

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE (AMS)**

**Centre de référence maladie rare AMS**

**Date  
03/07/2015**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>4</b>
<b>Texte du PNDS.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>5</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>6</b>
3.1 Objectifs principaux	6
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	6
3.3 Diagnostic	6
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	9
3.5 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/ comorbidités/évaluation du pronostic	10
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	10
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient et de l'aidant	11
3.8 Conseil génétique	11
<b>4 Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>11</b>
4.1 Objectifs	11
4.1.1 Généraux	11
4.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	11
4.2 Prise en charge thérapeutique	12
4.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	17
4.4 Prise en charge sociale	17
4.5 Recours aux associations de patients	17
<b>5 Suivi.....</b>	<b>17</b>
5.1 Objectifs	17
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
5.3 Rythme et contenu des consultations	18
5.4 Examens complémentaires	18
<b>Annexe 1. Médicaments susceptibles d'aggraver l'HO .....</b>	<b>20</b>
<b>Annexe 2. Liste des participants .....</b>	<b>21</b>
<b>Annexe 3. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients</b>	<b>22</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>25</b>

# Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMS	Atrophie multisystématisée
CRMR	Centre de référence maladie rare
DCL	Démence à corps de Lewy
FDG	Fluorodésoxyglucose
GCI	Glial cytoplasmic inclusions
HAS	Haute Autorité de Santé
HO	Hypotension orthostatique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISRS	Inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine
IRSNA	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
MPI	Maladie de Parkinson idiopathique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PSG	Polysomnographie
PSP	Paralysie supranucléaire progressive
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons

## Synthèse à destination du médecin traitant

L'atrophie multi-systématisée (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 définition de la dysautonomie chez les patients 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).

Les critères diagnostiques sont essentiellement cliniques et permettent le diagnostic d'AMS avec deux degrés de certitude : « possible » et « probable ». 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 intracytoplasmiques oligodendrogiales contenant de l'alpha-synucléine.

La prédominance d'un des deux syndromes, parkinsonien ou cérébelleux, permet de distinguer respectivement les AMS de type « P » et « C ».

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

Les traitements médicamenteux du syndrome parkinsonien et du syndrome cérébelleux restent décevants. Par contre, le traitement symptomatique de la dysautonomie cardio-vasculaire et vésico-sphinctérienne peut améliorer la qualité de vie des patients. La prise en charge kinésithérapique, orthophonique, ergothérapique et sociale ainsi que le soutien psychologique et l'accompagnement de la personne malade et de ses proches sont primordiaux tout au long de la maladie.

Le rôle du médecin généraliste est crucial dans l'accompagnement. La mise en œuvre de la prise en charge sociale et l'adaptation de l'environnement au handicap moteur croissant du patient sont indispensables.

Contacts utiles :

- Site du centre de référence AMS : <http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-de-l-atrophie-multisystematisee->
- Site de l'association de patient ARAMISE : <http://www.ams-aramise.fr>
- Fiches orphanet dédiés à l'AMS :
  - [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=EN&Expert=98933](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=98933)
  - [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=EN&Expert=227510](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=227510)
  - [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=EN&Expert=102](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=102)

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une pathologie neurodégénérative rare, sporadique, survenant le plus souvent dans la sixième décennie avec une possible prédominance masculine même si cette dernière est discutée. 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. Elle est considérée comme l'une des deux principales étiologies de syndrome parkinsonien atypique avec la paralysie supranucléaire progressive (PSP). 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 100000 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 la forme parkinsonienne de l'AMS, l'apparition précoce de troubles urinaires, la présence de signes dysautonomiques sévères ou d'un stridor laryngé (6-10). Les causes de décès les plus fréquentes sont les infections broncho-pulmonaires et les morts subites (11-13).

L'AMS est diagnostiquée à partir de critères cliniques définissant un niveau « probable » ou « possible » établis en 1998 et révisée en 2008 (14). Le diagnostic de certitude repose sur une confirmation anatomopathologique post-mortem du cerveau retrouvant notamment des inclusions intracytoplasmiques oligodendrogiales (ou glial cytoplasmic inclusion : GCI) majoritairement constituées d'alpha-synucléine. Elles sont présentes dans l'ensemble du système nerveux central avec une forte densité dans les régions appartenant au système olivo-ponto-cérébelleux et la voie nigro-striée (15-17). Le contenu commun en alpha-synucléine des GCI et des corps de Lewy dans l'AMS, la MPI et la démence à corps de Lewy a par ailleurs fait émerger le concept d' « alpha-synucléinopathie » 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'explicitier aux professionnels de santé concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'atrophie multisystématisée (AMS). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge.

