

L'atrophie multisystématisée

Multiple system atrophy

NATHALIE DAMON-PERRIÈRE¹
FRANÇOIS TISON^{1,2}
WASSILIOS G MEISSNER^{1,2}

¹ Service de neurologie,
² Centre de référence national
maladie rare atrophie
multisystématisée,
CHU de Bordeaux,
Hôpital du Haut-Lévêque,
Pessac
<wassilios.meissner@
chu-bordeaux.fr>

Tirés à part :
W. Meissner

Résumé. L'atrophie multisystématisée (AMS) est une affection neurodégénérative sporadique de l'adulte, d'évolution progressive et de pronostic sévère. Elle est responsable du syndrome parkinsonien atypique le plus fréquent. Les critères diagnostiques en sont essentiellement cliniques et permettent le diagnostic d'AMS avec deux degrés de certitude : « possible » et « probable ». Ce diagnostic repose sur la combinaison variable de quatre signes cliniques : un syndrome parkinsonien, un syndrome cérébelleux, une dysautonomie et des signes pyramidaux. La prédominance d'un des deux syndromes, parkinsonien ou cérébelleux, permet de distinguer les AMS de type P et de type C. Les lésions anatomopathologiques caractéristiques établissent le diagnostic *post mortem* d'AMS « certaine ». Elles sont constituées d'une dégénérescence olivo-ponto-cérébelleuse et de la voie nigrostriée, associée à d'abondantes inclusions oligodendrogiales intracytoplasmiques contenant de l' α -synucléine. Les traitements médicamenteux du syndrome parkinsonien, mais surtout du syndrome cérébelleux, restent décevants. En revanche, le traitement symptomatique de la dysautonomie, cardiovasculaire et vésico-sphinctérienne, peut améliorer la qualité de vie des patients. L'accompagnement, le soutien psychologique, la prise en charge sociale et ergothérapique sont tout aussi importants pour améliorer les conditions de vie des patients AMS.

Mots clés : syndrome parkinsonien atypique, syndrome cérébelleux, dysautonomie, atrophie multisystémique

Abstract. Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic neurodegenerative disorder of unknown etiology. It is the most frequent disorder among atypical parkinsonism with an estimated prevalence of 2 to 5 per 100 000 inhabitants. The clinical symptoms are rapidly progressing with a mean survival ranging between 6 to 9 years. The diagnosis is based on consensus criteria that have been revised in 2008. The diagnostic criteria allow defining "possible", "probable" and "definite" MSA. The latter requires post mortem confirmation of striatonigral and olivopontocerebellar degeneration with α -synuclein containing glial cytoplasmic inclusions. The diagnosis of "possible" and "probable" MSA is based on the variable presence and severity of parkinsonism, cerebellar dysfunction, autonomic failure and pyramidal signs. According to the revised criteria, atrophy of putamen, pons, middle cerebellar peduncle (MCP) or cerebellum on brain magnetic resonance imaging are considered to be additional features for the diagnosis of "possible" MSA. T2-weighted brain imaging may further reveal a putaminal hypointensity, a hyperintense lateral putaminal rim, the so called "hot cross bun sign" and MCP hyperintensities. Cardiovascular examination, urodynamic testing and anal sphincter electromyography may be helpful for the diagnosis of autonomic failure. Some patients may respond to levodopa, but usually to a lesser extent than those suffering from Parkinson's disease, and high doses are already required in early disease stages. No specific therapy is available for cerebellar dysfunction, while effective treatments exist for urinary and cardiovascular autonomic failure. Physical therapy may help to improve the difficulties of gait and stance, and to prevent their complications. In later disease stages, speech therapy becomes necessary for the treatment of dysarthria and dysphagia. Percutaneous gastrostomy is sometimes necessary in patients with severe dysphagia. Beyond these strategies, psychological support, social care and occupational therapy to adapt the environment to the patient's disability are prerequisites for improving the quality of life in MSA patients.

Key words: atypical parkinsonism, multiple system atrophy, cerebellar syndrome, autonomic failure

La première description clinique et histologique d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (AOPC) sporadique est attribuée à Dejerine et Thomas en 1900 [1]. En 1960, Shy et Drager ont rapporté deux cas de dysautonomie primitive associée à un syndrome parkinsonien, pyramidal et cérébelleux [2]. À la même époque, Adams *et al.* [3] ont décrit des patients présentant un syndrome parkinsonien lié à une dégénérescence combinée de la substance noire et du striatum, syndrome qu'ils nommèrent dégénérescence striatonigrique (DSN). Mais c'est seulement en 1969 que Graham et Oppenheimer ont proposé le terme d'atrophie multisystématisée (AMS) pour regrouper ces trois différents syndromes cliniques émanant d'un même processus dégénératif [4]. Quinn a ensuite consolidé ce concept en proposant des critères diagnostiques classés en deux sous-groupes, type AOPC et type DSN. Puis, la découverte d'inclusions oligodendrogiales (ICG) a permis de confirmer qu'il s'agit d'une entité clinique commune [5].

Épidémiologie

La prévalence de l'AMS varie de 2 à 5 cas pour 100 000 habitants [6]. La maladie débute le plus souvent dans la 6^e décennie, quelle que soit la forme. Il existe une légère prédominance masculine (1,3 à 1,9 homme/1 femme) [7].

Caractéristiques anatomopathologiques

L'AMS « certaine » est caractérisée par la présence d'ICG composées d'agrégats lâches de protéines (cf. pour revue [8]). Ces agrégats sont notamment composés de filaments d' α -synucléine et sont observés dans la substance blanche au niveau du cytoplasme des oligodendrocytes [5]. Dans la substance grise, les inclusions sont situées dans des oligodendrocytes satellites de neurones. Elles apparaissent comme des filaments lâches mal organisés. De façon moins fréquente, ces inclusions sont retrouvées dans le cytoplasme et le noyau des neurones, ainsi que dans le cytoplasme des astrocytes.

En dehors de ces inclusions pathognomoniques, on peut observer une perte neuronale, une atrophie, une gliose réactionnelle, un dépôt de fer, une dégénérescence de la myéline dans le striatum, la substance noire, le locus coeruleus, les noyaux du pont, les pédoncules cérébelleux moyens, les neurones de

Purkinje, l'olive inférieure, les colonnes intermédiolaterales de la moelle et le noyau sacré d'Onuf. La charge lésionnelle des ICG est généralement corrélée au degré de dégénérescence striatonigrique et olivo-ponto-cérébelleuse.

