



L'**A**trophie **M**ulti**S**ystématisée

Assemblée générale AMS-ARAMISE

22 avril 2018

Pierre-Olivier Fernagut

Institut des Maladies Neurodégénératives CNRS UMR 5293 Bordeaux
Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques INSERM U1084
Université de Poitiers



université
de **BORDEAUX**



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Un peu d'histoire

1989

- « Naissance de la maladie » Quinn « The nature of the beast »
- Papp et Lantos: inclusions oligodendrogiales

1990-
2000

- grandes séries, corrélations anatomocliniques imagerie, approche des facteurs de pronostic, critères diagnostiques.

1998

- alpha synucléine, recherche expérimentale
- Critères diagnostics

2000-
2005

- premiers modèles, premières études épidémiologiques

2004

- UMSARS
- Premiers essais cliniques

2006

- Centre de Référence

2008

- Centres de compétence
- Critères diagnostics (2eme Edition)

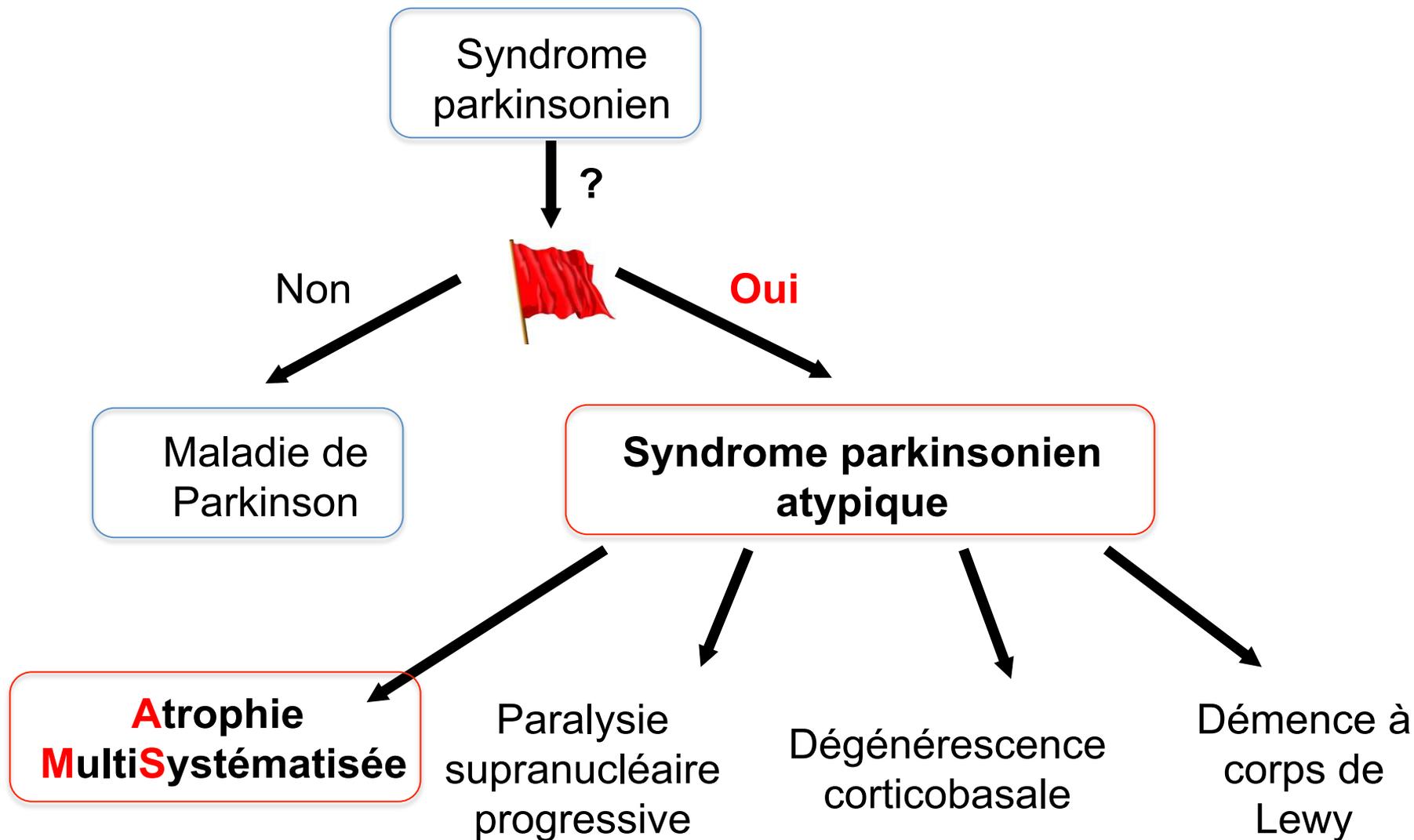
2018

- Critères diagnostics (3eme Edition)?