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 lors 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 et tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas 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'AMS. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été établi 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](http://www.has-sante.fr)).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs principaux

- 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, social, psychologique, retentissement sur la famille et sur l'emploi.
- Traiter les affections intercurrentes, dépister les complications graves (troubles de déglutition, escarre,...), accompagner la mise en œuvre des mesures sociales.

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La détection d'une AMS chez un patient est du domaine du généraliste et du neurologue, l'évaluation 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'aide d'un centre de référence ou d'un centre de compétence.

### 3.3 Diagnostic

L'AMS est une affection neurodégénérative rare dont le diagnostic peut prendre plusieurs années. Les circonstances de découverte peuvent être d'origines diverses du fait de la multiplicité des structures cérébrales touchées. Certains patients débutent la maladie par des troubles de l'équilibre, d'autres par des difficultés motrices à type de lenteur, d'autres encore par des troubles dysautonomiques à type d'hypotension orthostatique ou de troubles vésico-sphinctériens.

En l'absence de marqueur diagnostique spécifique, 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, permettant d'établir différents niveaux de certitude diagnostique (18, 19). Sont ainsi définis deux niveaux de certitude de diagnostic clinique : un niveau « probable » et un niveau « possible ».

#### **Critères consensuels pour le diagnostic d'AMS « possible »**

**Maladie de début sporadique, chez un adulte (> 30 ans), caractérisée par :**

- **Un signe suggérant une dysautonomie** (mictions impérieuses sans autre explication, vidange vésicale incomplète ou fréquente, dysfonction érectile chez l'homme **OU** hypotension orthostatique (chute de la pression artérielle systolique  $\geq$  20 mm Hg et/ou de la pression diastolique  $\geq$  10 mm Hg survenant dans les 3 minutes après le lever n'ayant pas les critères d'AMS « probable »)

**ET**

- **Un syndrome parkinsonien** peu sensible à la lévodopa (bradykinésie avec rigidité, tremblement, ou instabilité posturale) **OU un syndrome cérébelleux** (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)

**ET**

- **Au moins un des critères additionnels suivants :**

**AMS-P ou AMS-C « possible »**

- Syndrome pyramidal
- Stridor laryngé

**AMS-P « possible »**

- Progression rapide du syndrome parkinsonien
- Réponse pauvre à la lévodopa du syndrome parkinsonien
- Instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des signes moteurs
- Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse
- Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des signes moteurs
- Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont, ou du cervelet à l'IRM cérébrale
- Hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en TEP-FDG

**AMS-C « possible »**

- Syndrome parkinsonien (bradykinésie, rigidité)
- Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont, ou du cervelet à l'IRM cérébrale
- Hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en TEP-FDG
- Dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en TEMP ou TEP

**Critères consensuels pour le diagnostic d'AMS « probable »**

**Maladie de début sporadique, progressive, chez l'adulte (>30 ans), caractérisée par :**

- **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 et/ou de 15 mmHg pour la diastolique

**ET**

- **Un syndrome parkinsonien** peu sensible à la lévodopa (bradykinésie avec rigidité, tremblement, ou instabilité posturale) **OU un syndrome cérébelleux** (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)

**Différents examens complémentaires sont susceptibles d'être réalisés afin d'orienter le diagnostic et/ou d'évaluer la sévérité des troubles.**

**Examens à visée diagnostique :**

L'IRM cérébrale fait partie des éléments indispensables au diagnostic d'AMS pour son aide au diagnostic différentiel et de par la précocité de certaines anomalies du tronc cérébral ou des noyaux gris centraux. Dans l'AMS, on peut ainsi observer une atrophie putaminale, pontique et des pédoncules cérébelleux moyens (20). Sur les séquences pondérées en T2, on retrouve souvent un hyposignal de la partie postérieure du putamen, parfois associé à un hypersignal de la bordure postérolatérale du putamen, un hypersignal en forme de « croix » pontique et parfois des hypersignaux floconneux des pédoncules cérébelleux moyen. La séquence pondérée en T2\*

semble détecter de manière plus précoce l'hyposignal putaminal lié à un dépôt de fer (21). Cet hyposignal est nettement plus fréquent dans l'AMS que dans les autres syndromes parkinsoniens même s'il n'est pas spécifique.

L'hypotension orthostatique est authentifiée par la réalisation du **test du lever actif** lors duquel la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque sont mesurées en position couchée (après 5 minutes de repos) et debout (pendant au moins 3 minutes après le lever). Ce test peut être complété par des explorations plus approfondies de recherche de dysautonomie cardiovasculaire incluant un tilt-test.

