy: A Diagnostic Biomarker? Mov Disord. 2020 Dec;35(12):2174-2183.
41. Calandra-Buonaura G, Alfonsi E, Vignatelli L, Benarroch EE, Giannini G, Iranzo A, et al. Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment. Parkinsonism Relat Disord. 2021 May;86:124-132.
42. Trojanowski JQ, Revesz T. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. Neuropathol Appl Neurobiol 2007;33(6):615-20.
43.Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63(5):584-9.
44. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol 2009;8(3):270-9.
45. Wenning GK, Scherfler C, Granata R, Bosch S, Verny M, Chaudhuri KR, et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67(5):620-3.
46. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005;65(12):1863-72.
47. Kim HJ, Stamelou M, Jeon B. Multiple system atrophy-mimicking conditions: Diagnostic challenges. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan:22 Suppl 1:S12-5.
48. Schmitz-Hubsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. Neurology 2008;71(13):982-9.
49. Méreaux J-L, Davoine C-S, Pellerin D, Coarelli G, Coutelier M, Ewenczyk C, et al. Clinical and genetic keys to cerebellar ataxia due to FGF14 GAA expansions. EBioMedicine. 2024 Jan:99:104931.
50. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, Guyant-Marechal L, Maltete D, De Broucker T, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. Neurology 2012;79(18):1898-907.
51. Huin V, Coarelli G, Guemy C, Boluda S, Debs R, Fanny Mochel F, et al. Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions. Brain. 2022 Jun 30;145(6):2121-2132.
52. Ylikotila P, Sipilä J, Alapirtti T, Ahmasalo R, Koshimizu E, Miyatake S, et al. Association of biallelic RFC1 expansion with early-onset Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2023 May;30(5):1256-1261.
53. Azevedo MPC, Lobo CC, Schmitt GS, Matos P C A A P, Barsottini OGP, José Luiz Pedroso JL, et al. Nigrostriatal dysfunction in RFC1-related disorder/CANVAS. Parkinsonism Relat Disord. 2023 Oct:115:105854.
54. Malaquias MJ, Braz L, Silva CS, Damásio J, Jorge A, Lemos JM, et al. Multisystemic RFC1-Related Disorder: Expanding the Phenotype Beyond Cerebellar Ataxia, Neuropathy, and Vestibular Areflexia Syndrome. Neurol Clin Pract. 2023 Oct;13(5):e200190.
55. Vijayaraghavan A, Prabhu AS, Divya KP, Sapna ES, Cherian A, Narasimhaiah D, Krishnan S. Multiple system atrophy like presentation with hot-cross bun sign in anti-IgLON5 disease. Parkinsonism Relat Disord. 2024 Mar 4;122:106073.
56. Gilman S, Little R, Johanns J, Heumann M, Kluin KJ, Junck L, et al. Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. Neurology 2000;55(4):527-32.

57. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Neurology 1996;46(5):1470.
58. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A, Biaggioni I, Low PA, Singer W, et al. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. Ann Neurol. 2017 Feb;81(2):287-297.
59. Singer W, Berini SE, Sandroni P, Fealey RD, Coon EA, Suarez AD, et al. Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement. Neurology. 2017 Mar 21;88(12):1129-1136.
60. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlef F, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). Mov Disord 2004;19(12):1391-402.
61. Schrag A, Selai C, Mathias C, Low P, Hobart J, Brady N, et al. Measuring health-related quality of life in MSA: the MSA-QoL. Mov Disord 2007;22(16):2332-8.
62. Damon-Perriere N, Foubert-Samier A, De Cock VC, Gerdelat-Mas A, Debs R, Pavy-Le Traon A, et al. Assessment of the Scopa-Aut questionnaire in multiple system atrophy: Relation to UMSARS scores and progression over time. Parkinsonism Relat Disord 2012;18(5):612-5.
63. Meissner WG, Foubert-Samier A, Dupouy S, Debs R, Gerdelat-Mas A, Cochen De Cock V, et al. Validation of the French version of the MSA health-related quality of life scale (MSA-QoL). Rev Neurol 2012;168:809-14.