Signes Cliniques de l'Atrophie MultiSystématisée

- Syndrome parkinsonien asymétrique, peu sensible à la l-dopa
- Syndrome cérébelleux
- Dysautonomie
- Progression rapide

Les syndromes parkinsoniens atypiques



Signes Moteurs de l'Atrophie MultiSystématisée



- Dyskinesies orofaciales dopa-induites
- Dystonie axiale (syndrome de pise)
- Antecollis disproportionné (flexion prononcée de la nuque)
- Instabilité posturale précoce avec chutes
- Tremblement myoclonique (« *jerky tremor* »)

Signes Non Moteurs de l'Atrophie MultiSystématisée



- Dysphagie, dysarthrie précoce
- Instabilité émotionnelle, cognition
- Dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles vésico-sphinctériens, constipation, troubles respiratoires, hypersalivation)
- Troubles du sommeil

Table 1 Nighttime problems in patients with Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA)

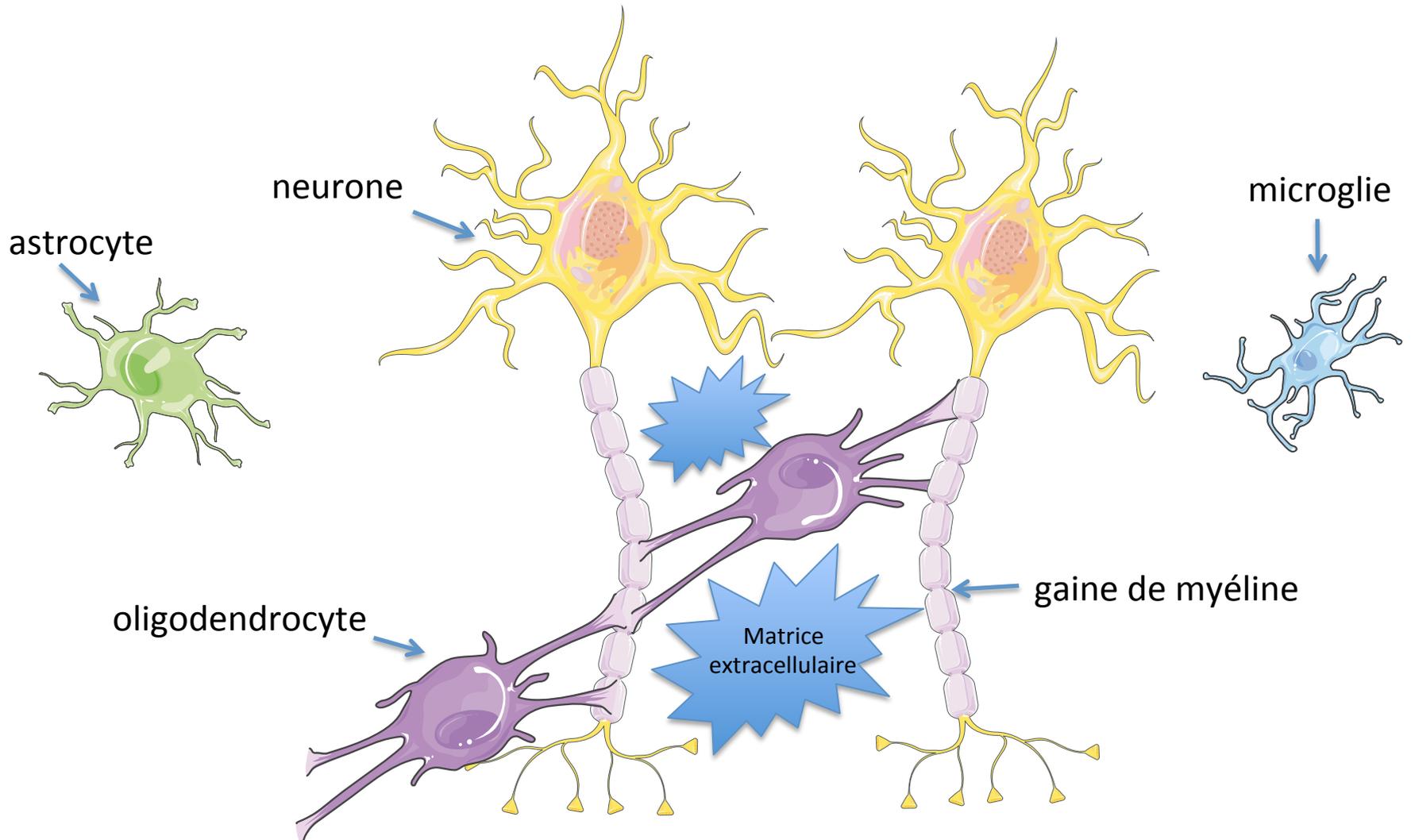
Patients (no)	SC	Insomnia	SF	EA	Vocalisation	RBD	RLS	Snoring	Stridor
PD (62)	51	19	38.7	42	13	9.7	3.2	56.7	0
MSA (57)	70*	20	52.5	32.5	60*	47.5*	12.5	72.5	19*

Values are percentages.

* $p < 0.05$ when compared with patients with PD.