Dans un premier temps, il convient de prévoir un bilan clinique avec un médecin MPR, spécialisé dans la prise en charge des troubles vésico-sphinctériens, ou un urologue. Dans certains cas peut être envisagé un **examen urodynamique** afin de préciser la nature des troubles urinaires. Contrairement à la MPI, 50% des patients AMS présentent une **dyssynergie vésico-sphinctérienne** et un **résidu post-mictionnel élevé** (22). La réalisation d'une cystoscopie et/ou d'une mesure du volume de la prostate par échographie peut également s'avérer nécessaire pour ne pas méconnaître 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 nécessite des compétences spécifiques et est très dépendant des compétences de l'examineur. En plus, des études plus récentes ont mis un doute sur la spécificité de cette anomalie, de sorte que cet examen est rarement réalisé.

Chez un patient présentant un syndrome cérébelleux avec discrète dysautonomie et sans syndrome parkinsonien à l'examen clinique, l'observation d'une dénervation dopaminergique nigrostriée par **tomographie d'émission monophotonique (TEMP) utilisant des ligands du transporteur de la dopamine (DaTSCAN®)** est en faveur d'un diagnostic d'AMS-C « possible » (23).

Les études en tomographie par émission de positons (TEP) avec le [18F]-fluorodésoxyglucose (FDG) sont plus rarement pratiquées en clinique. Elles peuvent montrer un hypométabolisme au niveau du putamen, du cervelet et/ou du tronc cérébral (25). Chez un patient présentant un syndrome parkinsonien atypique sans syndrome cérébelleux, la démonstration en TEP-FDG d'un hypométabolisme cérébelleux est en faveur du diagnostic d'une AMS-P « possible ».

La **scintigraphie cardiaque au [<sup>123</sup>I]-méta-iodobenzyl-guanidine (MIBG)** est peu utilisée en pratique courante. La fixation cardiaque de [<sup>123</sup>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 (24). La réalisation de cet examen a parfois un intérêt en cas de diagnostic différentiel difficile entre l'AMS et la MPI.

#### **Examens pour évaluer la sévérité des troubles :**

Une fois le diagnostic posé et en dehors de la recherche, il n'est habituellement pas utile de refaire une imagerie cérébrale.

**Le bilan urodynamique** 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, une **échographie vésicale** ou un **BladderScan®** permettent d'objectiver un résidu post-mictionnel élevé. La fonction rénale doit être régulièrement surveillée. Chez certains patients, la réalisation d'un calendrier mictionnel nécessite une hospitalisation.

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 la prescription du traitement antihypotensif.

**L'exploration du sommeil** par polygraphie ventilatoire ou polysomnographie (PSG) permet le dépistage des troubles respiratoires nocturnes (apnées obstructives et centrales, stridor laryngé, respiration de type Cheyne-Stokes) qui sont fréquents chez les patients AMS et qui sont susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique. Le stridor laryngé est la conséquence d'une dystonie des cordes vocales. Il produit un bruit respiratoire différent du ronflement. La PSG avec analyse 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) et de quantifier leur retentissement sur la qualité du sommeil des patients.

### 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 inclusions cytoplasmiques oligodendrogiales d'alpha-synucléine (26). Cet examen post-mortem est rarement pratiqué.

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

- 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, mais elle est moins sévère et plus tardive (27) ; les patients MPI présente une HO symptomatique et une incontinence urinaire plus tardivement.

- Le diagnostic différentiel d'AMS-P avec d'autres syndromes parkinsoniens atypiques peut aussi être difficile, notamment la **PSP**, même si la dysautonomie est moins sévère et les troubles cognitifs sont plus marqués et plus précoces dans la PSP que dans l'AMS (28, 29). La **dégénérescence corticobasale** et la **démence à corps de Lewy (DCL)** sont plus rarement des diagnostics différentiels d'AMS-P, même si les DCL peuvent présenter une dysautonomie importante (30).

- Concernant l'AMS-C, des **ataxies spinocérébelleuses** de début tardif peuvent poser un problème de diagnostic différentiel. En effet, certaines formes associent des symptômes parkinsoniens, un syndrome pyramidal et des troubles cognitifs voire des troubles urinaires mais moins sévères que dans l'AMS (31). Le recueil des antécédents familiaux est ici essentiel. 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 différentiels avec l'AMS. **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 (32). 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, des troubles cognitifs et des myoclonies.

- La **dysautonomie primitive isolée** est caractérisée par une hypotension orthostatique sévère associée à des troubles de la sudation, une constipation ou une diarrhée, des troubles urinaires et une impuissance (33). L'hypothèse principale est une atteinte du système nerveux autonome purement périphérique. La présence d'une atteinte centrale associée doit être recherchée ; elle est de pronostic plus péjoratif et fait évoquer le diagnostic d'AMS.

- Le **syndrome FXTAS** (fragile X-associated tremor ataxia syndrome) 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 (34). 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 (34). 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.

