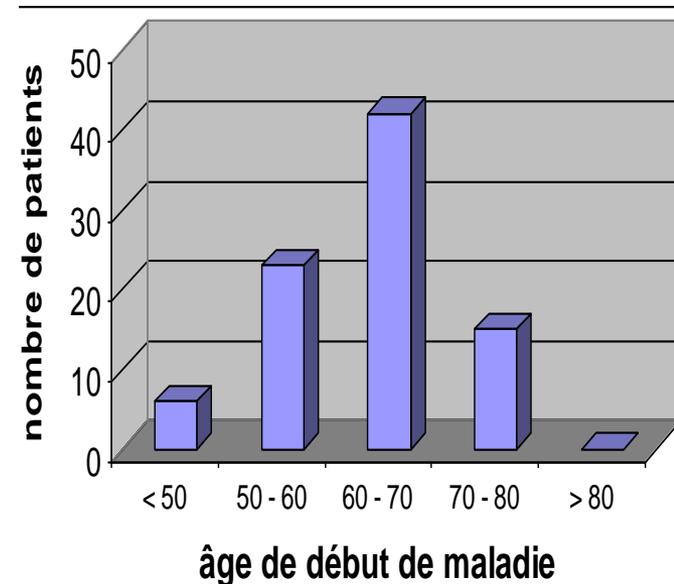


L'atrophie multisystématisée

AMS : épidémiologie

- ✓ Maladie neurodégénérative rare sporadique de l'adulte
- ✓ Age moyen du diagnostic = 60 ans
- ✓ 1,5 H/1F
- ✓ Prévalence : 3-5/100 000
- ✓ Evolutive, rapidement handicapante
- ✓ Diagnostic essentiellement clinique

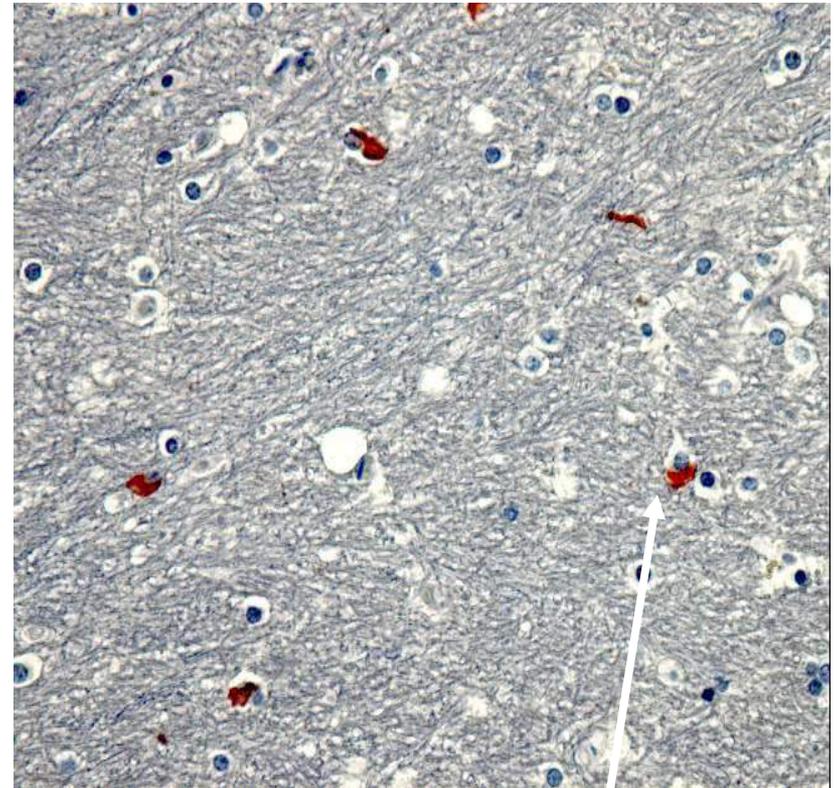
- ✓ Facteurs de risque ?
Pas de piste génétique



Physiopathologie

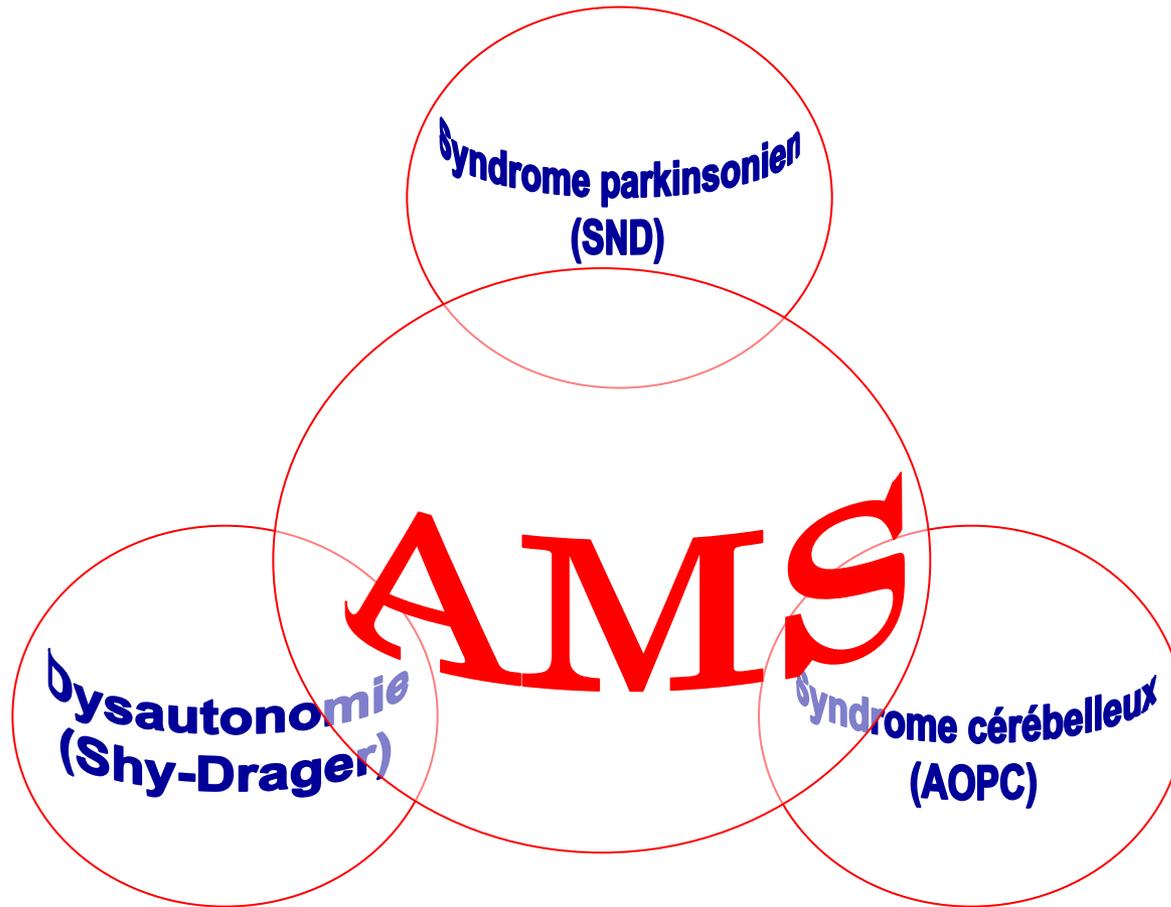
Perte neuronale
Et
Inclusions oligodendrogliales

Synucléopathie



alpha-synucléine

Présentation clinique



- Difficultés de diagnostic différentiel avec la maladie de Parkinson et les syndromes cérébelleux idiopathiques de l'adulte

Critères diagnostiques

A. Critères consensuels révisés (Gilman et coll., 2008)

Diagnostic d'AMS « probable »

1- Une dysautonomie

avec une incontinence urinaire (associée, chez l'homme, à une dysfonction érectile)

Ou une hypotension orthostatique survenant dans les 3 mn après le lever avec chute de la pression artérielle d'au moins 30mmHg pour la systolique ou de 15mmHg pour la diastolique.