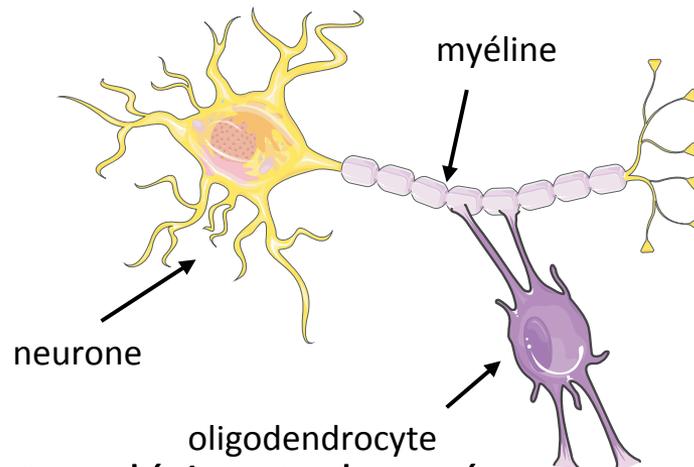
SC, Sleep complaints; SF, sleep fragmentation; EA, early awakening; RBD, rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder; RLS, restless legs syndrome.

Les cellules du système nerveux

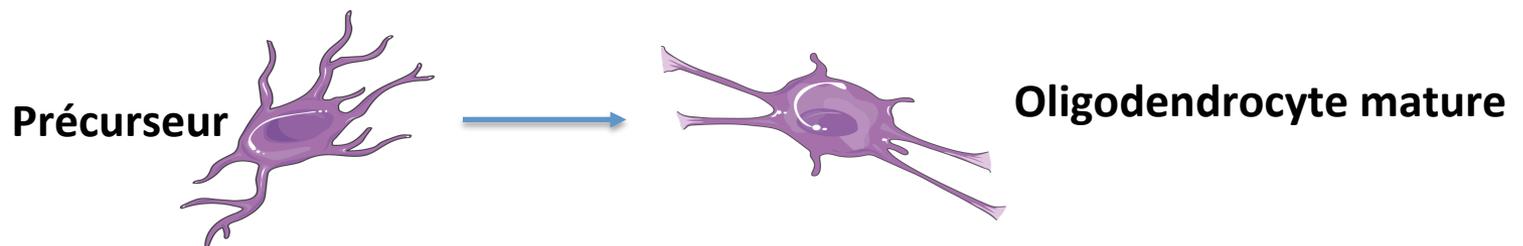


L'oligodendrocyte : au cœur de l'AMS

Les oligodendrocytes sont des cellules qui produisent la gaine de myéline entourant les neurones. Celle-ci permet d'isoler les neurones, assurant une meilleure conduction de l'influx nerveux.



Les oligodendrocytes dérivent de précurseurs qui se développent pour devenir des oligodendrocytes matures



Alpha-synucléine : l'élément central

Petite protéine abondante dans le cerveau localisée essentiellement au niveau des terminaisons des neurones

1988

- Découverte de l'Alpha-synucléine

1993

- Découverte d'alpha-synucléine dans les plaques séniles dans la maladie d'Alzheimer

1998

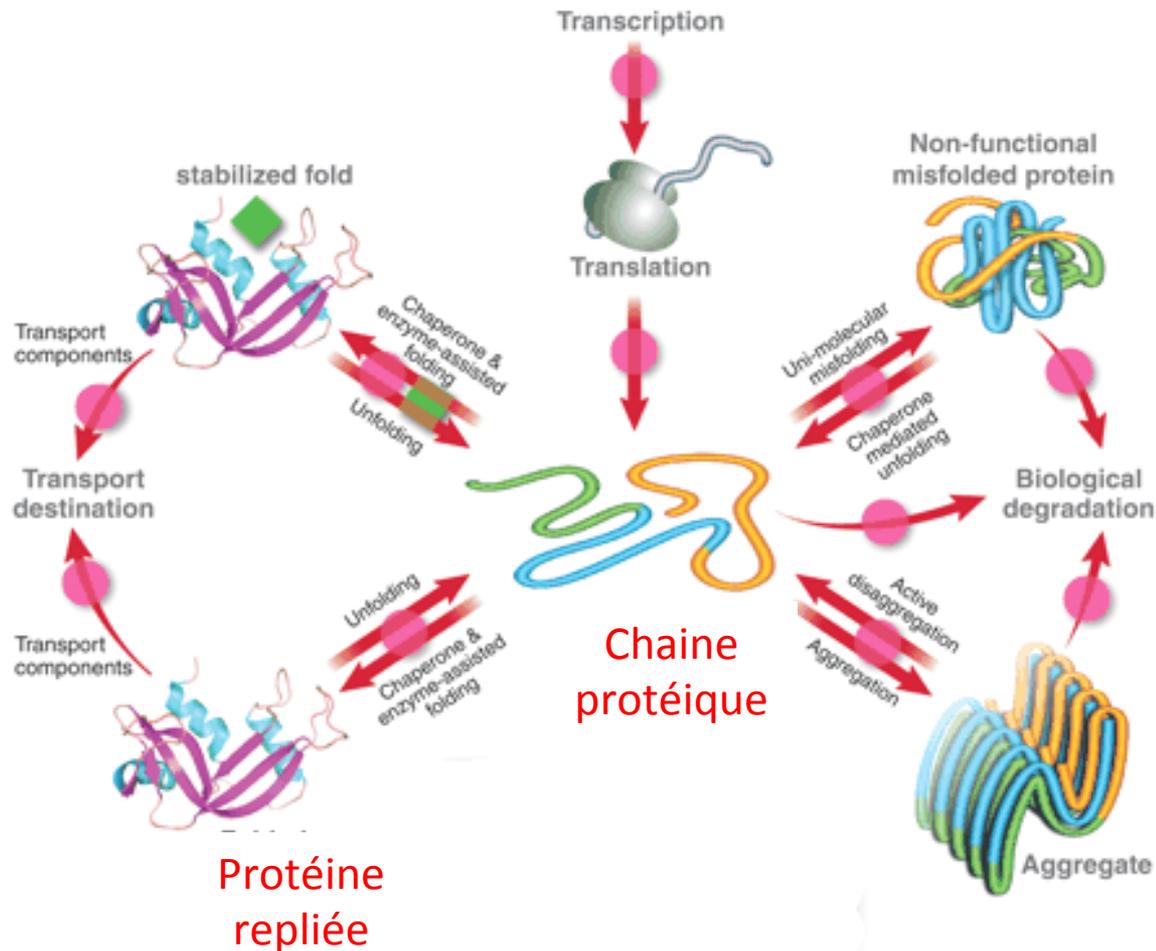
- Découverte de la présence d'alpha-synucléine dans les inclusions oligodendrogiales (AMS) et neuronales (corps de Lewy, maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy)
- Famille des synucléinopathies