Les mécanismes reliant la formation des ICG et la mort neuronale restent inconnus. L'hypothèse d'une oligodendrocytopathie est actuellement privilégiée. Elle a été renforcée par la découverte d'une dysrégulation du métabolisme de la protéine basique de la myéline (MBP) et de la p25 α , une phosphoprotéine spécifique du système nerveux central (appelée aussi protéine promouvant la polymérisation tubulaire, PPPT). Cette protéine p25 α /PPPT pourrait diminuer la stabilité de la MBP et induire des dépôts de MBP, favorisant alors les dépôts et l'agrégation d' α -synucléine dans les oligodendrocytes. Ces changements au niveau de la MBP et de la p25 α /PPPT seraient constatés avant que les ICG ne soient détectables. Cependant, on ne sait pas si le changement de la MBP et l'intervention de la p25 α /PPPT représentent l'événement initial de la dysrégulation myélinique ou s'ils surviennent plus tard dans la pathogenèse de l'AMS.

Par ailleurs, un ou plusieurs facteurs environnementaux pourraient contribuer au déclenchement de la maladie. Même si une transmission héréditaire n'est pas clairement établie pour l'AMS, une susceptibilité génétique semble être un facteur favorisant, comme le suggère la fréquence élevée de certains polymorphismes du gène de l' α -synucléine chez les patients AMS.

Critères diagnostiques et signes cliniques

Les critères diagnostiques consensuels

Etablis en 1998, ils ont été récemment revus lors d'une nouvelle conférence de consensus [9]. Ces nouveaux critères sont destinés à affiner le diagnostic et incluent des signes cliniques additionnels et des résultats d'explorations paracliniques. Selon ces critères consensuels, il existe deux types d'AMS : l'AMS-P dans laquelle le syndrome parkinsonien prédomine et l'AMS-C où le syndrome cérébelleux est au premier plan. Par ailleurs, on classe la maladie selon trois niveaux de certitude : AMS « possible » (*tableaux 1 et 2*), « probable » (*tableau 3*) et « certaine ».

L'AMS « possible » se définit par un syndrome parkinsonien ou un syndrome cérébelleux, et un signe

Tableau 1. Critères consensuels pour le diagnostic d'AMS possible.

Table 1. Consensus criteria for the diagnosis of possible MSA.

Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte (> 30 ans) caractérisée par : 1 - Un signe suggérant une dysautonomie • mictions impérieuses sans autre explication, vidange vésicale incomplète, dysfonction érectile chez les hommes, OU • hypotension orthostatique n'ayant pas les critères exigés dans l'AMS probable ET 2 - Un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement, ou instabilité posturale) OU 2 - Un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse) ET 3 - Au moins un des critères additionnels du tableau 2
--

Tableau 2. Critères additionnels pour le diagnostic d'AMS possible.

Table 2. Additional criteria for the diagnosis of possible MSA.

AMS-P ou AMS-C « possible » 1- Syndrome pyramidal 2- Stridor AMS-P « possible » 3- Syndrome parkinsonien rapidement progressif 4- Réponse pauvre à la lévodopa 5- Instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des signes moteurs 6- Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse 7- Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des signes moteurs 8- Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont, ou du cervelet à l'IRM cérébrale 9- Hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en FDG-TEP* AMS-C « possible » 10- Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité) 11- Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont, ou du cervelet à l'IRM cérébrale 12- Hypométabolisme dans le putamen en FDG-TEP 13- Dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en TEMP ou TEP
--

suggérant une dysautonomie associé à un autre signe clinique évocateur ou une anomalie de neuro-imagerie.

L'AMS « probable » se définit par une maladie neurologique progressive, débutant à l'âge adulte, incluant

Tableau 3. Critères consensuels pour le diagnostic d'AMS probable.

Table 3. Consensus criteria for the diagnosis of probable MSA.

Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte (> 30 ans) caractérisée par : 1- Une dysautonomie avec une incontinence urinaire (associée à une dysfonction érectile chez l'homme) OU une hypotension orthostatique survenant dans les 3 minutes après le lever avec chute de pression artérielle d'au moins 30 mmHg pour la systolique ou de 15 mmHg pour la diastolique ET 2- Un syndrome parkinsonien peu sensible à la lévodopa (bradykinésie avec rigidité, tremblement, ou instabilité posturale) OU 2- Un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres, ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)
--

rigoureusement une dysautonomie définie (c'est-à-dire une incontinence urinaire associée à une dysfonction érectile chez l'homme, ou une hypotension orthostatique survenant dans les 3 minutes du lever avec chute de la pression artérielle d'au moins 30 mmHg pour la systolique ou de 15 mmHg pour la diastolique) et un syndrome parkinsonien avec une réponse pauvre à la lévodopa ou un syndrome cérébelleux.

La certitude diagnostique est obtenue à l'examen anatomopathologique *post mortem* qui met en évidence une dégénérescence des structures olivoponto-cérébelleuses et de la voie nigrostriée, associée à d'abondantes inclusions gliales intracytoplasmiques d' α -synucléine [10].

Les critères consensuels non révisés avaient une valeur prédictive positive supérieure à 85 %, alors que leur sensibilité était faible dans les stades précoces [11]. Les nouveaux critères consensuels nécessitent des études ultérieures pour évaluer au mieux leur sensibilité et spécificité.

Les signes cliniques principaux

• Le syndrome parkinsonien

Il est défini par la présence d'une akinésie associée à au moins un des autres signes suivants : rigidité, troubles de la marche et de la posture, tremblement de posture, de repos ou mixte. Le syndrome parkinsonien est dit « atypique », car il ne répond pas ou peu au traitement dopaminergique et est associé à d'autres signes qui sont inhabituels dans la maladie

Tableau 4. Les « drapeaux rouges » en faveur d'une MSA-P.

Table 4. "Red flags" suspicious of MSA-P.

Signes avec une spécificité > 93 % par rapport à la maladie de Parkinson

- Instabilité posturale et chutes précoces (< 3 ans du début de la maladie)
- Progression rapide (fauteuil roulant < 5 ans, perte d'autonomie < 10 ans)
- Syndrome de Pise (latéroflexion du tronc), camptocormie (antéflexion du tronc)
- Dystonie (antécolis disproportionné, contractures des mains ou pieds, dystonie orofaciale)
- Troubles respiratoires (stridor inspiratoire diurne ou nocturne, soupirs profonds, apnées de sommeil)
- Dysphagie, dysarthrie ou dysphonie sévère
- Instabilité émotionnelle (rires sans joie, pleurs sans tristesse)
- Tremblement d'attitude myoclonique
- Phénomène de Raynaud, mains ou pieds froids

de Parkinson idiopathique (MPI) (tableau 4). Il est principalement akinéto-rigide. Cependant, le tremblement est présent chez les deux tiers des patients atteints d'AMS. Il s'agit d'un tremblement irrégulier des mains, saccadé, postural et d'action (moins de 10 % ont un tremblement d'émiettement de repos). Des troubles de la marche inauguraux, avec instabilité et chutes précoces, sont fréquents dans l'AMS. Cependant, certains patients (*minimal change MSA*) répondent bien à la lévodopa et présentent des tableaux tellement trompeurs qu'ils peuvent être longtemps confondus avec des patients ayant une MPI et même recevoir une stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique.

