

Extrait du Chapitre 4 : Prise en charge thérapeutique

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

**ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE
(AMS)**

Centre de référence maladie rare AMS

**Date
03/07/2015**

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Texte du PNDS.....	5
1 Introduction.....	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	5
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	6
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
4 Prise en charge thérapeutique	11
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
5 Suivi.....	17
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
Annexe 1. Médicaments susceptibles d'aggraver l'HO	20
Annexe 2. Liste des participants	21
Annexe 3. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients	22
Références bibliographiques.....	25

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

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 oro-faciales, 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 α 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 μ g) – la posologie souvent située entre 50 et 150 μ g par jour doit être augmentée progressivement (jusqu'à un maximum de 300 μ 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 sécheresse 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-reference-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-reference-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

Site Internet : <http://www.ams-aramise.fr>

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 dihydropyridine (les anticalciques qui se terminent tous par -dipine), plus que le vérapamil ou le diltiazem. On doit également citer dans cette liste les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou encore les sartans antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2. Ces 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 alpha 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.

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, Miszkiet 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]-meta-iodobenzylguanidine 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.