

Traitements symptomatiques dans l'AMS – Etat de l'art

- [Anna Grossauer](#),
- [Victoria Sidoroff](#),
- [Beatrice Heim](#) &
- [Klaus Seppi](#)

Résumé

Sans stratégie de traitement modificateur de la maladie pour l'atrophie multi-systématisée (AMS), la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'AMS se concentre sur une stratégie multidisciplinaire de contrôle des symptômes. Dans la présente revue, nous nous concentrerons sur les traitements prescrits dans l'AMS et donnerons en outre un bref aperçu des essais contrôlés randomisés en cours dans ce domaine.

Introduction

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est définie comme une maladie neurodégénérative sporadique de l'adulte caractérisée par une combinaison de diverses caractéristiques cliniques, notamment un dysfonctionnement autonome, un syndrome parkinsonien et une ataxie avec une progression inexorable des symptômes [1]. Selon la présentation clinique prédominante des symptômes moteurs, cette maladie neurodégénérative peut être classée en sous-type parkinsonien (AMS-P) et en sous-type cérébelleux (AMS-C) [2]. Le taux d'incidence ¹moyen estimé est de 0,6 cas pour 100 000 personnes par an dans une cohorte américaine, le taux d'incidence annuel moyen pour les 50 à 99 ans étant de 3,0 cas pour 100 000 personnes par an [3]. Les taux de prévalence ² bruts et ajustés sur l'âge sont de 3,3 respectivement 4,4 cas pour 100 000 personnes par an [4]. L'AMS-P est plus fréquemment observée que l'AMS-C dans la plupart des pays [5,6,7], bien qu'au Japon, le phénotype cérébelleux soit signalé comme étant plus fréquent [8]. En moyenne, l'apparition de la maladie se situe dans la sixième décennie de la vie et les taux de survie varient de 6 à 10 ans à partir du début des symptômes [9, 10].

Les modifications macroscopiques caractéristiques de l'AMS comprennent une atrophie sélective des systèmes olivopontocérébelleux et striatonigral, qui est en corrélation avec les deux phénotypes cliniques des caractéristiques motrices de l'AMS [11]. De plus, une neurodégénérescence est observée dans le système nerveux autonome comprenant par exemple l'hypothalamus, le noyau d'Onuf, la colonne intermédiolatérale de la moelle épinière et les noyaux noradrénergiques et sérotoninergiques du tronc cérébral [12]. Les inclusions cytoplasmiques oligodendrogiales (GCI), également appelées corps de Papp-Lantos, contiennent d'abondants agrégats d' α -synucléine mal repliés et sont la marque histopathologique de la MSA [13, 14, 15].

À ce jour, il n'existe aucun traitement modificateur de la maladie approuvé pour l'AMS. Cependant, un large éventail d'approches de recherche est actuellement en cours de développement pour des essais cliniques, ce qui pourrait offrir de nouvelles opportunités dans le traitement de cette maladie neurodégénérative. Jusqu'à présent, la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'AMS se concentre sur une stratégie multidisciplinaire de contrôle des symptômes avec le patient et la qualité de vie au centre des intérêts. Dans la présente revue, nous nous concentrerons sur le

¹ l'incidence d'une maladie est le nombre de nouveaux cas de cette maladie observés sur une période donnée. Le **taux d'incidence** est calculé en rapportant ce nombre de nouveaux cas à la taille de la population cible, toujours pendant une période donnée

² la prévalence est le nombre de cas d'une maladie, à un instant donné ou sur une période donnée. Pour une affection donnée, on calcule le taux de prévalence en rapportant ce nombre à la population considérée

traitement symptomatique de pointe dans l'atrophie multi-systématisée et donnerons en outre un bref aperçu des essais contrôlés randomisés (ECR) en cours dans ce domaine.

Traitement symptomatique

La plupart des approches thérapeutiques chez les patients atteints d'AMS sont prescrites hors indication et basées sur les résultats d'études portant sur d'autres troubles ou sur des études non contrôlées, des analyses rétrospectives, des rapports de cas ou des avis d'experts. Bien qu'il n'y ait qu'un nombre limité d'essais cliniques contrôlés, les stratégies de traitement pharmacologiques et non pharmacologiques et l'implication d'une équipe multidisciplinaire peuvent avoir des effets bénéfiques sur la qualité de vie des patients atteints d'AMS. Les tableaux 1 et 2 fournissent des informations sur les options de traitement possibles dans l'AMS.

Tableau 1 Options de traitement des symptômes moteurs et des troubles du sommeil dans l'AMS

Symptoms	Pharmacological*	Non-pharmacological	Comments
<i>Motor symptoms</i>			
Parkinsonism	- Levodopa/DCC (up to 1000 mg/day) - Amantadine (100–400 mg/day) - Anticholinergics	- Physiotherapy - Occupational therapy - Speech therapy	- As dopamine agonists show poor efficacy and may involve severe side effects, particularly worsening of OH, they should not be considered a therapeutic option - If dystonia is a prominent feature, anticholinergics may be considered
Cerebellar ataxia	-	- Physiotherapy - Occupational therapy - Speech therapy - rTMS	- Some beneficial effects have been reported with the off-label use of propranolol, baclofen, amantadine, gabapentin or buspirone - Daytime sedating drugs or muscle relaxants (e.g., benzodiazepines or baclofen) can have worsening effects on balance and increase the risk of fall - Consider injury protective garments in case of regular falling
Dystonia	- Amantadine - Anticholinergics - BoNT-A	Physiotherapy	- Risk of dry mouth, urinary retention, or cognitive dysfunction with anticholinergics - Possible exacerbation of disease-associated dysphagia with the treatment of cervical dystonia with BoNT-A
Dysphagia and dysarthria	-	Swallowing and speech therapy	- Dietary adjustments (use of thickeners for fluid, adopt meal size, and consistency) - In severe cases with aspiration, consider gastrostomy tube feeding
Drooling	- Oral (e.g. glycopyrrolate) or topic anticholinergics - BoNT-A (salivary glands)	Swallowing and speech therapy	- Risk of dry mouth, urinary retention, or cognitive dysfunction with anticholinergics - Risk of dry mouth or aggravation of dysphagia with BoNT-A
<i>Sleep problems</i>			
REM sleep behavior disorder	- Clonazepam (0.5–2 mg at bedtime) - Melatonin (2–5 mg at bedtime)	Safe sleeping environment for both the patient and the bed partner for injury prevention (e.g. placing a mattress on the floor, padding corners of furniture, or removing potentially dangerous objects from the bedroom)	- Review of the current drug regimen and consider removal or dose reduction of aggravating drugs (e.g. TCAs and SSRIs) - In refractory patients treatment with cannabidiol (50–300 mg ad bedtime), gabapentin (300–800 mg at bedtime), pregabalin (25–100 mg at bedtime) or sodium oxybate (4.5–9 g/day) can be considered
Nocturnal stridor	-	- NPPV or CPAP - Tracheostomy	Tracheostomy should be considered in the advanced disease stage for severe stridor and in case of stridor during wakefulness with immobile vocal cords on laryngoscope

CPAP, pression positive continue des voies respiratoires ; BoNT-A, toxine botulique A ; l-DOPS, l-thréo-dihydroxyphénylsérine (l-thréo-DOPS, droxidopa); NPPV, ventilation à pression positive non invasive ; ISRS, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; SNRI, inhibiteur de la recapture de la 5HT-norépinéphrine ; REM, mouvement oculaire rapide

*Certains des médicaments répertoriés pour une indication spécifique ne sont pas approuvés pour cette indication. Une telle utilisation hors AMM pour une indication spécifique est raisonnable lorsque cela profiterait au patient individuel, mais une telle utilisation hors AMM n'est pas sans danger.