Alpha-synucléine : l'élément central

- Comme la quasi-totalité des maladies neurodégénératives, l'AMS et les autres synucléinopathies sont des « protéinopathies »
- Le comportement anormal de certaines protéines joue un rôle fondamental dans l'initiation et la progression de la maladie
- Ces protéines vont former des agrégats

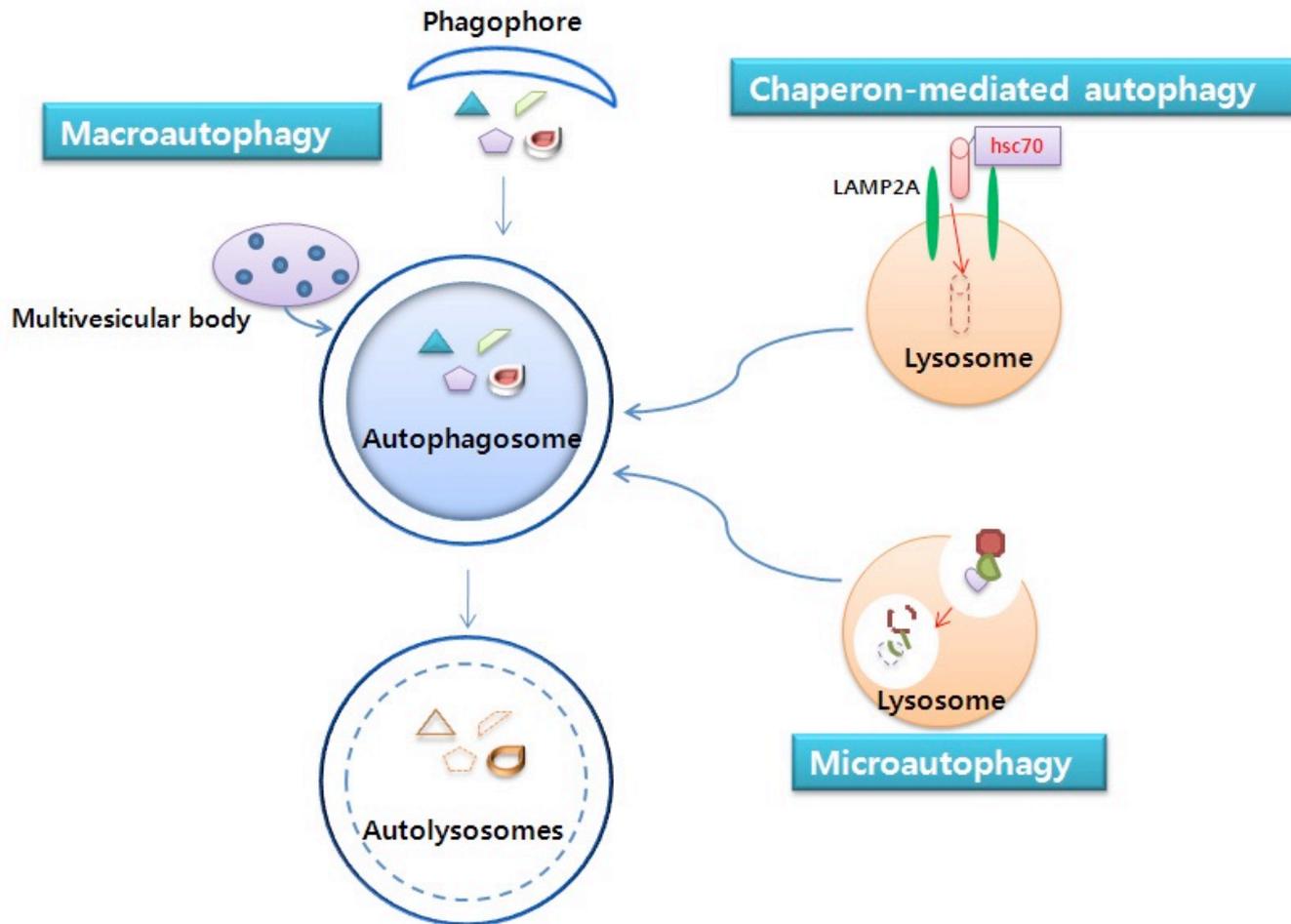
Synthèse et dégradation des protéines

Une protéine est une molécule composée d'une chaîne d'acides aminés, elles sont essentielles au bon fonctionnement de notre organisme car elles assurent la plupart des fonctions cellulaires.