ET 2- Un syndrome parkinsonien peu sensible à la lévodopa (Bradykinésie avec rigidité, tremblement, ou instabilité posturale)

OU 3- Un syndrome cérébelleux (Ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres, ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)

**Association dysautonomie - à un syndrome parkinsonien (peu dopa sensible)
- ou à un syndrome cérébelleux**

Critères diagnostiques

Diagnostic d'AMS « possible »

- 4 Un syndrome parkinsonien peu sensible à la lévodopa** (Bradykinésie avec rigidité, tremblement, ou instabilité posturale)

- OU** **5- Un syndrome cérébelleux** (Ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres, ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)

- ET** **6- Un signe suggérant une dysautonomie**
 - Miction impérieuse sans autre explication
 - Vidange vésicale incomplète
 - Dysfonction érectile chez les hommes
- Hypotension orthostatique n'ayant pas les critères exigés dans l'AMS « probable »

- 7- Au moins un des critères additionnels**

Critères diagnostiques

Diagnostic d'AMS-P ou C « possible »

- Syndrome pyramidal
- Stridor

Diagnostic d'AMS-P « possible »

- Un syndrome parkinsonien rapidement progressif
- Instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des signes moteurs
- Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse
- Dysphagie dans les 5 ans suivant les débuts des signes moteurs
- Atrophie du putamen, des PCM, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale
- Hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en FDG-TEP

Diagnostic d'AMS-C « possible »

- Un syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité)
- Atrophie du putamen, des PCM, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale
- Hypométabolisme dans le putamen en FDG-TEP
- Dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en TEMP ou TEP

Différences AMS vs. Parkinson

Signes moteurs

Syndrome parkinsonien peu sensible à la lévodopa (< 30%)

Signes cérébelleux (30% au début)

Instabilité posturale et chutes précoces (< 3 ans) - Troubles posturaux (syndrome de pise, camptocormie, antecolis)

Progression rapide malgré le traitement dopaminergique

Dyskinesies orofaciales dopa-induites

Signes non-moteurs

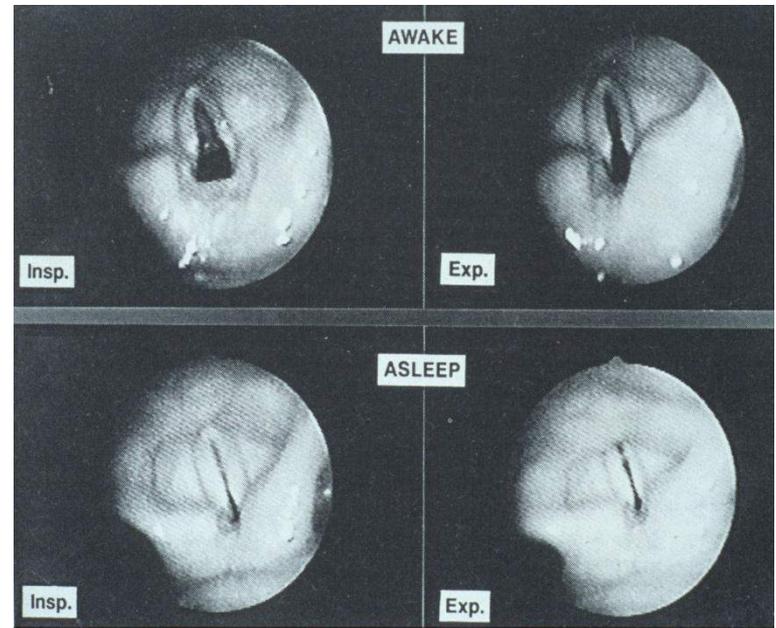
Dysphagie, dysarthrie précoce,

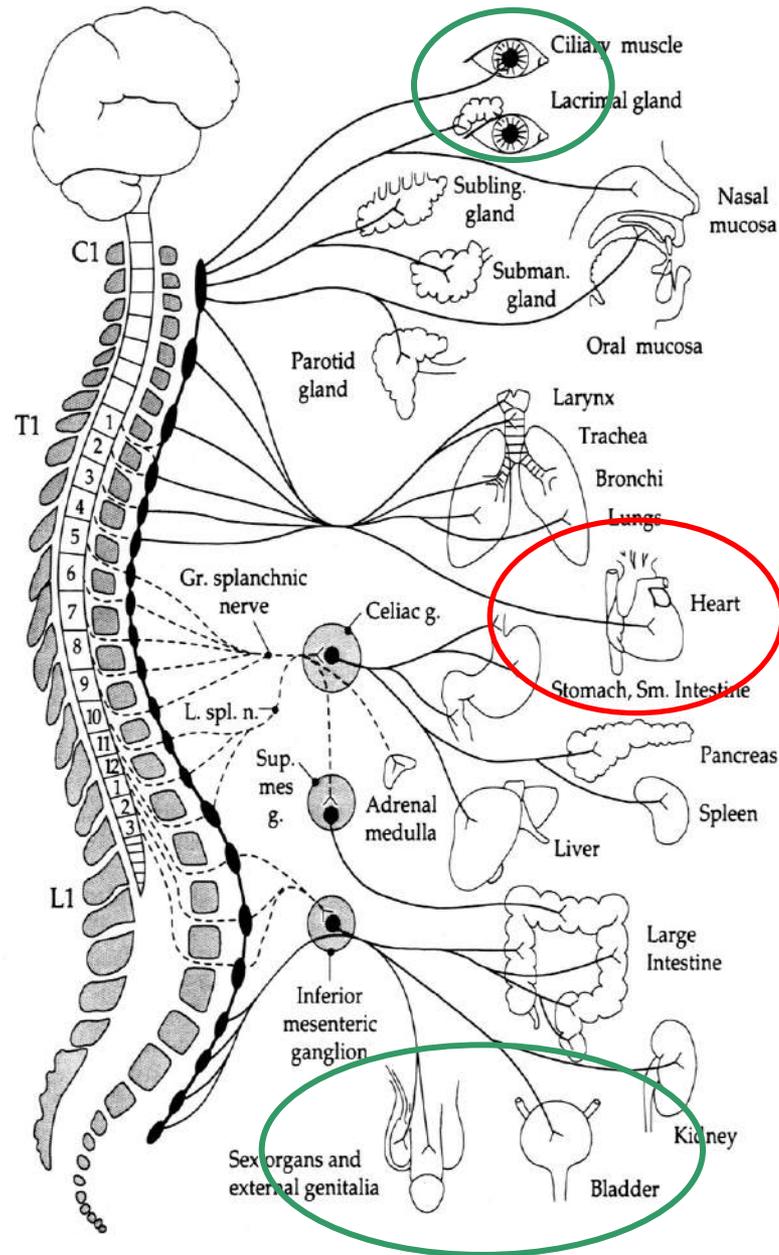
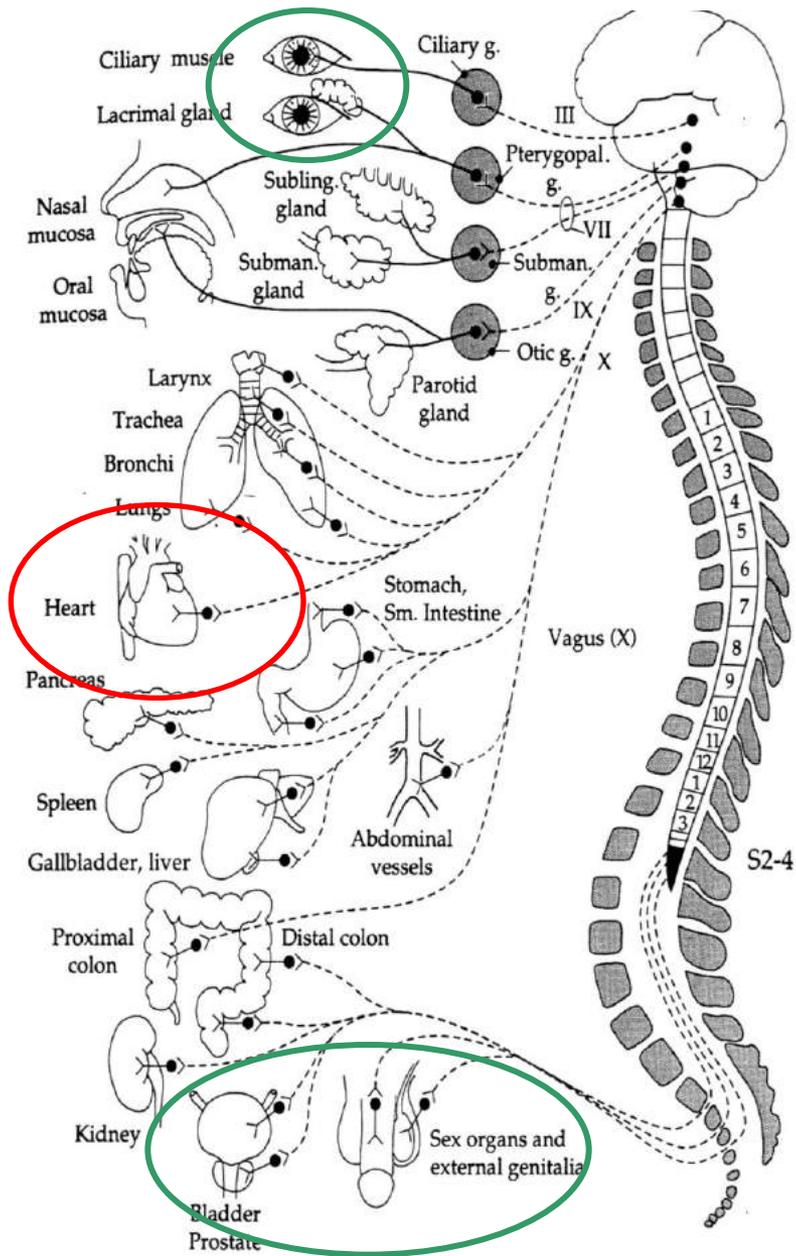
Main froides violacées-Raynaud

Troubles du rythme respiratoire

Stridor

Troubles du sommeil





Atteinte du Système nerveux autonome

L'interrogatoire

- **Peut évoquer dysfonction végétative**
 - Malaises au lever, chutes, syncopes...
 - Troubles urinaires: urgences, dysurie, pollakiurie...
 - Troubles sexuels: impuissance, anorgasmie, ...
 - Hyperhidrose, anhidrose;
 - Troubles du transit (gastroparésie, diarrhée, constipation)
 - Troubles visuels: accommodation, photophobie, anisocorie...

