

Les critères de la MDS pour le diagnostic de l'AMS

- Gregor K. Wenning, MD, PhD, Professor of Clinical Neurobiology, Medical University of Innsbruck, Absam, Austria
- Iva Stankovic, MD, PhD, Consultant Neurologist, Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
- Horacio Kaufmann, MD, Professor, New York University Grossman School of Medicine, New York, NY, USA

Depuis leur publication en 2008, les deuxièmes critères de consensus étaient le « gold standard »¹ pour le diagnostic de l'atrophie multi-systématisée (AMS). Mais ces critères ont une faible sensibilité aux stades précoces de la maladie et une précision insuffisante. Ces lacunes empêchent un conseil approprié, l'inscription à des essais cliniques de médicaments modificateurs potentiels de la maladie et la validation des marqueurs de diagnostic.

Afin d'améliorer les critères issus du 2^{ème} consensus, le groupe d'étude MDS MSA (MoDiMSA-SG) les a examinés pour en identifier les lacunes spécifiques. Ensuite, un groupe de travail constitué au sein de la MDS a engagé le processus qui a abouti à de nouveaux critères MDS MSA. Une revue systématique de la littérature des caractéristiques cliniques et de laboratoire pertinentes pour le diagnostic de l'AMS et le processus de consensus, y compris deux cycles « méthode Delphi », une enquête ouverte à tous les membres de la MDS et une conférence de consensus virtuelle, ont été mis en œuvre pour développer et optimiser les nouveaux critères MDS MSA.

Les critères MDS MSA sont conçus pour la pratique clinique, pour l'inclusion de patients dans des essais cliniques et à des fins de recherche. Il comporte quatre niveaux de précision diagnostique :

- AMS neuropathologiquement établie,
- AMS cliniquement établie,
- AMS cliniquement probable
- AMS prodromique possible.

L'AMS cliniquement établie offre une spécificité maximale avec une sensibilité acceptable, l'AMS cliniquement probable permet une sensibilité et une spécificité équilibrées, tandis que la nouvelle catégorie de recherche d'AMS prodromique possible a une faible spécificité.

L'AMS cliniquement établie et cliniquement probable nécessite une combinaison

- de caractéristiques cliniques essentielles : défaillance autonome, syndrome parkinsonien et syndrome cérébelleux,

¹ Le **gold standard** (étalon or en anglais) est le meilleur test disponible à un moment donné, notamment pour les diagnostics médicaux, pour établir la validité d'un fait¹. En raison de sa définition même, ce test de référence est régulièrement remis en question et remplacé par un autre plus fiable lorsque c'est possible¹.

- des caractéristiques motrices et non motrices complémentaires, précédemment appelées drapeaux rouges,
- des résultats d'IRM cérébrale
- et une absence de critères d'exclusion.

La division en phénotypes moteurs d'AMS-parkinsonienne (AMS-P) et AMS-cérébelleuse (AMS-C) reste inchangée.

Les principales caractéristiques cliniques de **l'AMS cliniquement probable** sont plus sensibles et se manifestent généralement plus tôt que les principales caractéristiques de l'AMS cliniquement établie. Alors que l'insuffisance autonome est un critère obligatoire pour le diagnostic d'AMS cliniquement établi, au moins deux, parmi l'insuffisance autonome, le parkinsonisme et le syndrome cérébelleux dans n'importe quelle combinaison, y compris le parkinsonisme et l'ataxie sans insuffisance autonome, permettent le diagnostic d'AMS cliniquement probable.

L'AMS cliniquement établie nécessite un marqueur IRM cérébral d'atrophie ou de changements de diffusivité dans le putamen ou les structures sous-tentorielles évocatrices d'AMS, alors qu'aucun marqueur IRM n'est requis pour le diagnostic d'AMS cliniquement probable.

L'AMS prodromique possible est une catégorie de recherche conçue pour repérer les patients à un stade précoce de la maladie. Les patients de cette catégorie sont ceux qui présentent une insuffisance autonome isolée et un trouble du comportement en sommeil paradoxal, des signes moteurs discrets subtils et une absence de critères d'exclusion.

La plupart des biomarqueurs de soutien n'ont pas été inclus dans les nouveaux critères en raison de leur disponibilité encore limitée et d'un besoin de validation. Cependant, nous encourageons les cliniciens à enquêter sur leur présence chez les patients atteints de toutes les catégories d'AMS chaque fois qu'elles sont disponibles afin que davantage de données soient disponibles à l'avenir. Il s'agit notamment des marqueurs IRM cérébraux (pour une possible AMS prodromique), des marqueurs cérébraux FDG-PET, d'une scintigraphie cardiaque normale à l'¹²³I-MIBG, d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal prouvé par polysomnographie (pour une AMS cliniquement établie et cliniquement probable), d'un taux plasmatique de noradrénaline en décubitus supérieur à 100 pg/ml associé à une hypotension orthostatique neurogène, une hyperactivité du détrusor avec troubles de la contraction ou une dyssynergie du sphincter du détrusor lors des tests urodynamiques et un électro myogramme (EMG) du sphincter anormal inexpliqué. Les plus prometteurs sont les oligomères d' α -synucléine détectés par des tests d'agrégation de protéines dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) associés à une augmentation du NfL plasmatique (chaînes légères de neurofilaments) ou du LCR. La liste des biomarqueurs de soutien s'allongera probablement et un affinement des critères sera nécessaire lorsque davantage de preuves seront disponibles.