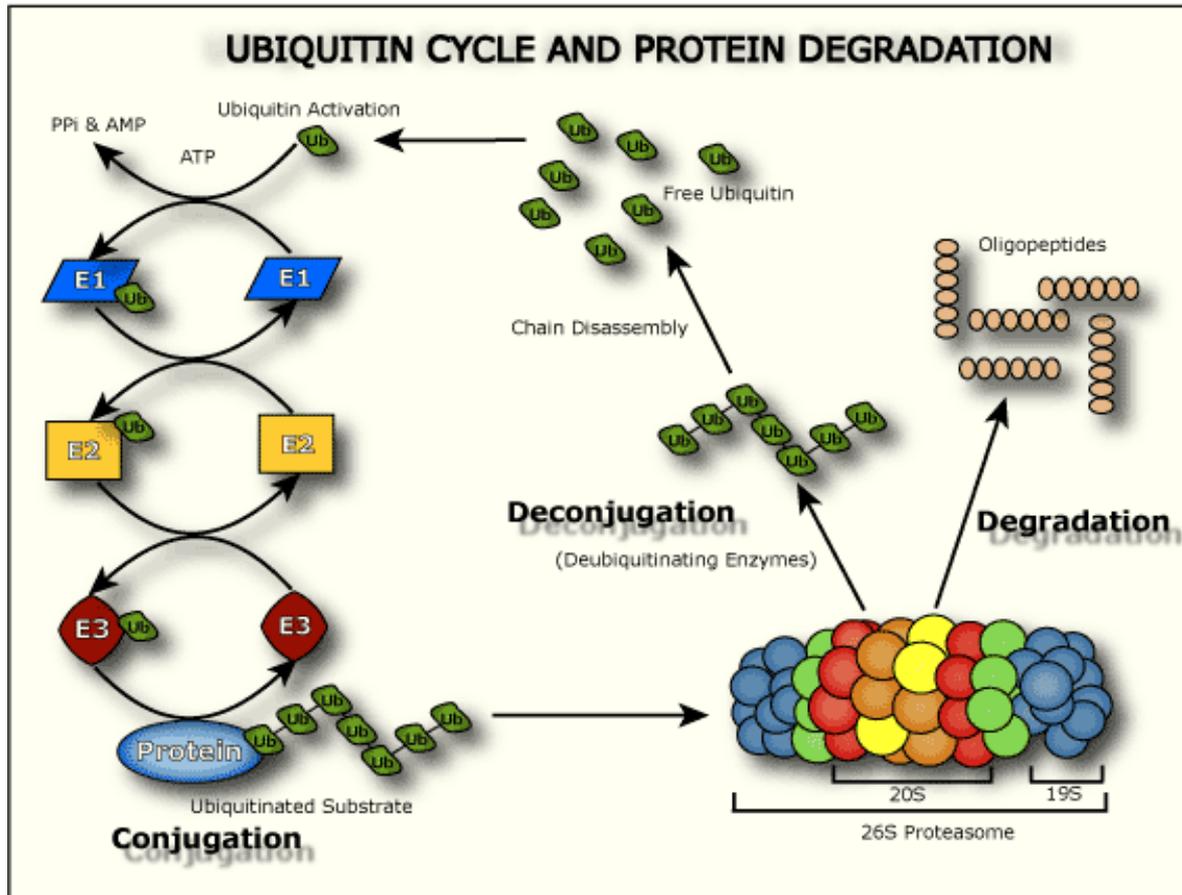
Synthèse et dégradation des protéines

Les protéines sont dégradées grâce à deux principaux systèmes: **l'autophagie** et le protéasome.