Tableau 2 Prise en charge pragmatique de la dysautonomie dans l'AMS

Orthostatic hypotension	
Review current drug regimen	Consider removal or dose reduction of aggravating drugs (e.g. atypical antipsychotics, tricyclic antidepressants, antagonists of α -adrenoceptors to treat prostatism, antihypertensive drugs such as diuretics or calcium channel blockers)
Non-pharmacological treatment	• Sleeping in head-up position • Fragmentation of meals • Physical counter manoeuvres such as squatting, bending over forward or leg crossing with tension of the thigh, bottom and calf muscles (party position) at the onset of pre-syncope symptoms • Avoidance of low-sodium and carbohydrate rich meals • Increased water (2–2.5 l/day) and salt intake (> 8 g or 150 mmol /day) • Avoid hot beverages and alcohol • Elastic stockings
Pharmacological treatment*	• <i>Expansion of intravascular volume:</i> Fludrocortisone 0.05–0.2 mg/day • <i>Increase of peripheral vascular resistance:</i> Midodrine 2.5–30 mg/day - Droxidopa 100–600 mg $\times$ 3/day - Atomoxetine (10–36 mg/day) • <i>Other treatment options:</i> - Domperidone, Ephedrine, Etilefrine, Pyridostigmine - Octreotide (s.c. before meals) may be helpful for postprandial hypotension
Supine hypotension	
Non-pharmacological treatment	• Sleep with the head of the bed up 6 to 9 inches • Rest on a semirecumbent chair with feet on floor during the day • Encourage snack with high-carbohydrate content before bedtime • Reduce fluid intake at bedtime • Avoid evening doses of pressor agents
Pharmacological treatment*	• Use of short-acting antihypertensive drugs (e.g. nitrates such as transdermal nitroglycerin overnight, losartan, short-acting calcium channel blocker such as nifedipine, minoxidil, hydralazine, or clonidine early in the evening)
Urogenital symptoms	
Review current drug regimen	Consider removal or dose reduction of aggravating drugs (e.g.: polyuria due to diuretics, incontinence due to antagonists of α -adrenoceptors to treat prostatism or arterial hypertension, urinary retention due to anticholinergics including tricyclic antidepressants or agonists of β -adrenoceptors or midodrine)
Non-pharmacological treatment	• Nocturnal polyuria: Reduced fluid intake or avoiding coffee in the evening • Urge incontinence: Check for bladder infections, antibiotic treatment if positive, Bladder training, Tibial nerve neuromodulation • Incomplete bladder emptying: Clean intermittent self-catheterization if postmicturitional residual volume is > 100 ml in several measurements, long-term urethral catheter (permanent urethral or suprapubic catheterization) when neurogenic bladder symptoms become unmanageable • Erectile dysfunction: Intraurethral suppositories, intraurethral or intracavernosal administration of vasoactive drugs, vacuum-assisted erectile devices, external prosthetic devices, low-intensity shock wave therapy
Pharmacological treatment*	• <i>Nocturnal polyuria:</i> - Desmopressin spray (10–40mcg/night) - Consider development of hyponatremia • <i>Urge incontinence:</i> - Mirabegron 25 – 50 mg /day - Anticholinergics: Trospiumchloride 20–40 mg/day or Solifenacin 5–10 mg/day - Consider increased risk of worsening urinary retention with anticholinergics and mirabegron - Intravesical botulinum toxin • <i>Incomplete bladder emptying:</i> α1-adrenergic blockers: Tamsulosin 0.4 mg/day; Prazosin 1–3 mg/day; Moxisylyte 10–30 mg/day - Consider risk of worsening of OH • <i>Erectile dysfunction:</i> - Oral PDE-5 inhibitor: 50 mg Sildenafil, 10 mg Vardenafil, 20 mg Tadalafil - Consider risk of worsening of OH
Constipation	
Non-pharmacological treatment	• Consider removal of aggravating drugs (e.g., opioids or anticholinergics) • Increased exercise • Sufficient or additional fluid intake • Use of stool softener • Probiotics, prebiotic fibre, fibre (e.g., bran, unprocessed foods, and fibre additives) or oral fiber supplements (such as psyllium or methylcellulose) • Enemas and manual disimpaction may be required in severely affected patients
Pharmacological treatment*	• Lactulose (20–60 g/day) and laxatives such as sodium picosulfate (5–10 mg/day) or macrogol (polyethylene glycol 13–39 g/day) • Prokinetic drugs (e.g. prucalopride) • Secretagogues (e.g. lubiprostone, linaclotide, or plecanatide) • Botulinum toxin A injections into the puborectalis for muscle outlet-obstruction constipation

OH, hypotension orthostatique

**Certains des médicaments répertoriés pour une indication spécifique ne sont pas approuvés pour cette indication. Une telle utilisation hors AMM pour une indication spécifique est raisonnable lorsque cela profiterait au patient individuel, mais une telle utilisation hors AMM n'est pas sans danger.*

Prise en charge des symptômes moteurs

Traitement pharmacologique

Parkinsonisme

Les symptômes parkinsoniens sont observés dans près de 90 % des cas d'AMS et comprennent la rigidité, l'instabilité posturale, les tremblements et le blocage de la marche en plus de la caractéristique principale de la bradykinésie [6]. Le traitement du parkinsonisme cible le système dopaminergique et comprend l'utilisation de la lévodopa administrée en association avec un inhibiteur de décarboxylase périphérique tel que la carbidopa ou le benserazide.

L'utilisation de la lévodopa repose sur une large expérience clinique ; cependant, il n'y a que peu de preuves de son effet thérapeutique dans l'AMS à partir d'essais cliniques [1]. Même si une mauvaise ou une absence de réponse à la lévodopa est un critère diagnostique de l'AMS [16], les rapports de taux de réponse thérapeutique initiale varient de 30 à 70 % [17,18,19], mais s'accompagnent de l'évolution de complications motrices chez un nombre important de ces patients, y compris des fluctuations d'usure chez 23 %, des dystonies off chez 20 %, des fluctuations on-off chez 14 % et des dyskinésies de dose maximale chez 11 % [10].

Les taux de réponse bénéfique au traitement par la lévodopa sont plus fréquemment observés chez les patients AMS-P que chez les patients AMS-C [10]. Selon les critères consensuels [16], l'absence de réponse à la lévodopa ne doit être considérée qu'après une période de traitement d'au moins 3 mois à des doses quotidiennes allant jusqu'à 1 g sans amélioration clinique significative des symptômes parkinsoniens. La réponse à la lévodopa peut être considérée comme positive par une amélioration de 30 % ou plus sur la partie examen moteur de l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson (UPDRS) partie III ou sur la partie II de l'échelle unifiée d'évaluation de l'atrophie multi-systématisée (UMSARS) [16]. Curieusement, l'arrêt de la lévodopa provoque parfois une aggravation du syndrome parkinsonien chez des patients atteints d'AMS sans réponse apparente au traitement par la lévodopa [1]. D'autre part, des dyskinésies induites par la lévodopa, principalement de nature dystonique et impliquant typiquement les régions craniocervicales, peuvent apparaître, déjà après une utilisation à court terme, chez les patients AMS-P sensibles à la lévodopa [20].

Les agonistes de la dopamine n'ont montré des effets bénéfiques que chez une faible proportion de patients atteints d'AMS [21] et comme cette classe de médicaments est également associée à une augmentation des effets secondaires par rapport à la lévodopa, en particulier une aggravation de l'OH, elle ne doit pas être considérée comme un traitement de première ligne pour le parkinsonisme dans l'AMS. [1].

La **rasagiline**, un inhibiteur de la MAO-B, a été étudiée comme une autre option de traitement chez les patients atteints d'AMS-P, mais n'a pas montré de signification par rapport au placebo dans un grand ECR [22]. Un petit essai contrôlé par placebo a démontré une tendance à l'amélioration des scores UPDRS III avec l'amantadine, dont on pense qu'elle agit comme un antagoniste des récepteurs N méthyl-d aspartate [23]. Malgré la faible preuve de l'efficacité de l'**amantadine** dans le traitement symptomatique du parkinsonisme chez les patients atteints d'AMS, elle peut être considérée comme une alternative ou une option supplémentaire [1]. L'amantadine a un faible profil d'effets secondaires provoquant parfois un œdème périphérique, des étourdissements et des caractéristiques psychotiques telles que des délires ou des hallucinations. D'autre part, aucun effet thérapeutique significatif pour les symptômes parkinsoniens de l'AMS n'a pu être trouvé dans un petit essai croisé contrôlé par placebo avec l'agent anti-glutamatergique **riluzole** 100 mg deux fois par jour, bien que le petit nombre d'échantillons de cette étude ait été mentionné comme un aspect limitant [24]. De plus, un essai ultérieur de grande envergure n'a pas non plus démontré un effet significatif du riluzole sur la survie et la progression de la maladie dans les troubles de Parkinson plus, y compris les patients atteints de paralysie

supranucléaire progressive (PSP) et d'AMS [25], démontrant ainsi l'utilisation du riluzole dans la disparition de la MSA. petit.(?????).

Ataxie cérébelleuse

Actuellement, il n'y a pas d'options de traitement pharmacologique disponibles pour l'ataxie cérébelleuse dans l'AMS, qui fournissent une amélioration fondée sur des preuves des symptômes ataxiques à partir de grands essais cliniques contrôlés, bien que certains effets bénéfiques avec l'utilisation hors AMM **du propanolol, du baclofène ou de l'amantadine** aient ont été décrites [26] ainsi qu'avec l'administration de **gabapentine** [27] ou la prescription hors AMM de **buspirone** dans l'ataxie du membre supérieur [28]. Cependant, il faut attirer l'attention sur le fait que les sédatifs diurnes ou les relaxants musculaires (par exemple, les benzodiazépines ou le baclofène) peuvent aggraver les effets sur l'équilibre et augmenter le risque de chutes.

Déficience motrice

En plus des stratégies pharmacologiques ciblant spécifiquement le parkinsonisme ou l'ataxie cérébelleuse dans l'AMS, les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** ont été étudiés pour leur efficacité à améliorer les symptômes moteurs de l'AMS. Des résultats encourageants sur la déficience motrice ont été rapportés pour la **paroxétine** par rapport au placebo dans une petite étude randomisée contrôlée par placebo avec des tendances vers une plus grande réduction des scores UPDRS III chez les patients traités par la paroxétine par rapport au placebo et une amélioration significative dans les sous-catégories « Discours », « Tapotements de doigts » et « Mouvements alternés des mains » [29]. Un ECR plus récent a étudié l'utilisation de la **fluoxétine** chez les patients atteints d'AMS et n'a pas réussi à démontrer la supériorité de ce composé par rapport au placebo sur le score UMSARS total ; cependant, des améliorations des symptômes moteurs évalués par le score UMSARS partie II et des résultats secondaires émotionnels ont été démontrées [30]. Curieusement, **les ISRS peuvent également avoir un effet modificateur de la maladie dans l'AMS en augmentant les niveaux de facteur neurotrophique dérivé de la glie (GDNF) et de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)** [31], qui représentent des facteurs neurotrophiques jouant un rôle important dans la neuroprotection, et en réduisant les processus neurodégénératifs médiés par l'inflammation [32].

