HAL
open science

Profils cliniques des patients atteints d'Atrophie multi-systématisée et analyse du métabolisme cérébral en TEP 18FDG

Stephan Grimaldi

To cite this version:

Stephan Grimaldi. Profils cliniques des patients atteints d'Atrophie multi-systématisée et analyse du métabolisme cérébral en TEP 18FDG. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02088754

HAL Id: dumas-02088754

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088754

Submitted on 3 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Profils cliniques des patients atteints d'Atrophie multi-systématisée et analyse du métabolisme cérébral en TEP 18FDG.

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2018

Par Monsieur Stephan GRIMALDI

Né le 1er septembre 1988 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe	**Président**
Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre	**Directeur**
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	**Assesseur**
Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier	**Assesseur**

Profils cliniques des patients atteints d'Atrophie multi-systématisée et analyse du métabolisme cérébral en TEP 18FDG.

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2018

Par Monsieur Stephan GRIMALDI

Né le 1er septembre 1988 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe	**Président**
Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre	**Directeur**
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	**Assesseur**
Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 18/07/2017

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy

CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius

MM FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre

FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VALLI Marc
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Chers Maîtres, chers Professeurs et membres du jury,

Pr Azulay, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci surtout de m'accorder votre confiance en m'accueillant au sein de votre équipe. Je me rappelle d'un jour où, pendant mon externat, à la suite de la présentation d'un cas clinique sur la SEP (oui, quelle idée j'ai eue de faire ça dans un service de mouvements anormaux ??), vous m'aviez demandé si je souhaitais faire de la neurologie. Je crois que cette question a été l'évènement qui a fait pencher la balance en faveur de la neurologie. Merci encore de l'encadrement que vous avez su m'apporter tant sur le plan clinique que scientifique. Vous êtes un modèle pour moi.

Pr Eusebio, Alexandre, merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, d'avoir fait en sorte de toujours être disponible pour moi, d'avoir toujours répondu à mes sollicitations, de ne pas m'avoir blacklisté même s'il m'est arrivé de saturer ta boite mail ! Ne crois pas t'être débarrassé de moi car même si je me trompe et me tromperai encore de porte menant à ton bureau, je saurai te trouver !

Pr Guedj, comment faites-vous ? Comment faites-vous pour être sur autant de fronts à la fois et toujours trouver le temps de répondre à un mail, de me recevoir pour parler de mon travail (qu'il s'agisse de la thèse ou du Huntington), pour être aussi bienveillant ? Je suis totalement admiratif de votre parcours et de votre façon d'être. Merci de ce que vous faites et merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Pr Félician, est-ce que c'est grâce à ce jour où après avoir reçu une lettre de la faculté m'informant que vous étiez mon « parrain » universitaire et vous avoir rencontré qu'a commencé à germer en moi l'idée de faire de la neurologie ? C'est bien possible ! Je n'ai jamais osé vous solliciter par la suite mais je savais qu'au besoin vous seriez là. A chacun de mes passages dans le service (en tant qu'externe puis en tant qu'interne), vous avez su me transmettre beaucoup de choses. Merci encore pour tout ça. Il était donc évident pour moi, depuis le début de mon internat, que vous deviez siéger au sein de ce jury.

A mes collègues et amis :

Service des Mouvements anormaux :

Frédérique, il est temps de tout avouer, j'étais si impressionné au début de mon internat car tu attendais de nous tellement de rigueur qu'il m'a fallu travailler dur ! Mais je tiens à dire qu'à aucun moment je me suis senti dévalorisé, bien au contraire, tu as su me porter et me montrer la marche à suivre. Cette année de master m'a permis de me sentir plus proche de toi. Je suis content de te retrouver car je t'apprécie énormément !

Tatiana, je crois que je pourrais rester des heures à te regarder pratiquer la médecine, ou te regarder tout court ! Tu es si gentille, prévenante et aidante envers les patients que j'ai essayé d'absorber, telle une éponge, ta façon de faire pour essayer de l'appliquer ! Ça peut ainsi expliquer pourquoi j'ai pris un peu de poids ces dernières années ! Tu m'as donné l'impression que jamais je ne posais de questions stupides (alors qu'on sait bien que si !!) et tu as toujours su apporter les réponses à mes interrogations ou à mes doutes. Merci d'être là et surtout ne pars JAMAIS !

Elsa R, tu m'as toujours considéré comme ton digne (j'espère) successeur et ce dès le début de ton clinicat ! Merci pour tous tes petits conseils qui seront j'en suis certain d'une grande utilité. Je te conseille quand même de garder ton téléphone portable près de toi pendant les premières semaines de mon assistanat !! Au-delà de ça, tu es quelqu'un de souriant et qui transmet de la joie ; ceci probablement aussi en partie grâce à Sofiène avec qui tu partages maintenant ta vie, vous faites un beau couple ! (Voilà, maintenant c'est PUBLIÉ OFFICIELLEMENT !!! hahaha)

Sophie S, tu as su prendre le temps de m'enseigner la toxine mais je crois être au regret de te dire que tu as encore du boulot sur la planche !! Merci pour ton sourire et ta gentillesse, je te promets d'être un bon élève pour la suite de tes enseignements.

Mathilde Re, merci d'avoir été l'assistante la plus cool de l'histoire ! Cool dans le sens de « pas de panique » bien-sûr ! Je me souviendrai toujours de ta gestion de crise pour mon premier patient en détresse respiratoire alors que j'étais presque moi-même au bord de l'évanouissement : « Et bien voilà, il a l'oxygène, on a fait le bilan, la gazo, la radio, tu as appelé la réa ; on a plus qu'à les attendre. Regarde sa saturation remonte avec l'oxygène ! Il est maintenant à 70% ! C'est bien ! ». Depuis, le stress a disparu de mon être lors de ces situations !! Merci !! Merci aussi de faire de la pédagogie positive, toujours voir le positif avant de souligner ce qu'il faut améliorer. Je tacherai de m'en souvenir à mon tour !

Patrick, tu es toujours l'homme de la situation. Il y a un problème de stim ? Il faut voir avec Patrick ! J'ai adoré mon semestre avec toi parce que tu as un grand sens de l'humour, parce que tu sais être sérieux quand il faut l'être, parce que tu es le maître en la matière concernant l'accompagnement des patients. Tu m'as beaucoup appris et tu en as encore tellement à m'apprendre ! J'ai hâte de passer mes prochaines semaines (surtout) mais aussi ces années à tes cotés !

Marie D, tu as un regard, une capacité de prise de distance et d'analyse des situations qui m'épate. Tu es toujours de bon conseil et tu vas droit au but ! Avec Patrick vous formez un duo terrible digne des plus grands gangsters de l'histoire ; on en serait presque jaloux de ne pas être à la place de l'un de vous ! Je suis ravi de ta présence près de moi pour les semestres à venir !

Ève B, j'adore te croiser au détour d'un couloir ou dans ton bureau parce que tu trouves toujours le moyen de redonner le sourire parce que tu es quelqu'un de fun et d'agréable ! J'ai hâte qu'on enfin soit dans le même service pour passer du sourire au rire et au fou rire ! (Oui, on va travailler aussi, pas de panique !... On ne sait jamais qui va lire ces lignes … ^^)

Laura M, les études et leur paperasse n'ont plus de secret pour toi ! Merci de courir avec moi après les patients avec MH pour ma folle manip' !! Quelque chose me dit qu'on n'a pas fini de courir côte à côte ! Tant que l'on garde notre souffle et le sourire, courir ensemble me va bien !!

Marion L, la girafe est toujours là, sur mon bureau, et elle y restera encore longtemps ! D'ailleurs, je crois que si l'on devait se faire un tatouage commun, il serait tout trouvé !!! Merci d'être là pour les fous rires, pour la bonne humeur et tout le dynamisme que tu apportes ! Et merci aussi d'être là quand il faut parler plus sérieusement de difficultés qui peuvent survenir. Je suis content de faire cet assistanat auprès de toi ; prépare-toi à me soutenir parce que des « je suis trop mauvais, le chef va me tuer » tu vas l'entendre souvent !!

Françoise F, tu m'as connu alors que je n'étais qu'un externe dans le service mais tu m'as laissé un souvenir impérissable ! J'étais toujours volontaire à l'époque pour venir au secrétariat parce qu'être à tes côtés est comme un souffle d'air, une bouffée de sourire et tout problème (ou presque !) y trouve une solution. Entre nous, on le sait, c'est toi la patronne !!

Karine G, s'il te plait ne t'arrêtes pas de me lancer des piques tant que c'est fait avec le sourire ! Je suppose qu'il y a toujours un fond de vérité à travers tes petites remarques (sauf, j'espère, quand tu me dis que tu vas me faire souffrir quand je serai là). En tout cas, tu apportes ton grain de folie dans ce secrétariat et dans cette équipe qui est désormais essentiel !

Patricia P, continue à me dire que je sens bon et que je suis beau, ça me donne une certaine confiance en moi qui reste toujours précaire ! Continue aussi de me dire quand il faut aller chez le coiffeur parce que « là, ça devient critique ». Tu as beau être un peu excentrée dans le secrétariat, on te fait confiance pour te faire entendre ! Ps : j'espère que tu as fait comme on a dit pour mon emploi du temps : deux consults par jour et le reste ce sont de faux patients !

