

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

ATROPHIE MULTISYSTEMATISÉE

Argumentaire

Novembre 2024

Centre de référence Atrophie multisystématisée



Membre de la
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Atrophie multisystématisée. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Atrophie multisystématisée.

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
<https://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-reference-de-l-atrophie-multisystematisee->

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
1 Recommandations de bonne pratique et de diagnostic.....	6
2 Principales études cliniques	12
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	16
Annexe 2. Liste des participants.....	17
Références bibliographiques	19

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMS	Atrophie multisystématisée
AMS-c	Atrophie multisystématisée type cérébelleux
AMS-p	Atrophie multisystématisée type parkinsonien
DWI	Diffusion-weighted Imaging (ou imagerie de diffusion)
HO	Hypotension orthostatique
HTA	Hypertension artérielle
ICARS	International Cooperative Ataxie Rating Scale
iRBD	idiopathic RBD
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
Nfl	Neurofilament
PMCA	Protein Misfolding Cyclic Amplification
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PSG	Polysomnographie
RBD	Rapid Eye movement sleep behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement (mouvement oculaire rapide)
RT-QuIC	Real-Time Quaking-Induced Conversion
TEP-FDG	Tomographie par émission de position au fluoro-déoxy-glucose
UMSARS	Unified MSA Rating Scale (échelle d'évaluation unifiée de l'AMS)

Préambule

Le PNDS sur l'atrophie multisystématisée a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Recommandations de bonne pratique et de diagnostic

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique et de diagnostic		
Thème	Publication	Commentaires
Diagnostic	Diagnosing multiple system atrophy: current clinical guidance and emerging molecular biomarkers. Goolla M, Cheshire WP, Ross OA, Kondru N. Front Neurol. 2023 Sep 29;14:1210220.	Revue des symptômes cliniques de l'AMS, présentation des nouveaux critères diagnostiques, discussion des limites des méthodes diagnostiques actuels et des biomarqueurs émergents.
Diagnostic	Mild cognitive impairment in multiple system atrophy: a brain network disorder. Jellinger KA. J Neural Transm (Vienna). 2023 Oct;130(10):1231-1240.	Revue présentant les troubles cognitifs légers dans l'AMS et ses corrélats en imagerie. Les troubles cognitifs légers sont présents chez 44 % des AMS à prédominant sur les fonctions exécutives. Les corrélats d'imagerie restent discutés et variables selon les études.
Diagnostic	α-Synuclein Seed Amplification Assays in the Diagnosis of Synucleinopathies Using Cerebrospinal Fluid-A Systematic Review and Meta-Analysis. Grossauer A, Hemicker G, Krismer F, Peball M, Djamshidian A, Poewe W, Seppi K, Heim B. Mov Disord Clin Pract. 2023 Mar 15;10(5):737-747.	Revue des études évaluant les performances diagnostiques des agrégats d'alpha-synucléine dans l'AMS mesurés par la méthode du RT-QuIC et de la PMCA avec des résultats mitigés.
Diagnostic	A Review on the Clinical Diagnosis of Multiple System Atrophy. Stankovic I, Fanciulli A, Sidoroff V, Wenning GK. Cerebellum. 2023 Oct;22(5):825-839.	Revue des nouveaux critères diagnostiques, notamment les examens complémentaires aidant au diagnostic mais aussi revue des diagnostics différentiels .
Diagnostic	The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, Palma JA, Meissner WG, Krismer F, Berg D, Cortelli P, Freeman R, Halliday G, Höglinger G, Lang A, Ling H, Litvan I, Low P, Miki Y, Panicker J, Pellecchia MT, Quinn N, Sakakibara R, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Warner T, Poewe W, Kaufmann H. Mov Disord. 2022 Jun;37(6):1131-1148.	Publication éditant les nouveaux critères diagnostiques de l'atrophie multisystématisée émanant de la Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy.
Diagnostic	Heterogeneity of Multiple System Atrophy: An Update. Jellinger KA. Biomedicine. 2022 Mar 3;10(3):599.	Revue des différentes présentations cliniques de l'AMS confirmant l'hétérogénéité de la maladie au-delà des formes classiques d'AMS-p