Dystonie

La prévalence rapportée de la dystonie focale dans l'AMS, comme l'antérocollis ou le blépharospasme, est comprise entre 12 et 46 %, ce qui en fait une caractéristique commune de cette maladie neurodégénérative [20, 33]. Même s'il n'existe pas d'ECR disponible pour le traitement symptomatique de la dystonie dans l'AMS, il existe des preuves d'un effet favorable des injections de toxine botulique de type A dans le traitement de la dystonie dans les troubles parkinsoniens atypiques [34]. Dans la dystonie cervicale, en particulier l'antérocollis, les injections de toxine botulique doivent être utilisées avec prudence en raison d'une possible exacerbation de la dysphagie associée à la maladie [35]. En l'absence d'ECR avec d'autres médicaments, l'utilisation hors AMM d'anticholinergiques ou d'amantadine a été rapportée pour soulager les symptômes de la dystonie chez certains patients atteints d'AMS [26]. Il faut cependant considérer que les médicaments anticholinergiques peuvent provoquer des effets indésirables centraux tels que des dysfonctionnements cognitifs, des troubles du comportement ou de la confusion, ainsi que des effets indésirables périphériques tels que la xérophtalmie et la xérostomie, une vision floue, une rétention urinaire et une constipation.

Dysarthrie, dysphagie et hypersalivation

À ce jour, il n'existe aucun traitement médical approuvé pour le traitement symptomatique de la dysarthrie, de la dysphagie ou du risque d'aspiration dans l'AMS. Les patients peuvent bénéficier d'un accompagnement précoce par un orthophoniste, qui sont de la plus haute importance dans la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints d'AMS [36]. Des modifications alimentaires telles qu'une alimentation plus lente, un régime solide mou et même la mise en place d'une gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) peuvent être envisagées si la dysphagie s'aggrave. Les

médicaments anticholinergiques peuvent être une option pour réduire la salivation chez les patients atteints de MSA [37], mais doivent être utilisés avec prudence en raison d'effets secondaires indésirables tels que des troubles cognitifs ou une bouche sèche. Les injections de toxine botulique A dans les glandes salivaires ont également été étudiées comme une opportunité de traitement pour la bave et ont donné des résultats prometteurs en plus d'un bon profil d'innocuité [38,39,40], bien que des aggravations rares des problèmes de déglutition doivent être envisagées avec son administration. [35].

Approches thérapeutiques non pharmacologiques

La **stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique** est aujourd'hui une méthode établie et fondée sur des preuves pour le traitement des fluctuations motrices et de la dyskinésie dans la maladie de Parkinson avancée [41], mais **n'a pas montré de bénéfice durable chez les patients atteints d'AMS** et n'est donc actuellement pas recommandée comme traitement non médical. -approche thérapeutique pharmacologique des symptômes moteurs de l'AMS [42,43,44].

La **stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)** est une technique non invasive pour délivrer des impulsions magnétiques répétées sur le cuir chevelu, qui génère un champ électromagnétique relativement focalisé qui peut moduler l'excitabilité neuronale corticale [45], et a été étudiée avec des essais randomisés contrôlés fictifs pour le traitement des symptômes moteurs et non moteurs dans la MP [46, 47]. Plus récemment, des recherches préliminaires issues d'essais contrôlés randomisés à court terme de petite taille ont suggéré des améliorations des symptômes moteurs dans l'AMS avec la SMTr sur le cortex moteur primaire [48] et du cervelet [49]. **Les résultats de ces deux essais [48, 49] fournissent des informations intéressantes pour l'utilisation de la SMTr comme option de traitement symptomatique dans l'AMS.**

Comme l'effet de la thérapie pharmacologique symptomatique est généralement limité, l'exercice et la réadaptation médicale jouent un rôle important dans l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie des patients, même si les preuves solides des ECR sont limitées [1]. Néanmoins, un essai contrôlé randomisé de patients atteints d'AMS légère à modérée bénéficiant d'une ergothérapie a montré une amélioration significative de la fonction motrice et des activités de la vie quotidienne [50]. De plus, une amélioration de la qualité de vie liée à la santé a été associée à la réception d'ergothérapie soutenant l'importance des approches de traitement non pharmacologiques dans les troubles neurodégénératifs comme l'AMS avec des impacts polyvalents sur la vie quotidienne des patients.

Les preuves issues d'essais ouverts et de rapports de cas suggèrent que le parkinsonisme en tant que caractéristique motrice prédominante dans l'AMS peut bénéficier de la physiothérapie (kinésithérapie) [1, 51,52,53], car la coordination, l'équilibre et les troubles de la marche peuvent être améliorés avec une physiothérapie intensive ainsi qu'avec un entraînement en résistance. et un entraînement à la marche et à l'équilibre axé sur les défis dans les troubles cérébelleux dégénératifs [54, 55, 56, 57]. En cas de chutes régulières, des vêtements de protection doivent être envisagés.

Gestion de la dysautonomie

Une insuffisance autonome précoce, généralisée et rapidement progressive est typique de l'AMS. Des taux d'insuffisance autonome allant jusqu'à 60 % sont rapportés au début de la maladie [1].

Hypotension orthostatique

Les patients atteints d'OH neurogène (nOH) souffrent souvent de vertiges orthostatiques et d'hypotension entraînant des syncopes, de la fatigue, de la faiblesse ou des douleurs liées au cintre. Alors que l'OH affecte environ 75 % des patients atteints d'AMS [21, 58], les symptômes de l'OH peuvent même précéder l'apparition motrice de la maladie. Des études

longitudinales de patients présentant une insuffisance autonome isolée ont en effet trouvé que 24 à 34 % d'entre eux phénoconvertissaient après 4 ans et plus en une α -synucléinopathie, dont 24 à 63 % développaient une ASM [59, 60, 61]. Les facteurs physiopathologiques incluent la dénervation cardiaque et extracardiaque noradrénergique, ainsi que l'absence de baroréflexes artériels souvent observés dans les α -synucléinopathies [62].

Respectant le fait que la normalisation de la pression artérielle en position debout chez les patients atteints d'AMS est un processus très difficile et même parfois irréalisable, le traitement de la nOH se concentre principalement sur la réduction du fardeau des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Généralement, une combinaison d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pourrait fournir le meilleur contrôle des symptômes de la nOH. La première étape dans le traitement de l'OH symptomatique est cependant une révision rigoureuse du schéma thérapeutique actuel avec l'arrêt ou la réduction de la dose des médicaments aggravants tels que les antipsychotiques atypiques, les antidépresseurs tricycliques, les antagonistes des récepteurs α -adrénergiques pour traiter le prostatisme, les antihypertenseurs tels que les diurétiques, ou des inhibiteurs calciques, et parfois même des antiparkinsoniens dopaminergiques (les agonistes dopaminergiques en premier) sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Les options de traitement non pharmacologiques comprennent l'utilisation de bas de compression sur mesure ou de ceintures abdominales élastiques, le relèvement de la tête du lit de 20 à 45° pendant le sommeil pour augmenter le volume intravasculaire et réduire l'hypotension le matin, mais aussi des changements de mode de vie tels qu'un apport adéquat de liquide et de sel, en évitant l'exposition à des environnements chauds et humides et en effectuant des programmes d'activité physique avec des exercices couchés ou assis [1, 63]. En raison des résultats prometteurs des ceintures abdominales élastiques pour le traitement de l'OH chez les patients parkinsoniens [64], un ECR étudie actuellement les patients atteints d'AMS et de MP atteints d'OH (NCT04920552).

Les approches pharmacologiques pour le traitement de la nOH dans l'AMS comprennent deux stratégies complémentaires, qui visent à augmenter le volume intravasculaire avec l'agoniste minéralocorticoïde fludrocortisone et à augmenter la résistance vasculaire périphérique avec des agents vasopresseurs comme l'agoniste α -adrénergique **midodrine**, le précurseur de la noradrénaline **droxidopa**, ou la recapture inhibiteur de l'**atomoxétine**.

La midodrine s'est avérée efficace pour les patients atteints de nOH, y compris les patients atteints d'AMS [65, 66]. En augmentant l'activité sympathique, une étude croisée randomisée en double aveugle a démontré qu'une dose unique de **pyridostigmine** améliore également significativement la pression artérielle en position debout chez les patients atteints d'OH sans aggraver l'hypertension en décubitus dorsal [67].