Katia G, continue de m'appeler « mamour » et surtout de me faire croire qu'il n'y a que moi que tu appelles comme ça ! Puis du coup j'ai aussi un peu l'impression d'être Dr Shepard dans Grey's Anatomy (avant qu'il ne se fasse lui aussi tuer par un bus évidemment). Ne t'arrête pas de partager tes publications Facebook toutes aussi farfelues les unes que les autres, ça reflète bien la petite voix qui est dans ta tête d'ailleurs non ? ^^

Gaëlle, toi aussi tu m'as connu tout petit et pourtant tu n'as pas pris une ride, à croire que tu es intemporelle ! Déjà tu étais la référence parmi les personnes à aller voir pour résoudre un problème pour les patents. On dit souvent que l'on n'est pas indispensable mais tu es bien la preuve qu'il existe des exceptions à cette règle. Je suis rassuré de t'avoir à mes côtés pour mon assistanat, mon niveau de stress descend à chaque fois d'un cran car je sais que tu es LA personne de confiance. Merci pour toute ce que tu m'as appris et ce que tu vas m'apprendre !

Aux autres membres de l'équipe paramédicale du service des Mouvements anormaux, merci du soutien que vous m'avez apporté et de votre confiance. Je suis ravi de rejoindre votre équipe !! Gardez le sourire parce que si j'entends souvent que je suis souriant, c'est grâce à vous.

Service de Rééducation de St Martin :

Mathilde Ru, tu as été ma première chef et quelle chef ! Tu es la seule et unique « Dr Sourire » que je connaisse ! Tu m'as appris tellement de choses m'ont été utiles par la suite, tu n'imagines pas à quel point (et cela va de la simple prescription d'insuline au réconfort d'un patient hémiplégique qui pense que sa vie est brisée). Plus qu'une chef, tu as su être dans le compagnonnage et cette façon d'enseigner la médecine est si rare que ça fait de toi une perle rare !

D'Addie, avoir les pupilles asymétriques n'est pas la seule chose qui te rend unique. Mon passage à St-Martin sans toi n'aurait pas du tout été le même. J'ai adoré passer du temps avec toi à parler de tout et de rien et à rire dès qu'on trouverait 5 min pour le faire. Merci d'avoir été aussi bienveillante envers moi qui débutait l'apprentissage « pratique » de la médecine.

Service de neuro-vasculaire et de neurologie inflammatoire :

Nadia, Emmanuelle, Émilie, Caroline, mais aussi Hanna, Clémence, Bertrand, Adil, Audrey, Pr Pelletier et toute l'équipe du 6ème, mon semestre à vos côtés a été un régal. Les urgences quotidiennes nécessitent une telle énergie à déployer qu'elle est le reflet de votre dynamisme à toute épreuve. Merci de m'avoir transmis ces notions d'urgence et bien plus, notamment comment savoir parler à des familles, à deux heures du matin, qui accompagnent un proche dans une situation critique. J'espère pouvoir être à la hauteur de vos attentes lors de mes prochaines gardes sans votre supervision !

Service de neuro-musculaire :

Pr Attarian, Pr Pouget, Emilien, Armelle, l'équipe du neuro-musculaire, merci à chacun de vous d'avoir été attentif à mes questions et mes remarques et de m'avoir transmis un peu de cette surspécialité passionnante avec tant de gentillesse qui n'enlève rien à votre rigueur et à votre excellence.

Joaquim, je n'ai pas eu la chance de travailler étroitement avec toi et c'est bien dommage. Peut-être dans l'avenir nous retrouverons-nous ? A chaque fois que l'on se croise tu prends toujours le temps de prendre des nouvelles, avec un sourire et simplement, merci pour ça !

Aude-Marie, je ne saurai jamais assez te dire merci pour tout le temps que tu as passé à m'apprendre l'ENMG et tes conseils sur la rédaction de mon 1er article scientifique. Tu es la gentillesse incarnée en plus d'être absolument brillante et attentionnée envers quiconque croise ta route. Tu es une référence pour toi.

Emmanuelle C, merci d'avoir été là pour moi dans cette situation particulière où le grand père de mon copain était hospitalisé dans le service ; et particulièrement du jour où tu as répondu à mon appel de détresse quand il a fallu aller au gamma-knife pour leur dire qu'il fallait le faire même s'il était déjà, avec le recul, sans doute trop tard. Merci de m'avoir aidé à traverser cette période dignement et humainement. Je ne l'oublierai jamais.

Service de neuro-oncologie :

Pr Chinot, merci d'avoir été si pédagogue, si disponible et si gentil lors de mon passage dans le service. Ce fut un stage parfois difficile sur le plan émotionnel et j'admire la façon dont vous affrontez ça jour après jour, avec une bienveillance infinie. Mais surtout, merci pour tout le reste (et vous savez de quoi je parle) même si je crois qu'un merci n'est pas et ne sera jamais suffisant. Je ne pourrai jamais oublier ce que je vous dois.

Émeline, je ne suis pas sûr que tu saches déjà à quel point je t'admire. Tu réussis tout ce que tu entreprends tellement tu es une bosseuse et tellement tu es brillante. Et en plus de ça tu es trop sympa, souriante et drôle ! J'ai adoré faire ce stage à tes côtés ; il est passé trop vite. Merci pour l'amitié que tu partages avec moi depuis qu'on s'est rencontré en P2 et surtout merci de ce que tu as fait pour moi avec le Pr Chinot.

Gregorio, Chantal, Maryline et toute l'équipe de neuro-onco, vous avez su me créer une place dans votre équipe et j'ai pu m'y sentir en confiance. Merci pour toute votre patience, votre altruisme et votre compassion à l'égard des patients et des familles ; vous êtes une source d'inspiration face à ces situations difficiles.

Service de Neurologie de Laveran :

Dr Brosset, Sébastien G, Dr Sagui, Dr Bregigeon, et l'équipe de neurologie de Laveran, ce semestre parmi vous a été le plus incroyable qui soit pour moi ! Sous votre responsabilité vous avez été les premiers à me faire réaliser des consultations et des ENMG pour des patients externes, vous avez su aussi me faire confiance et prendre en considération mes remarques presque comme si j'étais l'égal de l'un de vous. Ce stage a été un tournant dans ma formation et m'a fait grandir. Merci aussi pour les séances du club Charcot et le bon vin !!

Service de neuropsychologie :

Pr Ceccaldi, Lejla, Boris, Mira, mon passage dans le service a été pour moi l'un des meilleurs moments dans ma formation. D'une part parce que vous prenez en charge des maladies intéressantes mais surtout parce que vous faites tout pour rendre ça passionnant et extraordinaire ! Chaque jour j'avais l'impression de me balader dans les pages du livre « L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau » d'Oliver Sacks. Vos cours et nos discussions ont pour moi été capitales dans mon processus d'apprentissage de la neurologie. Merci pour tout votre accompagnement pendant cet internat.

Sandra C, toi aussi tu m'as connu externe puis interne dans le service de neuropsychologie. Ces derniers 6 mois à tes côtés ont été ponctués de fous rires mais jamais d'enguelade. Tu as une organisation sans faille qui permet de faire avancer les choses à grands pas. Je suis souvent d'accord pour aller boire un verre mais le passage à l'acte a toujours été mon point faible. Je dois travailler sur ça !!

Magalie et Geneviève, vous êtes les esprits calmes dans cet hôpital de jour et vous apportez l'apaisement en toute circonstance ! J'ai adoré travailler à vos côtes ; dommage que ça n'ait duré que 6 mois. Qui sait, peut-être nos chemins professionnels se recroiseront peut-être un jour ? Ce serait avec joie !!

A toute l'équipe des formidables neuropsychologues et orthophonistes du service, merci pour le partage incessant qu'il soit scientifique ou humain. La complémentarité des points de vue est une force dans la prise en charge diagnostiques et rééducative des patients ; merci de m'avoir intégré à cette dynamique. J'espère que l'on partagera encore de tels moments.

Service d'épileptologie :

Stan, merci de ne pas nous avoir jugé sur nos capacités mentales, plutôt limites, tout au long de ce semestre ! Je ne sais pas comment tu as pu rester serein face à ce quatuor qui en aurait déstabilisé plus d'un ! Merci pour la façon dont tu nous fais résonner. Tu es un enseignant (et un médecin) hors pair. Merci aussi de m'avoir permis d'escalader des « montagnes » !!

Pr Bartolomei, Agnès, Francesca, Lisa, Aileen, Daniela, Cristina et toute l'équipe d'épileptologie, merci d'être aussi déjantés et pleins de vie. Ce n'est pas un hasard, je crois, si vous travaillez dans un service qui étudie les court-circuits du cerveau !

Services céphalées et sommeil :

Sylvain, Isabelle, vous avez toujours été de bons conseils que l'on soit en garde ou dans la vie de tous les jours. Je sais que je peux compter sur vous et sachez que vous pourrez compter sur moi en retour.

Aux « sans neurones » :

Charline, mais qu'est-ce que tu veux que j'écrive sur toi ! Tout a été dit ! Tu es un imposteur ! Suis-je donc le seul après toutes ces années à avoir découvert le pot aux roses ? S'il faut se battre pour le prouver encore et encore, j'irai jusqu'au bout, tu peux en être sûre ! Déjà je le savais pendant l'externat, tu étais assise là, dans l'amphithéâtre. Il y avait quelque chose de « pas net ». J'aurais dû me méfier ! Mais non, comme un imbécile j'ai succombé à ton humour si décalé, mais si drôle ! Mon internat sans toi ? Bah, comment dire, il n'aurait pas mérité d'être vécu ou en tout cas, il aurait été bien triste et bien fade. Tous les moments qu'on a partagé sont gravés à tout jamais dans ma mémoire (ou jusqu'à ma démence). Ils sont encore trop peu nombreux ; je compte sur toi pour enrichir encore notre vie de folie ! Dis à Bozo qu'il arrête de lire ces quelques lignes, ce n'est pas pour lui ! Mais qu'il sache que je suis heureux qu'il soit auprès de toi parce qu'il te rend heureuse et de bonne humeur (ça veut dire qu'il fait bien son devoir conjugal) et puis je l'aime beaucoup !