### **3.5 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/ 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 (35-39). 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 sont : la forme parkinsonienne de l'AMS (AMS-P), l'apparition précoce de troubles urinaires, la présence de signes dysautonomiques sévères ou d'un stridor laryngé (6-10). 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 (40).

La dépression est très fréquente dans la maladie (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 (41).

### **3.6 Recherche de contre-indications au traitement**

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% 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 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. L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée.

### 3.8 Conseil génétique

A 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 (42, 43), non retrouvée 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 de COQ2 (44) qui n'ont pas été retrouvés dans la population française et européenne (45). 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 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.

#### 4.1.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique sont identiques à ceux impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale (chapitre 3.2). La prise en charge est multidisciplinaire, faisant 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 (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien, psychomotricien) et d'autres professionnels du secteur médico-social selon les besoins (notamment assistance sociale). Elle est coordonnée au mieux par un médecin hospitalier d'un centre de référence ou de compétence de l'AMS, en lien avec le médecin généraliste. Les infirmiers interviennent pour 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.

En coordination avec les autres intervenants, le médecin traitant assure le suivi, le dépistage et le traitement des affections intercurrentes.

## **4.2 Prise en charge thérapeutique**

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

### **Le traitement du syndrome parkinsonien**

Même si le syndrome parkinsonien de l'AMS est peu dopa-sensible, un traitement par lévodopa est habituellement instauré pour le syndrome parkinsonien. S'il n'existe aucune réponse évidente en atteignant progressivement, en fonction de la tolérance clinique, 1 g de lévodopa par jour pendant au moins 3 mois, cette réponse ne sera probablement jamais obtenue (46).

#### **- 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 (46).

Les effets secondaires de la lévodopa, à type d'hypotension orthostatique en particulier, sont parfois 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, la lévodopa peut aussi induire des dystonies orofaciales, ce qui dans ce cas est évocateur du diagnostic. Ces dyskinésies peuvent être améliorées par une réduction de la dose. L'AMS peut aussi entraîner 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 (47).

#### **- 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. Un essai avec le lisuride (agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle) s'est révélé négatif (48). 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) (49).

L'apomorphine sous cutanée délivrée via une pompe est exceptionnellement utilisée chez des patients AMS, en cas de complications 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 (50).

### **Le traitement du syndrome cérébelleux**

Il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique pour le syndrome cérébelleux (cf. chapitre kinésithérapie et réadaptation fonctionnelle).

### **Le traitement de la dysautonomie**

#### **- L'hypotension orthostatique**

Les moyens proposés ne sont pas spécifiques à l'AMS. Le traitement doit débuter par les moyens non médicamenteux :

- 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 grands verres d'eau avant les repas permettant de limiter l'hypotension post-prandiale, souvent associée à l'hypotension orthostatique 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 de la tête et du cou (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 (annex 1).**

Différents médicaments sont également disponibles :

**Les médicaments habituellement utilisés sont la midodrine et la fludrocortisone (hors AMM). Les autres molécules sont très rarement utilisées et relèvent de l'utilisation du spécialiste.**

- La **midodrine** a montré son efficacité sur l'hypotension orthostatique neurogène en augmentant les résistances vasculaires périphériques (51). C'est pour l'instant en France le seul médicament ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Cet agoniste  $\alpha$ 1-adrénergique (cp 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. D'autres effets indésirables sont la piloérection, l'irritabilité et l'insomnie.
- La **fludrocortisone** (prescription hors AMM) agit par augmentation du volume sanguin circulant en diminuant les pertes hydrosodées. Après avoir été pendant longtemps sous délivrance hospitalière, ce médicament est maintenant disponible en pharmacie (Flucortac cp à 50  $\mu$ g) – la posologie souvent située entre 50 et 150  $\mu$ g par jour doit être augmentée progressivement (jusqu'à un maximum de 300  $\mu$ g). Les effets indésirables sont la conséquence de son activité minéralocorticoïde avec risque de rétention hydrosodée et d'hypokaliémie. La prise de poids et la kaliémie doivent être surveillées.
- La **pyridostigmine** (prescription hors AMM), inhibiteur de l'acétylcholinestérase, a montré une amélioration de l'hypotension orthostatique contre placebo (52). Les mêmes auteurs ont proposé 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). **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 améliorer l'hypotension orthostatique matinale (53). 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.
- Le **L-thréo DOPS** ou **Droxidopa**, est un précurseur noradrénergique, initialement commercialisé comme antiparkinsonien au Japon ; ce traitement a montré un effet positif dans l'hypotension orthostatique neurogène lors d'essais thérapeutiques contrôlés contre placebo, comprenant des patients AMS (54-56). Ce médicament vient d'avoir l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis dans l'indication de l'hypotension orthostatique neurogène ; il est toujours en cours d'essai thérapeutique en Europe et est disponible en ATU.