Trois ECR portant sur plus de 400 patients atteints de nOH ont conduit à l'approbation de la droxidopa par la FDA aux États-Unis [68,69,70 : études publiées en 2014 et 2015 !!!]. Deux de ces essais incluaient des patients AMS avec un nombre total de 95 participants et des effets positifs sur les symptômes d'OH ont été rapportés pour les patients atteints de nOH [68, 70]. Des résultats symptomatiques et de sécurité comparables pour le traitement de la nOH ont été rapportés pour l'atomoxétine par rapport à la midodrine [71, 72]. Cependant, bien qu'un essai contrôlé randomisé de phase II avec l'ampreloxétine, un autre inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine, pour le traitement de l'OH neurogène ait suggéré une amélioration des symptômes orthostatiques dans un essai de phase II [73], le critère d'évaluation principal de deux essais de phase III [74, 75] n'a pas été atteint pour l'ampreloxétine pour le traitement de la nOH. Une analyse de sous-groupe pré-spécifiée par type de maladie suggère cependant **un bénéfice chez les patients atteints d'AMS recevant de l'ampreloxétine (NCT03829657) [75 – Theravance Biopharma, avril 2022].**

Hypertension en décubitus dorsal

Le nOH dans l'AMS coexiste généralement avec l'hypertension en décubitus dorsal et le traitement pharmacologique de l'un exacerbe généralement l'autre. Le traitement de l'hypertension en décubitus dorsal dans l'AMS vise à minimiser le risque de lésions des organes cibles sans aggraver les symptômes de la nOH [76]. Les options de traitement pour gérer

l'hypertension en décubitus dorsal dans l'AMS comprennent des mesures non pharmacologiques telles que l'évitement de la position en décubitus dorsal pendant la journée et l'élévation de la tête du lit la nuit ainsi que l'utilisation prudente d'antihypertenseurs à courte durée d'action, qui peuvent entraîner une aggravation de la nOH . Par conséquent, les patients doivent être avertis de cet effet secondaire lorsqu'ils doivent se lever la nuit et recommander l'utilisation d'un urinoir ou d'une commode de chevet pour éviter les chutes [77].

Dysfonctionnement urogénital

Le dysfonctionnement urinaire est un symptôme courant affectant la plupart des patients atteints d'AMS au cours de l'évolution de la maladie [78, 79, 80] et comprend l'urgence urinaire avec incontinence (vessie hyperactive), la rétention urinaire (sous-activité du détrusor) ou une combinaison des deux [80]. À ce jour, il n'y a pas d'essais contrôlés par placebo pour la pharmacothérapie du dysfonctionnement urinaire dans l'AMS.

En premier lieu, la prise en charge de la dysfonction vésicale dans l'AMS doit inclure un examen du schéma thérapeutique actuel pour une éventuelle aggravation de la dysfonction vésicale. Cela peut inclure la polyurie due aux diurétiques, l'incontinence due aux antagonistes des récepteurs α -adrénergiques pour traiter le prostatisme ou l'hypertension artérielle, et la rétention urinaire due aux anticholinergiques comme les antidépresseurs tricycliques ou les agonistes des récepteurs α -adrénergiques. L'incontinence par impériosité causée par l'hypermotilité du détrusor et la dys-synergie du sphincter et du détrusor peut être atténuée par l'application de substances anticholinergiques ou du mirabegron, un agoniste sélectif des récepteurs β_3 -adrénergiques [63]. Les médicaments antimuscariniques peuvent provoquer une xérophtalmie et une xérostomie et aggraver la rétention urinaire et la constipation, tandis que le mirabegron est dépourvu d'effets secondaires anticholinergiques mais avec une rétention urinaire, des douleurs abdominales et une hypertension comme effets secondaires potentiels. Une détérioration cognitive peut survenir avec les agents antimuscariniques, en particulier s'il existe une pénétrance pertinente du SNC, comme avec l'oxybutynine ou la toltrépine, et est moins probable avec ceux qui ont une pénétrance minimale du SNC, comme la solifénacine et le chlorure de trospium [81]. Des études de cas uniques ont rapporté une amélioration de la nycturie avec la desmopressine intranasale [82], mais le développement d'une hyponatrémie est fréquent. Les modalités de traitement alternatives de la vessie hyperactive comprennent la neuromodulation du nerf tibial ou la toxine botulique intravésicale [83,84,85].

Une vidange vésicale incomplète neurogène peut parfois s'améliorer avec les alpha-bloquants orientés vers l'urètre (tamsulosine, prazosine ou moxisylyte), mais l'OH peut être aggravée [1]. Pour éviter des infections consécutives des voies urinaires, chez les patients avec des volumes résiduels post-mictionnels supérieurs à 100 ml, l'utilisation d'un auto-sondage intermittent, si le patient ou un soignant peut l'effectuer après l'éducation, ou un cathéter à demeure, généralement sus-pubien, peut être nécessaire [63, 86, 87]

Pour le traitement de la dysfonction érectile, le sildénafil s'est avéré efficace dans un petit ECR sur l'AMS [88], comme les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 peuvent être recommandés comme stratégie de traitement de première intention pour la dysfonction érectile chez les patients de sexe masculin atteints d'AMS. Tous les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'AMS, car ils peuvent induire une vasodilatation systémique pouvant entraîner des réductions spectaculaires de la pression artérielle [47]. Une consultation urologique doit être effectuée pour les options de deuxième intention qui peuvent inclure des suppositoires intra-urétraux, l'administration intra-urétrale ou intracaverneuse de médicaments vasoactifs, des dispositifs érectiles assistés par le vide, des prothèses externes ou une thérapie par ondes de choc de faible intensité, seuls ou combinés avec un inhibiteur de la PDE-5 [89]. Pour le traitement de la dysfonction sexuelle féminine, l'utilisation de lubrificateurs vaginaux et l'hormonothérapie peuvent être envisagées [63].

Constipation

Les mesures générales pour soulager la constipation dans l'AMS comprennent une activité physique accrue, l'élimination des médicaments aggravants (p. les adoucissants avant les suppléments oraux de fibres (comme le psyllium ou la méthylcellulose) ou le polyéthylène glycol peuvent être essayés pour améliorer la constipation [36, 63, 90]. Chez les patients réfractaires, il convient d'introduire empiriquement des médicaments pro-cinétiques (par exemple le prucalopride)

ou des médicaments sécrétagogues (par exemple la lubiprostone, le linaclotide ou le plécanatide), tous provoquant la diarrhée comme effet secondaire le plus courant [47, 91]. Des lavements et une désimpaction manuelle peuvent être nécessaires chez les patients gravement atteints.

Gestion des problèmes de sommeil

Les problèmes de sommeil dans l'AMS sont presque universels [2] et sont dus à une multitude de facteurs, notamment le dysfonctionnement primaire de la régulation du cycle veille-sommeil, le trouble du comportement en sommeil paradoxal (RBD) et les effets secondaires des symptômes moteurs et non moteurs sur l'endormissement. et entretien tels que l'immobilité, la dépression ou la nycturie. De plus, les effets des médicaments sur le sommeil, ainsi que l'impact des conditions comorbides comme les troubles respiratoires du sommeil ou le stridor, peuvent affecter le sommeil. Les décisions thérapeutiques pour les problèmes de sommeil sont pragmatiques sans preuves formelles issues d'ECR. Une anamnèse minutieuse, comprenant souvent des informations provenant d'un conjoint ou d'un soignant, est essentielle pour identifier les causes sous-jacentes les plus probables et les plus pertinentes. Cela vaut la peine d'envisager une vérification polysomnographique. Une première étape doit toujours être un examen attentif des antécédents médicamenteux du patient dans le but d'identifier l'insomnie d'origine médicamenteuse, qui peut survenir après l'introduction de nombreux médicaments (par exemple, les α -bloquants, les β -bloquants, les antidépresseurs, les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-II) y compris les médicaments parkinsoniens [92]. Les options de traitement comprennent l'optimisation des thérapies pour les caractéristiques parkinsoniennes afin d'améliorer le contrôle des symptômes nocturnes, le traitement des symptômes non moteurs comme la nycturie ou la dépression, des conseils sur l'hygiène du sommeil ainsi que l'ajout de médicaments favorisant le sommeil ou l'éveil (par exemple, les médicaments Z tels que l'eszopiclone, le zolpidem , zaleplon ; benzodiazépines comme le triazolam, le témazépam ; antidépresseurs favorisant le sommeil comme la trazodone, la doxépine à faible dose ou le suvorexant) [92].

Les troubles du sommeil paradoxal (RBD : REM sleep behaviour disorder) affectent presque tous les patients AMS. Les mesures générales pour le traitement de la RBD comprennent un examen attentif du régime médicamenteux actuel pour les aggravants potentiels (par exemple, les ATC et les ISRS) [93] et des recommandations pour le maintien d'un environnement de sommeil sûr pour le patient et le partenaire de lit pour la prévention des blessures (par exemple, placer un matelas sur le sol, rembourrer les coins des meubles ou retirer les objets potentiellement dangereux de la chambre). Étant donné qu'il n'existe aucun essai contrôlé sur un médicament utilisé pour traiter la RBD dans l'AMS, la prise en charge s'appuie sur les recommandations pour la RBD en général. Le clonazépam et la mélatonine administrés en une seule dose avant le coucher sont considérés comme un traitement de première intention pour la RBD dans la MP [94], bien que le premier puisse aggraver le stridor nocturne, l'apnée du sommeil ou l'ataxie diurne. La mélatonine peut être associée au clonazépam et doit être le choix de première intention si le clonazépam n'est pas efficace ou contre-indiqué [1, 95]. D'autres options de traitement pour le traitement de la RBD peuvent inclure la gabapentine ou la prégabaline au coucher, le **cannabidiol au coucher** ou l'oxybate de sodium [1].