• Le syndrome cérébelleux

Il est défini par la présence d'une ataxie à la marche (élargissement du polygone de sustentation avec pas irréguliers) associée à l'un des signes suivants : ataxie des membres, dysarthrie cérébelleuse, nystagmus inépuisable lors de la fixation du regard en position extrême. Au début de la maladie, on remarque souvent seulement une poursuite oculaire saccadée, une hypométrie modérée des saccades, plus rarement une hypermétrie, et des ondes carrées lors de la fixation centrale. Récemment, une étude a montré un déficit de la suppression physiologique du réflexe vestibulo-oculaire par la fixation chez 80 % des patients, témoignant d'une lésion cérébelleuse du lobe flocculo-nodulaire, qui n'est pas observé chez les patients atteints d'une MPI. Par ailleurs, un nystagmus positionnel vers le bas peut souvent être provoqué par la manœuvre de Dix-Hallpike [12]. En revanche, une paralysie supranucléaire du regard (surtout

vers le bas) et un ralentissement sévère de la vitesse des saccades ne sont pas observés dans l'AMS et doivent faire évoquer la paralysie supranucléaire progressive (PSP).

• La dysautonomie

L'hypotension orthostatique doit être suspectée devant un trouble de la vision, des sensations vertigineuses, un déficit cognitif, une syncope, une céphalée occipitale ou paracervicale, parfois une asthénie survenant le plus souvent en position debout ou en position assise. Elle est définie par une chute de la pression artérielle systolique (PAS) d'au moins 20 mmHg et/ou une baisse de la pression artérielle diastolique (PAD) d'au moins 10 mmHg, enregistrée dans les 3 minutes suivant le passage à l'orthostatisme. Pour l'AMS « probable », une baisse de 30 mmHg de la PAS et/ou 15 mmHg de la PAD sont nécessaires. La mesure simultanée de la fréquence cardiaque permet de mettre en évidence son origine neurogène (absence de tachycardie réactionnelle au lever). L'hypotension orthostatique est aggravée par de nombreux traitements (antihypertenseurs, tricycliques, traitement dopaminergique, etc.) et par des facteurs environnementaux (chaleur, repas, exercice).

Les troubles vésico-sphinctériens précèdent généralement l'hypotension orthostatique. Ils sont souvent plus marqués chez la femme, mais il existe des facteurs confondants (multiparité, chirurgie périnéale). Les pathologies associées comme une hypertrophie prostatique ou un diabète ne doivent pas faire méconnaître la maladie neurologique sous-jacente, d'autant que le risque d'une incontinence post-prostatectomie est alors majeur. Les manifestations cliniques d'hyperactivité vésicale sont fréquentes au début de la maladie (urgences mictionnelles, impériosités, pollakiurie, fuites par impériosités) [7, 13, 14]. Au cours de l'évolution de la maladie, apparaissent un tableau de rétention urinaire et une incontinence urinaire.

• Autres signes de dysautonomie

L'impuissance apparaît précocement et est quasi constante chez l'homme. Cependant, l'atteinte des fonctions sexuelles résulte de causes variées et la part du système nerveux autonome n'est pas forcément prépondérante, surtout chez les sujets âgés. Mais l'absence d'impuissance chez l'homme rend le diagnostic d'AMS improbable. Chez la femme, une diminution de la sensibilité génitale et une anorgasmie ont été rapportées chez 47 % de patientes [15], mais ce résultat mérite d'être confirmé car l'étude ne portait que sur un petit nombre de patientes.

Les troubles gastro-intestinaux (gastroparésie, constipation) sont habituels dans l'AMS, la constipation étant un des symptômes les plus fréquents. Elle résulte d'un transit lent du côlon et d'une diminution de contraction phasique rectale.

Les troubles de la thermorégulation et l'intolérance à la chaleur sont communs chez les patients AMS. Les patients peuvent présenter des mains froides et violacées [16].

• *Les troubles respiratoires et les troubles du sommeil*

Les troubles du sommeil sont très fréquents dans l'AMS : sommeil fragmenté, troubles du comportement onirique en sommeil paradoxal (*rapid eye movement behavior disorder*, RBD), stridor inspiratoire et autres troubles respiratoires.

Les RBD sont caractérisés par la présence d'activités motrices, verbales et comportementales oniriques intenses lors du sommeil paradoxal. L'activité motrice est souvent violente et potentiellement dangereuse pour le patient et son conjoint. La polysomnographie permet de mettre en évidence une perte de l'atonie des muscles squelettiques et une contraction excessive du muscle de la houppe du menton ou d'un muscle d'un membre à l'électromyogramme pendant le sommeil paradoxal. Les RBD sont ainsi diagnostiqués par la polysomnographie chez 90 à 100 % des patients. Les troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal sont aussi décrits dans la MPI et la démence à corps de Lewy. Les RBD sont rapportés à l'interrogatoire chez 47,5 % des patients ayant une AMS contre 9,7 % des patients ayant une MPI [17].

Le stridor inspiratoire peut aussi être diurne et serait plutôt lié à une activité tonique semblable à la dystonie des muscles adducteurs des cordes vocales pendant l'inspiration, menant au rétrécissement du larynx et à la limitation du flux inspiratoire. Le stridor est considéré comme un « drapeau rouge » (*tableau 4*) faisant suspecter une AMS. Il peut être un des premiers symptômes de la maladie avec les RBD, précédant parfois le début des signes moteurs et autonomes de plusieurs années [18]. Sa présence est associée à une survie réduite [19]. Cependant, le stridor ne peut à lui seul expliquer la haute incidence de mort subite.

D'autres troubles respiratoires sont fréquents, notamment le syndrome des apnées du sommeil, et peuvent être la première manifestation de l'AMS. Sur le plan anatomopathologique, de multiples anomalies ont été observées dans les centres respiratoires du tronc cérébral dans l'AMS [20].

Les autres signes cliniques

• *Les mouvements anormaux*

Des myoclonies sont observées dans environ un tiers des cas. Elles sont distales au niveau des membres supérieurs et déclenchées par la stimulation sensitive ou le raccourcissement musculaire.

Les dystonies non induites par la lévodopa sont plus fréquentes dans l'AMS que dans la MPI (jusqu'à 46 % des cas versus 16 % des patients MPI). Elles sont le plus souvent fixées et focales : postures et contractures des mains. L'antécolis, consistant en une flexion anormale du cou vers l'avant, est un signe caractéristique. Il est considéré comme une dystonie cervicale et appartient aux « drapeaux rouges » (*tableau 4*).

• *La dysarthrie et les troubles de déglutition*

La dysarthrie est précoce et semble mixte, combinant l'hypophonie monotone et bégayante du syndrome parkinsonien à la dysarthrie cérébelleuse scandée et irrégulière. Les troubles de déglutition sont également fréquents et entraînent régulièrement des toux lors des repas, puis des fausses routes avec risque accru de pneumonie d'inhalation.

• *L'hypersalivation*

Elle est fréquemment rencontrée dans l'AMS et conduit à une gêne importante et à un risque accru de fausses routes. L'hypersalivation est liée à une réduction de la déglutition plus qu'à une surproduction salivaire.