Laureline, je me rappelle de notre première rencontre. Dans le couloir du 6ème étage, devant le secrétariat de neuropsychologie. Tu étais en 2ème et moi j'allais entrer en 1ere année d'internat. Six mois plus tard, on s'est retrouvé tous les deux au 9ème étage, moi perdu et désemparé devant la multitude d'entrées (comparons par rapport au stage précédent qui était la MPR) et toi rigoureuse et « au taquet ». Tu as été ma lumière dans le noir pendant ces premiers mois en me rassurant, me réconfortant et me redonnant la confiance qui s'échappait peu à peu de moi. Puis très vite les DIU ensemble avec les AirBnb. Je crois que ça a été une des périodes les plus heureuses de ma vie étudiante. J'ai adoré tous ces moments avec toi, à rire, à boire ^^. Puis la montagne ! Doit-on parler de la montagne ? De la « pubite » ! C'est bien là la preuve de mes capacités sportives hors du commun ! Des moments à rire et à partager la vie avec toi, j'en veux encore !! Alors, on repart quand ?? Guilhem, on m'a souvent vendu un striptease lors de tes alcoolisations, il ne m'a pas semblé vivre encore ce moment, alors ... qu'est-ce que tu attends ? Bois ! ^^

Sofiène, ça suffit maintenant ! Tu arrêtes de crier sur les urgentistes. Ce sont des pauvres gens qui se font déjà crier dessus par les patients ! Par ta faute ils vont finir en arrêt maladie et on va devoir assurer leurs gardes aux urgences !! Mamaaa. On n'a jamais été en stage ensemble, c'est dingue ça ! Mais où étais-tu pendant qu'on travaillait ? Ah mais oui, bien-sûr, au cross-fit ! Alors ça écoute-moi bien mon gars, plus jamais de ma vie entière tu m'y traineras vivant. Ça a été une des pires expériences de ma vie. Les gens autour de moi succombaient les uns après les autres (Mathieu et son malaise, Charline et son bras retourné...). Je suis finalement le seul (oui on ne va pas compter Laureline et Guilhem qui sont génétiquement programmés pour le sport) à avoir

survécu à cette terrible épreuve ! Mais à quel prix ! Incapable de ramasser un stylo au sol dans la semaine suivante !! Et puis une dernière chose, tu ne te rends pas compte de la souffrance psychologique que tu m'as infligée quand tu m'as annoncé qu'il fallait garder le secret pour Elsa et toi ! Je mérite une médaille ! En tout cas, vous allez bien ensemble, et ton nouveau rôle de *pater familias* te va à merveille. Je donne mon feu vert pour le suivant ^^ !

A mes co-internes :

Agnès, tu m'as accompagné presque depuis le début de mon internat. On a appris à se connaître dans le service des mouvements anormaux où tu as toujours été de bons conseils (l'interne la plus avancée qui guide les plus jeunes ^^). Notre amitié je crois s'est vraiment scellée pendant l'année recherche. Ça nous faisait du bien de pester ensemble contre tout ! Puis tu m'as permis de faire mes premiers remplacements et c'est depuis qu'on a pris l'habitude de s'échanger nos points de vue sur la prise en charge des patients. Sache que cela m'a apporté énormément, tu as su me redonner confiance quand ça n'allait pas et me pousser encore plus loin quand il le fallait. Tu as été une vraie amie et j'espère que cela va continuer encore de nombreuses années ! Je tiens à dire ici que ceux qui pensent qu'Agnès est timide et ne parle pas, c'est faux ; mon téléphone peut en témoigner avec des durées d'appel de plus d'une heure !!!

Cyril, tu es mon camarade de promo ! J'ai l'impression qu'on a passé la quasi-totalité de notre internat ensemble mais on a pourtant eu que deux stages en commun ! Tu es un des garçons les plus brillants et les plus gentils que je connaisse. J'ai adoré partager avec toi ces années d'internat. Tu as toujours été très attentif à tout, notamment aux bêtises que je pouvais glisser subtilement (ou pas) pendant certains staffs et entrainant des fous rires incontrôlables entre nous. Merci pour cette complicité ! J'ai hâte de voir ce que l'assistanat va donner !

Romain, tu es peut-être le « Boss » mais je n'en reste pas moins le Dr Grifouillis ou Gribouillis ou… je ne sais qu'el autre surnom tu m'as attribué ; j'avais l'impression que chaque matin il y en avait un nouveau. Merci pour tes blagues quotidiennes, pour ta complicité et pour le strip-tease dans le bureau médical !!

Julie, merci pour ta joie de vivre et ton dynamisme que tu partages sans compter ! J'ai vraiment apprécié partager un semestre avec toi (parce que tu es sympa, compétente et surtout parce qu'on en avait deux fois moins à faire haha mais chut !!). Tu as permis à BRAAAAAA(n)INS de naitre (ce qui n'était déjà pas facile) ; il nous reste à insuffler la volonté de poursuivre cette mission aux plus jeunes !

Ludivine, il va falloir se serrer les coudes dans notre nouvelle mission d'assistant ! J'ai le sentiment qu'elle ne sera pas facile à remplir tous les jours mais le faire à tes côtés me fait plaisir et me rassure. Je propose la création d'une cave à bières et vins pour les coups durs !

Alexandra, merci pour tes éclats de rire, merci pour tes orteils en éventail, merci pour le conseil mode du jour ! Par contre je ne te dis pas merci pour tous tes les fois où tu t'es ouvertement

moquée de moi, où tu as mis en relief mes défauts et mes gaffes ! Mais au final, dommage qu'il ait fallu que tu fasses ton internat si loin ! J'envie secrètement tes fameux colloc' qui ont la chance de te supporter chaque jour. Je croise les doigts pour que tu puisses te rapprocher géographiquement de moi un jour (mais c'est en bonne voie je crois ^^).

Sophie, merci pour tous les moments inoubliables (je n'en citerai qu'un afin que je ne l'oublie jamais : l'envoi de LA photo de l'ECG avec en arrière-plan ton entre-jambe sexy pour l'avis cardio. Tu es une des filles les plus déjantées que je connaisse, mais qui n'en est pas moins pour autant très sensée ! Malgré tout ce que tu crois, tu prends toujours les bonnes décisions (ce sont les autres qui ont tort !). KY PO !!

Stéphanie, merci de retourner littéralement le bureau à chacun de tes passages. Tu es notre tornade ! Je garderai l'image de toi de celle qui croque à pleines dents la viande de la cafet' pleine de sauce roquefort et qui s'en met sur tout le visage à côté de l'image de la fille brillante et pragmatique qui m'a beaucoup appris ;-)

Aude, je suis si content d'avoir partagé 6 mois à tes cotés et crois-moi j'aurais aimé en partager tellement plus ! Je n'ai pas encore eu l'occasion de venir te voir jouer mais il va falloir remédier à ça au plus vite !

Marie (Laveran), merci pour nos discussions philosophiques et éthiques tout au long de notre semestre. Mon semestre dans cet univers militaire a été un vrai plaisir et cela l'a été aussi grâce à toi !

Wissam (Laveran), merci pour ce semestre à Laveran. Tu es vraiment la co-interne idéale : tu es sympa, disponible, pédagogue et compétente ! J'ai adoré faire ce stage à tes côtés, la neuro et la gastro devraient être plus souvent côte à côte !

A tous mes autres co-internes, Pierre, Sarah, Noëlle, Etienne, Anaé, Marie, Clémentine, Léa, Tanguy, Vincent, Florent, Alexandre, Bérangère, Tatiana, Frédéric, Valentin et Marine, je n'ai pas eu la joie de partager de semestre avec vous mais j'aurais tant voulu ! Chacun d'entre vous a sa personnalité et ses qualités que je regrette de ne pas avoir eu le temps de connaître suffisamment jusque-là. J'espère pouvoir le faire au travers des moments qu'on sera à partager ensemble dans l'avenir !

<u>A mes co-externes et amis :</u>

Marion D. Voilà. Tout est dit. Au suivant ? Marion c'est celle qui peut sortir d'un Apple Store de la 5ème avenue en plein NYC avec un casque du magasin autour du cou. C'est celle qui va chercher le space-cake qui a failli décimer la moitié des participants à un réveillon du nouvel an. C'est enfin celle qui me fait voir une patiente aux urgences juste parce qu'à 98 ans elle sait encore mettre les jambes derrière sa tête. C'est pour tous ces moments que je t'aime Marion et que même si on ne voit un peu moins, je sais que tu n'es jamais très loin et que je ne te laisserai jamais partir !

Alexandra, tu resteras pour moi toujours celle qui prend le métro à contresens à NYC et qui mange des biscuits salés avec du fromage en bombe parce que tu ne sais pas allumer la plaque de cuisson au bout de 3 semaines dans l'appartement. Tu en as pourtant fait du chemin puis qu'Olivia semble en bonne santé, c'est que tu dois gérer ! A moins qu'Aurélien ne soit aux aguets en permanence ? Quand je repense à tout le chemin parcouru depuis notre première rencontre à la Conception en p2, je ne peux qu'être fier de tout ce que tu as entrepris et réussi. Je suis fier d'être ton ami. Aurélien, ne change pas (de toute façon, c'est trop tard) ; tu cadres Alexandra, c'est ce dont on a tous besoin !!