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.

- **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**) et la neurostimulation électrique transcutanée tibiale postérieure (**TENS**). 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 un mois après le début du traitement (57). D'autres effets indésirables fréquents sont la constipation, des douleurs abdominales et la sècheresse de bouche.

L'hyperactivité sphinctérienne peut être améliorée par des alpha-bloquants (**alfuzosine, doxazosine, tamsulosine**), 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 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 peut devenir nécessaire.

En cas de pathologie prostatique associée, un bilan uro-dynamique est le plus souvent nécessaire 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.**

#### - 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'hypotension orthostatique (58). Des injections intracaverneuses 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.

#### - La constipation

Le régime riche en fibres et les 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 **polyéthylène glycol 3350** ont montré une certaine efficacité (46). En cas de difficultés d'exonération, des laxatifs par voie rectale peuvent être utilisés.

#### **Les troubles respiratoires et les troubles du sommeil**

De manière générale, le traitement actuel du syndrome d'apnées obstructives de sommeil consiste en la mise en place d'une ventilation mécanique nocturne à pression positive continue pour re-perméabiliser les voies aériennes supérieures. Les apnées centrales, liées à un dysfonctionnement de la commande respiratoire centrale, nécessitent une ventilation assistée à deux niveaux de pression. Le mode ventilation auto asservie peut être considéré pour le traitement de la respiration périodique du type Cheyne-Stokes, mais les données récentes d'une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patientes 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 chez les patients qui en souffrent. En cas d'hypoventilation, une ventilation non invasive (VNI) en mode barométrique peut être proposée et son efficacité contrôlée par un monitoring capnographique nocturne. Certains auteurs préconisent une ventilation mécanique non invasive à pression positive continue pour le traitement du stridor laryngé (59), alors que d'autres ont rapporté une tolérance médiocre et un décès chez deux patients quelques jours après le début de la ventilation nocturne (60). A 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 en cas de présence d'un stridor sévère. Elle pose des problèmes éthiques et une étude récente n'a pas retrouvé d'effet bénéfique de la trachéotomie sur la survie (61).

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

Malgré le manque d'études contrôlées, le **clonazépam** à faible dose (à partir de 3 gouttes au coucher) semble réduire, voire éliminer les symptômes bien qu'il puisse aggraver les apnées obstructives (prescription hors AMM). La **mélatonine** prise le soir au coucher peut aussi avoir un effet bénéfique chez certains patients (prescription hors AMM, non remboursée par la sécurité sociale).

**Les autres signes**

- **La dysarthrie**

Les séances d'orthophonie sont utiles pour la rééducation des troubles de l'élocution sans qu'il existe de protocole spécifique pour l'AMS. La méthode de Lee Silverman (méthode LSVT®) est efficace dans la MPI (62), mais son efficacité dans l'AMS n'est pas démontrée.

- **Les troubles de déglutition**

La prise en charge des troubles de la déglutition repose sur la mise en place d'un suivi spécifique avec adaptation des modalités d'alimentation (comme par exemple prendre des boissons gazeuses et fraîches, de boire à la paille et d'adopter une posture tête légèrement inclinée en avant lors des repas) et des séances d'orthophonie. Des tests de dépistage et de surveillance 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 de patient dont les troubles de la déglutition ne lui 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, doit être discutée 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 déglutition peut être téléchargé sur le site du centre de référence (<http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/403386-deglutition-p-14-rose.pdf>).

- **L'hypersalivation**

Les médicaments anticholinergiques comme la **scopolamine transdermique** et l'**atropine sublinguale** aboutissent à des bénéfices variables et sont souvent associés à des effets secondaires comme une somnolence (scopolamine) et 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 (63). 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.

- **Les troubles de l'humeur et les troubles cognitifs**

La dépression, l'apathie et les troubles cognitifs sont très fréquents dans 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 (ISRS et 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.

**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 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 Equilibre dynamique Travail fonctionnel ; changements de position, relevés du sol, marche Respiration et toux
Prise en charge de l'atteinte cérébelleuse	Equilibre dynamique Travail fonctionnel Essais d'adaptation du quotidien (poids aux poignets, fourchette, verre, ...)
Prise en charge de la dysautonomie	Eviter l'équilibre statique (hypotension) Prévention des troubles respiratoires

Il est souhaitable que 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'hypotension).

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.

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 validation de l'utilisation d'un fauteuil roulant électrique passera aussi par le médecin MPR.

Un séjour en centre de rééducation et réadaptation fonctionnelle 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, et peut être l'occasion de faire une demande de fauteuil roulant électrique.