• *Les douleurs*

Elles sont présentes dans près de la moitié des cas. Elles sont le plus souvent ostéo-articulaires (environ de 2/3 des cas), liées à des phénomènes dystoniques (plus de 1/5 des cas), à la dopathérapie (16 %) ou mixtes (19 %). Les douleurs sensitives (environ 1/3 des cas) semblent moins fréquentes que dans la maladie de Parkinson [21].

• *Les troubles cognitifs*

Des troubles cognitifs sont fréquemment observés chez les patients AMS-P. Ils sont de type sous-cortico-frontal et plus sévères que ceux des patients atteints d'une MPI pour une même durée de la maladie [22]. Dans cette étude, les patients AMS étaient comparés à des patients atteints d'une MPI (appariés pour la durée de la maladie et pour la sévérité des signes moteurs) et à un groupe contrôle. Par rapport aux MPI, les patients AMS pouvaient nommer moins de mots et commettaient plus d'erreurs de persévération au *Wisconsin Card Sorting Test* et d'interférences au test de Stroop.

D'autres auteurs ont étudié les différences entre les patients porteurs d'AMS-P et d'AMS-C. Les patients AMS-P présentaient une atteinte des fonctions visuo-spatiales, des praxies constructives, une diminution de la fluence verbale et une atteinte globale des fonctions exécutives alors que les patients AMS-C présentaient une atteinte moins sévère, portant essentiellement sur les fonctions visuo-spatiales et constructives [23]. Dans cette dernière étude, l'utilisation du MMSE n'a pas permis de déceler de différences par rapport à un groupe contrôle.

Les examens complémentaires

L'imagerie conventionnelle et fonctionnelle

L'IRM cérébrale aide au diagnostic différentiel. On peut ainsi observer, dans l'AMS, une atrophie putami-

nale, pontique et des pédoncules cérébelleux moyens. Sur les séquences pondérées en T2, on peut souvent noter une hypo-intensité de la partie postérieure du putamen, parfois associée à un hypersignal de la bordure postérolatérale du putamen, ainsi qu'un hypersignal en forme de « croix » pontique et plus rarement des hypersignaux floconneux des pédoncules cérébelleux moyens [24] (figure 1). La séquence T2* ou T2 EG (Echo Gradient) semble détecter de façon plus précoce l'hyposignal putaminal lié à un dépôt de fer. Cet hyposignal putaminal est nettement plus fréquent dans l'AMS que dans les autres syndromes parkinsoniens, même s'il n'est pas spécifique. En pratique, la séquence T2* peut permettre d'aider au diagnostic devant un syndrome parkinsonien répondant mal à la lévodopa. En outre, l'IRM de diffusion semble permettre de dissocier de façon plus spécifique

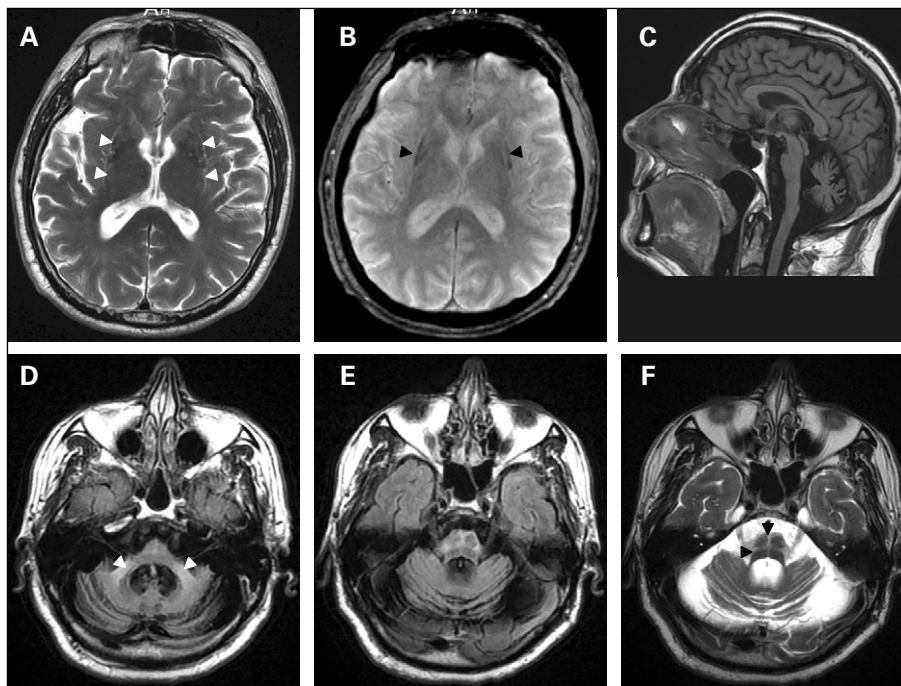


Figure 1. Exemples d'anomalies observées à l'IRM cérébrale chez les patients AMS. (A) Sur les séquences T2, on note un hypersignal de la bordure postérolatérale du putamen (pointe des flèches blanches). (B) Chez le même patient, les séquences T2 écho-gradient mettent en évidence un hyposignal de la partie postérieure du putamen, lié à l'augmentation de la teneur en fer dans cette structure (pointe des flèches noires). Au cours de l'évolution, cet hyposignal apparaît aussi sur les séquences en T2. (C) La séquence T1 en sagittal met en évidence une atrophie ponto-cérébelleuse, alors que la taille du mésencéphale est préservée. (D-F) Les séquences pondérées en FLAIR et T2 révèlent des pédoncules cérébelleux moyens atrophiés et discrètement hyperintenses (D, pointe des flèches blanches) ainsi que le « signe de la croix » (E et F, pointe des flèches noires) dû à une atrophie des fibres pontiques, qui débute habituellement par l'hypersignal vertical.

Figure 1. Examples of MRI abnormalities in MSA patients. (A) T2 weighted imaging shows a hyperintense rim at the putaminal edge (white arrowheads). (B) The same patient also displays a hypointensity of the posterior putamen on T2 gradient echo imaging, in line with increased iron content (black arrowheads). During disease progression, this hypointensity also appears on T2 weighted imaging. (C) Sagittal T1 weighted imaging reveals pontocerebellar atrophy, while the size of the midbrain is normal. (D-F) FLAIR and T2 weighted imaging show severe atrophy and mild signal increase of both middle cerebellar peduncles (D, white arrowheads) as well as the "hot cross bun" sign (E and F, black arrowheads). The latter is due to atrophy and gliosis of the transverse pontine fibers and usually starts with a hyperintense vertical line.*

les AMS des MPI [25]. L'IRM cérébrale peut être cependant normale au début de maladie.