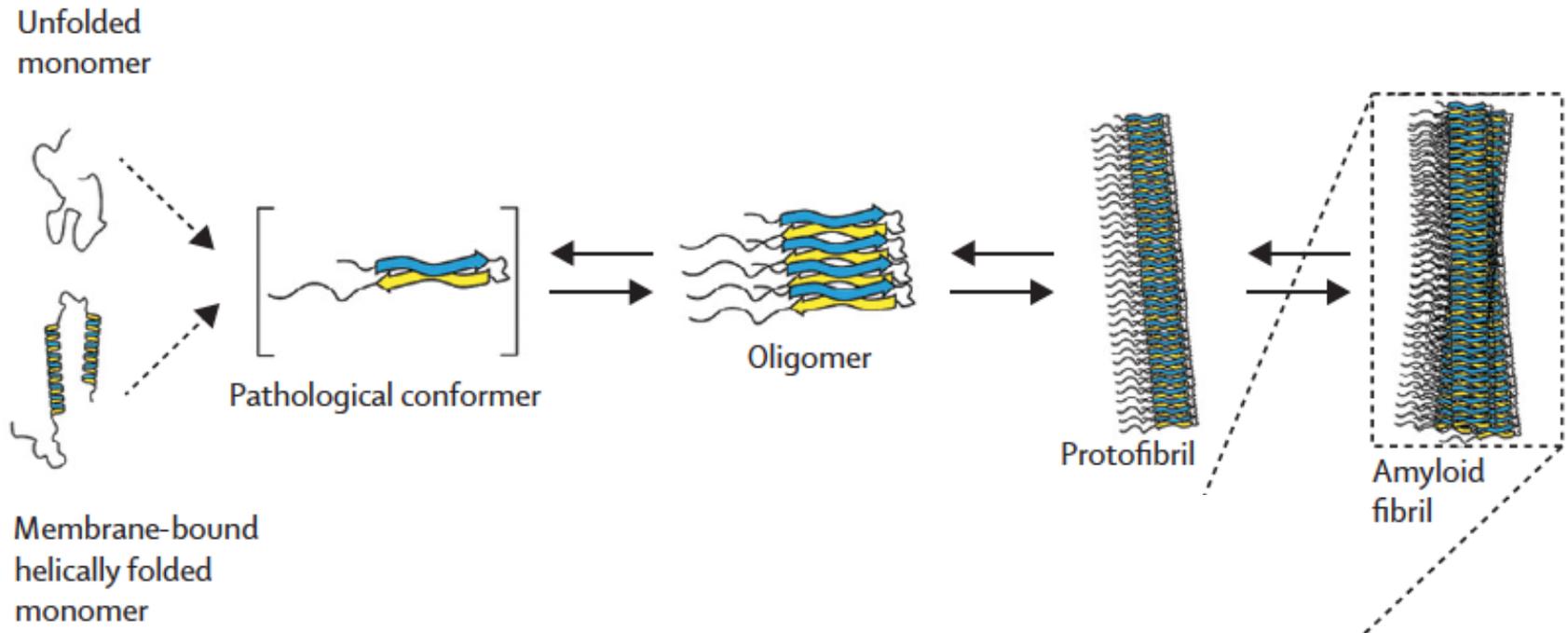
Synthèse et dégradation des protéines

Les protéines sont dégradées grâce à deux principaux systèmes: l'autophagie et le **protéasome**.