Lucile, pourquoi on ne va plus à la piscine ? Je te rappelle que j'ai tout le matériel nécessaire maintenant ! Comment ça tu n'attends que moi ? On en a fait des choses folles quand on y repense ! Traverser la ville en vélo pour aller nager, mais quel exploit sportif ! On me le raconterait que je n'y croirais pas. S'il fallait t'identifier à un personnage, tu serais Liliane de « Scènes de ménages » ! Parce que tu es drôle, (un peu ?) stressée, mais déterminée ! Tu as toujours les conseils et les mots qu'il faut et ça fait du bien. Merci d'alimenter notre « Divan des médecins » ; ça me passionne ! Grégoire, merci d'être auprès d'elle et de l'aimer comme tu le fais. Elle n'a jamais été, je crois, aussi heureuse.

Margaux et Eugénie, revenons-en au commencement : les urgences nord ! C'était quand même quelque chose ce stage. Ah moi j'étais perdu. Et là, deux drôles de phénomènes. Puis on ne s'est plus quitté. Et heureusement ! Ce n'est quand même pas tous les jours qu'on peut se retrouve en présence de deux spécimens pareils ! Mais je vous adore ; vous avez participé à rendre ma vie étudiante magique et pleine de folie ! Et je compte bien sur vous pour que ça continue !

Manon, tu as choisi de rejoindre Paris pour retrouver Niels, mais tu m'as laissé ! En même temps, c'est normal, j'aurais fait la même chose ! haha. Mais c'est vrai que depuis, il y a comme un vide, qui devient immense lorsque ... je passe devant SAKA-ASIE ! J'espère un jour te retrouver plus souvent, même si nos chemins nous éloignent. Merci pour tout ce qu'on a partagé, notamment en D4, tu as assuré un certain équilibre psychique en moi (c'est plutôt pas mal pour quelqu'un qui a choisi de faire psy !!)

Sébastien & Brice, il y en a des choses à dire sur vous deux ! Mais je vais me contenter de rester le plus évasif possible. Je ne me souviens plus en détail (bizarrement) de comment on s'est rencontré mais je me souviens de nos éclats de rire à la BU, dans les couloirs du 2eme étage (près du chauffage !), au resto U ! Ah qu'est-ce que c'était sympa la vie étudiante avec vous. Que sont devenus Blondie et Brunie ? Merci pour tous ces délires. S'il y a bien des éclats de rires que je peux entendre dans ma tête facilement, ce sont les incontestablement les vôtres !

Harsha, tu es malheureusement trop loin. L'atlantique, ce n'est pas facile à traverser tous les jours mais tu as au moins le mérite de l'avoir fait plusieurs fois pour nous. On viendra, c'est promis ! Merci aussi pour ton aide et ta disponibilité à chaque fois que je te sollicite. J'aimerais pouvoir en faire autant !

Amandine, merci d'être encore là 30 ans après ! Tu as été la première et le sera toujours ! On en a vécu des choses ; on s'est même marié (une fois) et on a divorcé (un nombre incalculable de fois ; il fallait en être sûr !). Il m'est indispensable qu'on reste toujours près l'un de l'autre ; sans quoi je me remettrai à pleurer comme chaque matin de l'école maternelle où je ne t'apercevais pas dans la minute suivant mon arrivée.

Rémi, c'est quand qu'on repart aux USA ? Ça fait longtemps qu'on n'a pas prononcé « the flush is broken » ! Merci toi aussi d'être toujours présent après toutes ces années ; on a encore beaucoup de choses à partager et ce voyage ne fait que commencer !

Yannick et Christophe, merci d'être toujours là pour moi, pour Mathieu, pour Fêta (!) malgré la distance. S'il y a une chose à laquelle on reconnait des amis, des vrais, c'est bien à cela. Je suis vraiment fou de joie de vous avoir à mes côtés en ce jour si important pour moi. Vous êtes mes compagnons de voyages préférés ; visiter l'Europe sans vous n'aurait pas la même saveur. Alors qu'est-ce qu'on attend pour aller fêter tout ça ensemble à Barcelone ?!

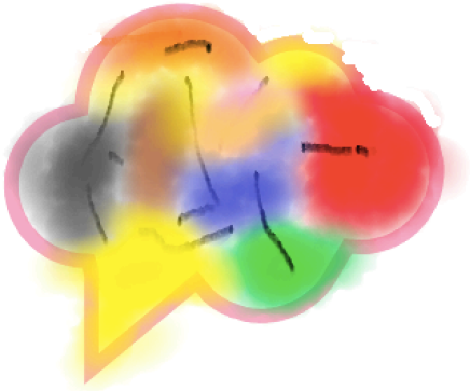
A ma famille :

Papa et maman, vous me dites souvent que vous êtes fiers de moi, de ce que je suis devenu mais je n'ai jamais eu l'occasion de vous dire à quel point je suis fier de vous moi aussi. Je suis admiratif de tous les sacrifices que vous avez faits pour nous offrir le cadre de vie que nous avons eu Ludo et moi. Tout l'amour que vous nous avez apporté, je le ressens encore à chaque seconde qui passe. C'est lui qui me pousse à aller de l'avant et à affronter les difficultés du quotidien qui peuvent survenir. C'est une force. Si je suis comme je suis aujourd'hui, c'est grandement grâce à vous, aux valeurs que vous m'avez transmises. J'espère pouvoir à mon tour transmettre ne serait-ce qu'un dixième de tout ce que j'ai reçu de vous. Puis vous m'aiderez à le faire !

Mon frère, il s'en est passé du temps depuis cette chambre où on était tous les deux ! J'en revois pourtant tous les détails : la mezzanine, le lit, un puis deux (style Louis-Philippe !), la télévision, les jouets posés sur les étagères. Tout ça, j'ai encore l'impression que c'était hier. Puis regarde où t'ont mené ta détermination et tes capacités de leader : tu es un brillant chef d'entreprise, tu as la reconnaissance de la faculté qui t'a choisi pour enseigner dans ses murs (toi qui n'aimais pas beaucoup l'école !) et tous ceux qui croisent ta route ne tarissent pas d'éloge sur ton travail et ta gentillesse. Et en plus, à côté de ça, tu es un père exemplaire qui sait guider Nathan et Sacha avec une justesse parfaite. Je suis fier de tout ça. J'apprends beaucoup de toi ; juste en te regardant et en t'écoutant. Tu es mon grand frère et ça aussi tu le fais si bien.

Nathalie, je n'aurais pu rêver mieux comme belle-sœur. Tu es belle, intelligente, tu as de la classe, de l'humour ; bref (presque) la femme parfaite ! Merci de m'aimer autant que tu le fais, merci aussi d'aimer mon frère et mes neveux autant que tu le fais. Je crois que sans toi, jamais aucun d'eux n'aurait pu traverser ces épreuves de la vie qu'on préfèrerait oublier. Et en parlant d'oublier, tu m'as fait un mojito, toi qui les fais si bien ?!

Nathan et Sacha, vous êtes les plus belles merveilles du monde à mes yeux. Vous avez déjà grandi si vite. Heureusement j'arrive encore à vous porter pour vous serrer fort dans mes bras ! Je suis si fier de vous. Peu importe ce qu'il pourra arriver dans la vie, sachez que je serai là pour vous, dans toutes circonstances et pour toujours. Je vous aime à la folie. Et merci pour ces dessins du cerveau ! Si j'en avais eu le droit, ils auraient été en couverture !



Mamie Nanou, je t'ai toujours vu battante, entreprenante, souriante, pleine de joie, aimante, et j'en passe ! Vivante ! C'est un peu toi la « mama » ; celle qui sait si bien organiser des repas pour tous nous réunir. Merci de me soutenir, de m'aimer et de m'encourager comme tu le fais.

Mamie Irène, tu n'es plus là pour me voir arriver au bout de ces études. Tu aurais tant voulu voir ça. Mais quelque chose me dit que pourtant tu es là, dans la pièce, à prononcer ces mots du serment avec moi.

Tatie Christine, Tatie Annie et tonton Pierre. Vous êtes à Nice ; ce n'est pas facile de se voir. Je sais que vous veillez quand même sur moi et que vous suivez pas à pas ce qui se passe ici. Vous me manquez.

Papi Antoine, Tonton Alain, Tatie Martine, Cyril, Cédric, Marianne, Tatie Joëlle, Julie, Johanna, Ilonn, Lenny, Anne-Paule, Robert, Vincent, Mireille, Gérard, Mireille, Babeth, Jacques, Robert, Jeanine et encore tant d'autres (cette famille est immense !!) merci d'être toujours aussi bienveillant avec moi.

Claude et Sophie, merci pour tout ce que vous m'apportez ; je n'aurais tout simplement pu rêver mieux ! Vous m'avez accueilli comme votre troisième enfant et toujours soutenu dans toutes les étapes de ma vie au cours de cette dernière dizaine. Vous êtes absolument formidables.

Clara et Sevan, Caro et Léa, Nath, merci pour toutes ces soirées, ces repas, ces rires. C'est toujours avec plaisir que je vous retrouve ! C'est parce qu'avec vous, je me sens bien !

Mathieu, ça fait presque 10 ans maintenant ! Je me rappelle encore de ce 1er instant : parka rouge, castellane, burn after reading. Puis rue Haxo, des Mauvestis, Juramy, Maréchal Fayolle.

Et le prochain ? J'ai hâte de savoir parce qu'on y restera sûrement un bon moment et ce sera vraiment « chez nous ». Tu pourras y peindre un mur tout noir et y mettre un hamac ! Dis-moi, c'était comment la vie avant ? Enfin, peu importe parce qu'une vie sans toi ne mérite pas d'être vécue. Tu m'as rendu heureux ces dix dernières années à tel point que je ne les ai pas vues passer. A chacun de mes souvenirs, peu importe où qu'ils soient dans le monde, tu en fais partie. A chacune de mes pensées pour l'avenir, tu en fais partie. S'il fallait tout recommencer, je ferais sans hésiter le même chemin à tes côtés. Alors, on continue ?