Pour les troubles respiratoires du sommeil comme l'apnée obstructive du sommeil, la pression positive des voies respiratoires (CPAP) ou la pression positive des voies respiratoires à deux niveaux offre des avantages [36, 96, 97]. De petites études soutiennent l'utilisation de la ventilation à pression positive non invasive (VPNP) à domicile et de la ventilation à pression positive continue (CPAP) pour le stridor nocturne [96, 97] qui est un symptôme fréquent de l'AMS associé à une insuffisance respiratoire et à une mort subite pendant le sommeil [1, 98]. Ces types de ventilation à domicile non invasive sont généralement bien tolérés, en particulier au début de la maladie [99]. La trachéotomie peut être envisagée au stade avancé de la maladie pour un stridor sévère et en cas de stridor à l'éveil avec cordes vocales immobiles au laryngoscope [100].

Essais Contrôlés Randomisés ³ en cours pour le traitement symptomatique de l'AMS

Tous les ECR terminés qui ont inclus des patients atteints d'AMS pour un traitement symptomatique sont résumés dans le tableau 3. Actuellement, plusieurs essais cliniques sont en cours pour étudier les options de traitement pour les symptômes autonomes et de marche, la fonction motrice en général, le parkinsonisme, l'ataxie cérébelleuse, l'hypotension orthostatique et le décubitus dorsal. hypertension artérielle dans l'AMSA (Tableau 4). Les premiers résultats du traitement par le safinamide dans l'AMS ont été récemment publiés sur clinicaltrials.gov (NCT03753763). Aucun changement significatif des performances motrices suite au traitement par le safinamide n'a été rapporté.

Tableau 3 Essais contrôlés randomisés évaluant les traitements symptomatiques dans l'AMS

Intervention	n (MSA)	Trial	Target	Primary outcome	Results	Author	Comments
Droxidopa	181 (51)	RCT Phase III	OH	OHSA item 1	-	Biaggioni 2015	Mixed population ; secondary endpoints (total OHQ, QoL) fulfilled
Droxidopa	162 (44)	RCT Phase III	OH	OHQ total score	+	Kaufmann 2014	Mixed Population; positive impact on standing BP
Midodrine	171 (15)	RCT Phase III	OH	Standing systolic BP, OH symptoms, global symptom relief score	+	Low 1997	Mixed population
Midodrine	97 (27)	RCT Phase III	OH	1 hour standing BP	+	Jankovic 1993	Mixed population
Pyridostigmine (+/- Midodrine)	58 (17)	RCT Phase II	OH	Standing diastolic BP	+	Singer 2006	Mixed population, single dosing
Atomoxetine vs. Midodrine	50 (8)	OL Phase II	OH	Orthostatic BP	+	Byun 2020	Mixed population, symptomatic improvement only with atomoxetine
Atomoxetine vs. Midodrine	69 (21)	Single blind Phase II	OH	Upright systolic BP after 1 minute	+	Ramirez 2014	Mixed population
Ampreloxetine	34 (18)	RCT Phase II + OLE	OH	Seated systolic BP, OHSA item 1	+	Kaufmann 2021	Mixed population
Ampreloxetine	N.A.	RCT Phase III	OH	OHSA item 1 & PGI-S	-	not published yet	
Rasagiline	174 (174)	RCT Phase II	Motor sym.	Total UMSARS score	-	Poewe 2015	
Amantadine	8 (8)	RCT Phase II	Motor sym.	N.A.	N.A.	Wenning 2005	Exploratory study design with a small sample number; trend towards reduction of UPDRS-III score
Riluzole	10 (10)	RCT Phase II	Motor sym.	N.A.	N.A.	Seppi 2006	Exploratory study design
Riluzole	767 (404)	RCT Phase II	Motor sym., ADL, survival	Survival	-	Bensimon 2009	Mixed population with PSP and MSA patients
Paroxetine	20 (20)	RCT Phase II	Motor sym.	N.A.	N.A.	Friess 2006	Exploratory study design; significant improvement in motor abilities of the upper limbs and speech
Fluoxetine	81 (81)	RCT Phase II	Motor sym., QoL	Total UMSARS score	-	Rascol 2021	Improvement in UMSARS-II and MSA-QoL
rTMS	15 (15)	RCT	Motor sym.	UMSARS-II score	+	Wang 2016	
rTMS	50 (50)	RCT	Ataxia	N.A.	N.A.	Song 2020	Exploratory study design with functional and clinical endpoints; significant decrease in SARA score
Occupational therapy	17 (17)	RCT	Motor sym. (ADL), QoL	N.A.	N.A.	Jain 2004	Exploratory study design; significant reduction of total UPDRS and PDQ-39 scores
Botulinum toxin A	20 (6)	RCT	Siallorhea	Drooling	+	Mancini 2003	Mixed population

Tous sauf l'essai Atomoxetine vs Midodrine [71] sont des essais contrôlés par placebo ou des essais avec intervention fictive (essais SMTr) ou aucune intervention (ergothérapie)

³ L'essai contrôlé randomisé (ECR) est une méthode suivie dans le cadre de l'évaluation d'impact. À partir d'une population admissible, cette méthode permet de sélectionner de façon aléatoire le groupe expérimental qui bénéficiera d'une intervention programmatique ou politique et le groupe contrôle qui servira de point de comparaison. L'ECR permet d'évaluer dans quelle mesure les impacts escomptés sont obtenus

ECR Essai contrôlé randomisé, OLE Extension en ouvert, OH Hypotension orthostatique, AVQ Activités de la vie quotidienne, Qualité de vie, rTMS Stimulation magnétique transcrânienne répétitive, OHSA Évaluation des symptômes OH, OHQ OH-questionnaire, TA tension artérielle, UMSARS Multiple unifié échelle d'évaluation de l'atrophie systémique, échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson UPDRS, échelle SARA pour l'évaluation et l'évaluation de l'ataxie, N.A. sans objet
+ critère principal positif, - critère principal négatif

Tableau 4 ECR en cours pour le traitement symptomatique de l'AMS

Symptom	Therapy	Phase	Clinicaltrials.gov ID
Autonomic and gait symptoms	PPN-DBS	Pilot study	NCT03593512
Motor function	Physiotherapy STN-DBS and Spinal Cord Stimulation	II Pilot study	NCT04608604 NCT04617873
Cerebellar Ataxia	Tilsh2910 Transcranial direct current stimulation	III Pilot study	NCT03901638 NCT04092556
Orthostatic hypotension	Midodrine and droxidopa Droxidopa Automated abdominal binder Abdominal binder vs. Midodrine Abdominal binders	I IV I/II I NA	NCT02897063 NCT02586623 NCT03482297 NCT04620382 NCT04920552
Supine hypertension	CPAP	NA	NCT03312556

PPN-DBS, stimulation cérébrale profonde du noyau pédonculo-pontin ; STN-DBS, stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique ; CPAP, pression positive continue des voies respiratoires

L'essai clinique en cours de la Droxidopa [NCT02586623](#) intitulé RESTORE est mené par Lundbeck avec 482 participants souffrant d'hypotension orthostatique neurogène relevant de différentes pathologies dont l'AMS, dans 123 sites investigateurs aux USA. Fin de l'étude : août 2022.

Conclusion

L'AMS est une maladie neurodégénérative dévastatrice avec un large éventail de symptômes. En raison de la présentation multiforme de son phénotype clinique et de l'évolution progressive de l'AMS en tant que trouble multisystémique, sa prise en charge est généralement complexe et doit impliquer une équipe multidisciplinaire composée de neurologues ainsi que de spécialistes d'autres disciplines, notamment la neuro-urologie, la cardiologie, la médecine du sommeil ou la réadaptation et les autres partenaires paramédicaux ainsi que les soins palliatifs [1, 36]. De plus, les services sociaux sont essentiels pour soutenir les patients atteints de MSA et leurs proches. L'équipe neurologique représente le point de contact central de coordination pour les patients MSA et leurs proches dans ce cadre.

Bien que les décisions thérapeutiques symptomatiques dans l'AMS soient dans la plupart des cas pragmatiques sans preuves formelles issues d'ECR, il existe des options de traitement symptomatique pour les symptômes moteurs, l'insuffisance autonome et les troubles du sommeil [1]. Les tableaux 1 et 2 donnent un aperçu de ces options de traitement. Parfois oubliés, mais d'une importance capitale, les traitements non pharmacologiques vont de simples conseils pour éviter les symptômes d'OH (y compris les changements de mode de vie, les bas de compression ou l'inclinaison de la tête pendant le sommeil), aux thérapies régulières, y compris l'exercice et la réadaptation médicale pour maintenir l'état mobile actuel et éviter les chutes. Empiriquement, les patients devraient avoir accès régulièrement à des programmes de réadaptation, par ex. au moins une fois par an.