Echelle d'évaluation UMSARS

Movement Disorders
Vol. 19, No. 12, 2004, pp. 1391-1402
© 2004 Movement Disorder Society

Development and Validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)

Gregor K. Wenning, MD, PhD,^{1*} François Tison, MD,² Klaus Seppi, MD,¹ Cristina Sampaio, MD,³
Anja Diem, MD,¹ Farid Yekhlief, MD,² Imad Ghorayeb, MD,² Fabienne Ory, MD,⁴
Monique Galitzky, MD,⁴ Tommaso Scaravilli, MD,⁵ Maria Bozi, MD,⁵ Carlo Colosimo, MD,⁶
Sid Gilman, MD,⁷ Clifford W. Shults, MD,⁸ Niall P. Quinn, MD,⁵ Olivier Rascol, MD,⁴
Werner Poewe, MD,¹ and the Multiple System Atrophy Study Group[†]

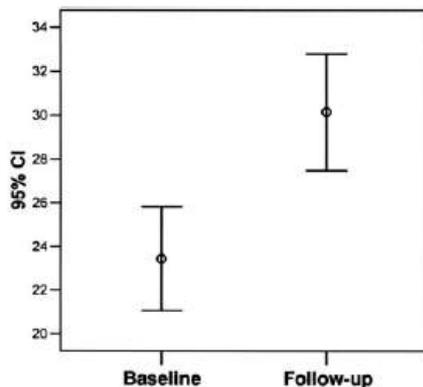


FIG. 1. Error bars showing narrow confidence intervals with no overlap of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) I scores both at baseline and 12-month follow-up visit ($P < 0.0001$). CI, confidence interval.

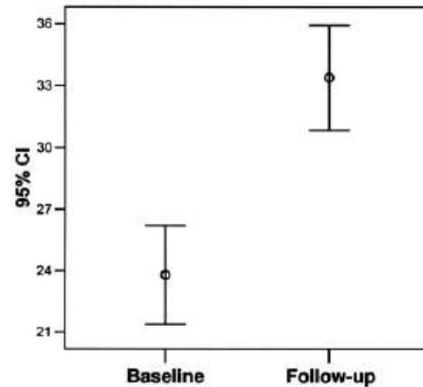


FIG. 2. Error bars showing narrow confidence intervals with no overlap of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) II scores both at baseline and 12-month follow-up visit ($P < 0.0001$). CI, confidence interval.

TABLE 1. *Abbreviated Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (modified from Wenning et al., 2004¹²)*

Part I: Historical review

1. Speech
2. Swallowing
3. Handwriting
4. Cutting food and handling utensils
5. Dressing
6. Hygiene
7. Walking
8. Falling (the past month is rated)
9. Orthostatic symptoms
10. Urinary function
11. Sexual function
12. Bowel function

Part II: Motor Examination Scale

1. Facial expression
2. Speech
3. Ocular motor dysfunction
4. Tremor at rest
5. Action tremor
6. Increased tone
7. Rapid alternating movements of hands
8. Finger taps
9. Leg agility
10. Heel-knee-shin test
11. Arising from chair
12. Posture
13. Body sway
14. Gait

Part III: Autonomic examination

Systolic/diastolic blood pressure and heart rate are measured after 2 minutes of rest in supine position and again after 2 minutes of standing

Part IV: Global Disability Scale

Stage 1 (completely independent) to 5 (totally dependent and helpless; bedridden)

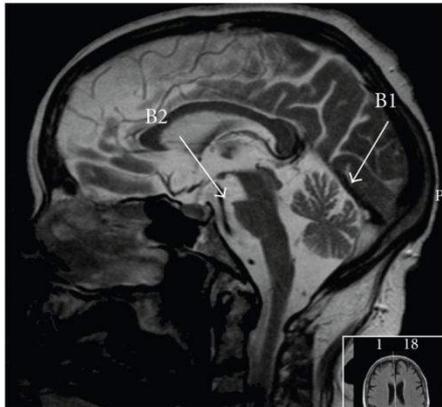
Les examens complémentaires

- Eliminer une autre pathologie
- Rechercher des arguments supplémentaires en faveur du diagnostic
- Evaluer plus précisément le retentissement de la maladie sur certaines fonctions.

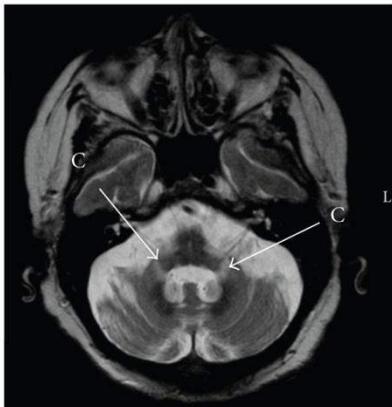
Imagerie IRM et AMS



(a)



(b)



(c)

Anomalies IRM

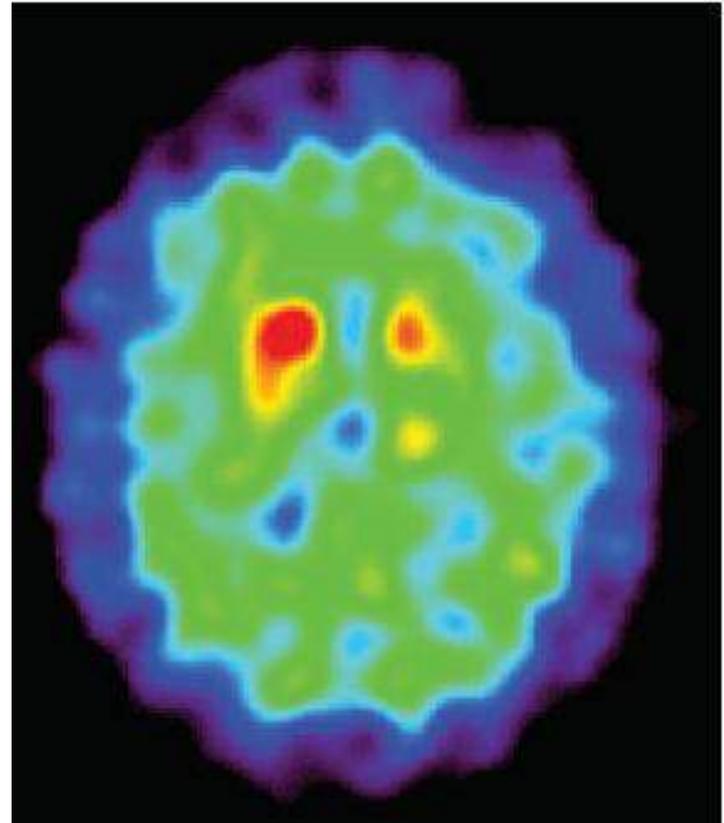
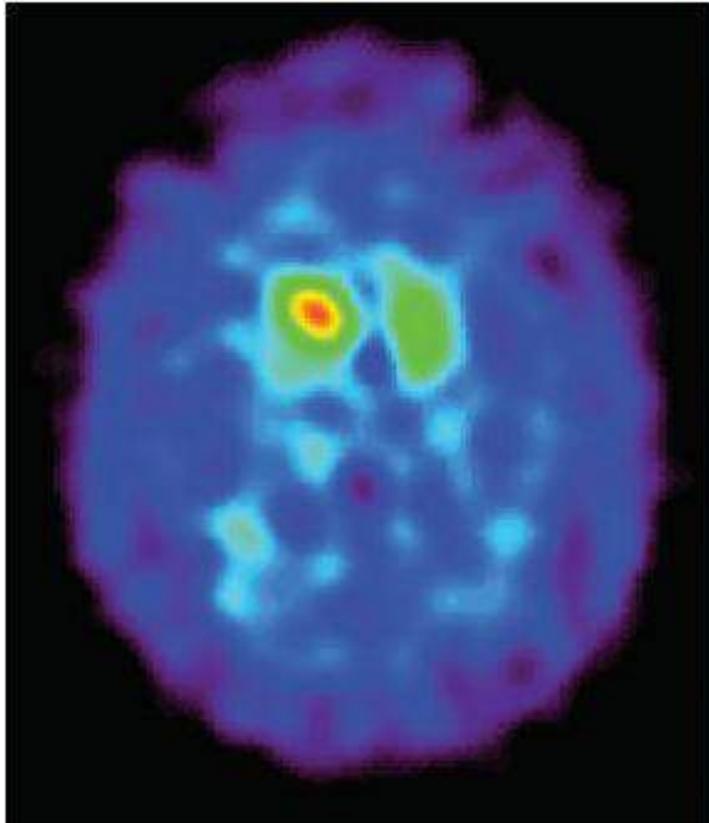
(A) Signe de la croix.