64. Meissner WG, Foubert-Samier A, Dupouy S, Gerdelat-Mas A, Debs R, Marquant F, et al. Assessment of quality of life with the multiple system atrophy health-related quality of life scale. Mov Disord 2012;27(12):1574-7.
65. Petrovic IN, Ling H, Asi Y, Ahmed Z, Kukkle PL, Hazrati LN, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. Mov Disord 2012;27(9):1186-90.
66. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. Mov Disord 2014;29(7):857-67.
67. Scholz SW, Houlden H, Schulte C, Sharma M, Li A, Berg D, et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. Ann Neurol 2009;65(5):610-4.
68. Al-Chalabi A, Durr A, Wood NW, Parkinson MH, Camuzat A, Hulot JS, et al. Genetic variants of the alpha-synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. PLoS One 2009;4(9):e7114.
69. Collaboration. TM-SAR. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. N Engl J Med 2013;369(3):233-44.
70. Schottlaender LV, Houlden H. Mutant COQ2 in multiple-system atrophy. N Engl J Med 2014;371(1):81.
71. Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. Mov Disord 2005;20 Suppl 12:S67-76.
72. Thobois S, Broussolle E, Toureille L, Vial C. Severe dysphagia after botulinum toxin injection for cervical dystonia in multiple system atrophy. Mov Disord 2001;16(4):764-5.
73. Moretti DV, Binetti G, Zanetti O, Frisoni GB. Rotigotine is safe and efficacious in Atypical Parkinsonism Syndromes induced by both alpha-synucleinopathy and tauopathy. Neuropsychiatr Dis Treat 2014;10:1003-9.
74. Blaise AS, Cuvelier E, Carrière N, Devos D, Moreau F, Defebvre L, Mutez E. Use of levodopa-carbidopa intestinal gel to treat patients with multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2022 Jul:100:41-44.
75. Wenning GK. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. Clin Neuropharmacol 2005;28(5):225-7.
76. Botez MI, Botez-Marquard T, Elie R, Pedraza OL, Goyette K, Lalonde R. Amantadine hydrochloride treatment in heredodegenerative ataxias: a double blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996*; **61:** 259–64.
77. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S57-S64.
78. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. Am J Med 1993;95(1):38-48.
79. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. Arch Neurol 2006;63(4):513-8.
80. Sakakibara R, Matsuda S, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking in urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria. Clin Auton Res 2003;13(2):106-8.
81. Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. Neurology 1999;53(9):2151-7.
82. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Neurology 2014;83(4):328-35.
83. Mathias CJ, Senard JM, Braune S, Watson L, Aragishi A, Keeling JE, et al. L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. Clin Auton Res 2001;11(4):235-42.
84. Colosimo, C., Tiple, D., & Wenning, G. K. Management of multiple system atrophy: State of the art. Journal of Neural Transmission 2005; 112(12), 1695e1704
85. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. Mov Disord 2006;21(6):737-45.
86. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(3):371-4.
87. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. Curr Treat Options Neurol 2007;9(5):347-53.

88. Ghorayeb I, Yekhlef F, Bioulac B, Tison F. Continuous positive airway pressure for sleep-related breathing disorders in multiple system atrophy: long-term acceptance. Sleep Med 2005;6(4):359-62.
89. Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, Tomita M, Nishizawa M. Tracheostomy can fatally exacerbate sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. Neurology 2008;70(12):980-1; author reply 1-2.
90. Giannini G, Provini F, Cani I, Cecere A, Mignani F, Guaraldi P, et al. Tracheostomy is associated with increased survival in Multiple System Atrophy patients with stridor. Eur J Neurol. 2022 Aug;29(8):2232-2240.
91. Ramig LO, Sapir S, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M, et al. Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(4):493-8.
92. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's Disease. Toxins (Basel). 2020 Oct 31;12(11):691.
93. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. Mov Disord 2003;18(6):685-8.
94. Baromètre des aidants (2021). Fondation April. https://www.april.fr/actualites/assurance-prevoyance/barometre-aidants-2021-fondation-april
95. Lwi SJ, Ford BQ, Casey JJ, Miller BL, Levenson RW. Poor caregiver mental health predicts mortality of patients with neurodegenerative disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2017, 114(28):7319-7324