La tomographie par émission de positons (TEP) avec le [^{18}F]-fluorodésoxyglucose peut mettre en évidence un hypométabolisme du cervelet ou du striatum [26]. Chez un patient présentant un syndrome parkinsonien atypique sans syndrome cérébelleux, la démonstration par TEP d'un hypométabolisme cérébelleux permet le diagnostic d'une AMS-P « possible » (tableau 2). De même, chez un patient présentant un syndrome cérébelleux sans syndrome parkinsonien, l'observation d'une dénervation dopaminergique nigrostriée par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou TEP est en faveur d'un diagnostic d'AMS-C « possible ». Toutefois, les examens par TEP ne sont pas actuellement des examens de routine.

Les examens de la dysautonomie

• Les tests cardiovasculaires

Les fonctions autonomes peuvent être appréciées par des tests simples comme les tests de réactivité cardiovasculaire.

Les tests dynamiques au lit du patient

La Haute autorité de santé (HAS) préconise la réalisation de deux tests pour le dépistage de la dysautonomie, l'épreuve de respiration ample et le lever actif. Le premier consiste en la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque lors de la respiration, qui diminue au cours de l'inspiration et augmente lors de l'expiration. Le résultat est indiqué comme la différence moyenne entre les fréquences cardiaques maximale et minimale au cours de 6 cycles de respiration ample. Les valeurs obtenues sont interprétées en fonction de l'âge du patient. Le deuxième test mesure la pression artérielle et la fréquence cardiaque en position couchée (après 5 minutes de repos) et debout (pendant au moins 3 minutes après le lever). Ce deuxième test comprend le calcul du rapport 30/15 à partir d'un enregistrement d'ECG. Ainsi, l'intervalle RR à la 15^e et à la 30^e seconde après le lever actif est mesuré puis utilisé pour le calcul du rapport. Les valeurs obtenues sont également interprétées en fonction de l'âge du patient.

La perturbation des deux tests confirme la dysautonomie. Si seulement un des tests est anormal, il est recommandé de réaliser 4 tests dynamiques (la réalisation d'un cinquième test est optionnelle), avec une analyse des fluctuations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque enregistrées en continu au repos et lors des différents tests dynamiques (épreuve

de respiration ample, épreuve du lever actif, manœuvre de Valsalva, épreuve de contraction isométrique de l'avant-bras, *hand-grip*, et épreuve de verticalisation passive, *tilt-test*). Ces tests de niveau 2 doivent être réalisés par une équipe spécialisée disposant du matériel nécessaire. Une dysautonomie est alors considérée comme avérée si 2 des 4 tests sont anormaux.

La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)

La MAPA permet un enregistrement de la PA au cours du nycthémère dans un contexte plus physiologique. Chez le sujet normal, on constate une hypotension et une bradycardie relative pendant la nuit. La variabilité nycthémérale de la PA est perturbée chez les patients dysautonomes avec disparition du cycle nycthéméral. Des variations accrues de la PA au cours de la période diurne peuvent traduire une hypotension orthostatique.

Les explorations biochimiques et pharmacologiques

Elles ne sont pas de pratique courante. De nombreuses mesures de catécholamines ont été utilisées pour fournir un index de la fonction autonome. Dans l'AMS, les taux au repos de la norépinéphrine sont le plus souvent normaux, avec une augmentation absente ou faible lors de l'orthostatisme.

Les tests de stimulation de l'hormone de croissance peuvent également être utilisés : la réponse de l'hormone de croissance à la clonidine (un agoniste α_2 -adrénergique) ou à l'arginine est réduite dans l'AMS par rapport à la MPI. La dernière semble être plus pertinente dans le diagnostic différentiel que celle à la clonidine [27], mais les deux tests ne sont pas réalisés en pratique courante.

La scintigraphie cardiaque au [^{123}I]-méta-iodobenzyl-guanidine (MIBG)

La fixation cardiaque de [^{123}I]-MIBG diminue dans les maladies du système nerveux autonome comportant une lésion végétative post-ganglionnaire, telles que le diabète et la MPI, et reste normale dans les atteintes pré-ganglionnaires comme celle de l'AMS. Cependant, cette fixation décroît avec le temps chez certains patients AMS et quelques patients MPI ont un taux relativement préservé au tout début [28]. Les résultats peuvent être influencés par les coronaropathies, les insuffisances cardiaques, les inhibiteurs de la recapture des monoamines et certains traitements antiparkinsoniens (qui doivent être arrêtés avant la scintigraphie) [28].

• Les explorations urodynamiques

L'examen urodynamique par un cathéter multivoies de petit calibre permet d'étudier précisément le fonctionnement vésico-sphinctérien à l'aide de l'enregistrement du débit urinaire durant la miction, de la capacité vésicale, des variations de pression dans la vessie et dans l'urètre, et l'enregistrement de l'activité électrique du sphincter strié de l'urètre.

L'hyperactivité du détrusor est observée chez jusqu'à deux tiers des patients dans les premières années de la maladie. Contrairement à la MPI, 50 % des patients AMS présentent une dyssynergie vésico-sphinctérienne. Au cours de l'évolution, la majorité des patients développe une rétention urinaire dans le contexte d'une hypoactivité du détrusor. Le résidu post-mictionnel se situe en moyenne entre 160 et 275 mL dans les stades plus évolués, contrairement à la MPI où il est absent dans la majorité des cas et toujours inférieur à 100 mL.

L'électromyogramme du sphincter anal peut mettre en évidence la dénervation du sphincter anal, caractéristique de l'AMS, due à une atteinte du noyau sacré d'Onuf (centre somatique). Cependant, cette dénervation peut être également observée en cas de facteurs confondants (grossesses multiples, chirurgie périméale) et chez des patients ayant une PSP.

Diagnostic différentiel

La maladie de Parkinson et les autres syndromes parkinsoniens

Le diagnostic d'AMS peut être difficile au début de la maladie. Mais, dans une étude anatomoclinique portant sur 59 patients en fin d'évolution, la sensibilité et la spécificité étaient satisfaisantes pour le diagnostic d'une AMS [11]. Une grande étude clinique portant sur environ 400 patients AMS, avec corrélation anatomoclinique dans une grande partie des cas, a confirmé les bonnes sensibilité et spécificité du diagnostic clinique dans les stades évolués [29]. Pour faciliter le diagnostic différentiel entre la MPI et les syndromes parkinsoniens neurodégénératifs sporadiques dans les stades précoces, des signes d'alerte (« drapeaux rouges ») (tableau 4) ont été proposés [30].

• La maladie de Parkinson

Les critères cliniques et évolutifs en faveur du diagnostic de maladie de Parkinson sont : un début unilatéral, la présence d'un tremblement de repos, une évolution progressive, une amélioration significa-

tive (> 70 %) par la lévodopa du côté initialement atteint, l'apparition de mouvements choréiques intenses induits par la lévodopa au cours de l'évolution, une sensibilité à la lévodopa pendant 4 ans au moins, une durée d'évolution supérieure à 9 ans [31].

Les patients atteints d'une MPI peuvent aussi développer une dysautonomie, mais elle est moins sévère et moins précoce [32, 33].