(B1) Atrophie cervelet et (B2) du tronc cérébral.

C) Atrophie des pédoncules cerebelleux moyens

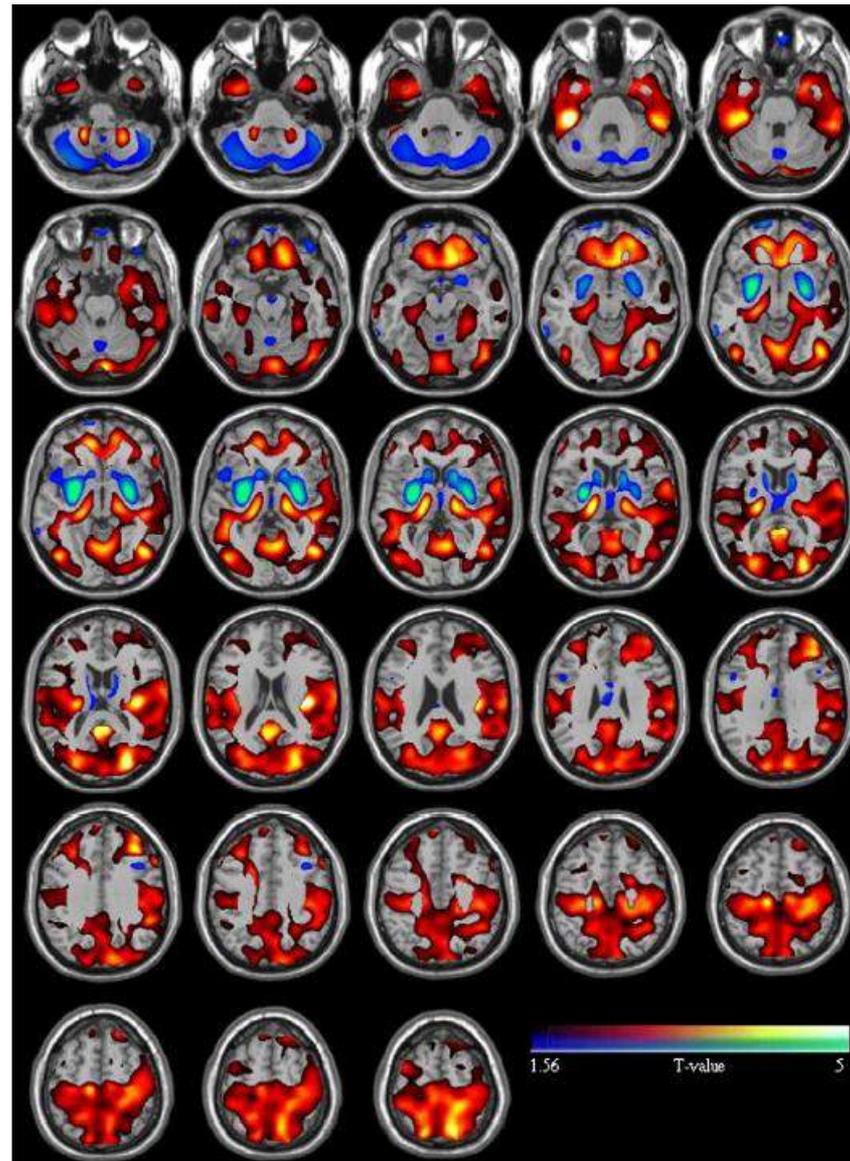
(De Mello et al., 2010)

Dénervation dopaminergique



Scintigraphie cérébrale DAT SCAN

Troubles du métabolisme cérébral



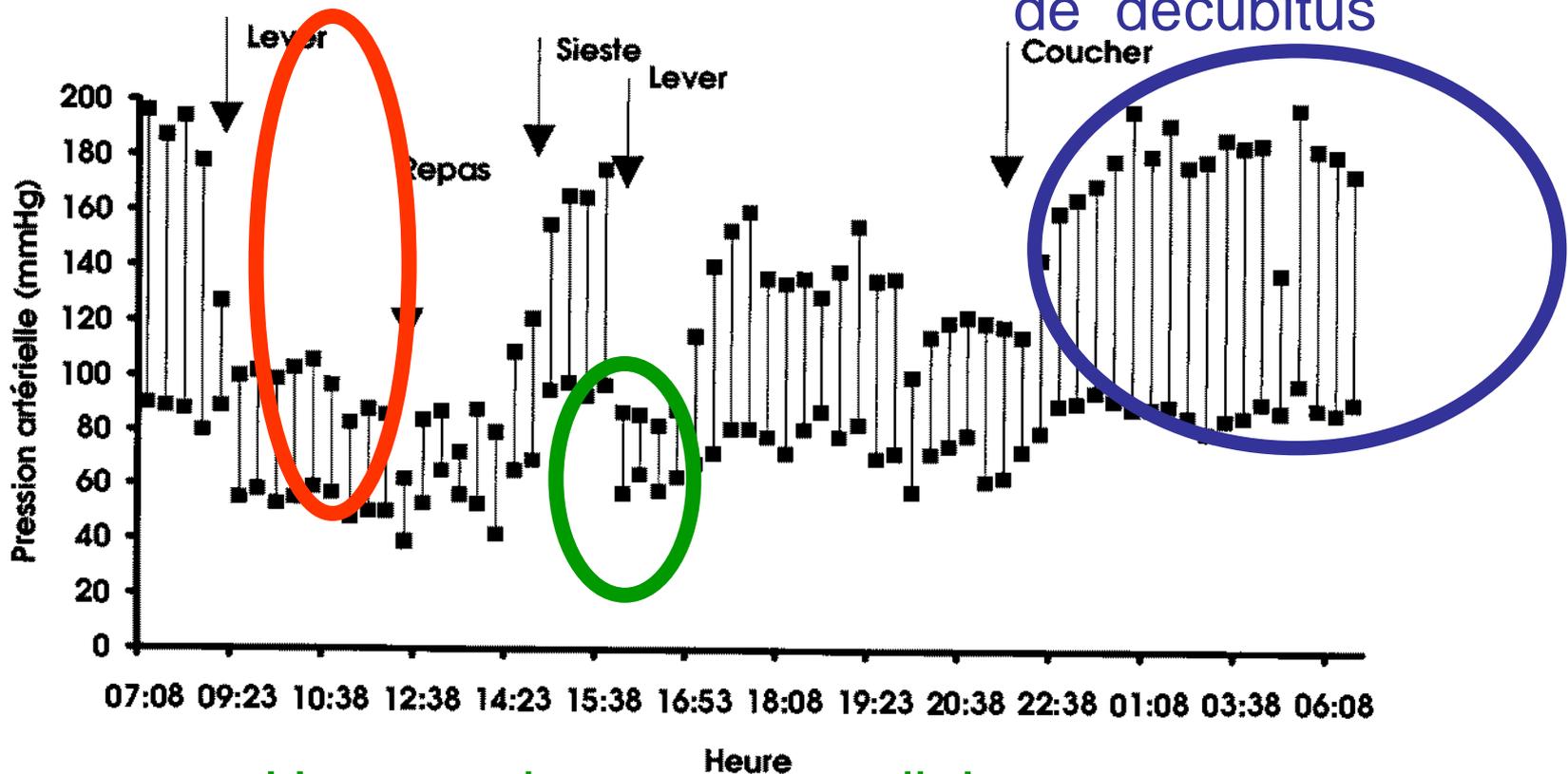
Les examens complémentaires

- Bilan urodynamique
 - Dysnergie vésico-sphinctérienne
 - Résidu post-mictionnel
 - Incontinence
- (EMG des sphincters)
- Tests cardio-vasculaires d'exploration du SNA
- Holter tensionnel
- Enregistrement du sommeil (polysomnographie et polygraphie ventilatoire)
- Bilan de la voix et de la déglutition