		et d'AMS-c comme des durées de maladie parfois longue ou d'autres associées à des changements physiopathologiques minimes, peut-être des formes prodromales de la maladie.
Diagnostic	Laboratory-Supported Multiple System Atrophy beyond Autonomic Function Testing and Imaging: A Systematic Review by the MoDiMSA Study Group. Stankovic I, Fanciulli A, Kostic VS, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, Panicker JN, Seppi K, Wenning GK; MoDiMSA Study Group. Mov Disord Clin Pract. 2021 Mar 10;8(3):322-340.	Revue de la littérature des examens d'imagerie et des tests évaluant les fonctions dysautonomiques pouvant potentiellement améliorer le diagnostic d'AMS en prévision de la révision des critères diagnostiques. Confirmation de l'intérêt limité de l'EMG du sphincter anal.
Diagnostic	Can Autonomic Testing and Imaging Contribute to the Early Diagnosis of Multiple System Atrophy? A Systematic Review and Recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, Panicker JN, Seppi K, Wenning GK; Members of the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. Mov Disord Clin Pract. 2020 Sep 3;7(7):750-762	Revue de la littérature des examens d'imagerie et des tests évaluant les fonctions dysautonomiques pouvant potentiellement améliorer le diagnostic d'AMS en prévision de la révision des critères diagnostiques. La prise en compte de données d'imagerie (IRM morphologique, [¹⁸ F]JTEP-FDG) et de tests fonctionnels du système nerveux autonome (scintigraphie cardiaque à l'[' ¹²³ I], taux de norépinéphrine couché) augmentent la précision diagnostique de l'AMS. Le DaTScan® n'est pas utile pour discriminer les syndromes parkinsoniens et les données sont limitées dans le contexte de syndrome cérébelleux.
Bonne pratique	Respiratory and sleep-related complications of multiple system atrophy. Ralls F, Cutchen L. Curr Opin Pulm Med. 2020 Nov;26(6):615-622.	Revue des troubles respiratoires et du sommeil en lien avec l'AMS et leurs principaux traitements. Les troubles de comportements moteurs en sommeil paradoxal peuvent être prodromal d'une AMS. D'autres troubles sont fréquemment associés comme le syndrome d'apnées du sommeil, la présence d'apnées centrales ou encore le stridor. Le stridor est associé à un pronostic péjoratif et peut être responsable de mort subite. Une ventilation par pression positive peut être indiquée pour améliorer l'obstruction des cordes vocales, la place de la trachéotomie est discutée.
Diagnostic	An update on MSA: premotor and non-motor features open a window of opportunities for early diagnosis and intervention. Chelban V, Catereniuc D, Aftene D, Gasnas A, Vichayanrat E, Iodice V, Groppa S, Houlden H. J Neurol. 2020 Sep;267(9):2754-2770.	Revue des signes non moteurs (troubles dysautonomiques, respiratoires et du sommeil), notamment en phase pré-motrice ou précoce de l'AMS, présentation de leur physiopathologie, leur caractéristique et leur diagnostic.
Diagnostic	Diagnosing multiple system atrophy at the prodromal stage. Xia C, Postuma RB. Clin Auton Res. 2020 Jun;30(3):197-205.	Discussion de potentiels critères permettant d'identifier les phases prodromals d'AMS et des limites.

		La présence de comportements moteurs aberrants en sommeil paradoxal associés à des troubles dysautonomiques (hypotension orthostatique ou rétention urinaire) peuvent être les premiers critères d'une forme prodromale d'AMS. Une olfaction préservée et l'absence de troubles cognitifs peuvent aider à distinguer une AMS d'une maladie de Parkinson ou d'une maladie à corps de Lewy. La rareté de la maladie et le délai diagnostique sont des éléments limitant la validation de formes prodromales.
Diagnostic	Diagnostic utility of fluid biomarkers in multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. Cong S, Xiang C, Wang H, Cong S. J Neurol. 2021 Aug;268(8):2703-2712.	Revue des études évaluant les performances diagnostiques de différents biomarqueurs dans le diagnostic d'AMS versus la maladie de Parkinson.
Diagnostic et bonne pratique	Multiple system atrophy. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Int Rev Neurobiol. 2019;149:137-192	Dans cette revue, les auteurs abordent les étapes historiques, l'étiopathogénie, les résultats neuropathologiques, les caractéristiques cliniques, les signaux d'alerte, le diagnostic différentiel, les critères de diagnostic, l'imagerie et les autres biomarqueurs, les traitements actuels, les besoins non satisfaits et les traitements futurs de l'AMS.
Bonne pratique	Anesthesia in Patients With Multiple-System Atrophy: A Narrative Review and Practice Guidance. Kumar CM, Seet E, Singh RK, Joshi GP. A A Pract. 2019 Mar 1;12(5):176-179.	Revue des guidelines en cas d'anesthésie.
Diagnostic	Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. Bajaj S, Krismer F, Palma JA, Wenning GK, Kaufmann H, Poewe W, Seppi K. PLoS One. 2017 Dec 29;12(12):e0189897.	Revue de la littérature des performances diagnostiques des séquences de diffusion pour distinguer une AMS d'une maladie de Parkinson. L'augmentation de la diffusivité au sein des putamens (séquence DWI) semble être un marqueur diagnostique pertinent pour distinguer une AMS-p d'une maladie de Parkinson avec une Se de 90 % et une SP de 93 % de selon cette métaanalyse.
	Diagnosis of multiple system atrophy. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Auton Neurosci. 2018 May;211:15-25.	
Diagnostic	Potential clinical utility of multiple system atrophy biomarkers. Jellinger KA. Expert Rev Neurother. 2017 Dec;17(12):1189-1208.	Revue de la littérature des potentiels marqueurs d'imagerie et biomarqueurs en prévision de la révision des critères diagnostiques.
	Translational therapies for multiple system atrophy: Bottlenecks and future directions. Stefanova N. Auton Neurosci. 2018 May;211:7-14.	Revue de la littérature des études expérimentales et des essais cliniques dans l'AMS avec les leçons à en tirer pour les essais futurs.

	Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneural Synucleinopathy1. Jellinger KA. J Alzheimers Dis. 2018;62(3):1141-1179.	Revue de la littérature des mécanismes physiopathologiques et étiopathogéniques de l'AMS.
Pronostic	Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. Glasmacher SA, Leigh PN, Saha RA. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 May;88(5):402-411.	Revue de la littérature des principaux prédicteurs de progression et de survie dans l'AMS. 4282 patients atteints d'AMS ont été inclus dans cette méta-analyse. Une dysautonomie sévère, le développement précoce d'une dysautonomie et de troubles représentent des facteurs de mauvais pronostic mais pas le phénotype (HR 1,22 ; CI 95 % ; 0,83-1,80). Le stridor ne semble pas associé à une survie moins bonne.
Diagnostic	Role of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Kim HJ, Jeon B, Fung VSC. Mov Disord Clin Pract. 2016 Jul 28;4(1):12-20.	Revue du rôle de l'IRM dans le diagnostic d'AMS et confirmation de sa place importante dans les critères diagnostiques et le suivi de la progression de la maladie. En phase précoce, la présence d'anomalies IRM évocatrices d'AMS semble spécifique à 83 % (mais la sensibilité est faible de l'ordre de 20-30 % notamment pour les AMS-p).
	Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, Bhaumik AK, Dayalu P, Urrestarazu E, Iriarte J, Biaggioni I, Kaufmann H. Clin Auton Res. 2015 Feb;25(1):69-75.	Évaluation multicentrique et prospective de la prévalence des RBD chez les patients atteints d'AMS et méta-analyses des autres études sur le sujet confirmant la prévalence de 73 % de RBD recherchés à l'interrogatoire chez les patients AMS et 88 % dans les études incluant une polysomnographie.
Diagnostic	Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, Burn DJ, Holton JL, Kaufmann H, Kostic VS, Ling H, Meissner WG, Poewe W, Semnic M, Seppi K, Takeda A, Weintraub D, Wenning GK; Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group. Mov Disord. 2014 Jun;29(7)	La conférence de consensus considère que la présence d'une démence reste une caractéristique non en faveur d'une AMS bien que la présence de troubles cognitifs légers soit reconnue. L'atteinte des fonctions exécutives à prédominance frontale est la présentation la plus fréquente. L'atteinte mnésique ou visuo-spatiale est aussi possible. Les troubles cognitifs apparaissent avec l'évolution de la maladie affectant plus de 50 % après 8 ans d'évolution.