• Les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs

La paralysie supranucléaire progressive (PSP)

La PSP ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski est aussi fréquente que l'AMS. L'âge de début est de 60 à 65 ans. Récemment, plusieurs phénotypes cliniques de PSP ont été déterminés [34] : une forme dite « parkinsonienne » PSP-P, définie par la présence d'un tremblement, d'une asymétrie au début de la maladie et d'une réponse initiale modérée à la lévodopa ; cette forme peut être confondue avec une MPI débutante. Une autre forme dite « syndrome de Richardson » a les caractéristiques habituelles de la PSP avec des troubles de la posture, des chutes précoces, des atteintes oculaire et cognitive. D'autres formes cliniques émergent comme la forme PSP-PAGF (*pure akinesia with gait freezing*) qui se caractérise par une atteinte précoce de la marche avec un *freezing*, une micrographie et une hypophonie, et la forme PSP-PNFA (*progressive non-fluent aphasia*) avec apraxie de la parole.

La dégénérescence corticobasale (DCB)

La DCB, maladie neurodégénérative rare, se manifeste cliniquement par la combinaison variable d'un syndrome parkinsonien asymétrique et peu sensible à la lévodopa, de signes sensoriels corticaux, d'une apraxie, de troubles phasiques, d'un syndrome du « membre étranger », d'une dystonie focale des membres et de myoclonies. Le phénomène du « membre étranger » est très évocateur mais inconstant. Des myoclonies spontanées ou réflexes sont présentes dans plus de la moitié des cas. La forme habituelle de la maladie affecte essentiellement la motricité alors que les fonctions intellectuelles sont, au moins partiellement, préservées. Cependant, des séries clinicopathologiques ont révélé que la maladie pouvait prendre des présentations plus variées avec parfois des troubles cognitifs prédominants.

Les meilleurs facteurs prédictifs du diagnostic de DCB au début de la maladie sont : un syndrome parkinsonien asymétrique dopa-résistant, une dystonie d'un membre, une apraxie idéomotrice asymétrique et des myoclonies [35].

La démence à corps de Lewy (DCL)

La DCL désigne une démence dégénérative progressive associée à des manifestations psychiatriques, des fluctuations de la cognition, des hallucinations visuelles (typiquement récurrentes et détaillées) et un syndrome parkinsonien. La DCL est la seconde cause de démence dégénérative chez les sujets âgés [36]. Elle est rarement un diagnostic différentiel de l'AMS, mais la dysautonomie peut être importante dans la DCL.

Les atrophies cérébelleuses

• Les atrophies cérébelleuses héréditaires

Les atrophies cérébelleuses héréditaires, aussi dénommées ataxies héréditaires, constituent un groupe hétérogène de pathologies neurodégénératives dont la manifestation est exceptionnelle après 40 ans [37].

Seules les ataxies spino-cérébelleuses de manifestation tardive peuvent poser un problème de diagnostic différentiel. Dans certaines formes, des symptômes extrapyramidaux associés à une dénervation dopaminergique nigrostriée, un syndrome pyramidal ou des troubles cognitifs peuvent être observés [38]. Les troubles urinaires sont également fréquents, mais moins sévères que dans l'AMS [38, 39].

• Les atrophies cérébelleuses acquises

Compte tenu des différents éléments de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens complémentaires, notamment de l'IRM, celles-ci posent rarement un problème de diagnostic.

• Les autres atrophies cérébelleuses tardives et sporadiques

Les ataxies cérébelleuses sporadiques d'étiologie indéterminée à début tardif surviennent chez un adulte sans histoire familiale ni cause secondaire apparente, évoluant lentement dans une situation de syndrome cérébelleux isolé. Elles ont une survie bien meilleure que celle de l'AMS. L'apparition d'une dysautonomie et/ou d'un syndrome parkinsonien fait craindre une évolution vers une AMS-C. Un facteur prédictif d'évolution vers une AMS est l'âge de début supérieur à 51 ans [40].

La dysautonomie primitive isolée

Elle est caractérisée par une hypotension orthostatique sévère [41]. Les autres signes sont des troubles de la sudation, une constipation ou une diarrhée, des troubles urinaires et une impuissance. La gêne fonctionnelle résulte essentiellement de l'hypotension orthostatique qui peut rester isolée. Pour la plupart des auteurs, l'atteinte du système nerveux autonome

est purement périphérique. Des cas avec une atteinte centrale ayant un pronostic plus péjoratif évoquent l'évolution vers une AMS.

Traitement

Le traitement du syndrome parkinsonien

• La lévodopa

Un tiers des patients répond cliniquement au traitement par lévodopa, souvent de manière transitoire (durant 1 à 2 ans). Une réponse excellente à la lévodopa (plus de 70 % de bénéfice) n'est présente que chez 10 % des patients au début de la maladie et seulement 2 % en fin d'évolution. En revanche, l'arrêt de la lévodopa peut entraîner une détérioration de l'état moteur après un délai de quelques jours, même si le bénéfice moteur n'était pas initialement apparent [42]. Les effets secondaires de la lévodopa, à type d'hypotension orthostatique (aggravée ou induite), mais aussi les cauchemars, sont un facteur limitant d'augmentation du traitement. 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, les dyskinésies sont atypiques, de localisation cervicale et oro-faciale. S'il n'existe aucune réponse évidente en atteignant au moins 1 g de lévodopa par jour pendant au moins 3 mois, cette réponse ne sera probablement jamais obtenue [42].

Les dystonies sévères peuvent être traitées par des antispasmodiques et/ou par des injections de toxine botulique. Les dystonies orofaciales induites par la lévodopa peuvent être améliorées par la réduction des doses.

• Les agonistes dopaminergiques

Ils sont rarement utilisés du fait du peu d'efficacité mais aussi de la survenue d'effets secondaires à type de confusion, d'hallucinations et d'hypotension orthostatique [43].

• L'amantadine

Il semble que certains patients répondent occasionnellement à ce traitement. Cependant, une étude contrôlée pilote n'a pas pu objectiver d'amélioration sur le syndrome parkinsonien [44].

• La kinésithérapie et la réadaptation fonctionnelle

Elles sont essentielles pour tenter de faciliter les déplacements et de prévenir les chutes. Il n'existe pas de prise en charge spécifique à l'AMS.

Le traitement du syndrome cérébelleux

Le syndrome cérébelleux semble peu sensible aux différents traitements dans la majorité des cas. Quand le tremblement d'action ou les myoclonies sont prédominants, le clonazepam, le valproate ou la levetiracetam peuvent être efficaces. Des succès occasionnels avec le baclofène, des traitements cholinergiques ou l'amantadine ont été rapportés [42].