L'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle

Hypotension orthostatique

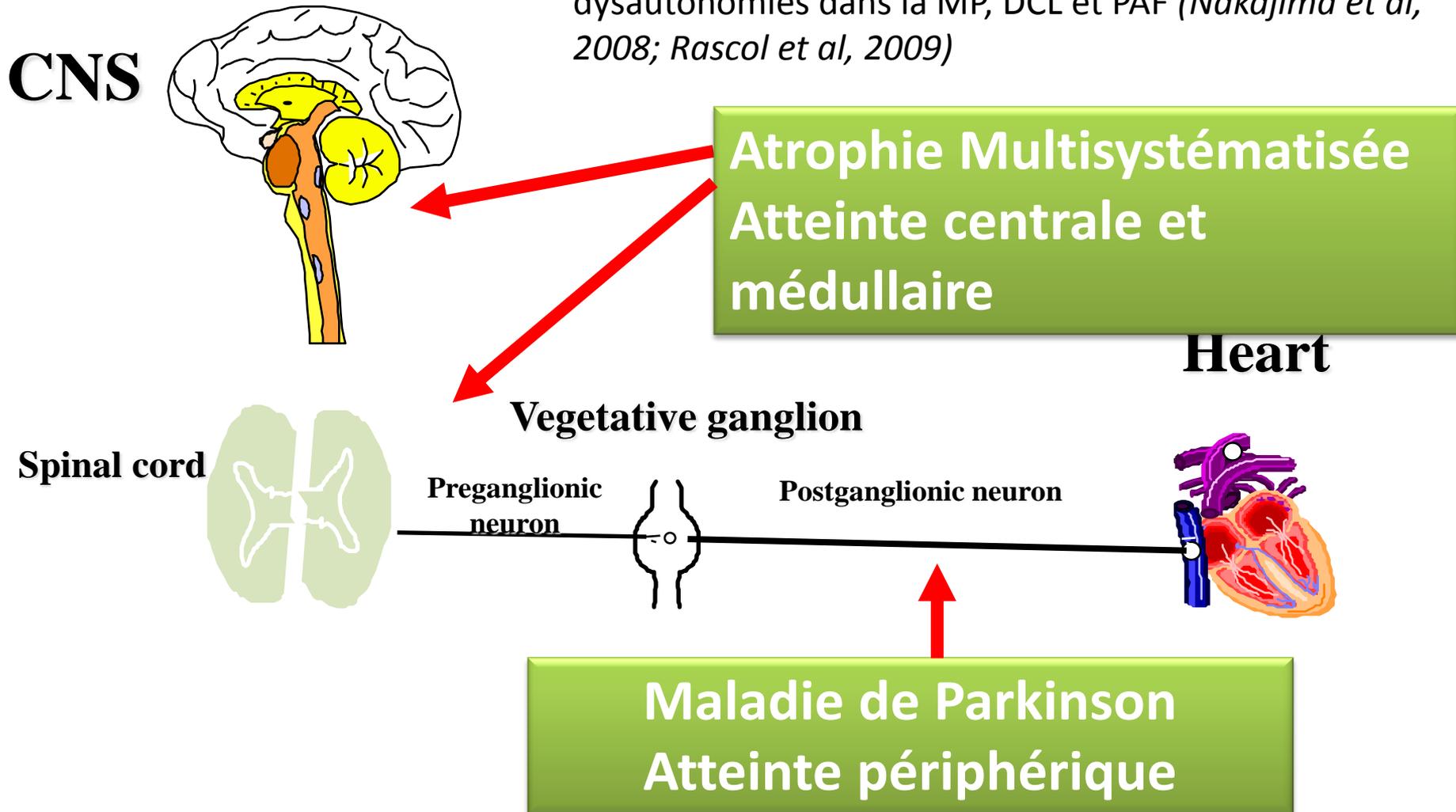
Hypertension de décubitus



Hypotension post-prandiale

Dysautonomie CV des syndromes parkinsoniens

Perte des fibres nerveuses post-ganglionnaires sympathiques myocardiques caractéristique des dysautonomies dans la MP, DCL et PAF (*Nakajima et al, 2008; Rascol et al, 2009*)

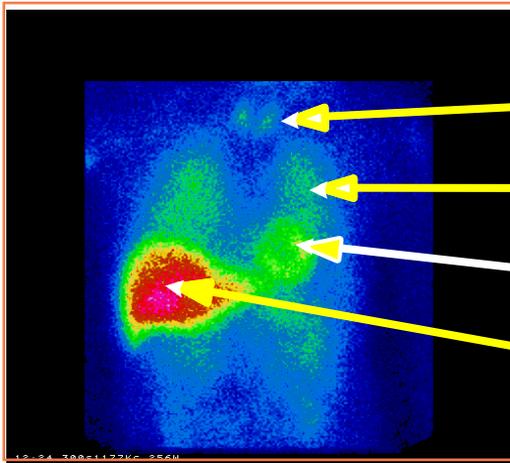
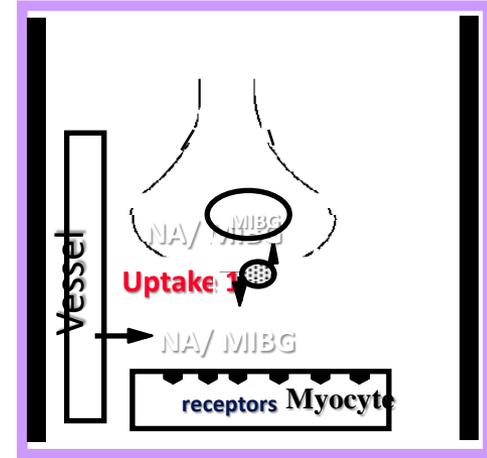


Scintigraphie myocardique

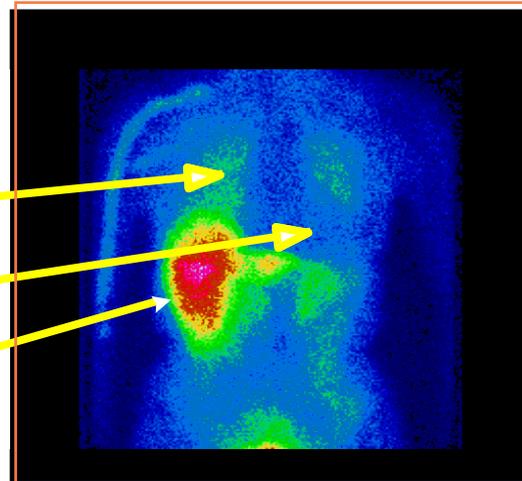
(I ¹²³ – MIBG)

(Méta-iodo-benzylguanidine)

Innervation sympathique
cardiaque



Thyroid
Lung
Heart
Liver



Contribue au
diagnostic différentiel
AMS/MP avec HO

AMS

*From Courbon et al.,
2003*

MP+HO / PAF

Traitements

Syndrome moteur

Syndrome Parkinsonien : Lévodopa > 1000 mg

Chirurgie = non

Dystonie focale : Toxine Botulique

Hypotension orthostatique

« Petits moyens »

Midodrine, Fludrocortisone,

EPO

Threo-DOPs,

Traitement de l' hypotension orthostatique

➤ Mesures non pharmacologiques :

- Hydratation (avant les repas)
- Bas de contention
- Dormir la tête surélevée
- Eviter la station debout prolongée immobile
- Eviter la chaleur, l'alitement prolongé, ...

➤ Moyens pharmacologiques

- Midodrine 2.5 à 30 mg/jour - durée de vie courte (*Wright et al. 1998; Low et al. 1997; Jankovic et al. 1993*) – Effets secondaires : hypertension décubitus – horripilation, .. –CI : glaucome à angle fermé, Raynaud, AOMI, ...
- Fludrocortisone 0.05 mg to 0.3 mg/jour - Effets secondaires : hypertension décubitus, hypokaliemie, oedemes,
- DOPS - Accord de la FDA (USA) – HO neurogène - Février 2014

Physiopathologie et traitement de l'HO neurogène

Défaut d'augmentation de l'activité sympathique



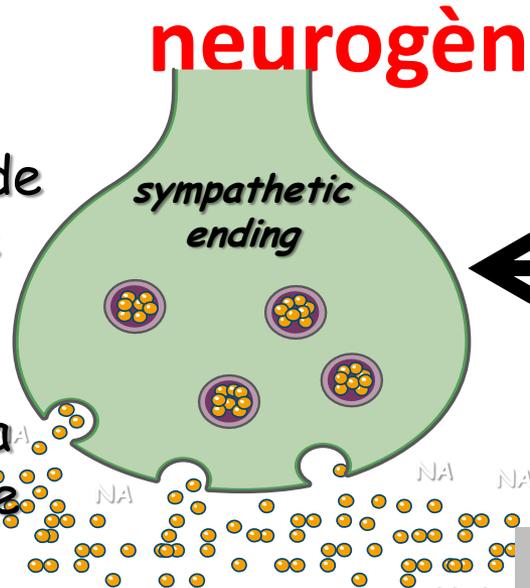
Pas de changement de la concentration synaptique en NA



Défaut de vasoconstriction

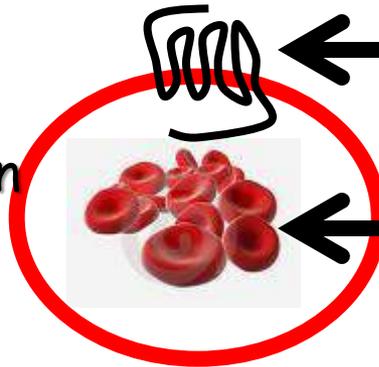


Hypotension orthostatique neurogène



Médicaments augmentant l'activité SNS /libération NA
DroxiDOPA

Action sur les adrenorecepteurs Postsynaptiques ($\alpha 1$ -AR)
Midodrine



Action sur la volémie Et les GR
Fludrocortisone
EPO - Vasopressine

Traitement

- Constipation
Hydratation, fibres, laxatifs
- Troubles de la motricité gastrique
Domperidone
- Hypersalivation
 - Application locale collyre anticholinergiques (local)
 - Scopolamine (Scopoderm)
 - Injection de toxine botulique dans les glandes salivaires