Bonne pratique	Deep brain stimulation for atypical parkinsonism: A systematic review on efficacy and safety. Artusi CA, Rinaldi D, Balestrino R, Lopiano L. Parkinsonism Relat Disord. 2022 Mar;96:109-118	Revue de la littérature confirmant l'absence d'efficacité de la stimulation cérébrale profonde dans l'AMS et les autres syndromes parkinsoniens atypiques
Bonne pratique	Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment. Calandra-Buonaura G, Alfonsi E, Vignatelli L, Benarroch EE, Giannini G, Iranzo A, Low PA, Martinelli P, Provini F, Quinn N, Tolosa E, Wenning GK, Abbruzzese G, Bower P, Antonini A, Bhatia KP, Bonavita J, Pellecchia MT, Pizzorni N, Tison F, Ghorayeb I, Meissner WG, Ozawa T, Pacchetti C, Pozzi NG, Vicini C, Schindler A, Cortelli P, Kaufmann H. Parkinsonism Relat Disord. 2021 May;86:124-132.	Conférence de consensus sur le diagnostic, le pronostic et le traitement de la dysphagie dans l'AMS. La dysphagie est très fréquente après 5 ans d'évolution sans nette différence entre les formes AMS-p et AMS-c. Une dégénération des neurones cholinergiques du noyau pédonculopontin et d'autres structures du tronc cérébral est impliquée dans la physiopathologie. Elle est associée à un pronostic plus péjoratif mais probablement en lien avec la progression de l'atteinte globale motrice. Le traitement repose sur des stratégies compensatoires : une adaptation des textures alimentaires et des boissons et un positionnement facilitant la fermeture laryngée. Dans les formes sévères, la mise en place d'une sonde gastrostomie est possible bien qu'il ne soit pas démontré d'impact sur la survie ou la qualité de vie.
Bonne pratique	My Treatment Approach to Multiple System Atrophy. Coon EA, Ahlskog JE. Mayo Clin Proc. 2021 Mar;96(3):708-719.	Guidelines basés sur la pratique clinique spécifique de la Mayo Clinic intégrant les soins primaires à l'accompagnement des patients atteints d'AMS.
Diagnostic et bonne pratique	Overview of sleep disturbances and their management in Parkinson plus disorders. Bhattacharya A, Lenka A, Stezin A, Kamble N, Pal PK. J Neurol Sci. 2020 Aug 15;415:116891.	Description des principales caractéristiques et prise en charge des troubles du sommeil dans le cadre de syndromes parkinsoniens. 88 % de RBD, principaux traitements : clonazépam, mélatonine. Présence d'apnées obstructives et centrales Présence de stridor, associé à un pronostic péjoratif (35 % de présence dans une série japonaise) Présence d'une somnolence diurne excessive

	Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: impact on clinical outcomes in α-synucleinopathies. Pilotto A, Romagnolo A, Tuazon JA, Vizcarra JA, Marsili L, Zibetti M, Rosso M, Rodriguez-Porcel F, Borroni B, Rizzetti MC, Rossi C, Vizcarra-Escobar D, Molano JR, Lopiano L, Ceravolo R, Masellis M, Espay AJ, Padovani A, Merola A. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Nov;90(11):1257-1263.	Revue de l'effet de l'hypotension orthostatique (HO) et des troubles du comportement en sommeil paradoxal (RBD) sur la survie, la cognition et la stabilité posturale dans les alpha-synucléinopathies. La présence d'une HO et RBD n'est pas associée à la présence de troubles cognitifs, du risque d'apparition de chutes ou de troubles de la posture dans l'AMS. Seule l'HO est associée à une survie moindre.
Diagnostic et bonne pratique	The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, Karabin B, Kuritzky L, Lew M, Low P, Mehdirad A, Raj SR, Vernino S, Kaufmann H. J Neurol. 2017 Aug;264(8):1567-1582	Établissement de recommandations basées sur les preuves concernant le dépistage, le diagnostic, le traitement de l'hypotension neurogénique, ainsi que le diagnostic et le traitement de l'hypertension de décubitus pouvant être associée. Recommandations de rechercher une hypotension orthostatique en pratique clinique après 5 minutes de repos en position couché et faire une mesure en position debout à 1 minute et à 3 minutes. Traitement : En 1^{ère} intention les mesures hygiénodietétiques : hydratation, sel, port de bas de contention, pratique d'activités physiques En 2^{ème} intention : AMM dans l'HO : midodrine, droxidopa ; hors AMM : fludrocortisone, pyridostigmine HTA de décubitus dans le contexte d'HO $\geq$ 150 mmHg de systolique ou $\geq$ 90 mmHg de diastolique, entre 160-180 mmHg, un traitement ou une tolérance doivent être évalués au cas par cas en fonction de la sévérité de l'HO, au delà de 180 mmHg de systolique, un traitement antihypertenseur de courte durée d'action doit être instauré le soir au coucher.
Bonne pratique	Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S57-S64.	Revue guidant le clinicien dans le traitement et la prise en charge des troubles de la régulation de la tension artérielle dans la maladie de Parkinson mais s'appliquant aussi à l'AMS.