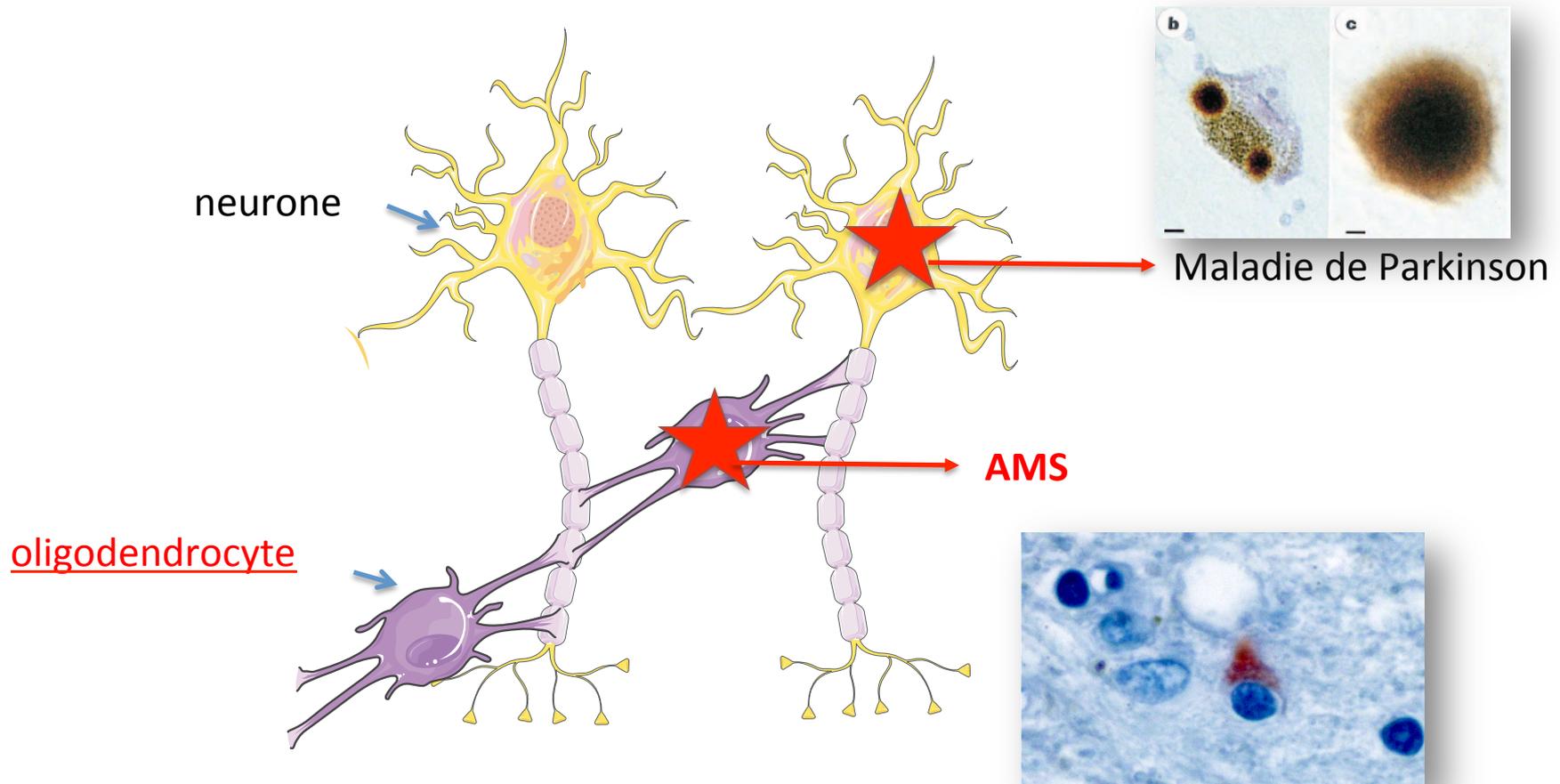
Alpha-synucléine : agrégation protéique

Les molécules d'alpha-synucléine s'assemblent pour former des oligomères qui vont ensuite former des fibrilles.



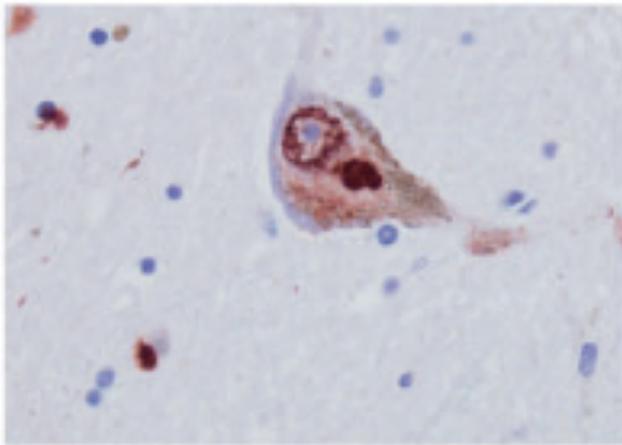
Alpha-synucléine : l'élément central

Constituant majeur des inclusions oligodendrogiales dans l'AMS et des inclusions neuronales dans la maladie de Parkinson

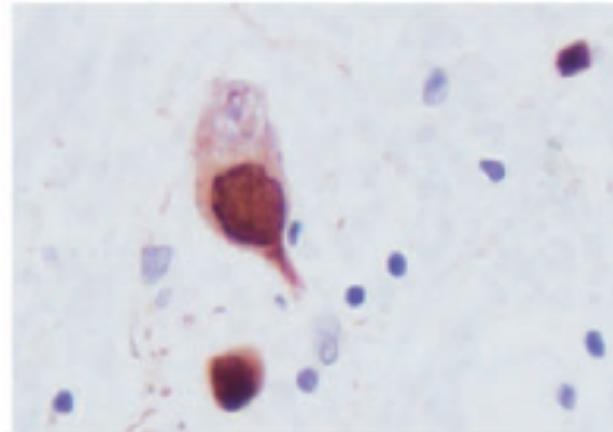


Alpha-synucléine : l'élément central

- Si l'alpha-synucléine forme majoritairement des inclusions dans les oligodendrocytes, on retrouve des inclusions neuronales d'alpha-synucléine dans 80% des cas