Classe	Mode d'action
Laxatifs de lest (principes actifs : psyllium=ispaghul, sterculia, son de blé, gomme guar)	Contiennent des fibres et augmentent le volume des selles en se gorgeant d'eau ce qui déclenche le péristaltisme
Laxatifs lubrifiants (principes actifs : huile de paraffine ± associée à mucilage ou lactulose ou sel alcalin)	Facilitent la progression et l'évacuation des selles (huiles végétales ou minérales)
Laxatifs osmotiques (principes actifs : macrogol=polyéthylèneglycol, sucres et polyols)	Attirent l'eau dans les selles pour les ramollir
Laxatifs stimulants (principes actifs : bisacodyl (Dulcolax), sodium docusate (Jamyène), huile de ricin,, ...)	Stimulent le péristaltisme
Laxatifs par voie rectale (principes actifs : glycérol, bicarbonate de sodium, potassium tartrate (Eductyl), dihydrogénophosphate de sodium (Normacol), sorbitol, sodium citrate (Microlax), ..)	

Traitement

➤ Troubles urinaires

- Médicaments anticholinergiques (hyperactivité vésicale), alpha-bloquants
- Si résidu post mictionnel >100 ml, injection de toxine botulique, sondages, chirurgie

➤ Dysfonction érectile

- sildenafil
- Injection de prostaglandines

Traitements

Thérapeutiques non médicamenteuses

Kinésithérapie

Orthophonie

Ergothérapie

Sondages

Traitement du stridor – Apnées

Gastrostomie

Essais thérapeutiques

Centre de référence national maladie rare atrophie multisystématisée

- Equipe du centre de référence AMS – CHU Toulouse :
 - Pr Olivier Rascol
 - Dr Anne Pavy-Le Traon
 - Marie-Jo Lacan (infirmière coordonnatrice)
 - Christine Mohara (kinésithérapeute)
 - Lucie Couturier (ergothérapeute)
 - Véronique Cebadero (secrétaire)



- Equipe du centre de référence AMS – CHU Bordeaux
 - Pr Wassilios Meissner
 - Dr Alexandra Foubert-Samier
 - Aude Panchout (infirmière coordonnatrice)
 - Marine Goy (ergothérapeute)
 - + Techniciens de recherche clinique



Les missions d'un centre de référence

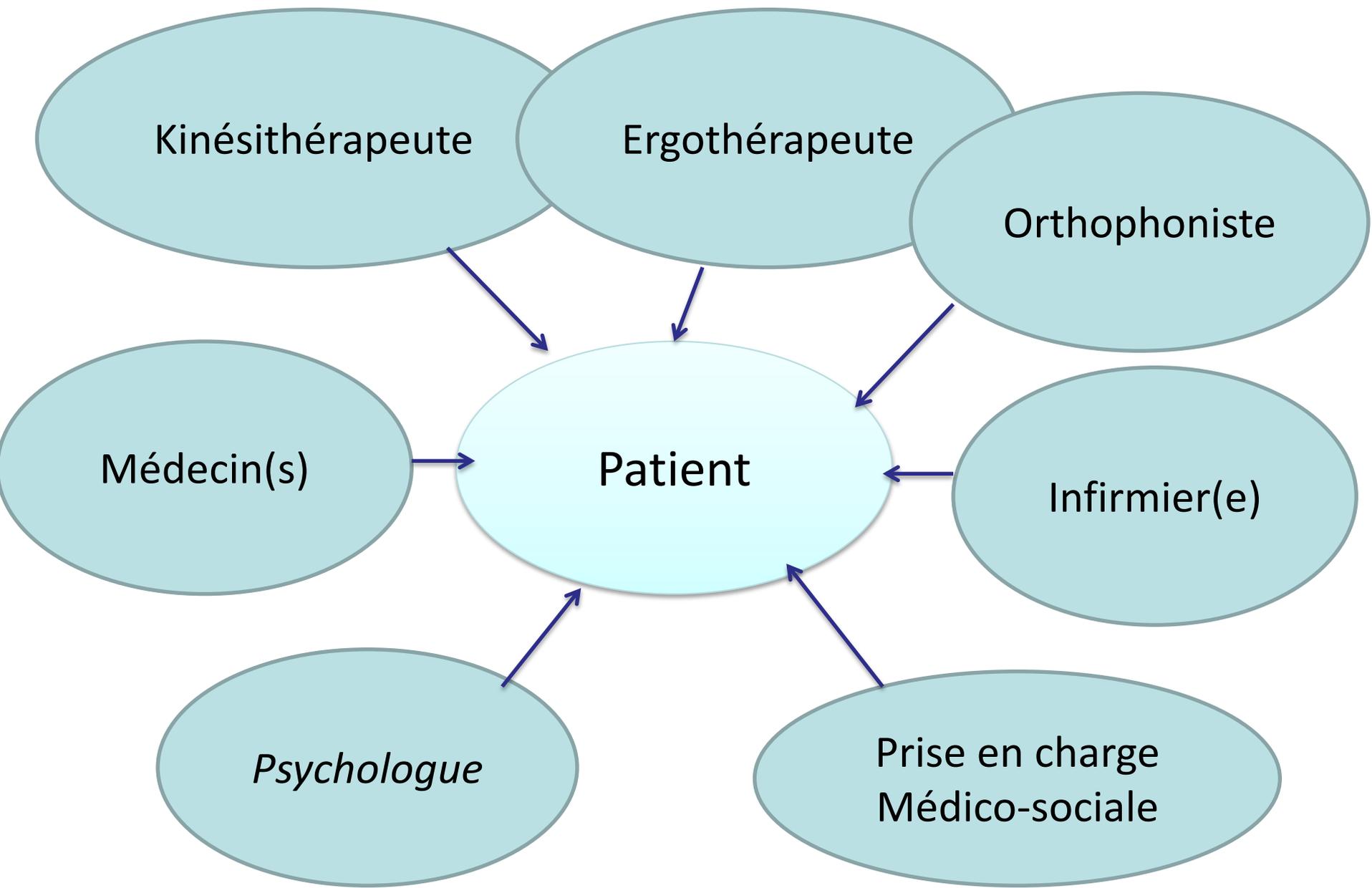


TITRE	CRITÈRE
EXPERTISE	1 : Le centre de référence définit les bonnes pratiques de prise en charge de la maladie (ou du groupe de maladies) pour la(les)quelle(s) il a été labellisé.
RECOURS	2 : Le centre de référence assure une activité de recours pour la prise en charge personnalisée de certains patients.
RECHERCHE ET SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE	3 : Le centre de référence initie et coordonne des recherches sur la ou les maladie(s) pour laquelle il a été labellisé
	4 : Le centre de référence participe à la surveillance épidémiologique
FILIÈRE DE PRISE EN CHARGE SANITAIRE ET MÉDICO-SOCIALE	5 : Le centre de référence structure une filière de prise en charge pour la maladie rare pour laquelle il a été labellisé.
	6 : Le centre de référence anime la filière de prise en charge pour la maladie rare pour laquelle il a été labellisé.