Bonne pratique	Patient-perceived progression in multiple system atrophy: natural history of quality of life. Saulnier T, Fabbri M, Le Goff M, Helmer C, Pavy-Le Traon A, Meissner WG, Rascol O, Proust-Lima C, Foubert-Samier A. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024 Mar 7:jnnp-2023-332733.	Étude de la progression de la qualité de vie dans l'AMS et des facteurs associés à l'évolution de celle-ci.
----------------	--	---

2 Principales études cliniques

Tableau 2. Principales études cliniques						
Auteur, référence, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Elliott JE, Lim MM, Keil AT, Postuma RB, Pelletier A, Gagnon JF, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2023 Apr;10(4):520-535. Amérique du Nord	Comprendre les caractéristiques au moment du diagnostic de RBD, identifier les prédicteurs de phénoconversion et identifier des biomarqueurs de phase précoce	Cohorte prospective	≥ 18 ans Présenter des RBD confirmés par PSG sans pathologie neurologique associée N = 361	NA		À l'inclusion, 84 % présentent des troubles faisant évoquer une synucléonopathie débutante dont 38 % de troubles cognitifs, 48 % d'atteinte motrice, 57 % d'atteinte sensitive et 38 % d'atteinte dysautonomique
Ahn JH, Lee D, Kim M, Cho JW, Chang WH, Youn J. Cerebellum. 2023 Jun;22(3):386-393. Corée du Sud	Évaluer l'effet de la stimulation transcranienne sur la motricité dans l'AMS-c	Essai randomisé en aveugle	N = 66	Stimulation de l'aire motrice primaire M1, du cervelet et une fausse stimulation	ICARS, la marche et l'équilibre au repos	Pas d'effet sur l'ICARS ou les évaluations en posturographie
Palma JA, Martinez J, Millar Verneti P, Ma T, Perez MA, Zhong J, Qian Y, et al. Mov Disord. 2022 Apr;37(4):778-789.	- Évaluer l'effet du sirolimus - Analyser les trajectoires de biomarqueurs à un an	Essai randomisé en double aveugle contre placebo (3 :1), essai de futilité	≥ 30 ans ≤ 80 ans AMS-p ou AMS-c < 4 ans d'évolution après le diagnostic Capable de marcher N = 47 (35 sirolimus,		Changement du score total de l'UMSARS entre la baseline et 48 semaines	Absence de différence à 48 semaines entre les deux groupes sur la progression de l'UMSARS À un an, la progression des NfL sanguins et de l'atrophie cérébrale corrélaient avec la progression de l'UMSARS total.

Tableau 2. Principales études cliniques						
Auteur, référence, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Etats-Unis			12 placebo)			
Rascol O, Cochen de Cock V, Pavy-Le Traon A, Foubert-Samier A, Thalamas C, Sommet A, et al. Mov Disord. 2021 Jul;36(7):1704-1711. France	Évaluer l'efficacité de la fluoxétine dans le traitement symptomatique de l'AMS	Essai randomisé en double aveugle contre placebo	N = 81 ≥ 30 ans ≤ 80 ans Probable AMS-p ou AMS-c Exclusion : dysphagie sévère, utilisation d'un fauteuil roulant		Changement du score total de l'UMSARS entre la baseline et 12 mois	Pas d'effet de la fluoxétine sur le critère de jugement principal.
Meissner WG, Traon AP, Foubert-Samier A, Galabova G, Galitzky M, Kutzelnigg A, et al. Mov Disord. 2020 Nov;35(11):1957-1965. France	Évaluation de la tolérance et de l'innocuité d'un vaccin PD01A et PD03A anti-alphasynucléine	Essai randomisé, double aveugle 2 :1	N = 29 AMS-p et AMS-c Moins de 3 ans de maladie		Tolérance et innocuité	Présence d'effets indésirables léger à modéré n = 555, effets indésirables sévères n = 40. Le traitement est considéré comme bien toléré et sans complication.
Gao W, Wilson R, Hepgul N, Yi D, Evans C, Bajwah S, et al. JAMA Netw Open. 2020 Aug 3;3(8):e2015061. Royaume-Uni	Effet de l'intervention de soins palliatifs intégrés	Essai randomisé 1 :1	N = 350 dont 12 AMS Stade Hoehn et Yarh = 3 ou 4	Intervention d'une équipe de soins palliatifs	Le changement de score à 12 semaines mesuré par l'échelle Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) pour les affections neurologiques	Pas d'effets entre les 2 groupes à l'issue de l'intervention comparé au soin standard
Levin J, Maaß S, Schuberth M, Giese A, Oertel WH, Poewe W, et al. Lancet Neurol.	Tolérance et efficacité du gallate d'épigallocatechine	Essai randomisé, double aveugle 1 :1	N = 97 AMS possible ou probable Capable de marcher		Changement au score UMSARS II à 52 semaines	Pas de différence significative entre les deux groupes à 48 semaines À noter une hépatotoxicité de la