De plus, le traitement de la dépression et de la douleur dans l'AMS, d'autres symptômes courants de l'AMS, est basé sur des recommandations pragmatiques sans preuves solides d'efficacité issues d'essais cliniques contrôlés. Les ISRS sont le médicament de choix pour gérer les symptômes dépressifs de l'AMS et la fluoxétine, en effet, a amélioré la qualité de vie émotionnelle et sociale dans un essai contrôlé par placebo de patients atteints

d'AMS [30, 101]. Les injections de toxine botulique peuvent être utiles pour la douleur associée à la dystonie, tandis que d'autres types de douleur peuvent bénéficier de la duloxétine, de la gabapentine ou de la prégabaline. De plus, il existe des preuves anecdotiques que le cannabis médical [102] ou le cannabidiol pourraient être bénéfiques pour le traitement de la douleur [103].

Bien qu'il y ait un manque de preuves formelles dans les ECR, les soins palliatifs et de soutien doivent être discutés au début de la maladie, comme dans d'autres troubles neurologiques progressifs [104, 105]. Curieusement, un ECR de patients atteints de troubles neurologiques progressifs, y compris l'AMS, a rapporté que les soins palliatifs intégrés à court terme étaient associés à des tendances à la réduction des coûts des soins de santé et à la réduction du fardeau des symptômes, bien qu'il n'y ait eu aucun impact sur la survie [106].

Si possible, les patients atteints d'AMS doivent être suivis dans un centre de compétence qui doit avoir accès aux stratégies et options de traitement les plus courantes, y compris l'accès aux essais en cours se déroulant sur place ou ailleurs.

Le traitement pharmacologique doit être utilisé à bon escient car de nombreux médicaments entraînent une aggravation d'autres symptômes comme l'OH. Les décisions thérapeutiques sont dans la plupart des cas pragmatiques sans preuves formelles issues d'ECR. Pour générer des données pertinentes sur le traitement et en gardant à l'esprit que l'AMS est une maladie rare, il convient de se concentrer davantage sur les études internationales et multicentriques avec des paramètres de résultats comparables, y compris la qualité de vie.

Cependant, en raison de la nature de la maladie, il existe toujours un besoin non satisfait de traitement de fond de l'AMS.

Symptomatic Care in Multiple System Atrophy: State of the Art

- [Anna Grossauer](#),
- [Victoria Sidoroff](#),
- [Beatrice Heim](#) &
- [Klaus Seppi](#)

[The Cerebellum](#) (2022) [Cite this article](#)

- [Metrics details](#)

Abstract

Without any disease-modifying treatment strategy for multiple system atrophy (MSA), the therapeutic management of MSA patients focuses on a multidisciplinary strategy of symptom control. In the present review, we will focus on state of the art treatment in MSA and additionally give a short overview about ongoing randomized controlled trials in this field.

Introduction

Multiple system atrophy (MSA) is defined as a sporadic adult-onset neurodegenerative disorder characterized by a combination of various clinical features including autonomic dysfunction, parkinsonism, and ataxia with an inexorable progression of symptoms [1]. Depending on the predominant clinical presentation of motor symptoms, this neurodegenerative disorder can be classified into a parkinsonian subtype (MSA-P) and a cerebellar subtype (MSA-C) [2]. The estimated mean incidence rate is 0.6 cases per 100,000 persons per year in a US cohort, whereby the average annual incidence rate for ages 50 to 99 years is 3.0 cases per 100,000 persons per year [3]. The crude and age-adjusted prevalence rates are 3.3 respectively 4.4 cases per 100,000 persons per year [4]. MSA-P is more frequently observed than MSA-C in most countries [5,6,7], albeit, in Japan, the cerebellar phenotype is reported to be more common [8]. On average, disease onset is in the sixth decade of life and survival rates range from 6 to 10 years from the beginning of symptoms [9, 10].

Characteristic macroscopic changes in MSA include selective atrophy of the olivopontocerebellar and striatonigral system, which correlates with the two clinical phenotypes of motor features in MSA [11]. Furthermore, neurodegeneration is observed in the autonomic nervous system including for example the hypothalamus, Onuf's nucleus, the intermediolateral column of the spinal cord and noradrenergic as well as serotonergic brainstem nuclei [12]. Oligodendroglial cytoplasmic inclusions (GCIs), also called Papp-Lantos bodies, contain abundant misfolded α -synuclein aggregates and are the histopathological hallmark of MSA [13,14,15].

To date, there are no approved disease-modifying therapies for MSA. However, a broad spectrum of research approaches is currently in development for clinical trials, which could yield new opportunities in the treatment of this relentlessly progressive neurodegenerative disorder. So far, the therapeutic management of MSA patients focuses on a multidisciplinary strategy of symptom control with the patient and quality of life at the center of interest. In the present review, we will focus on state of the art, symptomatic treatment in multiple system atrophy and will additionally give a short overview about ongoing randomized controlled trials (RCTs) in this field.

Symptomatic Treatment

Most therapeutic approaches in MSA patients are prescribed off-label and based on results from studies investigating other disorders or from uncontrolled studies, retrospective analyses, case reports, or expert opinion. Albeit there is only a limited number of controlled clinical trials pharmacological and non-pharmacological treatment strategies and the involvement of a multidisciplinary team may have beneficial effects on quality of life in MSA patients. Tables [1](#) and [2](#) provide information about possible treatment options in MSA.

Table 1 Treatment options for motor symptoms and sleep problems in MSA

[Full size table](#)

Table 2 Pragmatic management of autonomic dysfunction in MSA

[Full size table](#)

Management of Motor Symptoms

Pharmacological Treatment

Parkinsonism

Parkinsonian symptoms are observed in nearly 90% of MSA cases and they include rigidity, postural instability, tremor, and freezing of gait besides the core feature of bradykinesia [\[6\]](#). Treatment of parkinsonism targets the dopaminergic system and comprises the use of levodopa administered in combination with a peripheral decarboxylase inhibitor such as carbidopa or benserazide. The use of levodopa relies on a broad clinical experience; however, there is only low evidence for its therapeutic effect in MSA from clinical trials [\[1\]](#). Even if a poor or lack of levodopa response is a diagnostic criterion for MSA [\[16\]](#), reports of initial therapeutic response rates range from 30 to 70% [\[17,18,19\]](#), but are accompanied by the evolvement of motor complications in a substantial number of these patients including wearing-off fluctuation in 23%, off-dystonia in 20%, on-off fluctuations in 14%, and peak dose dyskinesias in 11% [\[10\]](#). Beneficial response rates to levodopa therapy are more frequently observed in MSA-P patients compared to MSA-C patients [\[10\]](#). According to consensus criteria [\[16\]](#), unresponsiveness to levodopa should only be regarded after a treatment period of at least 3 months in daily doses of up to 1 g without any significant clinical improvement of parkinsonian symptoms. Levodopa response may be considered positive by improvement of 30% or more on the motor examination part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III or on part II of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) [\[16\]](#). Intriguingly, the withdrawal of levodopa occasionally causes worsening of parkinsonism in MSA patients without apparent response on levodopa therapy [\[1\]](#). On the other hand, levodopa-induced dyskinesia, predominantly of dystonic nature and typically involving the craniocervical regions, may emerge, already after short-term use, in MSA-P patients responsive to levodopa [\[20\]](#).

Dopamine agonists showed beneficial effects only in a small proportion of MSA patients [\[21\]](#) and as this drug class is also associated with increased side effects compared to levodopa, particularly worsening of OH, it should not be considered first-line therapy for parkinsonism in MSA [\[1\]](#).

The MAO-B inhibitor rasagiline was investigated as another treatment option in MSA-P patients but failed to show significance over placebo in a large RCT [\[22\]](#). A small placebo-controlled trial demonstrated a tendency towards an improvement in UPDRS III scores with amantadine, which is thought to work as an *N*-methyl-d-aspartate receptor antagonist [\[23\]](#). Despite the low evidence for the efficacy of amantadine in the symptomatic treatment of parkinsonism in MSA patients, it may be considered an alternative or additional option [\[1\]](#). Amantadine has a low side effect profile causing sometimes peripheral edema, dizziness, and psychotic features such as delusions or hallucinations. On the other hand, no meaningful treatment effect for parkinsonian symptoms in MSA could be found in a small placebo-controlled cross-over trial with the anti-glutamatergic agent riluzole 100 mg twice daily, albeit the small sample number

of this study was mentioned as a limiting aspect [24]. Moreover, a subsequent large trial also failed to demonstrate a significant effect of riluzole on survival and disease progression in Parkinson plus disorders, including Progressive Supranuclear Palsy (PSP) and MSA patients [25], thus making evidence for the use of riluzole in MSA vanishing small.

Cerebellar Ataxia

Currently, there are no pharmacologic treatment options available for cerebellar ataxia in MSA, which provide an evidence-based improvement of ataxic symptoms from large, controlled clinical trials, although some beneficial effects with the off-label use of propranolol, baclofen, or amantadine have been described [26] as well as with the administration of gabapentin [27] or the off-label prescription of buspirone for upper limb ataxia [28]. However, attention has to be drawn to the fact that daytime sedating drugs or muscle relaxants (e.g., benzodiazepines or baclofen) can have worsening effects on balance and increase the risk of falls.