**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.
- 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 sur l'utilisation du matériel.
- Formation de l'entourage et des professionnels de proximité pour l'utilisation du matériel.
- Evaluation et préconisations concernant l'organisation et l'adaptation du logement.
- Evaluation et préconisations concernant l'aménagement des véhicules.

### **4.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

Il n'y a pas actuellement de programme d'éducation thérapeutique reconnu pour l'AMS. Cependant, des conseils de prise en charge des symptômes chroniques sont dans la mesure du possible délivrés au patient et à son entourage. Ainsi le centre de référence national a édité des livrets de conseils sur la prise en charge de l'hypotension orthostatique, de la constipation, de la conduite automobile et des troubles de la déglutition. Un livret d'information sur la maladie et une carte d'urgence sont également disponibles. Ces documents sont téléchargeables directement sur le site du centre de référence (<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-de-l-atrophie-multisystematisee->).

### **4.4 Prise en charge sociale**

L'AMS est couverte par l'ALD 16 dédiée à la MPI et syndromes apparentés.

L'évolution de la maladie amène à une perte progressive d'autonomie dans les activités quotidiennes et professionnelles. Dans la phase précoce de la maladie, un éventuel reclassement professionnel peut être discuté avec la médecine du travail. Pour faire face aux besoins apparaissant avec l'évolution de la maladie (besoin d'aide humaine, travaux d'aménagement du logement, aides techniques,...) des financements peuvent être sollicités. Il est conseillé aux patients de s'adresser à un(e) assistant(e) de service social (de secteur, relevant du Centre Communal d'Action Sociale (CCAS) ou d'un Centre Local d'Information et de Coordination (CLIC) pour les plus de 60 ans), les dispositifs d'aides financières étant très variables en fonction des cas (personne de + ou – de 60 ans et en fonction du niveau de dépendance)

Un livret d'information sur la prise en charge sociale peut être téléchargé sur le site du centre de référence (<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-referance-de-l-atrophie-multisystematisee->).

### **4.5 Recours aux associations de patients**

Il existe une association française de patients pour la recherche sur l'atrophie multisystématisée. Il s'agit de l'association ARAMISE dont le président fait partie du comité de pilotage du centre de référence national.

Les coordonnées sont les suivantes :  
AMS-ARAMISE  
Résidence des Tilleuls B  
49, avenue Léon Blum  
60000 BEAUVAIS  
Adresse mél : [ams.aramise@free.fr](mailto:ams.aramise@free.fr)  
Site Internet : <http://www.ams-aramise.fr>

## **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.

- Evaluer 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)

Le suivi repose sur l'interaction de plusieurs intervenants : médecin généraliste, neurologue, médecin de MPR, urologue, kinésithérapeute, infirmiers, orthophoniste, ergothérapeute, travailleurs sociaux. D'autres professionnels comme des ORL, des psychologues ou psychiatres, des spécialistes du sommeil (neurologues, pneumologues, ORL), 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

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 déglutition) et dysautonomiques (recherche d'une hypotension orthostatique, troubles urinaires). 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.

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

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 utilisés au cours du suivi des patients atteints d'AMS dépendent des anomalies cliniques observées.

- La sévérité de l'hypotension orthostatique 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**<sup>®</sup> permettent de rechercher ou 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 rééducation des troubles moteurs en lien avec les syndromes parkinsoniens et cérébelleux.
- La polygraphie ventilatoire nocturne ou la PSG est utile pour étayer une suspicion de trouble respiratoire nocturne (apnées, respiration de Cheynes-Stokes, désaturations, épisodes de stridor laryngé) et/ou d'un trouble du comportement du sommeil paradoxal, et pour 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 nasofibroscope et/une vidéoradioscopie de déglutition, permet d'objectiver des troubles de déglutition infra cliniques et d'examiner la mobilité des cordes vocales (dystonie laryngée). Cet examen permet de poser, en complément de la clinique, les indications éventuelles de gastrostomie ou beaucoup plus rarement de trachéotomie.