Tableau 2. Principales études cliniques						
Auteur, référence, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2019 Aug;18(8):724-735 Allemagne			(H et Y < 3)			molécule
Singer W, Dietz AB, Zeller AD, Gehrking TL, Schmelzer JD, Schmeichel AM, et al. Neurology. 2019 Jul 2;93(1):e77-e87. Etats-Unis	Évaluation de la tolérance et de l'innocuité (phase I/II) de l'instillation intra cérébrale de cellules mésenchymateuses autologues	Étude en ouvert	N = 24 AMS probable UMSARS I ≤ 17		Fréquence et type d'effets indésirables	Traitement bien toléré hormis la présence de douleurs invalidantes à fortes doses
Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Brain. 2019 Mar 1;142(3):744-759. International	Évaluation du risque et des prédicteurs de démence et syndrome parkinsonien chez des sujets avec des RBD idiopathiques (iRBD) : étude multicentrique	Étude de cohorte	N = 1280 iRBD confirmée par polysomnographie sans syndrome parkinsonien ni démence			Le taux de phénoconversion est de 6,3 % par an avec une fréquence cumulée de 73 % à 12 ans de suivi. Les facteurs associés sont la présence de troubles moteurs, d'hyposmie, de troubles cognitifs légers, de troubles érectiles, de DaTSCAN anormal, d'anomalies de la vision des couleurs, de constipation ou de la perte de l'atonie dans le REM.
Krismer F, Seppi K, Wenning GK, Papapetropoulos S, Abler V, Goebel G, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Jan;58:23-27. International	Anomalies morphologiques à l'IRM associées à une progression motrice plus rapide dans l'AMS		N = 28 patients atteints d'AMS-p avec des anomalies à l'IRM à la baseline de l'essai rasagiline ou sans anomalies		Évolution du score UMSARS I + II à 48 semaines	Le groupe avec des anomalies à l'IRM à la baseline a plus progressé sur le score UMSARS total et UMSARS II moteur que le groupe sans anomalie à la baseline
Isaacson S, Shill HA, Vernino S, Ziemann A, Rowse GJ. Parkinsons Dis. 2016	Tolérance et efficacité à long terme de la droxidopa dans le traitement de l'HO	Étude ouverte sur 12 mois (avec période wash-out ou	N = 102 (dont 27 AMS) Patient avec HO		Échelle composite d'évaluation des	Maintien à 12 mois de l'amélioration des symptômes évalués par le questionnaire sur l'HO OHQ (Orthostatic

Tableau 2. Principales études cliniques						
Auteur, référence, année, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Oct 19;6(4):751-759 International	neurogénique	sevrage de 14 jours)	sévère symptomatique et un traitement maintenu de 12 mois		symptômes par le patient (OHQ)	hypotension questionnaire)

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

- *Recommandations de bonne pratique et revue de la littérature*

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	2013-2023
Langues retenues	Anglais Français
Mots clés utilisés	MSA and diagnosis criteria MSA and guidelines and review
Nombres d'articles recensées	99
Nombres d'articles retenus	29

- *Principaux essais cliniques*

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	L'intégralité des publications jusqu'au 31/08/2023
Langues retenues	Anglais Français
Mots clés utilisés	(multiple system atrophy) or MSA and treatment trial
Nombre d'études recensées	253 articles dont 32 essais thérapeutiques
Nombre d'études retenues	11 RCT retenus de la recherche Pubmed dont un piloté par le centre de référence (étude AMS-fluoxétine) et un auquel il a participé (étude AMS rasagiline).