Le traitement de la dysautonomie

• *L'hypotension orthostatique*

Les options non pharmacologiques sont représentées par une bonne hydratation, un régime riche en sel et des bas de contention qui augmentent le retour veineux. Des repas plus fréquents et de petite quantité permettent d'étaler la consommation totale de glucides et ainsi de réduire l'hypotension post-prandiale. L'inclinaison de la tête (surélévation de 30°) pendant la nuit, en stimulant le système rénine-angiotensine-aldostérone, augmente le volume intravasculaire jusqu'à 1 litre. Elle est particulièrement utile pour réduire l'hypotension du petit matin [42].

La midodrine a montré son efficacité sur l'hypotension orthostatique neurogène en augmentant les résistances vasculaires périphériques [45] et a reçu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Cet agoniste α -adrénergique peut être utilisé jusqu'à 40 mg/j maximum en trois ou quatre prises (dernière prise à 16 heures pour éviter l'hypertension artérielle de décubitus). Il existe un risque potentiel de rétention urinaire par augmentation du tonus du sphincter urétrale chez les patients ayant déjà souvent une hypertonie sphinctérienne.

La fludrocortisone (50 μ g le matin, jusqu'à 300 μ g) agit par augmentation du volume sanguin circulant en diminuant les pertes hydrosodées. Elle est uniquement disponible en pharmacie hospitalière. Il est important de surveiller la prise de poids et la kaliémie (risque d'hypokaliémie).

La pyridostigmine a permis une amélioration de l'hypotension orthostatique contre placebo [46]. Singer et Low [47] proposent de l'utiliser seule pour l'hypotension orthostatique modérée en commençant par 30 mg 2 à 3 fois par jour (dose maximale de 180 mg/j).

D'autres traitements visant à augmenter la masse sanguine allant de la correction d'une anémie jusqu'à l'érythropoïétine peuvent être exceptionnellement utilisés.

• *Les troubles vésico-sphinctériens*

Les traitements principaux pour améliorer l'hyperactivité du détrusor sont les anticholinergiques (oxybutinine, chlorure de trospium) et la neurostimulation tibiale postérieure. Cependant, les anticholinergiques peuvent aggraver la rétention urinaire et une surveillance du résidu post-mictionnel devra être effectuée régulièrement. L'hyperactivité sphinctérienne peut être améliorée par des α -bloquants (alfuzosine, doxazosine, tamsulosine), mais ils peuvent aggraver l'hypotension orthostatique, contrairement aux injections de toxine botulique du sphincter, thérapeutique prometteuse.

Devant une rétention urinaire importante, des sondages intermittents doivent être réalisés. Cependant, chez les patients à des stades très avancés, un cathéter transcutané sus-pubien peut devenir nécessaire. La chirurgie de la prostate doit être évitée dans la mesure du possible car une incontinence permanente peut apparaître. La desmopressine, analogue de la vasopressine, réduit la polyurie nocturne et pourrait améliorer l'hypotension orthostatique matinale [48]. Ce traitement nécessite une surveillance du ionogramme.

• *L'impuissance*

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'hypotension orthostatique [49].

• *La constipation*

Le régime riche en fibre et les laxatifs sont les traitements de première ligne pour la constipation. Ainsi, les fibres alimentaires ou le laxatif osmotique comme le polyéthylène glycol 3350 ont montré une certaine efficacité [42].

Les troubles respiratoires et les troubles du sommeil

• *Les troubles respiratoires nocturnes*

Le traitement actuel du syndrome des apnées de sommeil consiste en une ventilation mécanique non invasive à pression positive continue lors du sommeil pour reperméabiliser les voies aériennes supérieures. Cependant, le décès survenu chez deux patients quelques jours après le début de la ventilation nocturne et un arrêt nécessaire chez 5 en raison d'une intolérance dans une série de 17 patients remettent en question cette prise en charge [50].

- *Les RBD (rapid eye movement behavior disorder)*

Malgré le manque d'études contrôlées, le clonazépam à faible dose (5 gouttes au coucher) semble réduire, voire éliminer les symptômes bien qu'il puisse aggraver les apnées obstructives.

Les autres signes

- *La dysarthrie*

Les séances d'orthophonie sont indispensables pour la rééducation des troubles d'élocution sans qu'il existe des protocoles spécifiques pour l'AMS. La méthode de Lee Silverman est efficace dans la MPI [51], mais son efficacité dans l'AMS nécessite une confirmation.

- *Les troubles de déglutition*

L'orthophonie a sa place dans la rééducation des troubles de déglutition. De plus, on peut conseiller aux patients des aliments et boissons ayant une texture stimulante, comme par exemple des boissons gazeuses et fraîches, et d'adopter une posture avec la tête légèrement inclinée en avant lors des repas. Chez certains patients, se pose l'indication d'une gastrostomie percutanée en raison d'un risque accru de pneumonie d'inhalation. Il n'existe pas de données dans la littérature confortant cette approche thérapeutique.

- *L'hypersalivation*

Les médicaments anticholinergiques comme la scopolamine transdermique, l'atropine sublinguale, l'irradiation locale de glandes salivaires et les interventions chirurgicales aboutissent à des bénéfices variables et sont souvent associés à des effets secondaires comme une sécheresse buccale. 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 [52]. Cet effet peut durer de 6 semaines à 6 mois.

Le centre de référence et l'association de patients Aramise

Le pronostic défavorable et la rareté de cette maladie ont souvent engendré, chez les patients et leur entourage, un sentiment d'abandon par le corps médical. Le vécu de l'annonce du diagnostic et le manque d'encadrement dans la prise en charge étaient durement ressentis par le patient et l'aidant.

Dans le cadre du premier plan national pour améliorer la prise en charge des maladies rares

Points clés

- L'atrophie multisystématisée (AMS) est une affection neurodégénérative sporadique de l'adulte, d'évolution progressive et de pronostic sévère.
- Le diagnostic, essentiellement clinique, repose sur la combinaison variable d'un syndrome parkinsonien, d'un syndrome cérébelleux, d'une dysautonomie et des signes pyramidaux.
- Les traitements médicamenteux du syndrome parkinsonien, mais surtout du syndrome cérébelleux, restent décevants. En revanche, le traitement symptomatique de la dysautonomie peut améliorer la qualité de vie des patients.
- L'accompagnement, le soutien psychologique, la prise en charge sociale et ergothérapique sont tout aussi importants pour améliorer les conditions de vie du patient AMS.

(2005-2008), le centre de référence AMS a été créé en 2006. Il réunit les compétences des équipes de Bordeaux (Tél : 05 57 65 64 61, http://asso.orpha.net/ARAMISE/cgi-bin/file/centre_reference/Plaquette_Cdref_Bordeaux.pdf) et Toulouse (Tél : 05 61 77 22 38, http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Plaquette_Centre_de_Reference_AMS_Toulouse_-210909.pdf) et a, comme tout centre de référence, les missions suivantes : 1) l'expertise, 2) le recours, 3) l'organisation de la filière de prise en charge sanitaire et médico-sociale, et 4) l'initiation et la coordination de la recherche, ainsi que 5) la surveillance épidémiologique. Le recrutement des patients est d'abord régional (75 % des malades viennent du grand Sud-Ouest), mais 25 % des patients viennent d'une autre région de France, confirmant la dimension nationale du centre qui se fait progressivement reconnaître. Par ailleurs, des avis sont régulièrement donnés par téléphone et e-mail. Lors de la consultation, les patients rencontrent une équipe pluridisciplinaire, composée du médecin référent, de l'infirmière coordonnatrice et de l'ergothérapeute. Pour la consultation d'annonce du diagnostic, la procédure prévoit une plage horaire de 1h30, suivie d'une consultation paramédicale de soutien si nécessaire.