Motor Impairment

In addition to the pharmacological strategies specifically targeting parkinsonism or cerebellar ataxia in MSA, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been investigated for their efficacy to improve motor symptoms in MSA. Encouraging results on motor impairment have been reported for paroxetine compared to placebo in a small placebo-controlled, randomized study with trends towards a greater reduction in UPDRS III scores in patients treated with paroxetine compared to placebo and a significant improvement in the sub-categories “Speech”, “Finger Taps,” and “Alternating Movements of the Hands” [29]. A more recent RCT studied the use of fluoxetine in MSA patients and failed to demonstrate superiority of this compound over placebo on the total UMSARS score; however, improvements in motor symptoms as assessed by the UMSARS part II score and in emotional secondary outcomes have been shown [30]. Intriguingly, SSRIs may also have a disease-modifying effect in MSA by increasing levels of glial-derived neurotrophic factor (GDNF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [31], which represent neurotrophic factors playing an important role in neuroprotection, and by reducing inflammation-mediated neurodegenerative processes [32].

Dystonia

The reported prevalence for focal dystonia in MSA, such as anterocollis or blepharospasm, is between 12 and 46%, thus making it a common feature in this neurodegenerative disorder [20, 33]. Even though there is no RCT available for the symptomatic treatment of dystonia in MSA, there is some evidence for a favorable effect of botulinum toxin type A injections in the treatment of dystonia in atypical Parkinsonian disorders [34]. In cervical dystonia, especially anterocollis, botulinum toxin injections should be used with caution due to a possible exacerbation of disease-associated dysphagia [35]. In the absence of any RCTs with other drugs, off-label use of anticholinergics or amantadine has been reported to relieve symptoms of dystonia in some MSA patients [26]. One has to consider, however, that anticholinergic drugs can cause central adverse effects such as cognitive dysfunction, behavioural disturbances or confusion, as well as peripheral adverse effects as xerophthalmia and xerostomia, blurred vision, urinary retention, and constipation.

Dysarthria, Dysphagia, and Drooling

To date, there are no approved medical therapies for the symptomatic treatment of dysarthria, dysphagia, or aspiration risk in MSA. Patients may benefit from early support by a speech-language pathologist, which are of utmost importance in the multidisciplinary care of MSA patients [36]. Food modifications like slower eating, soft solid diet, and even placing a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) may be considered, if dysphagia gets worse. Anticholinergic drugs may be an option to reduce drooling in MSA patients [37] but have to be used cautiously due to undesirable side effects such

as cognitive impairment or dry mouth. Botulinum toxin A injections into the salivary glands were studied as a treatment opportunity for drooling as well and yielded promising results in addition to a good safety profile [38,39,40], though rarely occurring aggravations of swallowing problems should be considered with its administration [35].

Non-pharmacological Treatment Approaches

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus is nowadays an established evidence-based method for the treatment of motor fluctuations and dyskinesia in advanced Parkinson's disease [41], but failed to show a sustained benefit in MSA patients and is therefore currently not recommended as a non-pharmacological treatment approach for motor symptoms in MSA [42,43,44].

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive technique to deliver repeated magnetic pulses over the scalp, which generates a relatively focused electromagnetic field that can modulate cortical neuronal excitability [45], and has been studied with sham-controlled randomized trials for the treatment of motor and non-motor symptoms in PD [46, 47]. More recently, preliminary research from small-sized short term randomized sham-controlled trials has suggested improvements of motor symptoms in MSA with rTMS over the primary motor cortex [48] and of the cerebellum [49]. The results of these two trials [48, 49] provide interesting insights for the use of rTMS as symptomatic treatment option in MSA.

As the effect of symptomatic pharmacological therapy is mostly limited, exercise and medical rehabilitation play important roles in improving symptoms and patients' quality of life, even though strong evidence from RCTs is limited [1]. Nevertheless, a randomized-controlled trial of patients with mild to moderate MSA obtaining occupational therapy showed significant improvement of motor function and activities of daily life [50]. Furthermore, an improvement in health-related quality of life was associated with the receipt of occupational therapy supporting importance of non-pharmacological treatment approaches in neurodegenerative disorders like MSA with versatile impacts on everyday life of patients.

Evidence from open label trials and case reports suggests that parkinsonism as predominant motor feature in MSA may benefit from physiotherapy [1, 51,52,53] as coordination, balance, and gait impairment may be improved with intensive physiotherapy as well as with resistance training and challenge-oriented gait and balance training in degenerative cerebellar disorders [54,55,56,57]. In case of regular falling injury, protective garments should be considered.

Management of Autonomic Dysfunction

Early onset, generalized and rapidly progressive autonomic failure is typical of MSA. Rates of autonomic failure of up to 60% are reported at the disease onset [1].

Orthostatic Hypotension

Patients with neurogenic OH (nOH) often suffer from orthostatic dizziness and hypotension leading to syncope, fatigue, weakness, or coat hanger pain. While OH affect about 75% of MSA patients [21, 58], symptoms of OH may even predate motor onset of the disease. Longitudinal studies of patients with isolated autonomic failure, indeed, found that 24 to 34% of them phenocconverted after 4 years and more to an α -synucleinopathy, with 24 to 63% of them developing MSA [59,60,61]. Pathophysiological factors include noradrenergic cardiac and extracardiac denervation, as well as the lack of arterial baroreflexes that are often seen in α -synucleinopathies [62].

Respecting the fact that normalization of standing blood pressure in MSA patients is a very difficult process and even sometimes not realizable, nOH treatment is primarily focusing on reduction of symptom burden and improvement of

quality of life. Generally, a combination of pharmacological and non-pharmacological interventions might provide best symptom control of nOH. The first step in the treatment of symptomatic OH is however a rigorous review of the current drug regimen with discontinuing or reducing the dose of aggravating drugs such as atypical antipsychotics, tricyclic antidepressants, antagonists of α -adrenoceptors to treat prostatism, antihypertensive drugs such as diuretics or calcium channel blockers, and sometimes even antiparkinsonian dopaminergic drugs (dopamine agonists first) based on an individual risk–benefit assessment.

Non-pharmacological treatment options include the use of custom-fitted compression stockings or elastic abdominal binders, raising the head of the bed by 20–45° when sleeping to increase intravascular volume and reduce hypotension in the morning, but also lifestyle changes such as an adequate intake of fluid and salt, avoiding exposure to hot, humid environments and performing physical activity programs with recumbent or sitting exercises [1, 63]. Because of promising results of elastic abdominal binders for OH treatment in PD patients [64] a RCT is currently investigating MSA and PD patients with OH (NCT04920552).

Pharmacologic approaches for the treatment of nOH in MSA include two complementary strategies, which aim to expand intravascular volume with the mineralocorticoid agonist fludrocortisone and to increase peripheral vascular resistance with pressor agents like the α -adrenergic agonist midodrine, the norepinephrine precursor droxidopa, or the reuptake inhibitor atomoxetine.

Midodrine has been proven to be effective for patients with nOH including MSA patients [65, 66]. By enhancing sympathetic activity, a double-blind, randomized, crossover study demonstrated that a single-dose pyridostigmine also significantly improves standing blood pressure in patients with OH without worsening supine hypertension [67].

Three RCTs enrolling over 400 patients with nOH lead to FDA approval of droxidopa in the US [68,69,70]. Two of these trials included MSA patients with a total number of 95 participants and positive effects on OH symptoms have been reported for patients with nOH [68, 70]. Comparable symptomatic and safety results for the treatment of nOH have been reported for atomoxetine compared to midodrine [71, 72]. However, although a phase II randomized-controlled trial with ampreloxadine, another norepinephrine reuptake inhibitor, for the treatment of neurogenic OH suggested improvement of orthostatic symptoms in a phase II trial [73], the primary endpoint of two phase III trials [74, 75] was not achieved for ampreloxadine for the treatment of nOH. A pre-specified subgroup analysis by disease type, however, suggests a benefit in patients with MSA receiving ampreloxadine (NCT03829657) [75].

Supine Hypertension

NOH in MSA typically coexist with supine hypertension and pharmacologic treatment of one usually exacerbates the other. The treatment of supine hypertension in MSA aims minimization of the risk of end organ damage without worsening symptoms of nOH [76]. Treatment options to manage supine hypertension in MSA include non-pharmacological measures such as avoidance of the supine position during daytime and raising the head of the bed at night as well as the careful use of short-acting antihypertensive drugs, that can cause aggravation of nOH. Therefore, patients should be warned about this side effect when they have to get up at night and recommend using a urinal or bedside commode to avoid falls [77].

Urogenital Dysfunction

Urinary dysfunction is a common symptom affecting most of the MSA patients during the disease course [78,79,80] and includes urinary urgency with incontinence (overactive bladder), urinary retention (detrusor underactivity), or a

combination of both [80]. To date, there are no placebo-controlled trials for pharmacotherapy of urinary dysfunction in MSA.