A Féta, miaou. **A Perle**, waouf. Je n'aurais très certainement pas autant aimé travailler si vous n'aviez pas été couchés à côté de (ou sur) mes cours !

Et bien-sûr, aux patients : merci. J'ai souvent entendu dire de la bouche de certains « ah je vous sers de cobaye ! » ; cela n'a jamais été le cas. Le cobaye c'était moi.

« La médecine c'est guérir parfois, soulager souvent, consoler toujours »

Vieil adage souvent attribué à Ambroise Paré (1510 - 1590) mais probablement plus ancestral encore.

Table des matières

Préface 4

PARTIE 1 – L'Atrophie Multisystématisée 5

1. HISTORIQUE 5

2. ÉPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE 6

3. ANATOMOPATHOLOGIE 8

3.1 Analyse macroscopique de l'encéphale 8

3.2 Analyse microscopique, biochimique, immuno-enzymatique de l'encéphale 10

3.3 Lésions du système nerveux autonome et du système nerveux périphérique 13

4. PHYSIOPATHOLOGIE 15

5. GENETIQUE 21

6. PRESENTATION CLINIQUE ET CRITERES DIAGNOSTIQUES 24

6.1 Prodromes 24

6.2 Phase d'état 24

6.2.1 Syndrome extrapyramidal 24

6.2.2 Syndrome cérébelleux 26

6.2.3 Dysautonomie 26

6.3 Symptômes associés 28

6.3.1 Chutes 28

6.3.2 Syndrome pyramidal 28

6.3.3 Dysphagie – Troubles de la déglutition 28

6.3.4 Stridor 29

6.3.5 Myoclonies 29

6.3.6 Dystonie 29

6.3.7 Troubles du sommeil 30

6.3.8 Hyposmie 31

6.3.9 Hallucinations 31

6.3.10 Douleur 31

6.3.11 Troubles psychiatriques 31

6.3.12 Apraxie 32

6.3.13 Troubles cognitifs 32

6.4 Échelle d'évaluation internationale des signes cliniques : l'Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) 35

6.5 Critères diagnostiques consensuels 36

6.5.1 AMS certaine 36
6.5.2 AMS probable 36
6.5.3 AMS possible 37
6.5.4 Caractéristiques cliniques confortant ou ne confortant pas le diagnostic d'AMS 39
6.5.5 Précision diagnostique des critères 40
7. CORRELATIONS CLINICO-PATHOLOGIQUES 42
8. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS 44
9. ÉVOLUTION CLINIQUE – CAUSES DE DECES 47
10. EXPLORATIONS PARACLINIQUES 49
10.1 IRM cérébrale 49
10.1.1 Analyse en IRM standard 49
10.1.2 IRM volumétrique 52
10.1.3 IRM en séquence de diffusion 53
10.1.4 Exploration des dépôts ferreux 54
10.1.5 IRM fonctionnelle 54
10.1.6 Apport du suivi longitudinal en IRM 55
10.2 Techniques d'exploration du fonctionnement de la synapse neurone dopaminergique - striatum 56
10.2.1 Exploration pré-synaptique 56
10.2.1.1 Exploration par Tomographie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT en anglais) des transporteurs de la Dopamine (DAT) 56
10.2.1.2 Tomographie par Émission de Positons (TEP) 18F-Dopa 57
10.2.2 Exploration post-synaptique 57
10.3 Imagerie du métabolisme cérébral par TEP cérébrale au 18-FDG 59
10.4 Neuroimagerie du système nerveux sympathique cardiaque 65
10.5 Exploration des symptômes relevant d'une dysautonomie 66
10.5.1 Sur le plan cardio-vasculaire 66
10.5.2 Fonctions vésico-sphinctériennes 69
10.5.3 Évaluation du transit digestif et du sphincter anal 69
10.5.4 Évaluation de la thermorégulation et de la sudation 70
10.6 Exploration d'autres symptômes 71
10.6.1 Évaluation de l'hyposmie 71
10.6.2 Évaluation des troubles du sommeil 71
10.7 Potentiels nouveaux biomarqueurs 72
10.7.1 Biologiques (sang et liquide céphalo-rachidien) 72

10.7.2 Biopsie cutanée 73
10.7.3 Échographie transcrânienne 73
10.7.4 Tomographie rétinienne en cohérence optique....75
11. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ACTUELS ET RECENTES PISTES THERAPEUTIQUES 76
11.1 Traitements symptomatiques....76
11.1.1 Le traitement du syndrome parkinsonien....76
11.1.2 Le traitement du syndrome cérébelleux....77
11.1.3 Place de la kinésithérapie 77
11.1.4 Le traitement de l'hypotension orthostatique 78
11.1.5 Le traitement des troubles vésico-sphinctériens et érectiles....79
11.1.6 Le traitement de la constipation....80
11.1.7 Le traitement des troubles du comportement en sommeil paradoxal....80
11.1.8 Le traitement des troubles respiratoires lors du sommeil....80
11.1.9 Le traitement des troubles de la déglutition 81
11.1.10 Le traitement de l'hypersalivation 81
11.1.11 Le traitement des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs....81
11.2 Récentes pistes thérapeutiques 82

PARTIE 2 – Travail de recherche : « Spectre phénotypique de l'Atrophie Multi-systématisée : approche d'une nouvelle classification couplée à l'analyse du métabolisme cérébral en TEP 18FDG » 84

1. INTRODUCTION AU TRAVAIL DE RECHERCHE 84
2. PHENOTYPIC SPECTRUM OF MULTIPLE SYSTEM ATROPHY: A NOVEL CLASSIFICATION APPROACH COUPLED WITH BRAIN FDG PET....86
3. SPECTRE PHENOTYPIQUE DE L'ATROPHIE MULTI-SYSTEMATISEE : APPROCHE D'UNE NOUVELLE CLASSIFICATION COUPLEE A L'ANALYSE DU METABOLISME CEREBRAL EN TEP 18FDG 112

CONCLUSION 147

Bibliographie 150

Annexe – Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) 181

Abréviations....185

Préface

Le travail présenté ici se composera de deux parties.

La première partie sera dédiée à l'exposition des informations issues d'une revue de la littérature récente sur l'Atrophie multi-systématisée (AMS) tant sur le plan clinique qu'histologique et physiopathologique. Cette revue permettra de poser les bases d'une réflexion en vue de la problématique abordée dans la seconde partie. Seront ici également détaillés les examens complémentaires pouvant aider au diagnostic de l'AMS. Puis nous conclurons avec les traitements symptomatiques actuels dont nous disposons pour pallier les symptômes de la maladie.

La seconde partie sera consacrée à l'exposition d'un travail de recherche scientifique. Ce travail a pour cœur l'étude d'une cohorte de patients atteints d'AMS diagnostiqués et suivis dans le service de Neurologie et pathologies du Mouvement à l'hôpital de la Timone à Marseille. Notre objectif a été de tenter d'identifier différents phénotypes de patients atteints d'AMS par l'utilisation d'une méthode statistique innovante appelée « Latent Class Analysis » (LCA). Il s'agit d'une méthode émergente qui permet de révéler des profils latents sur la base des caractéristiques cliniques implémentées dans le modèle. Nous avons également cherché à déterminer si ces différents profils cliniques impliquaient des réseaux cérébraux spécifiques en étudiant leur métabolisme glucidique cérébral en TEP 18-FDG. Cette seconde partie se présentera sous la forme d'un article scientifique soumis à *Movement Disorders* et présenté ici en anglais et en français.

Une conclusion générale fera la synthèse de nos résultats et abordera les perspectives permises par ce travail.

PARTIE 1 – L'Atrophie Multi-systématisée

1. Historique

Le terme d'Atrophie multi-systématisée (AMS) a pour la première fois été utilisé par Graham et Oppenheimer en 1969 (Graham & Oppenheimer, 1969) pour regrouper trois maladies qui jusqu'alors étaient considérées comme des entités distinctes : l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (Dejerine, 1900), le syndrome de Shy-Drager (Shy & Drager, 1960) et la dégénérescence striatonigrique (Adams et al., 1961). Sa présentation clinique associe donc, à des degrés variables, un syndrome parkinsonien, une ataxie cérébelleuse et une dysautonomie. Ce n'est finalement qu'en 1989 que ces phénotypes ont été unifiés officiellement sous le terme d'AMS avec la proposition des premiers critères diagnostiques (Quinn, 1989). Dans la même année, Papp et Lantos ont apporté la preuve histologique que ces trois entités relevaient d'une même anomalie biologique (Papp & Lantos, 1989).

2. Épidémiologie et facteurs de risque

L'AMS est une maladie neurodégénérative rare et sporadique du sujet adulte. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif ou permettant de ralentir la progression de la maladie. Elle évolue inexorablement vers la grabatisation et le décès en 9 ans en moyenne (Krismer et al., 2017) bien que des cas anatomopathologiquement prouvés ont vécu plus de 15 ans (Petrovic et al, 2012 ; Fanciulli et al, 2015).

Il est classiquement distingué des formes à prédominance parkinsoniennes (AMS – P) et des formes à prédominance cérébelleuse (AMS – C) avec dans tous les cas la présence d'une dysautonomie. La forme AMS - P est prédominante en Europe par rapport à la forme AMS – C : 68 % versus 32 % (Köllensperger et al, 2010). En Amérique du Nord, les mêmes proportions sont retrouvées : 60 % versus 13% ; les autres 27 % étant des formes considérées comme mixte (May et al, 2007). Par contre, la forme AMS - C est prédominante au Japon : 67 – 84 % versus 16 – 33 % pour la forme AMS- P (Watanabe et al, 2002 ; Yabe et al 2006).