On peut espérer que la labellisation récente de plusieurs centres de compétences (Clermont-Ferrand, Dijon, Lille, Limoges, Lyon/Grenoble, Marseille, Montpellier et Poitiers) et l'existence de centres de référence du sous-groupe de maladies neurologiques rares à expression motrice et cognitive compétents pour

l'AMS (Angers, Créteil, Paris) permettra une meilleure prise en charge des patients atteints d'AMS sur l'intégralité du territoire français. Cependant, aucun moyen financier n'a été accordé à ces centres.

Concernant sa mission d'expertise, le centre de référence rédige actuellement, avec l'HAS, des recommandations visant à l'établissement du diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'AMS. Elles devraient être disponibles fin 2010.

Le centre de référence a des liens étroits avec l'association de patients Aramise. Cette dernière dispose d'un site Internet (<http://asso.orpha.net/ARAMISE/cgi-bin/index.php?lng=fr>) mettant à disposition des informations et documents pouvant aider le patient, son entourage et les soignants dans la compréhension de la maladie. Le centre a contribué à la rédaction de plusieurs de ces documents, tous téléchargeables sur ce site (« Livret d'accueil d'Aramise Aquitaine », « Guide à l'attention des aidants », « Guide d'information sur les soins palliatifs »). Par ailleurs, plusieurs patients sont venus en consultation par le biais de l'association.

Références

- Dejerine J. *L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse*. Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, 1900 : 330-70.
- Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension : a clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 1960 ; 2 : 511-27.
- Adams RD, Vanbogaert L, Vandereecken H. Striato-nigral degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1964 ; 23 : 584-608.
- Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969 ; 32 : 28-34.
- Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 1994 ; 117 : 235-43.
- Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 93-103.
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy : a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997 ; 12 : 133-47.
- 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 : 670-6.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008 : S255.
- Trojanowski JQ, Revesz T. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007 ; 33 : 615-20.
- Osaki Y, Wenning GK, Daniel SE, Hughes A, Lees AJ, Mathias CJ, et al. Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy ? *Neurology* 2002 ; 59 : 1486-91.

Conclusion

L'AMS est une affection neurodégénérative dont le diagnostic reste essentiellement clinique. L'IRM cérébrale et l'imagerie fonctionnelle peuvent aider le clinicien à rechercher plus précocement les signes radiologiques en faveur d'une AMS. Les traitements médicamenteux du syndrome parkinsonien, mais surtout du syndrome cérébelleux, restent décevants. En revanche, le traitement symptomatique de la dysautonomie, à la fois cardiovasculaire et vésico-sphinctérienne, peut améliorer la qualité de vie des patients. L'accompagnement, le soutien psychologique, la prise en charge sociale et ergothérapique sont tout aussi importants pour améliorer les conditions de vie du patient AMS.

Conflit d'intérêts : aucun.

- Anderson T, Luxon L, Quinn N, Daniel S, Marsden CD, Bronstein A. Oculomotor function in multiple system atrophy : clinical and laboratory features in 30 patients. *Mov Disord* 2008 ; 23 : 977-84.
- Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M, Gouider-Khouja N, Robain G, Perrigot M, et al. Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease : clinical and urodynamic aspects. *Mov Disord* 1997 ; 12 : 509-13.
- 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 : 620-3.
- Oertel WH, Wachter T, Quinn NP, Ulm G, Brandstadter D. Reduced genital sensitivity in female patients with multiple system atrophy of parkinsonian type. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 430-2.
- Klein C, Brown R, Wenning G, Quinn N. The "cold hands sign" in multiple system atrophy. *Mov Disord* 1997 ; 12 : 514-8.
- Ghorayeb I, Yekhelef F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 798-800.
- Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJ. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 58 : 379-80.
- Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2000 ; 15 : 699-704.
- Benarroch EE. Brainstem respiratory control : substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007 ; 22 : 155-61.

21. Tison F, Wenning GK, Volonte MA, Poewe WR, Henry P, Quinn NP. Pain in multiple system atrophy. *J Neurol* 1996 ; 243 : 153-6.
22. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Degreef JF, Destée A. Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003 ; 9 : 205-11.
23. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy : MSA-C vs MSA-P. *Neurology* 2008 ; 70 : 1390-6.
24. Schrag A, Good CD, Miskiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000 ; 54 : 697-702.
25. Seppi K, Schocke MF, Mair KJ, Esterhammer R, Scherfler C, Geser F, et al. Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy : a serial diffusion MR study. *Neuroimage* 2006 ; 31 : 240-5.
26. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG- PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 2005 ; 26 : 912-21.
27. Pellicchia MT, Pivonello R, Colao A, Barone P. Growth hormone stimulation tests in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Clin Med Res* 2006 ; 4 : 322-5.
28. Sénard JP, Pavy-Le Traon A, Tison F. Explorations du système nerveux autonome. In : Tison F, ed. *Les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires*. Paris : Masson, 2006 : 92-105.
29. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders : the NNIPPS study. *Brain* 2009 ; 132 : 156-71.
30. Köllensperger M, Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, Scherfler C, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008 ; 23 : 1093-9.
31. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 ; 55 : 181-4.
32. Sénard 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 : 584-9.
33. Wüllner U, Schmitz-Hubsch T, Antony G, Fimmers R, Spottke A, Oertel WH, et al. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.) : the effect of ageing. *Eur J Neurol* 2007 ; 14 : 1405-8.
34. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy : clinico-pathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 270-9.
35. Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, Wenning GK, Brandel JP, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration : a clinicopathologic study. *Neurology* 1997 ; 48 : 119-25.
36. 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 : 1863-72.
37. Goizet C BG, Tison F. Atrophies (dégénérescences) cérébelleuses tardives. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Neurologie. Paris : Elsevier, 2002 : 17-063-D-010, 061-018.
38. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias : clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 291-304.
39. 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 : 982-9.
40. 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 : 527-32.
41. 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 : 1470.
42. Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005 ; 20 (Suppl. 12) : S67-76.
43. Rajrutt AH, Uitti RJ, Fenton ME, George D. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 1997 ; 3 : 211-4.
44. Wenning GK. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 2005 ; 28 : 225-7.
45. 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 : 38-48.
46. 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 : 513-8.
47. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension : an update. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 451-8.
48. 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 : 106-8.
49. 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 : 371-4.
50. Ghorayeb I, Yekhelef 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 : 359-62.
51. 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 : 493-8.
52. 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 : 685-8.