Primarily, bladder dysfunction management in MSA should include a review of the current drug regimen for possible aggravated bladder dysfunction. This may include polyuria due to diuretics, incontinence due to antagonists of α -adrenoceptors to treat prostatism or arterial hypertension, and urinary retention due to anticholinergics like tricyclic antidepressants or agonists of β -adrenoceptors. Urge incontinence caused by detrusor hyperreflexia and sphincter detrusor dys-synergy may be alleviated by applying anticholinergic substances or the selective β_3 -adrenergic receptor agonist mirabegron [63]. Antimuscarinic drugs can cause xerophthalmia and xerostomia and aggravate urinary retention and constipation, while mirabegron is devoid of anticholinergic side effects but with urinary retention, abdominal pain, and hypertension as potential side effects. Cognitive deterioration can occur with antimuscarinic agents especially if there is relevant CNS penetrance such as with oxybutynin or tolterodine and is less likely with those with minimal CNS penetrance such as solifenacin and trospium chloride [81]. Single case studies reported improved nocturia with intranasal desmopressin [82], but development of hyponatremia is common. Alternative treatment modalities for overactive bladder include tibial nerve neuromodulation or intravesical botulinum toxin [83,84,85].

Neurogenic incomplete bladder emptying can sometimes improve with urethra-oriented alpha-adrenergic blockers (tamsulosin, prazosin, or moxislyte), but OH can be aggravated [1]. To avoid consecutive urinary tract infections, in patients with post-void residual volumes above 100 ml usage of intermittent self-catheterization, if patient or a caregiver can perform this after education, or an indwelling catheter, usually suprapubic, may be required [63, 86, 87]

For the treatment of erectile dysfunction, sildenafil has been proven to be efficacious in a small RCT in MSA [88] such as phosphodiesterase-5 inhibitors can be recommended as first-line treatment strategy for erectile dysfunction in male patients with MSA. All phosphodiesterase-5 inhibitors should be used cautiously in MSA patients, because they can induce systemic vasodilation that can cause dramatic reductions in blood pressure [47]. Urological consultation should be done for second line options which might include intraurethral suppositories, intraurethral or intracavernosal administration of vasoactive drugs, vacuum-assisted erectile devices, external prosthetic devices, or low-intensity shock wave therapy, alone or combined with a PDE-5 inhibitor [89]. For the treatment of female sexual dysfunction, use of vaginal lubricators and hormone therapy may be considered [63].

Constipation

General measures for the alleviation of constipation in MSA include increased exercise, removal of aggravating drugs (e.g., opioids or anticholinergics), sufficient fluid intake, high-fiber diet (e.g., bran, unprocessed foods, and fiber additives) and the use of stool softeners before oral fiber supplements (such as psyllium or methylcellulose) or polyethylene glycol can be tried to improve constipation [36, 63, 90]. In refractory patients, it is worth introducing empirically pro-kinetic drugs (e.g. prucalopride) or secretagogues drugs (e.g. lubiprostone, linaclotide, or plecanatide), all of them causing diarrhea as most common side effect [47, 91]. Enemas and manual disimpaction may be required in severely affected patients.

Management of Sleep Problems

Sleep problems in MSA are almost universal [2] and are due to a multitude of factors including primary dysfunction of sleep–wake-cycle regulation, REM sleep behavior disorder (RBD), and secondary effects of motor and non-motor symptoms on sleep onset and maintenance such as immobility, depression, or nocturia. In addition, effects of medications on sleep, as well as the impact of co-morbid conditions like sleep-disordered breathing or stridor, may affect sleep. Therapeutic decisions for sleep problems are pragmatic without formal evidence from RCTs. Careful

history taking—often including information from a spouse or care giver—is essential to identify the most likely and relevant underlying causes. It is worth considering polysomnographic verification. A first step should always be a careful review of the patient's drug history with an aim to identify drug-induced insomnia, which can occur following the introduction of many drugs (e.g. α -blockers, β -blockers, antidepressants, angiotensin-II receptor blockers) including parkinsonian drugs [92]. Treatment options include optimizing therapies for parkinsonian features to improve nocturnal symptom control, treatment of non-motor symptoms like nocturia or depression, counseling about sleep hygiene as well as the addition of drugs promoting sleep or wakefulness (e.g. Z-drugs such as eszopiclone, zolpidem, zaleplon; benzodiazepines such as triazolam, temazepam; sleep promoting antidepressants such as trazodone, low-dose doxepin, or suvorexant) [92].

RBD affects almost all MSA patients. General measures for the treatment of RBD include a careful review of the current drug regimen for potential aggravators (e.g. TCAs and SSRIs) [93] and recommendation for maintenance of a safe sleeping environment for both the patient and the bed partner for injury prevention (e.g. placing a mattress on the floor, padding corners of furniture, or removing potentially dangerous objects from the bedroom). Because there are no controlled trials of any medication used to treat RBD in MSA available, management relies on recommendations for RBD in general. Clonazepam and Melatonin given as a single dose before bed-time are considered first-line treatment for RBD in PD [94], although the former may aggravate nocturnal stridor, sleep apnea, or daytime ataxia. Melatonin can be combined with Clonazepam and should be the first line choice in case clonazepam is not efficient or contraindicated [1, 95]. Other treatment options for the treatment of RBD may include gabapentin or pregabalin at bedtime, cannabidiol at bedtime or sodium oxybate [1].

For sleep disordered breathing like obstructive sleep apnea, positive airway pressure (CPAP) or bi-level positive airway pressure provides benefit [36, 96, 97]. Small studies support the use of home non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) and continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation for nocturnal stridor [96, 97] which is a frequent symptom in MSA associated with respiratory failure and sudden death during sleep [1, 98]. These kinds of non-invasive home ventilation are usually well tolerated, especially early in the disease [99]. Tracheostomy can be considered in the advanced disease stage for severe stridor and in case of stridor during wakefulness with immobile vocal cords on laryngoscope [100].

Ongoing RCTs for Symptomatic Treatment in MSA

All completed RCTs that have included MSA patients for symptomatic treatment are summarized in Table 3. Currently, there are several clinical trials going on investigating treatment options for autonomic and gait symptoms, motor function in general, parkinsonism, cerebellar ataxia, orthostatic hypotension, and supine hypertension in MSA (Table 4). First results for treatment with safinamide in MSA were recently published on clinicaltrials.gov (NCT03753763). No significant change in motor performance following treatment with safinamide was reported.

Table 3 Randomized controlled trials assessing symptomatic therapies in MSA

[Full size table](#)

Table 4 Ongoing RCTs for symptomatic treatment in MSA

[Full size table](#)

Conclusion

MSA is a devastating neurodegenerative disease with a broad spectrum of symptoms. Due to the multifaceted presentation of its clinical phenotype and progressive course of MSA as a multisystem disorder, its management is usually complex and should involve a multidisciplinary team consisting of neurologists along with specialists from other

disciplines including neuro-urology, cardiology, sleep medicine, or rehabilitation and other allied healthcare partners as well as palliative care [1, 36]. Furthermore, social services are critical to support MSA patients and their relatives. The neurological team represents the coordinating central contact point for MSA patients and their relatives in this setting.

Although therapeutic symptomatic decisions in MSA are in most instances pragmatic without formal evidence from RCTs, there are symptomatic treatment options for motor symptoms, autonomic failure, and sleep disturbances available [1]. Tables 1 and 2 give an overview of these treatment options. Sometimes forgotten but of central importance are non-pharmacological treatments starting from simple tips to avoid OH symptoms (including lifestyle changes, compression stockings, or head up tilt while sleeping), to regular therapies including exercise and medical rehabilitation to keep the current mobile state and avoid falls. Empirically, patients should be provided access to rehabilitation programs regularly, e.g. at least once a year. Also, the treatment of depression and pain in MSA, other common symptoms in MSA, is based on pragmatic recommendations without firm evidence for efficacy from controlled clinical trials. SSRIs are the drug of choice for managing depressive symptoms in MSA and fluoxetine, indeed, ameliorated emotional and social quality of life in a placebo-controlled trial of patients with MSA [30, 101]. Botulinum toxin injections may be helpful for pain associated with dystonia, while other types of pain may benefit from duloxetine, gabapentin, or pregabalin. Moreover, there is anecdotal evidence that medical cannabis [102] or cannabidiol might be beneficial for the treatment of pain [103].

Although there is a lack of formal evidence from RCTs, palliative and supportive care should be discussed early in the disease, as in other progressive neurological disorders [104, 105]. Intriguingly, a RCT of patients with progressive neurological disorders including MSA reported that short-term integrated palliative care was associated with trends toward reduced healthcare costs and reduced symptom burden, although there was no impact on survival [106].

If possible, MSA patients should be followed up in a center of competence which should have access to the most common treatment strategies and options including access to ongoing trials running on-site or elsewhere.

Pharmacological treatment must be used wisely as many medications implement worsening of other symptoms like OH. Therapeutic decisions are in most instances pragmatic without formal evidence from RCTs. To generate treatment relevant data and keeping in mind that MSA is a rare disease, there should be a bigger focus on international and multicentric studies with comparable outcome parameters including quality of life.

However due to the nature of the disease, there is still an unmet need of disease-modifying therapy for MSA.