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par la Dr Alexandra Foubert-Samier, CRMR AMS du CHU de Bordeaux, la Dr Margherita Fabbri, CRMR AMS, centre constitutif du CHU de Toulouse, et le Pr David Grabli, CRMR AMS, centre constitutif de Paris (AP-HP. Sorbonne Université).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

D^r Alexandra Foubert-Samier, neurologue, Bordeaux
D^r Margherita Fabbri, neurologue, Toulouse
Pr David Grabli, neurologue, Paris

Médecins

P^r Wassilios Meissner, neurologue, Bordeaux
P^r Anne Pavy-Letraon, neurologue, Toulouse
P^r Mathieu Anheim, neurologue, Strasbourg
D^r Pauline Dodet, neurologue, Paris
D^r Lydia Chougar, neuroradiologie diagnostique et fonctionnelle, Paris
D^r Claire Delleci, MPR, Bordeaux
D^r Milhe de Saint Victor, ORL, Bordeaux
D^r Sophie Drapier, neurologue, Rennes
P^r Alexandre Eusebio, neurologue, Marseille
D^r Arnaud Gaunelle, médecin généraliste, Lormont

Paramédicaux

Mme Christine Mohara, kinésithérapeute, Toulouse
Mme Fanny Viollet, ergothérapeute, Bordeaux
Mme Aude Roy, IDE, Bordeaux

Sanitaire et sociale

Mme Joanna Ruggeri, coordinatrice de parcours, Paris
Mme Bertrane Donnadieu, assistante sociale, Bordeaux

Patients

Mme Catherine Mallevaës-Kergoat, association de patients (Aramise)

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

La première version complète du PNDS AMS a été envoyée aux membres du comité multidisciplinaire en mai 2024. Selon les commentaires et suggestions, le document a été révisé avant la visio-conférence de concertation qui a eu lieu le 27 août 2024. Suite à cette conférence, de nouvelles modifications ont été apportées et le document final a été approuvé par le comité multidisciplinaire le 18 octobre 2024.

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

Références bibliographiques

1. Goolla M, Cheshire WP, Ross OA, Kondru N. Diagnosing multiple system atrophy: current clinical guidance and emerging molecular biomarkers. *Front Neurol*. 2023 Sep 29;14:1210220.
2. Jellinger KA. Mild cognitive impairment in multiple system atrophy: a brain network disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Oct;130(10):1231-1240.
3. Grossauer A, Hemicker G, Krismer F, Peball M, Djamshidian A, Poewe W, et al. α -Synuclein Seed Amplification Assays in the Diagnosis of Synucleinopathies Using Cerebrospinal Fluid-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2023 Mar 15;10(5):737-747.
4. Stankovic I, Fanciulli A, Sidoroff V, Wenning GK. A Review on the Clinical Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Cerebellum*. 2023 Oct;22(5):825-839.
5. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord*. 2022 Jun;37(6):1131-1148.
6. Jellinger KA. Heterogeneity of Multiple System Atrophy: An Update. *Biomedicines*. 2022 Mar 3;10(3):599.
7. Stankovic I, Fanciulli A, Kostic VS, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, et al. Laboratory-Supported Multiple System Atrophy beyond Autonomic Function Testing and Imaging: A Systematic Review by the MoDiMSA Study Group. *Mov Disord Clin Pract*. 2021 Mar 10;8(3):322-340.
8. Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, et al. Can Autonomic Testing and Imaging Contribute to the Early Diagnosis of Multiple System Atrophy? A Systematic Review and Recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Sep 3;7(7):750-762.
9. Ralls F, Cutchen L. Respiratory and sleep-related complications of multiple system atrophy. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Nov;26(6):615-622.
10. Chelban V, Catereniuc D, Aftene D, Gasnas A, Vichayanrat E, Iodice V, et al. An update on MSA: premotor and non-motor features open a window of opportunities for early diagnosis and intervention. *J Neurol*. 2020 Sep;267(9):2754-2770.
11. Xia C, Postuma RB. Diagnosing multiple system atrophy at the prodromal stage. *Clin Auton Res*. 2020 Jun;30(3):197-205.
12. Cong S, Xiang C, Wang H, Cong S. Diagnostic utility of fluid biomarkers in multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2021 Aug;268(8):2703-2712.
13. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:137-192.
14. Kumar CM, Seet E, Singh RK, Joshi GP. Anesthesia in Patients With Multiple-System Atrophy: A Narrative Review and Practice Guidance. *A A Pract*. 2019 Mar 1;12(5):176-179.
15. Bajaj S, Krismer F, Palma JA, Wenning GK, Kaufmann H, Poewe W, Seppi K. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Dec 29;12(12):e0189897.
16. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018 May;211:15-25.
17. Jellinger KA. Potential clinical utility of multiple system atrophy biomarkers. *Expert Rev Neurother*. 2017 Dec;17(12):1189-1208.
18. Stefanova N. Translational therapies for multiple system atrophy: Bottlenecks and future directions. *Auton Neurosci*. 2018 May;211:7-14.
19. Jellinger KA. Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneural Synucleinopathy1. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1141-1179.
20. Glasmacher SA, Leigh PN, Saha RA. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 May;88(5):402-411.
21. Kim HJ, Jeon B, Fung VSC. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord Clin Pract*. 2016 Jul 28;4(1):12-20.
22. Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2015 Feb;25(1):69-75.
23. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord*. 2014 Jun;29(7)
24. Artusi CA, Rinaldi D, Balestrino R, Lopiano L. Deep brain stimulation for atypical parkinsonism: A systematic review on efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 Mar;96:109-118.