# Annexe 1. Médicaments susceptibles d'aggraver l'HO

## Médicaments à effet cardiotrope:

- Les antagonistes alpha1 adrénergiques à visée cardiovasculaire et aux effets vasodilatateurs (ex: prazosin qui n'est plus guère utilisé) ou encore urologique (dont le chef de file est l'alfuzosine et tous ses dérivés qui partagent le même segment T et qui sont largement utilisés en urologie) ;
- Les anti-hypertenseurs centraux (ex: clonidine, méthyl dopa, rilménidine qui ne sont plus guère utilisés) ;
- Les MO mimétiques c'est à dire les dérivés nitrés ou encore les inhibiteurs de la phosphodiesterase 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 dihydropiridine (les anticalciques qui se terminent tous par -dipine), plus que le vérapamine 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 anti-hypertenseurs (dont certains sont aussi utilisés dans l'insuffisance cardiaque) sont surtout à l'origine d'hypotension orthostatique chez les sujets qui sont déhydratés 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 IMAOB, les IMAO-B ou les ICOMT par effet sympatholytique indirects ;
- Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques ou tétracycliques) car ils ont des propriétés alfa 1-bloquantes alors que les IRS n'en ont pas ;
- Les neuroleptiques, en particulier les phénothiazines (pour leurs propriété latérale alpha-bloquantes), plus que les butyrophénols 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 le vincristine, le paclitaxel ou encore d'autres anticancéreux. Il en est de même de l'almitrine, ou beaucoup plus rarement l'amiodarone ;
- Le vernakalant (antiarythmique qui n'est guère utilisé) ;
- Le baclofène (myorelaxant) ;
- Le diazoxide (hyperglycémiant) ;
- La brimonidine (alpha2 agoniste utilisée dans le glaucome) ;
- Les anesthésiques généraux ;
- Les opioïdes (qui abaissent la pression sanguine artérielle par effet vasodilatateur)
- L'alcool en prise aigue ;
- La minoxidine (vasodilatateur) ou encore les dérivés des prostaglandines utilisés dans de nombreuses indications.

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Wassilios MEISSNER (site Bordeaux) et le Dr Anne PAVY-LE TRAON (site Toulouse) du centre de référence atrophie multisystématisée.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- D<sup>r</sup> Alexandre EUSEBIO, neurologue, Marseille
- D<sup>r</sup> Alexandra FOUBERT, neurologue, Bordeaux
- Pr Wassilios MEISSNER, neurologue, Bordeaux
- D<sup>r</sup> Caroline MOREAU, neurologue, Lille
- D<sup>r</sup> Anne PAVY-LE TRAON, neurologue, Toulouse
- D<sup>r</sup> Frédéric TORNAY, neurologue, Limoges

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Olivier RASCOL, neurologue, Coordinateur CMR AMS Toulouse
- Pr François TISON, neurologue, Bordeaux
- Pr Pierre-Alain JOSEPH, médecin de MPR et spécialiste en neuro-urologie, Bordeaux
- Dr Imad GHORAYEB, neurologue, spécialiste du sommeil, Bordeaux
- Pr Emmanuel BROUSSOLLE, neurologue, Lyon
- Dr Miguel ULLA, neurologue, Clermont-Ferrand
- Dr Bertrand DEGOS, neurologue, Paris
- Pr Christine TRANCHANT, neurologue, Strasbourg
- Pr. Virginie WOISARD, ORL, Toulouse
- Dr. Kamila SEDKAOU, pneumologue, Toulouse
- Maud GANCEL, IDE coordonnatrice (2007-2013) du CMR AMS Bordeaux
- Marine GOY, ergothérapeute, CMR AMS Bordeaux
- Christine MOHARA, kinésithérapeute, CMR AMS Toulouse
- Alberte BONNET et Jacques VAIRON, représentants association de patients ARAMISE, Beauvais

### Déclarations d'intérêt

Aucun des participants à l'élaboration du PNDS a signalé un conflit d'intérêt par rapport au contenu du PNDS AMS.

## **Annexe 3. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients**

### **Centres de référence**

#### **Région Aquitaine**

Centre AMS, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux  
Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex  
Pr W. MEISSNER, Dr. A. FOUBERT-SAMIER, Pr F. TISON  
T : 05 57 82 14 20  
F : 05 51 82 14 21

#### **Région Midi-Pyrénées**

Centre AMS, Hôpital Pierre-Paul Riquet, CHU de Toulouse  
Place du Docteur Baylac, 31059 Toulouse cedex 9  
Pr O. RASCOI, Dr A. PAVY-LE TRAON  
T : 05 61 77 22 71  
F : 05 61 77 69 01

### **Centres de compétence**

#### **Région Alsace**

Service de Neurologie, Hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg  
1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex  
Pr C. TRANCHANT  
T : 03 88 12 85 32  
F : 03 88 12 85 33

#### **Région Auvergne**

Service de Neurologie, Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand  
58 Rue Montalabert, 63000 Clermont-Ferrand  
Pr F. DURIF, Dr M. ULLA  
T : 04 73 75 15 94  
F : 04 73 75 16 76

#### **Région Bourgogne**

Service de Neurologie, CHU de Dijon  
14 rue Gaffarel, 21079 Dijon Cedex  
Pr T. MOREAU  
T : 03 80 29 37 53  
F : 03 80 29 36 72

#### **Région Champagne-Ardenne**

Service de Neurologie, Hôpital Maison Blanche, CHU de Reims  
45 rue Cognacq Jay, 51092 REIMS  
Dr. Anne DOE DE MAINDREVILLE  
T: 03.26.78.71.35  
F 03.26.78.43.19