Il n'existe à l'heure actuelle pas de moyen formel d'établir le diagnostic avec certitude en dehors d'un examen histopathologique post-mortem. Des critères diagnostiques aident alors à poser le diagnostic du vivant du patient avec une certaine probabilité : AMS probable (le plus haut niveau de certitude) et AMS possible (Gilman et al, 2008).

Son incidence est variable selon les régions du monde : elle est en effet de 0,6/100 000 aux USA et en Islande, peut atteindre 3/100 000 au-delà de 50 ans (Bower et al, 1997, Bjornsdottir et al, 2013) voire 12/100 000 après 70 ans (Chrysostome et al, 2004). D'autres études rapportent une incidence de 0,1/100 000 en Russie (Winter et al, 2010) et de 2,4/100 000 en Norvège (Linder et al, 2010).

La prévalence, quant à elle, varie entre 1,9/100 000 (Tison et al, 2000) et 4,4/100 000 (Schrag et al., 1999). Elle a été évaluée à 2,2/100 000 si seules les formes probables sont retenues (Schrag et al., 1999).

Ces différences épidémiologiques à l'échelle mondiale pourraient refléter l'implication de facteurs génétiques et/ou épigénétiques qui contribueraient à la

physiopathologie de l'AMS. Il a ainsi été décrit de rares formes génétiques de la maladie sur un mode de transmission autosomique dominante (Wüllner et al, 2004) mais aussi récessive (Hara et al, 2007 ; The MSA research collaboration, 2013) que ce soit en Europe ou au Japon.

L'âge de début de la maladie se situe selon les études entre 54 et 67 ans (31 – 85) (Schottlaender et al, 2017) avec un âge moyen de diagnostic estimé à 62 et 72 ans dans deux études (Winter et al., 2010 ; Linder et al., 2010) sans distinction entre les deux sexes (Wüllner et al, 2007 ; Köllensperger et al, 2010) même si historiquement il avait été suggéré que les hommes étaient plus atteints que les femmes (Quinn, 1989).

L'exposition répétée à des solvants organiques, à des monomères de plastique et additifs, à des pesticides et à des métaux serait plus fréquente chez les patients AMS que chez les témoins, ce que suggère une étude nord-américaine (Nee et al., 1991). En Europe, une autre étude a suggéré que le métier d'agriculteur augmentait le risque de développer une AMS (Vanacore et al., 2005) bien que ces observations n'aient pas été retrouvées dans d'autres cohortes. Les patients atteints d'AMS seraient moins nombreux à fumer suggérant un effet neuroprotecteur du tabac comme chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson (Vanacore et al., 2000).

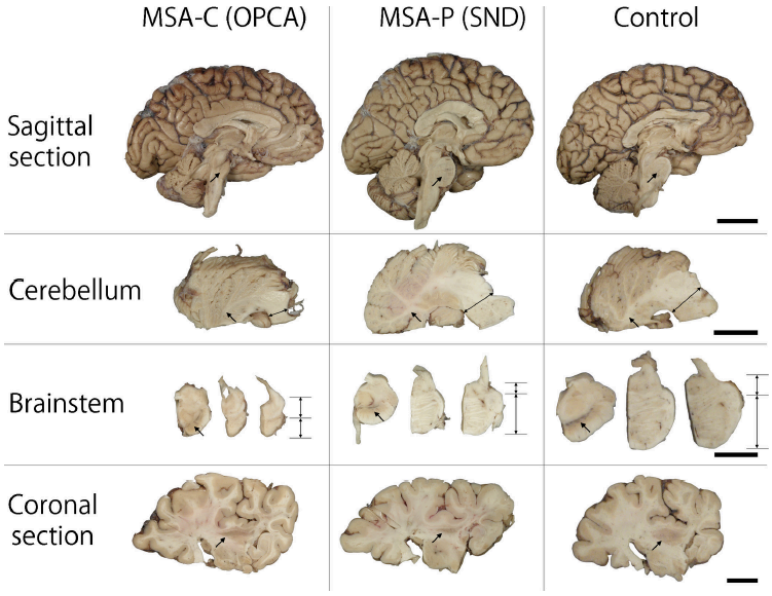
3. Anatomopathologie

3.1 Analyse macroscopique de l'encéphale

L'inspection de cerveaux de patients atteints d'AMS met souvent en évidence une atrophie corticale diffuse modérée des lobes frontaux mais surtout une atrophie majeure du cervelet et du pont situé dans le tronc cérébral. Quelques cas d'atrophie frontale ou temporale sévère ont toutefois été rapportés (Yoshida, 2007 ; Chung et al., 2009 ; Brown et al., 2010).

Dans la Figure 1 sont présentées les caractéristiques anatomiques des formes AMS – C et AMS – P.

Figure 1 - Résultats macroscopiques de deux sous-types pathologiques d'AMS : forme cérébelleuse (AMS – C) et forme parkinsonienne (AMS – P)



En coupe sagittale, une atrophie significative du cervelet et du pont (flèche) est observée dans l'AMS - C. L'atrophie de la substance blanche cérébelleuse (flèche) et du pédoncule cérébelleux moyen (flèche à deux têtes) est observée dans la section du cervelet de l'AMS - C. La différenciation de la matière grise / blanche est moins visible dans l'AMS - C par rapport aux sujets atteints d'AMS - P ou au cerveau témoin. Les sections du tronc cérébral montrent une certaine pigmentation de la substance noire (flèche) et une atrophie significative dans la base pontique de l'AMS - C. Notez que le ratio tegmentum pontin par rapport à la région ventrale est presque de 1 : 1 dans l'AMS - C (flèches à deux têtes), comparé à 4-5 : 1 dans l'AMS - P ou chez le témoin. Une légère atrophie du putamen postérieur (flèche) est observée dans la section coronale de l'AMS - C.

En revanche, la taille du cervelet et du pont (flèche) est relativement bien conservée dans l'AMS - P. La substance blanche cérébelleuse (flèche) et le pédoncule cérébelleux moyen sont également peu atrophiés. Une perte importante de pigment dans la substance noire (flèche) et une atrophie sévère du putamen postérieur (flèche) sont observées.

Échelle : 4 cm en coupe sagittale, 2 cm dans le cervelet et la section coronale, 1,5 cm dans le tronc cérébral.

OPCA : Atrophie Olivo-Ponto-cérébelleuse (ancienne appellation de la forme AMS – C)

SND : Dégénérescence Striato-Nigrique (ancienne appellation de la forme AMS – P)

Tiré de Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy (Koga et al., 2017)

3.2 Analyse microscopique, biochimique, immuno-enzymatique de l'encéphale

La perte neuronale est la plus sévère au sein de la substance noire, de la partie dorso-latérale et caudale du putamen, du locus coeruleus, du vermis et des hémisphères cérébelleux, du noyau olivaire inférieur. À un moindre degré, la perte neuronale est également présente dans le cortex moteur primaire et les aires motrices supplémentaires (Spargo et al., 1996 ; Tsuchiya et al., 2000).

Les faisceaux de substance blanche se projetant sur les régions striato-nigriques et olivo-ponto-cérébelleuses comme par exemple la capsule externe, les fibres striato-pallidales, les fibres pontiques transverses et la substance blanche cérébelleuse sont le siège d'une décoloration importante de la myéline, témoin d'une raréfaction de celle-ci (Papp et al., 1989 ; Ahmed et al., 2012).

De plus, l'activation d'astrocytes (Song et al., 2009) et de la microglie est un marqueur important de mort neuronale puisque le degré d'astrogliose a été corrélée à la sévérité de la dégénérescence neuronale (Ozawa et al., 2004 ; Ahmed et al., 2012).

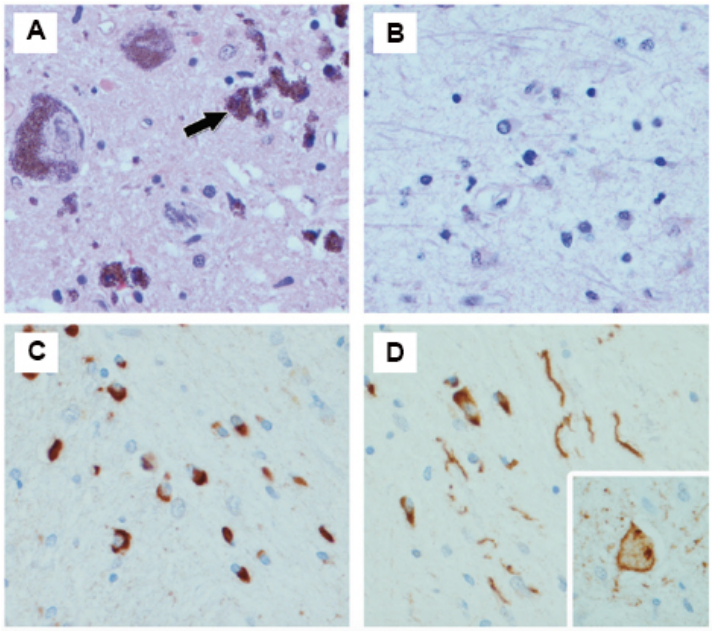
Le marqueur histopathologique caractéristique de l'AMS est la présence d'agrégats d'α-synucléine dans le cytoplasme des oligodendrocytes (cellules gliales) qui prennent alors l'apparence d'une flamme, d'une faucille ou encore une forme triangulaire (Trojanowski et al., 2007). Ces inclusions prennent, dans ces cellules, le nom d'inclusions de Papp-Lantos (Papp et al., 1989). Cette α-synucléine, composant principal des inclusions, est mal repliée, fibrillaire et hyperphosphorylée si on la compare à sa structure telle qu'on la retrouve en dehors de la situation pathologique (Spillantini et al., 1998 ; Wakabayashi et al., 1998). Ces dépôts sont argyrophiles, c'est à dire ayant une affinité pour l'argent, ce qui rend les inclusions sensibles aux techniques de coloration à l'argent.