Le MoDiMSA-Study Group mène une étude prospective de validation multicentrique sur les nouveaux critères MDS MSA. La validation est particulièrement nécessaire pour la catégorie de recherche d'AMS prodromique possible et pour les biomarqueurs de soutien. Les données émergentes des études en cours et futures aideront à affiner les critères MDS MSA. Une méthodologie systématique d'analyse prospective

(Horizon Scanning methodology) pour détecter les innovations de diagnostic sera envisagée pour les mises à jour régulières des critères.

MDS Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy

Since its publication in 2008 the second consensus criteria¹ was the gold standard for the diagnosis of multiple system atrophy (MSA). But the criteria has poor sensitivity in early disease stages² and suboptimal accuracy.^{3,4} These shortcomings prevent proper counseling, enrolment in clinical trials of potential disease-modifying drugs, and the validation of diagnostic markers.⁵

Attempting to improve on the second consensus criteria, the MDS MSA Study Group (MoDiMSA-SG) took a close look to identify specific shortcomings.⁵ Then, a Task Force within MDS conducted the development process that resulted in a novel MDS MSA criteria. Systematic literature review of clinical and laboratory features relevant for MSA diagnosis and consensus process including two Delphi rounds, an open survey for all MDS membership and Virtual Consensus Conference were used to develop and optimize the new MDS MSA criteria.

The MDS MSA criteria are designed for clinical practice, for the inclusion of patients in clinical trials, and for research purposes. It has four levels of diagnostic accuracy: neuropathologically established MSA, clinically established MSA, clinically probable MSA and possible prodromal MSA. Clinically established MSA provides maximum specificity with acceptable sensitivity, clinically probable MSA allows balanced sensitivity and specificity, while a new research category of possible prodromal MSA has low specificity.

Clinically established and clinically probable MSA require a combination of core clinical features (autonomic failure, parkinsonism and cerebellar syndrome), supportive motor and non-motor features (previously termed red flags), brain MRI findings and an absence of exclusion criteria. Division into motor phenotypes of MSA-parkinsonian (MSA-P) and MSA-cerebellar (MSA-C) remains unchanged. Core clinical features of clinically probable MSA are more sensitive and usually manifest earlier compared to the core features of clinically established MSA (see bold in table). While autonomic failure is a mandatory criterion for clinically established MSA diagnosis, at least two of autonomic failure, parkinsonism and cerebellar syndrome in any combination, including parkinsonism and ataxia without autonomic failure, allow for the diagnosis of clinically probable MSA. Clinically established MSA requires one brain MRI marker of atrophy or diffusivity changes in the putamen or infratentorial structures suggestive of MSA, while no MRI markers are required for the diagnosis of clinically probable MSA .

Possible prodromal MSA is a research category designed to capture patients at their early disease stage. Patients in this category are those with isolated autonomic failure and REM sleep behavior disorder, subtle motor signs and an absence of exclusion criteria .

Most supportive biomarkers were not included in the new criteria due to their still limited availability and a need for validation. However, we encourage clinicians to investigate their presence in patients with all MSA categories whenever available so that more data will be available in the future. These include brain

MRI markers (for possible prodromal MSA), brain FDG-PET markers, normal cardiac ¹²³I-MIBG-scintigraphy, polysomnography proven REM sleep behavior disorder (for clinically established and clinically probable MSA), supine plasma norepinephrine level >100 pg/ml associated with neurogenic orthostatic hypotension, detrusor hyperactivity with impaired contraction or detrusor sphincter dyssynergia on urodynamic testing and unexplained abnormal sphincter EMG. Most promising are α -synuclein oligomers detected by protein aggregation assays in CSF associated with increased plasma or CSF NfL. The list of supportive biomarkers will likely grow and criteria refinement will be needed when more evidence become available.

The MoDiMSA-SG is conducting a prospective multicenter validation study on the new MDS MSA criteria. Validation is particularly needed for the research category of possible prodromal MSA and for the supportive biomarkers. Emerging data from ongoing and future studies will help refine the MDS MSA criteria. A systematic Horizon Scanning methodology for picking up diagnostic innovations will be considered for regular criteria updates.

References

1. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-676.
2. Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees A, Wenning G, Quinn N. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009;24(15):2272-2276.
3. Miki Y, Foti SC, Asi YT, et al. Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy: a clinicopathological study. *Brain*. 2019. doi:10.1093/brain/awz214
4. Koga S, Aoki N, Uitti R, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA. *Neurology*. 2015;85(5):404-412.
5. Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, et al. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2019;34(7):975-984.