25. Calandra-Buonaura G, Alfonsi E, Vignatelli L, Benarroch EE, Giannini G, Iranzo A, et al. Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 May;86:124-132.
26. Coon EA, Ahlskog JE. My Treatment Approach to Multiple System Atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2021 Mar;96(3):708-719.
27. Bhattacharya A, Lenka A, Stezin A, Kamble N, Pal PK. Overview of sleep disturbances and their management in Parkinson plus disorders. *J Neurol Sci*. 2020 Aug 15;415:116891.
28. Pilotto A, Romagnolo A, Tuazon JA, Vizcarra JA, Marsili L, Zibetti M, et al. Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: impact on clinical outcomes in α -synucleinopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Nov;90(11):1257-1263.
29. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1567-1582.
30. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(s1):S57-S64.
31. Saulnier T, Fabbri M, Le Goff M, Helmer C, Pavy-Le Traon A, et al. Patient-perceived progression in multiple system atrophy: natural history of quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 Mar 7:jnnp-2023-332733.
32. Elliott JE, Lim MM, Keil AT, Postuma RB, Pelletier A, Gagnon JF, et al. Baseline characteristics of the North American prodromal Synucleinopathy cohort. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Apr;10(4):520-535.
33. Ahn JH, Lee D, Kim M, Cho JW, Chang WH, Youn J. M1 and Cerebellar tDCS for MSA-C: a Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled, Crossover Study. *Cerebellum*. 2023 Jun;22(3):386-393.
34. Palma JA, Martinez J, Millar Vernetti P, Ma T, Perez MA, Zhong J, Qian Y, et al. mTOR Inhibition with Sirolimus in Multiple System Atrophy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Futility Trial and 1-Year Biomarker Longitudinal Analysis. *Mov Disord*. 2022 Apr;37(4):778-789.
35. Rascol O, Cochen de Cock V, Pavy-Le Traon A, Foubert-Samier A, Thalamas C, Sommet A, et al. Fluoxetine for the Symptomatic Treatment of Multiple System Atrophy: The MSA-FLUO Trial. *Mov Disord*. 2021 Jul;36(7):1704-1711.
36. Meissner WG, Traon AP, Foubert-Samier A, Galabova G, Galitzky M, Kutzelnigg A, et al. A Phase 1 Randomized Trial of Specific Active α -Synuclein Immunotherapies PD01A and PD03A in Multiple System Atrophy. *Mov Disord*. 2020 Nov;35(11):1957-1965.
37. Gao W, Wilson R, Hepgul N, Yi D, Evans C, Bajwah S, et al. Effect of Short-term Integrated Palliative Care on Patient-Reported Outcomes Among Patients Severely Affected With Long-term Neurological Conditions: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 3;3(8):e2015061.
38. Levin J, Maaß S, Schuberth M, Giese A, Oertel WH, Poewe W, et al. Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019 Aug;18(8):724-735.
39. Singer W, Dietz AB, Zeller AD, Gehrking TL, Schmelzer JD, Schmeichel AM, et al. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Neurology*. 2019 Jul 2;93(1):e77-e87.
40. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019 Mar 1;142(3):744-759.
41. Krismer F, Seppi K, Wenning GK, Papapetropoulos S, Abler V, Goebel G, et al. Abnormalities on structural MRI associate with faster disease progression in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jan;58:23-27.
42. Isaacson S, Shill HA, Vernino S, Ziemann A, Rowse GJ. Safety and Durability of Effect with Long-Term, Open-Label Droxidopa Treatment in Patients with Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension (NOH303). *J Parkinsons Dis*. 2016 Oct 19;6(4):751-759.