

JNNP : journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry –  
Janvier 2020 édition du centenaire de la revue

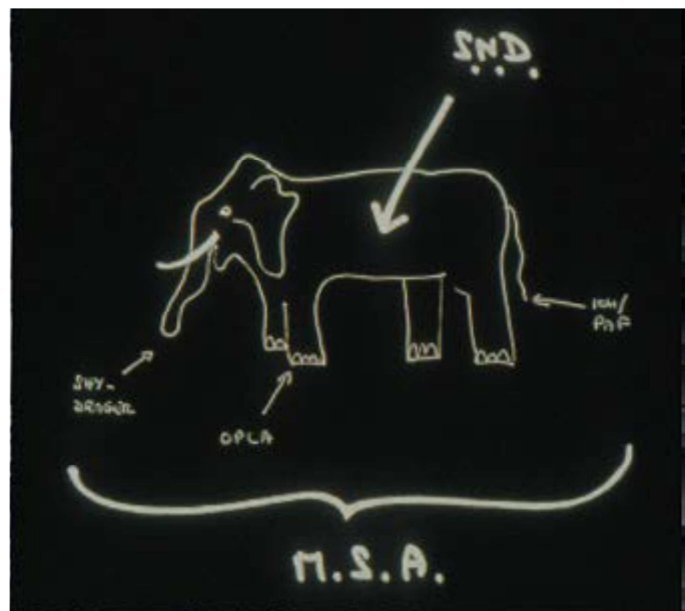
## "Atrophie multi-systématisée : la nature de la bête revisitée"

Le Pr Niall Quinn dresse un état de la recherche sur l'AMS, 30 ans après la parution, en 1989, de son article de référence, " Atrophie multi-systématisée : la nature de la bête ".

Il y a maintenant 50 ans que Graham et Oppenheimer ont créé l'expression « atrophie multi-systématisée » (AMS) (1). Vingt ans plus tard, j'ai écrit une revue approfondie de la littérature sur l'AMS intitulée «La nature de la bête» (2).

Ce titre renvoyait à la situation d'hommes aux yeux bandés, examinant un éléphant de différents points de vue et repartant avec des perceptions différentes. Il y a quelques temps, à propos de l'AMS, mon amie neurologue Clare Fowler (communication personnelle), faisait remarquer : "Vous savez, tout a du sens maintenant, mais il y a 30 ans, c'était loin d'être le cas." Je suis devenu accro à la neurologie, et aux troubles du mouvement en particulier, dans mon premier poste en neurologie en tant qu'interne du Pr David Marsden <sup>1</sup>au King's College Hospital. Plus tard, j'ai travaillé pour Roger Bannister <sup>2</sup> à Queen Square où j'ai rencontré un certain nombre de patients hospitalisés gravement touchés par l'AMS.

J'ai lu les articles de Dejerine et Thomas (3) sur la dégénérescence olivo-ponto-cérébelleuse sporadique (sOPCA, maintenant AMS-C), Bradbury et Eggleston<sup>4</sup> sur l'hypotension orthostatique, Shy et Drager (1960) sur leur syndrome (Shy-Drager (5) syndrome; SDS), et d'Adams et al (6) sur la dégénérescence striatonigrale (SND maintenant AMS-P). D'autres développements-clés dans les années 1960 (que je considère toujours comme la décennie des noyaux gris centraux) ont été l'introduction de la lévodopa en 1967, le document de référence de Hoehn et Yahr (pré-lévodopa) de 1967 sur une large cohorte de patients souffrant de la maladie de Parkinson ou de troubles parkinsoniens, la description par Steele et al (8), d'un syndrome appelé par la



<sup>1</sup> David Marsden (1938-1998), neurologue britannique, a apporté une contribution significative au domaine des troubles du mouvement. On l'a décrit comme «le neurologue et neuroscientifique universitaire le plus important de sa génération au Royaume-Uni».

<sup>2</sup> Sir Roger Gilbert Bannister (1929-2018) était un coureur britannique de demi-fond célèbre pour avoir réalisé le record du mile en moins de 4 minutes. Bannister est devenu neurologue et maître du Pembroke College, Oxford, avant de prendre sa retraite en 1993. Lorsqu'on lui a demandé si le mile en 4 minutes était sa réussite la plus chère, il a dit qu'il se sentait plus fier de sa contribution à la recherche sur le système nerveux. Bannister a été diagnostiqué avec la maladie de Parkinson en 2011.

suite paralysie supranucléaire progressive (PSP) et l'article de Rebeiz et al sur la dégénérescence cortico-dentatonigrale, maintenant appelée dégénérescence cortico-basale (DBC) (9).

Plus tard, en 1972, Bannister et Oppenheimer ont décrit dans *Brain* (10) 16 cas confirmés pathologiquement d'insuffisance neuronergique, dont 11 avaient une AMS, 3 la maladie de Parkinson (PD) et 2 une dysautonomie pure à corps de Lewy.