Critères d'évaluation des centres de référence par les autorités de santé

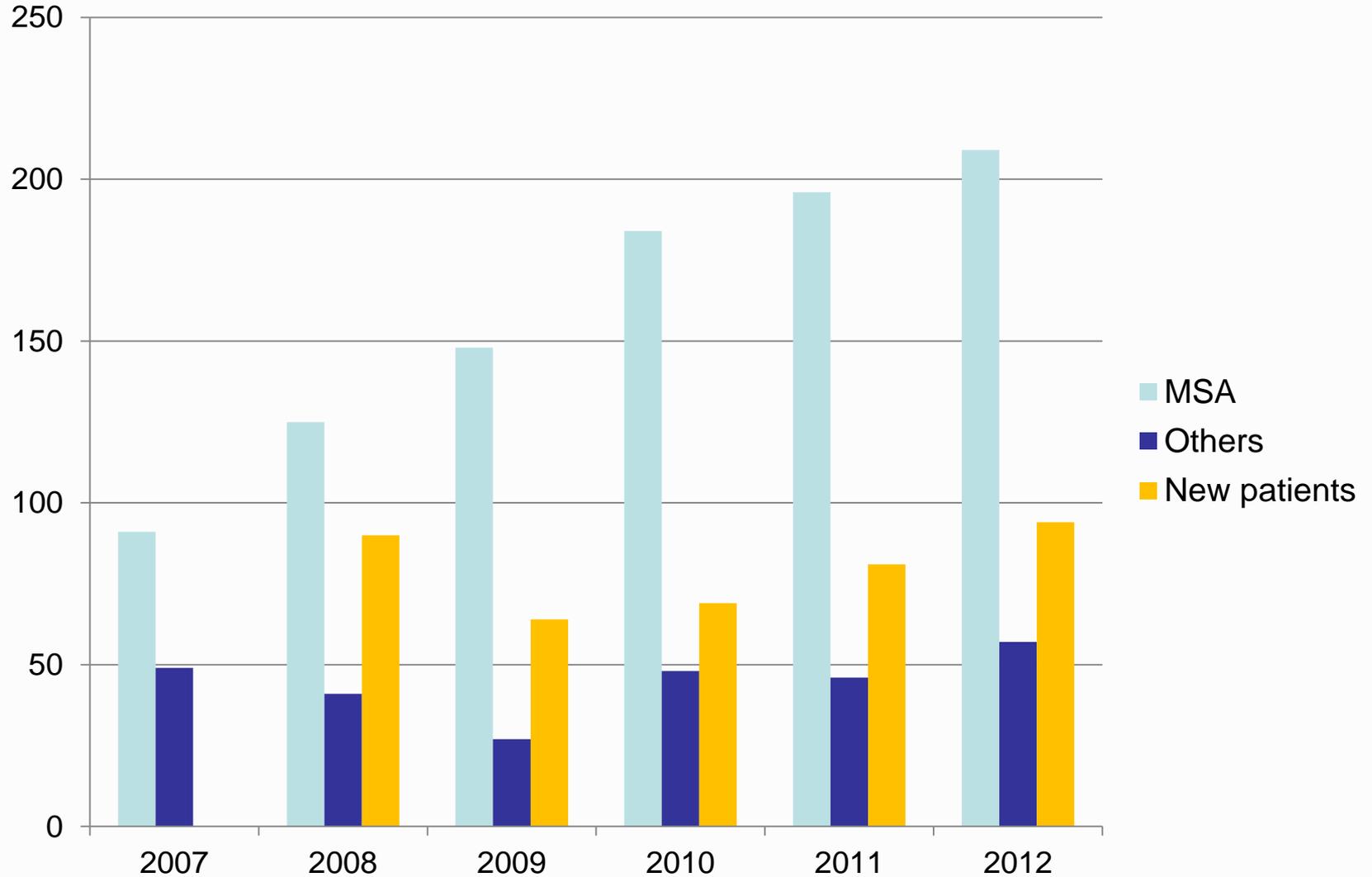
Optimiser la prise en charge – les outils

- ✓ Constitution de réseaux de spécialistes de la maladie rare dans les différentes spécialités médicales et paramédicales
- ✓ Rédaction de documents sur la prise en charge des différents symptômes (site web)
- ✓ Recommandations nationales – rédaction PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins)
- ✓ Actions d'information et de formation des patients et des professionnels de santé
- ✓ Coordination des différents acteurs de santé autour d'un même patient
- ✓ Travail en réseau avec les centres de compétence



Activité de recours et coordination de l'ensemble des acteurs autour du patient

The Cohort of the French Reference Centre



Centre de référence national atrophie multisystématisée

- **Recours**
- **Expertise**
 - Recommandations en collaboration avec HAS
 - Finalisation du PND (Protocole National de Diagnostic et de Soins)
- **Structuration + animation de la filière de prise en charge**
 - Médical, paramédical,
 - Information + formation des professionnels de santé, des patients + familles - **Site Web (hébergé par le CHU de Toulouse)**
 - **Relation avec l'association ARAMISE**

Centre de référence national atrophie multisystématisée

Recherche + surveillance épidémiologique

- Base de données des patients suivis au centre de référence et dans les centres de compétence
- Banque d'ADN – collaboration au niveau européen
- Projets de recherche clinique

Relation avec les centres de compétence

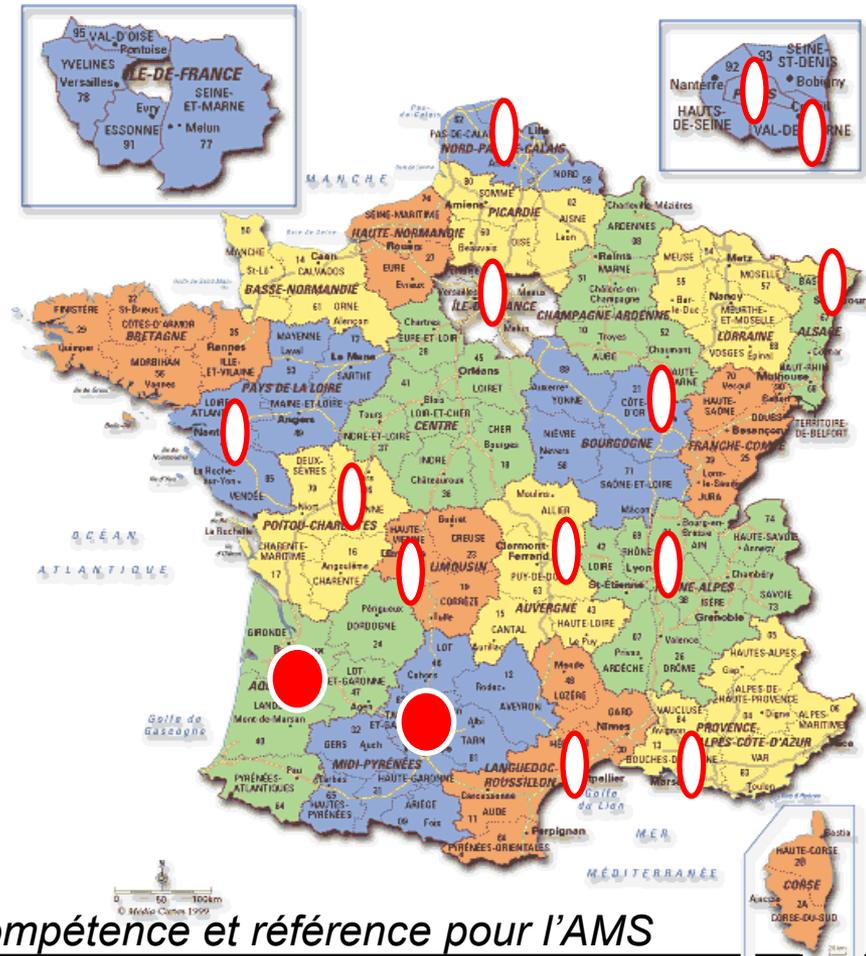
Filière BrainTeam - filière de santé maladies rares large comprenant 9 centres de références de maladies neurodégénératives rares. Coordination Pr Verny (CHU Angers)

Des centres de compétence répartis sur le territoire national

● Centres de Reference

○ Centres de compétence

- Clermont-Ferrand
- Créteil
- Dijon
- Lille
- Limoges
- Lyon
- Marseille
- Montpellier
- Nantes
- Paris
- Poitiers
- Strasbourg



Exemple du réseau des centres de compétence et référence pour l'AMS

Participent à la collection des données et à l'amélioration des connaissances sur la maladie rare - Partie intégrante de la filière de soins – permettent une diffusion des protocoles de prise en charge

Evolution des protocoles de prise en charge en fonction des résultats des études nationales et internationales

The European Multiple System Atrophy Study Group (EMSA-SG) was founded in January 1999. It represents a consortium of scientific investigators from academic and research centres in Europe and Israel who are committed to clinical trial activity and other research studies aimed at improving the treatment of MSA. To this end, EMSA-SG aims to advance knowledge about the aetiology and pathogenesis of MSA. Furthermore, EMSA-SG will work with government and industry sponsors to develop and implement novel therapeutic interventions in MSA. EMSA-SG is committed to the principles of open and full scientific communication. EMSA-SG is also interested in educating professionals and the public by providing scientific and medical information about MSA. EMSA-SG intends to pursue these objectives in close cooperation with the North American MSA Study Group (NAMSA-SG).