Substantia nigra

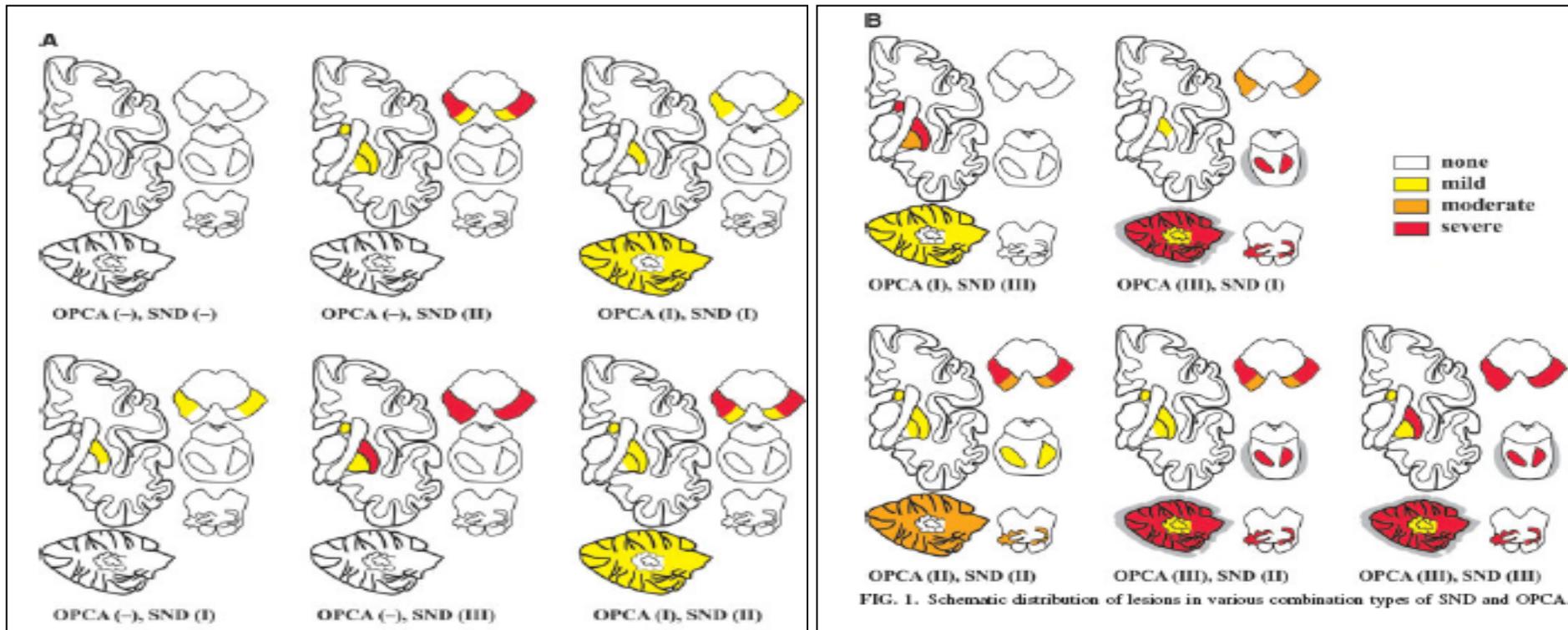


Reticular nuc.

Deux principales formes d'Atrophie MultiSystématisée

AMS-P

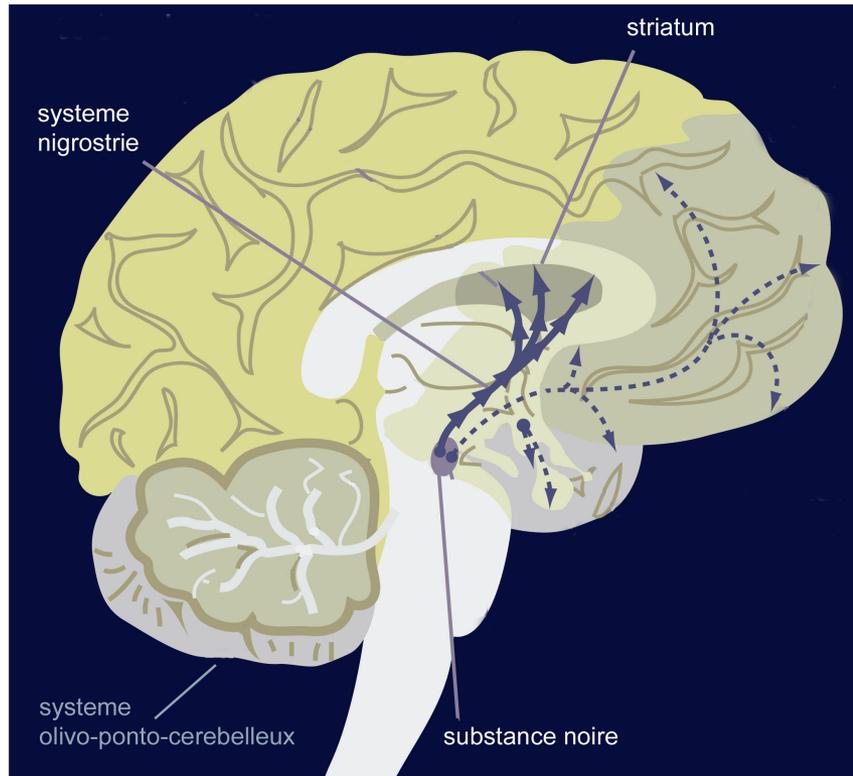
AMS-C



AMS-P: syndrome parkinsonien prédominant (70% des cas)
AMS-C: syndrome cérébelleux prédominant (30% des cas)

Pourquoi les traitements dopaminergiques sont peu efficaces ?

- Atteinte du système nigrostrié



Système nigrostrié = Substance noire + Striatum

Initiation et contrôle des mouvements grâce à la dopamine

Parkinson: substance noire atteinte, striatum intact

AMS: substance noire et striatum atteints

Traitements

- **Signes moteurs**

L-dopa, amantadine

Chirurgie = non

Dystonie focale (membres) : Toxine Botulique

- **Hypotension orthostatique**

Conseil posturaux et diététiques

Gutron, Fludrocortisone, (Mestinon, EPO, Droxidopa)

- **Troubles vésico-sphinctériens**

Anticholinergiques, alpha-bloquants

Desmopressine

Sondages

Traitements

- **Thérapeutiques non médicamenteuses**
Kiné, Orthophonie
Gastrostomie
PPC
- **Essais thérapeutiques**
Riluzole (NIPPS)
Hormone de croissance
Minocycline
Fluoxétine, rasagiline

Perspectives

- **Améliorer le diagnostic précoce**

Imagerie

Biomarqueurs

- **Essais thérapeutiques**

cellules souches

Immunothérapie

inhibiteurs d'agrégation d'alpha-synucléine



Merci de votre attention

Pour plus d'informations:

www.ams-aramise.fr

<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-de-l-atrophie-multisystematisee->

www.multiplesystematrophie.org