De retour à King's en 1980 en tant que chercheur, trois choses m'ont donné l'occasion de comprendre les troubles parkinsoniens atypiques, en particulier l'AMS. Tout d'abord, en voyant chaque semaine de nombreux patients parkinsoniens, j'ai appris ce qui était «typique» pour mieux reconnaître l'atypique. Deuxièmement, j'y suis resté 8 ans, en suivant sur le long terme tous mes patients. Troisièmement, de nombreux patients, en particulier des patients atypiques, ont accepté l'autopsie, contrôle de qualité diagnostique ultime, dans la banque de cerveaux de la Parkinson's Disease Society.

Idiopathic orthostatic hypotension..  
Shy-Drager syndrome..  
Olivopontocerebellar atrophy..  
Striatonigral degeneration..



Malgré les documents historiques ci-dessus, dans les années 1980, il y avait encore une confusion généralisée au sujet du parkinsonisme atypique. En particulier, il n'existait pas de critères de diagnostic, d'échelles de notation ou de chiffres de prévalence largement appliqués pour l'AMS, la PSP ou la DCB. L'abréviation PAF (Pure Autonomic Failure : hypotension orthostatique idiopathique) a été utilisée à la fois pour les cas d'AMS avec troubles progressifs du système nerveux autonome, mais aussi pour les dysautonomies pures sans autre trouble neurologique, et on avait peu conscience que les troubles cardiovasculaires autonomes étaient très communs dans la maladie de Parkinson comme dans l'AMS. En conséquence, le terme SDS (syndrome de Shy-Drager), dont la pathologie correspondait à l'AMS, était fréquemment mal utilisé dans les cas de maladie de Parkinson et de dysautonomies. Les dégénérescences cérébelleuses héréditaires et sporadiques étaient souvent regroupées sous le nom d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et personne ne savait s'il fallait regrouper ou séparer le SDS (syndrome de Shy-Drager), la SND (dégénérescence striatonigrale) et l'OPCA. L'AMS s'est retrouvée dans le flou avec d'autres pathologies dégénératives multi-systémiques.

Même Oppenheimer a révélé qu'il ne savait pas de façon certaine où commençait l'AMS et où elle se terminait : « *J'ai choisi l'atrophie multi-systématisée - probablement sans raison, car ce terme semble s'appliquer à d'autres contextes tels que l'ataxie de Friedreich.*

*Ce que je n'ai pas fait* », indiquait-il encore, « *c'est de définir les limites d'applicabilité du terme AMS. Je ne pouvais même pas me prononcer clairement sur la question de savoir si tous les cas d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, - avec ou sans trouble du système nerveux autonome - souffraient d'une seule et même maladie.* »

Je me suis mis à étudier des cas de parkinsonisme atypique et à essayer de repérer, au-delà de la présence d'une défaillance autonome ajoutée à un parkinsonisme ou à des caractéristiques cérébelleuses, d'autres caractéristiques de l'AMS qui ont aidé à identifier une réalité distincte et à trouver des critères de diagnostic. Un examen approfondi de la littérature a révélé que les « atrophies olivo-ponto-cérébelleuses héréditaires » [qui allaient révéler plus tard des douzaines de types d'ataxies spinocérébelleuses], différaient des atrophies olivo-ponto-cérébelleuses sporadiques en termes d'âge au début de la maladie et de pronostic. Les cas de dégénérescence striatonigrale avec parkinsonisme prédominant étaient également sporadiques. Ils ont généralement eu une réponse médiocre ou sous-optimale à la lévodopa et ont rarement développé une démence significative.

De plus, aucun cas pathologiquement prouvé de dégénérescence striatonigrale ou d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse sporadique avec début avant l'âge de 30 ans n'avait été signalé, et le début avant 40 ans était très rare.

La cause la plus courante d'errance diagnostique dans l'AMS était, et est toujours, la confusion avec la maladie à corps de Lewy, en particulier les cas de démence et de dysautonomie se manifestant par une démence parkinsonienne ou une démence à corps de Lewy, et la deuxième confusion la plus courante était la PSP (paralysie supranucléaire progressive). Les critères de la Banque du Cerveau de la Société britannique de la maladie de Parkinson ont été publiés en 1988, la maladie diffuse à corps de Lewy en 1989, la démence à corps de Lewy et la démence parkinsonienne en 1996. Le moment était venu de faire la lumière sur l'AMS.



En 1988, le JNNP (*journal de neurologie, neurochirurgie et psychiatrie*) m'a invité à écrire une contribution, sur un sujet de mon choix, pour un supplément spécial célébrant la fin du mandat de 10 ans de David Marsden en tant que rédacteur en chef, et j'ai saisi l'occasion de rassembler mes réflexions sur l'AMS.