For **country specific patient information** click on your Flag



European Multiple System Atrophy Study Group

Groupe mondial sur l'AMS – Movement Disorder Society - MDS-sponsored MSA Study Group (MoDiMSA)



PHRC Toulouse 2012

DOPS-AMS

Effets du L-ThreoDOPS à long terme (3 mois) sur l'hypotension orthostatique et certains symptômes non moteurs dans l'atrophie multisystématisée (AMS) : Etude comparative avec tirage au sort versus placebo

Justificatif de la recherche - rationnel

- Hypotension orthostatique : un des critères diagnostic de l'AMS
- Fréquente - environ 70-75% des cas (Köllensperger et al, 2010; Ha et al, 2011)
- Peut-être sévère – critère diagnostic de l'AMS probable
- Facteur pronostic de morbi-mortalité
- Favorise les chutes

- Autres symptômes :
 - Dépression – 41% des cas (Köllensperger et al, 2010) – 49% sous antidépresseurs (Rey et al, in press)
 - Apathie – fréquente dans les syndromes parkinsoniens
 - Douleur – fréquente en particulier dans les formes P
 - Somnolence diurne excessive (17% des cas –étude européenne) – Troubles du sommeil très fréquents dans l'AMS (apnées, stridor, RBD)



» La Droxidopa ou L-ThreoDOPS ou L-DOPS

- > Initialement développé pour des troubles de la marche chez le patient parkinsonien (Sumitomo Pharmaceuticals)
 - > Promédicament - Droxi-DOPA decarboxylée et convertie en noradrénaline
 - > Commercialisé au Japon depuis 1989
 - > Développé dans l'indication HO neurogène par Chelsea Therapeutics
 - Plusieurs essais cliniques randomisés comparatifs versus placebo dans l' HO neurogène
 - Mais populations hétérogènes (MP, PAF, AMS)
- Et durée maximum de 4 semaines – posologie de 900 mg (3X300 mg)

Etude chez des patients AMS sur une durée de 2 semaines à la posologie maximale tolérée



- » La Droxidopa ou L-ThreoDOPS ou L-DOPS
 - > Initialement développé pour des troubles de la marche chez le patient parkinsonien (Sumitomo Pharmaceuticals)
 - > Promédicament - Droxi-DOPA decarboxylée et convertie en noradrénaline
 - Restitue une activité noradrénergique diminuée
 - Etudes précliniques - action périphérique et centrale
 - > Commercialisé au Japon depuis 1989
 - > Développé dans l'indication HO neurogène par Chelsea Therapeutics
 - Plusieurs essais cliniques randomisés comparatifs versus placebo dans l' HO neurogène
 - Mais populations hétérogènes (MP, PAF, AMS)
- Et durée maximum de 4 semaines – posologie de 900 mg (3X300 mg)

Etude dans une population homogène sur une durée de 2 semaines à la posologie maximale tolérée



Méthodologie

- 108 Patients MSA possible ou probable de type C ou P présentant une HO
- 2 groupes parallèles: L-ThréoDops ou placebo – 3 prises/jour
- Double insu
- 20 semaines de suivi

6 visites + 5 contacts téléphoniques

Augmentation de dose pendant 1 mois

4 adaptations de la dose du traitement à l'essai

2 mois à dose maximale tolérée

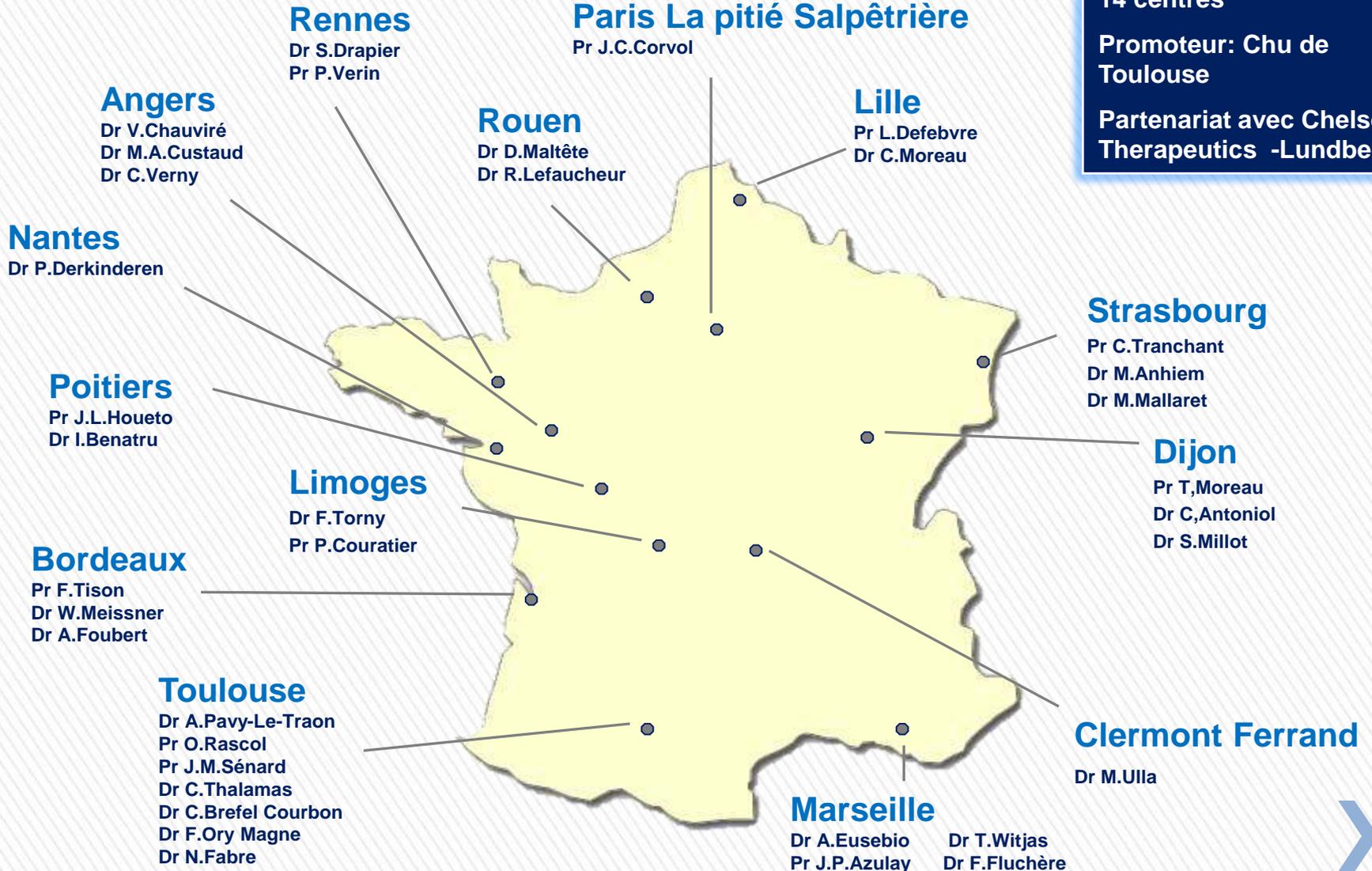


DESIGN DE L'ETUDE : étude nationale multicentrique

14 centres

Promoteur: Chu de
Toulouse

Partenariat avec Chelsea-
Therapeutics -Lundbeck



13/12/2013

Présentation de l'activité Kinésithérapie

LES OBJECTIFS

- ✓ **Fait partie du traitement** - permet de limiter ou reculer des complications – patient « actif de son traitement »
- ✓ **Maintenir l'autonomie du patient**
 - Utiliser et développer toutes ses capacités motrices et fonctionnelles -
Élaboration d'un programme de kinésithérapie individualisé prenant en compte l'aidant
 - Assouplissements, travail musculaire: posture du tronc, équilibre dynamique, apprentissages spécifiques: transferts-retournements-chutes et relevés du sol-marche, kinésithérapie respiratoire, toux
 - Apprentissage de l'utilisation
 - Aides techniques: béquilles - déambulateur – fauteuil roulant - lit médicalisé -plateaux ou guidons de transfert
 - Petits matériels de confort: coussins de positionnement , gobelet à découpe nasale, ...
 - En association avec l'ergothérapeute



Présentation de l'activité Kinésithérapie

LES OBJECTIFS

✓ **Etablir une relation avec le libéral**

- Informer les kinés libéraux sur la maladie
- Organiser l'activité de kinésithérapie en libéral
 - Contact téléphonique systématique avec le kiné libéral
 - Courrier adressé au kiné libéral , au médecin traitant et au patient - Envoi du bilan et du programme de rééducation
- Créer une liste de kinés libéraux « référents »

✓ **Diffuser les modalités de prise en charge**

- Fiche rééducation
- Site internet

Présentation de l'activité Ergothérapie

LES OBJECTIFS

- ✓ **Accompagner la perte d'autonomie** du patient dans les activités quotidiennes, professionnelles et sociales
 - Réaliser un **bilan d'autonomie**
Recueillir des données sur **les facteurs environnementaux.**
Mise en place d'une **visite à domicile**
Analyser les situations de handicap
 - **Prioriser et préconiser les aides adaptées :**
 - choisir et organiser des essais avant l'acquisition des aides techniques : repas, transfert, déplacement...
 - former l'entourage et les professionnels de proximité sur l'utilisation du matériel
 - cahier des charges détaillé sur les modifications de l'environnement matériel.

Présentation de l'activité Ergothérapie

LES OBJECTIFS

✓ Avis et consultation spécialisée

- Choix et préconisation d'aides techniques à la posture assise
- Préconisations et validation avec le médecin rééducateur pour l'acquisition d'un fauteuil roulant électrique
- Evaluation et conseils pour les aides techniques à la communication



✓ Informer et enrichir les réseaux partenaires

- Courrier envoyé au patient et au médecin traitant.
- Coordination avec les professionnels de proximité : infirmière, auxiliaire de vie, kinésithérapeute, orthophoniste.
- Coordination et bilans pour les organismes de financement : MDPH, ..

✓ Diffuser l'information

Rédaction de « fiches techniques » aidant le patient dans sa vie quotidienne : Réactualisation et mis en ligne sur le site internet