D'autres composants s'associent à l'α-synucléine dans ces inclusions et la liste ne cesse de s'allonger au fur-et-à-mesure des analyses réalisées sur ces agrégats. Associés à l'α-synucléine, il y a dans ces inclusions de l'ubiquitine et un nombre important d'autres protéines comme la tau, la tubuline, les heat shock proteins, des proteines associées aux microtubules, la synphiline, la p25, des marqueurs oligodendrogliaux, des kinases p62,

AMBRA1 (autophagy/beclin 1 regulator 1), MT-III metallothionine, etc… Au total, plus de 40 protéines sont agrégées dans ces inclusions de Papp-Lantos (Jellinger et al., 2017).

Également, en plus de ces inclusions oligodendrogliales de Papp-Lantos, il existe des inclusions d'α-synculéine retrouvées dans les noyaux de neurones et leurs cytoplasmes au niveau des noyaux gris centraux, de la substance noire, des noyaux pontiques, du bulbe et du cervelet (Trojanowski et al., 2007). La fréquence de ces inclusions est corrélée à la sévérité de la perte neuronale et à la durée de la maladie (Ozawa et al., 2004). Ces inclusions sont par ailleurs très rarement observées chez les individus sains (Trojanowski et al., 2007).

Figure 2 - Résultats microscopiques et histopathologiques dans l'AMS



(A) Section de la substance noire en coloration hématoxyline et éosine montrant la perte neuronale avec présence de macrophages chargés de pigment de neuromélanine (flèche).
(B) Section de la substance blanche cérébelleuse en coloration hématoxyline et éosine montrant une perte sévère des fibres myélinisées et la gliose.
(C) Immunohistochimie révélant l'α-synucléine : nombreuses inclusions cytoplasmiques gliales (corps de Papp-Lantos) au niveau de la partie antérieure du pont.
(D) Immunohistochimie révélant l'α-synucléine : inclusions cytoplasmiques gliales (corps de Papp-Lantos) et processus filaires neuronaux dans la partie antérieure du pont. L'encart montre une inclusion cytoplasmique neuronale dans le noyau olivaire inférieur. Toutes les images proviennent d'un patient d'origine Afro-Américaine de 71 ans atteint d'AMS.
Toutes les images microscopiques sont présentées avec un grossissement x400.
Tiré de Multiple System Atrophy: Clinical, Genetics, and Neuropathology (Schottlaender et al., 2017).

3.3 Lésions du système nerveux autonome et du système nerveux périphérique

L'atteinte dégénérative des neurones pré-ganglionnaires du système nerveux autonome et issus du tronc cérébral et de la moelle épinière est responsable de la dysautonomie présentée par les patients (Ozawa et al., 2007 ; Iodice et al., 2012).

Les lésions sont diffuses et incluent une atteinte des neurones cholinergiques de la partie ventro-latérale du noyau ambigu (Benarroch et al., 2008, Kuzdas et al., 2013), du noyau tegmental latérodorsal et pédiculo-pontin (Schmeichel et al., 2008). Il y a aussi une atteinte des neurones dopaminergiques peri-acqueducaux ventraux et du noyau arqué (Nodaa et al., 1997), des neurones noradrénergiques du locus coeruleus (Nodaa et al., 1997) et des neurones serotoninergiques du bulbe du tronc cérébral (noyau raphe magnus, obscurus et pallidus) et des noyaux ventro-latéraux du bulbe (Benarroch et al., 2004 ; Tada et al., 2007). Les neurones ventro-medullaires NK-1 récepteurs du bulbe (Benarroch et al., 2003) sont également altérés comme les noyaux inférieurs du raphé (Benarroch et al., 2007), les neurones catécholaminergiques dans la partie rostrale du bulbe ventrolatéral et les neurones noradrénergiques de la partie caudale du bulbe ventrolatéral (Benarroch et al., 2006, Benarroch et al., 2015). Sont également atteints le noyau dorsal du vague (Benarroch et al., 2006), la substance grise periacqueducale (Benarroch et al., 2010), l'hypothalamus postérieur (Shy & Draguer, 1960) incluant les neurones tuberomamillaires histaminergiques (Benarroch et al., 2015), le noyau tuberomamillaire (Shy & Draguer, 1960), le noyau supra-chiasmatique (Benarroch et al., 2006) et la formation réticulée (Papp & Lantos, 1994 ; Wenning et al., 1996).

La densité d'α-synucléine n'est ici pas corrélée à la perte neuronale ni à la durée de la maladie suggérant que la perde de ces neurones monoaminergiques progresserait indépendamment de l'accumulation d'α-synucléine (Coon et al., 2016).

Au niveau de la moelle épinière, il existe également une atteinte pré-ganglionnaire des neurones sympathiques dans la région thoraco-lombaire et plus précisément au niveau de la colonne intermédiolatérale (Wenning et al., 1997). Il est aussi décrit une atteinte de la chaîne ganglionnaire sympathique et une atteinte des cellules de Schwann du système végétatif (Koga et al., 2017). Dans la région lombo-sacrée, le noyau d'Onuf

est atteint (Wenning et al., 1997, Yamamoto et al., 2005). Enfin, des agrégats d'α-synucléine ont été retrouvés dans le système nerveux du tube digestif de patients atteints d'AMS (Pouclet et al., 2008).

Concernant l'atteinte du système nerveux périphérique, des inclusions d'α-synucléine ont été retrouvées dans les cellules de Schwann (Nakamura et al., 2015) et dans les fibres nerveuses cutanées (Doppler et al., 2015).

4. Physiopathologie

Bien que les agrégats d'α-synculéine semblent jouer un rôle majeur dans la pathogénicité de l'AMS, les origines de leur formation dans les oligodendrocytes restent encore mal comprises (Wenning & Stefanova, 2009). Il a longtemps été considéré que l'expression d'α-synculéine était normalement absente dans les oligodendrocytes (Solano et al., 2000) et que l'ARN messager de l'α-synculéine n'était pas exprimé dans ces cellules qu'il s'agisse d'un cerveau sain ou de celui d'un patient atteint d'AMS (Miller et al., 2005). Des études plus récentes suggèrent qu'en réalité, l'α-synculéine peut être exprimée dans les oligodendrocytes mais à des taux largement inférieurs à ceux retrouvés dans les neurones (Asi et al., 2014 ; Djelloul et al., 2015). L'hypothèse principale et évoquée dès 2009 par Wenning et Stefanova puis reprise par d'autres études reste néanmoins que la production d'α-synculéine anomale se réalise ailleurs, probablement dans les neurones et qu'un phénomène de propagation trans-synaptique serait à l'origine de la dissémination de la protéine pathogène à travers le cerveau (Desplats et al., 2009 ; Kordower et al., 2011 ; Luk et al., 2012 ; Luk et al., 2012).

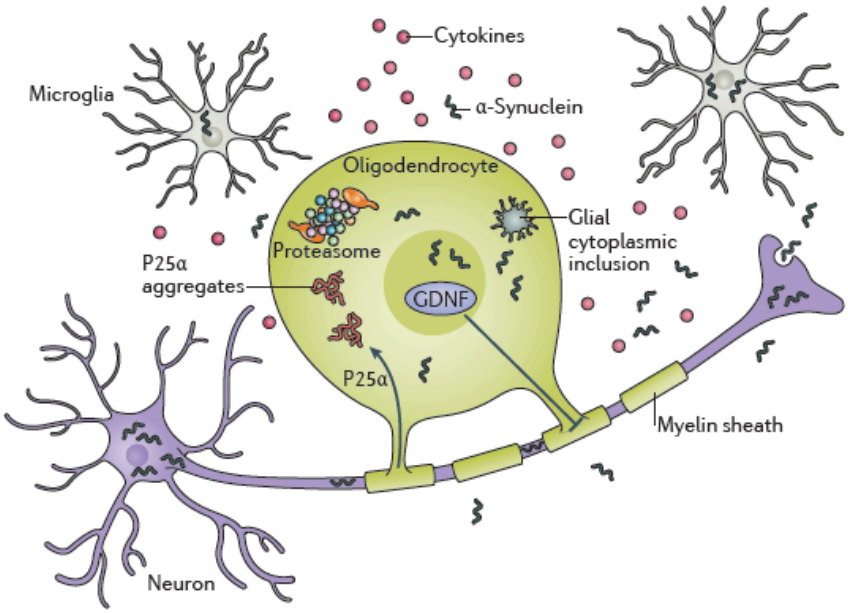
Les oligodendrocytes seraient alors dans l'incapacité de dégrader cette forme anormale de la protéine ou bien auraient des capacités de dégradation dépassées. Ceci aboutissant à la formation d'inclusions de Papp-Lantos dans leur cytoplasme (Reyes et al, 2014).

Le premier signe d'atteinte oligodendrocytaire est une altération de la myéline (formée par les prolongements des oligodendrocytes) et est étroitement lié à l'altération d'un composant protidique élémentaire de la myéline : la phosphoprotéine p25α (tubulin polymerization-promoting protein, TPPP) (Wenning et al., 2008 ; Wenning & Stefanova, 2009). p25α et les inclusions d'α-synculéine dans les oligodendrocytes sont toujours détectées de façon conjointe et sont anormalement accumulés dans ces cellules (Lindersson et al., 2005 ; Wenning & Stefanova, 2009). La forme altérée de p25α est rapatriée de la myéline vers le corps cellulaire avant même la formation d'agrégats d'α-synculéine et s'accompagne d'une augmentation de la taille du corps cellulaire (Song et al., 2007). Ceci suggère que la protéine p25α joue vraisemblablement un rôle important

dans la formation des inclusions de Papp-Lantos (Song et al., 2007 ; Wenning et al., 2008).