#### **Région Ile-de-France**

Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Salpêtrière  
47-83 boulevard de L'Hôpital, 75561 Paris Cedex 13

Pr A. BRICE, Dr A-M. BONNET  
T : 01 42 16 15 48  
F : 01 42 16 27 39

### **Région Limousin**

Service de Neurologie, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges  
2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex  
Pr Ph. COURATIER, Dr F. TORNAY  
T : 05 55 05 65 61  
F : 05 55 05 65 67

### **Région Nord-Pas-de-Calais**

Service de Neurologie, CHRU de Lille  
Av Prof Emile Laine, 59037 LILLE CEDEX  
Pr A. DESTEE, Pr L. DEFEBVRE  
T : 03 20 44 67 52  
F : 03 20 44 66 80

### **Région PACA**

Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Hôpital de la Timone, Assistance Publique –  
Hôpitaux de Marseille  
264 rue Saint-Pierre, 13385 MARSEILLE Cedex 5  
Pr J.-Ph. AZULAY, Dr A. EUSEBIO  
T : 04 91 38 43 33  
F : 04 91 38 43 38

### **Région Languedoc-Roussillon**

Service de Neurologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier  
80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier  
Pr W. CAMU, Dr C. GENY  
T : 04 67 33 60 29  
F : 04 67 33 60 36

### **Région Pays de la Loire**

Service de neurologie, CHU de Nantes  
5 allée de l'Île Gloriette, 44093 Nantes cedex 1  
Pr P. DERKINDEREN  
T : 02 40 16 52 05  
F : 02 40 16 52 03

### **Région Poitou-Charente**

Service de Neurologie, CHU de Poitiers  
2 Rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers  
Pr J.-L. HOUETO, Dr. I. BENATRU  
T : 05 49 44 44 46  
F : 05 49 44 38 56

### **Région Rhône-Alpes**

Service de Neurologie, Hôpital La Tronche, CHRU de Grenoble  
Boulevard de la Chantourne, 38043 Grenoble cedex 09  
Pr P. KRACK, Dr V. FRAIX  
T : 04 76 76 94 52  
F : 04 76 76 56 31

Service de Neurologie C, Hôpital Pierre Wertheimer, CHU de Lyon-GH Est Hospices Civils de  
Lyon, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON  
Pr E. BROUSSOLLE  
T : 04 72 35 76 07  
F : 04 72 35 73 51

## **Association de patients ARAMISE**

Résidence des Tilleuls B  
49, avenue Léon Blum  
60000 BEAUVAIS  
Mél : [ams.aramise@free.fr](mailto:ams.aramise@free.fr)  
Site : <http://www.ams-aramise.fr>

## Références bibliographiques

1. Tison F, Yekhlief 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, Yekhlief 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. 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.
12. 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.
13. Schrag A, Wenning GK, Quinn N, Ben-Shlomo Y. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23(2):294-6.
14. Gilman S, Wenning G.K., Low P.A., Brooks D.J., Mathias C.J., Trojanowski J.Q., Wood N.W., Colosimo C., Durr A., Fowler C.J., Kaufmann H., Klockgether T., Lees A., Poewe W., Quinn N., Revesz T., Robertson D., Sandroni P., Seppi K., Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23(suppl1):S255.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000;54(3):697-702.
21. Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP. T2\*-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59(8):1265-7.
22. Ito T, Sakakibara R, Yasuda K, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, et al. Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: when does it occur and how do we manage it? *Mov Disord* 2006;21(6):816-23.
23. Munoz E, Iranzo A, Rauek S, Lomena F, Gallego J, Ros D, et al. Subclinical nigrostriatal dopaminergic denervation in the cerebellar subtype of multiple system atrophy (MSA-C). *J Neurol* 2011;258(12):2248-53.
24. Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y. Abnormal cardiac [(123)I]-metaiodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010;25(11):1744-7.
25. 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(3):912-21.
26. Trojanowski JQ, Revesz T. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33(6):615-20.

27. 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.
28. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8(3):270-9.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhelef F, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004;19(12):1391-402.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Collaboration. TM-SAR. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013;369(3):233-44.
45. Schottlaender LV, Houlden H. Mutant COQ2 in multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2014;371(1):81.
46. Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005;20 Suppl 12:S67-76.
47. 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.
48. Lees AJ, Bannister R. The use of lisuride in the treatment of multiple system atrophy with autonomic failure (Shy-Drager syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44(4):347-51.
49. 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.
50. Wenning GK. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(5):225-7.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006;21(6):737-45.
58. 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.
59. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9(5):347-53.
60. Ghorayeb I, Yekhlief 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.