Mes observations et mes recherches m'ont permis de trouver le premier ensemble approprié de critères diagnostiques pour l'AMS, avec des degrés de certitude « possible », « probable » et « confirmée » (prouvée pathologiquement), à l'instar des schémas concernant d'autres maladies. Ces critères qui ont assez bien résisté à l'épreuve du temps, avec des modifications en 1998 et 2008 <sup>(11)</sup> feront l'objet maintenant d'une révision supplémentaire. En plus des caractéristiques diagnostiques structurelles « essentielles », j'ai également sensibilisé à un certain nombre de « drapeaux rouges » qui orientent vers un diagnostic d'AMS, notamment une mauvaise réponse à la lévodopa, l'instabilité émotionnelle, une perte d'équilibre et des chutes précoces, une progression rapide, des signes pyramidaux, des tremblements irréguliers saccadés ou myoclonies, dysarthrie ou dysphonie sévères, stridor, dysphagie,

antécollis accentués, dyskinésies induites par la lévodopa, contractures et phénomène de Raynaud (trouble vasculaire des extrémités des membres). D'autres "drapeaux rouges" se sont ajoutés plus tard : hyperventilation, ronflements excessifs, extrémités froides et foncées.

Certaines de ces caractéristiques, par exemple, une instabilité et des chutes précoces, la dysarthrie et la dysphagie, étaient communes avec la PSP, mais la paralysie du regard et l'absence d'hypotension orthostatique distinguaient celle-ci de l'AMS et de la maladie de Parkinson.

Alors que j'écrivais mon article clinique pour le JNNP, sans que je le sache, les neuropathologistes Papp, Kahn et Lantos mettaient le point final à leur article sur le cerveau, (12) également publié en 1989, décrivant les inclusions cytoplasmiques oligodendriales qui ont posé le fondement pathologique commun au syndrome de Shy-Drager, à la dégénérescence striatonigrale (SND, aujourd'hui AMS P) et à la dégénérescence olivo-ponto-cérébelleuse sporadique (sOPCA, maintenant AMS-C), regroupés en une seule maladie.

Je pense que ces deux articles en 1989 ont permis de consolider les aspects cliniques et pathologiques disparates de l'AMS en une entité que nous devrions être en mesure de reconnaître et de diagnostiquer, même si nous ne savons pas pourquoi certains patients présentent une dominante parkinsonienne et d'autres une dominante cérébelleuse, ou pourquoi ces derniers sont plus nombreux que les premiers au Japon.

Malgré les critères actuels, un diagnostic erroné d'AMS comme maladie à corps de Lewy ou PSP, ou vice-versa, est encore courant, et le diagnostic n'est généralement posé qu'au milieu de la maladie. De meilleurs biomarqueurs aideront à un diagnostic plus précoce, mais même sans eux, la précision du diagnostic clinique pourrait être bien meilleure si les cliniciens gardent un indice élevé de doute dans tous les cas de parkinsonisme et de caractéristiques cérébelleuses sporadiques et consacrent du temps à établir un historique approfondi intégrant les nombreux « drapeaux rouges » disponibles, et à réaliser un examen minutieux et ciblé.

Depuis 1989, la recherche et le nombre des articles sur l'AMS ont explosé. Nous et d'autres, de plus en plus souvent associés dans des études multicentriques de cette maladie orpheline, avons étudié son épidémiologie (prévalence 4–5 / 100 000), son évolution (13) et sa durée, développé des échelles d'évaluation clinique et de qualité de vie, lancé les premiers essais cliniques et de nouvelles techniques d'imagerie.

En 1988, Maria Spillantini a montré par coloration la présence d'alpha-synucléine dans les inclusions cytoplasmiques oligodendriales, mais il semble que cette souche de type « prion » soit différente de l'alpha-synucléine anormale qu'on trouve dans la maladie de Parkinson et dans la maladie à corps de Lewy. La pathogenèse moléculaire de l'AMS a été explorée chez les animaux transgéniques, mais les études génétiques chez l'homme ont été obstinément négatives.

Néanmoins, l'accumulation de connaissances scientifiques sur l'AMS signifie que nous avons maintenant les outils pour vaincre cette terrible maladie, espérons-le, dans les deux prochaines décennies.

**Funding** The author has not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Commissioned;internally peer reviewed.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. No commercial re-use.

See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite** Quinn N. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:3–4.

Received 17 January 2019

Accepted 7 February 2019

*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:3–4.

doi:10.1136/jnnp-2018-318187

## References

- 1 Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:28–34.
- 2 Quinn N. Multiple system atrophy – the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg psychiatry. Special Supplement* 1989:78–89.
- 3 Déjerine J. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpêtr* 1900;13:330–70.
- 4 Bradbury S, Eggleston C. Postural hypotension. A report of three cases. *Am Heart J*;1:73–6.
- 5 Shy GM. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *AMA Arch Neurol* 1960;2:511–57.
- 6 Adams R, van Bogaert L, van der Eecken H, Bogaert Lvan, Eecken Hvander. Dégénérescences nigro-striées et cerebello-nigro-striées; PP. 219–232. *Eur Neurol* 1961;142:219–32.
- 7 Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427.
- 8 Steele JC, Clifford Richardson J, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology* 1964;10.
- 9 Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 1968;18:20–33.
- 10 Bannister R, Oppenheimer DR, Roger B, R D. Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 1972;95:457–74.
- 11 Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670–6.
- 12 Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989;94:79–100.
- 13 Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994;117:835–45.
- 14 Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, et al. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 1998;251:205–8.