Secondairement, il se produit une altération du fonctionnement de l'oligodendrocyte avec notamment une réduction de la production d'un facteur neurotrophique ; le GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) (Krismer et al., 2017). Le GDNF s'exprime dans les principales structures du système nerveux central au cours du développement (Choi-Lundberg & Bohn, 1995) et joue un rôle dans la survie et la différenciation in vitro des neurones dopaminergiques (Tomac et al., 1995), des motoneurones spinaux (Henderson et al., 1994), et des cellules de Purkinje du cervelet (Mount et al., 1995). Il participe également au développement des neurones du système nerveux périphérique en favorisant la survie et la croissance neuritique en culture des neurones sympathiques, des neurones parasympathiques des ganglions ciliaires et des neurones sensoriels des ganglions rachidiens (Ebendal et al., 1995). La réduction de sa production entraîne d'une baisse de la trophicité des axones protégés par la myéline qui elle-même se dégrade, une altération des processus d'autophagie mais aussi un dysfonctionnement mitochondrial (Pukaß et al., 2015 ; Krismer et al., 2017). La réaction inflammatoire médiée par l'activation des astrocytes et de la microglie, tout comme le relargage de cytokines cytotoxiques est également proéminente dans les cerveaux de patients atteints d'AMS (Vieira et al., 2015).

Figure 3 : Événements clés dans la cascade physiopathologique de l'AMS



La cascade d'événements qui sous-tendent la pathogenèse de l'AMS reste largement inconnue. Une relocalisation de la phosphoprotéine p25α de la gaine de myéline vers le soma des cellules oligodendrogliales suivie d'une formation cytoplasmique de p25α a été retrouvée chez des patients atteints d'AMS. Cette relocalisation de la p25α semble précéder l'agrégation pathologique d'α-synucléine dans les oligodendrocytes, ce qui indique que l'altération de la myéline est un événement précoce dans la cascade physiopathologique. La présence initiale d'α-synucléine dans les oligodendrocytes reste incertaine, mais une expression anormale de l'ARNm de l'α-synucléine et la propagation de l'α-synucléine ont été rapportées. Les événements secondaires incluent une trophicité réduite des axones du fait d'une moindre expression du facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale (GDNF), d'une perturbation des capacités d'autophagie et d'une dysfonction mitochondriale. La neuro-inflammation, y compris l'activation astrogliale et microgliale, ainsi que la libération de cytokines cytotoxiques, est également importante dans les cerveaux de patients avec AMS.
Tiré de Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder (Krismer et al., 2017).

Une autre piste (possiblement complémentaire) concernant la physiopathologie de l'AMS concerne les anomalies quantitatives et qualitatives des protéines impliquées dans les processus d'autophagie (Miki et al., 2018). Ces dernières ont été mises en évidence dans les cerveaux de patients avec AMS ainsi que dans les autres pathologies avec corps de Lewy (Schwarz et al., 2012, Tanji et al., 2013). L'autophagie est étroitement régulée

par plusieurs protéines telles que la kinase UNC-51-like 1 (ULK1), ULK2, beclin1, la protéine 34 associée à l'excrétion vacuolaire (VPS34) et l'autophagy/beclin1 regulator 1 (AMBRA1). Récemment, une équipe a réalisé une étude des altérations des protéines de l'autophagie (ULK1, ULK2, beclin1, VPS34 et AMBRA1) et a démontré que les corps de Lewy étaient fortement immunoréactifs pour AMBRA1 (Miki et al., 2016). Des analyses pathologiques et biochimiques utilisant des échantillons de cerveau humain ont révélé que AMBRA1 était une composante caractéristique des lésions anatomopathologiques de l'AMS. AMBRA1 avait une affinité 9 fois plus forte pour la forme anormale de l'α-synucléine comparé à la forme normale, et a été associée à la dégradation de l'α-synucléine normale et anormale. De plus, une corrélation, faible mais significative, entre la surexpression d'AMBRA1 et la réduction de l'α-synucléine anormale a été observée. Par ailleurs, l'inhibition de la fonction d'AMBRA1 a provoqué des agrégats d'α-synucléine dans le cytoplasme des neurones en culture de souris. Un excès d'α-synucléine pourrait empêcher l'autophagie et la dégradation appropriée de l'α-synucléine anormale, ce qui entraînerait, après passage d'un point de non-retour, une altération irréversible de la voie de dégradation lysosomale et une mort cellulaire. L'accumulation mise en évidence d'AMBRA1 peut alors résulter d'un dépassement de la capacité cellulaire à dégrader l'α-synucléine anormale. Une surcharge d'α-synucléine anormale dans les neurones pourrait déclencher son excrétion cellulaire entraînant sa propagation (Lee et al., 2013).

Enfin, il convient de discuter du rôle du fer dans la pathogenèse de l'AMS puisque des dépôts sont présents au niveau de la partie postéro-latérale des putamen (Dexter el al., 1992). Les récentes avancées ont mis en évidence une dysrégulation du métabolisme du fer dans l'AMS (Visanji et al., 2013) mais son accumulation peut aussi bien être une conséquence du phénomène dégénératif cellulaire (Lee et al., 2013). Néanmoins, le fer peut convertir une α-synucléine normale en feuillet-β et ainsi promouvoir/accélérer son agrégation directement ou par le biais d'un mécanisme de stress oxydatif. Également, l'α-synucléine aurait une activité ferrireductase et une action taux de fer dépendant sur certains ARN messagers, soulignant ainsi une interaction directe entre le fer et l'α-synucléine (Kaindlstorfer et al., 2017).

L'hypothèse prion-like de l'α-synucléine dans l'AMS

D'après Prusiner et al., 1982, un prion est une particule protéique infectieuse résistante à l'inactivation qui aurait dû être induite par la plupart des procédures modifiant les acides nucléiques. Sa conformation est anormale par rapport à son homologue sain et il a la capacité, pour se répliquer, d'induire par différents mécanismes une modification de conformation d'une protéine homologue saine et de se propager ainsi dans les tissus (Aguzzi et al., 2008).

Différentes équipes ont cherché à évaluer la capacité des agrégats d'α-synucléine à se comporter comme un prion, notamment dans l'AMS (Watts et al., 2013 ; Woerman et al., 2015 ; Prusiner et al., 2015 ; Woerman et al., 2017). La plupart des données suggèrent qu'une α-synucléine mal repliée est capable de se propager dans le système nerveux central après inoculation intracérébrale chez des souris non transgéniques (Luk et al., 2012). De plus, cette inoculation intracérébrale semble accélérer la neurodégénérescence dans un certain nombre de modèles de souris transgéniques porteuses de mutation prédisposant l'animal à développer une synucléinopathie (Luk et al., 2012 ; Mougenot et al., 2012).

Il n'y a jamais eu à ce jour de cas rapporté de transmission interhumaine d'AMS lors de contacts rapprochés ou de promiscuité relative à la vie quotidienne (Beekes et al., 2014 ; Rajput et al., 2016) ni même lors de rites cannibales (Wenning et al., 2018). Sur les 30 000 patients environ qui ont reçu de l'hormone de croissance (c-hGH) issue de cadavres à travers le monde, environ 200 ont développé une maladie à prion mais aucune cohorte n'a fait état d'une augmentation de risque pour la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer (Irwin et al., 2013). Il n'y a également pas eu de cas rapportés de transmission iatrogénique interhumaine d'α-synucléinopathie (Beekes et al., 2014 ; De Pablo Fernandez et al., 2018) même après manipulation de tissus cérébraux de patients atteints d'AMS, de transfusions sanguines, de transplantation d'organes, d'utilisation d'instruments chirurgicaux (Wenning et al., 2018). Pas de transmission d'animal vers l'homme rapportée (Wenning et al., 2018). Pour Wenning (Wenning et al., 2018). Il n'y a donc pas d'argument solide soutenant l'hypothèse d'une cause infectieuse à l'AMS bien qu'il y ait bien une propagation endogène au sein d'un système nerveux central d'une α-

synucléine anormale. Il n’y a donc à ce jour pas d’argument suffisant pour définir l’AMS comme une pathologie à prion ; d’autres études doivent bien entendu être menées pour écarter définitivement un risque infectieux (Wenning et al., 2018).

5. Génétique

Plusieurs approches ont été conduites ces dernières années pour mettre en lumière des variants génétiques ou des modifications épigénétiques pouvant rendre compte de l'AMS. Les principales sont résumées ci-dessous.

L'augmentation du nombre de copies du gène SNCA (gène à l'origine de la production d'α-synucléine), est responsable d'un phénotype clinique compatible avec celui de l'AMS puisqu'il associe parkinsonisme, dysautonomie et parfois troubles cognitifs (Singleton et al., 2003 ; Ross et al., 2008). Cependant, aucune mutation dans les régions codantes du gène SNCA n'a pu être mise en évidence, notamment dans une série de 11 cas d'AMS prouvés génétiquement (Ozawa et al., 1999). Par contre, le polymorphisme d'un seul nucléotide au sein du gène SNCA a été rapporté par trois équipes indépendantes comme pouvant augmenter le risque de développer la maladie (Scholz et al., 2009 ; Al-Chalabi et al., 2009 ; Ross et al., 2010).

Une méta-analyse prenant en compte les résultats de cinq études (Zhao et al., 2016) réalisées sur des populations d'Asie de l'Est suggère que le variant V343A du gène COQ2 augmente le risque de développer la maladie (analyses sur plusieurs familles avec présentation récessive de la maladie). La fonction de ce gène à l'état physiologique est de coder pour une enzyme, la 4-hydroxybenzoate polyprenyltransferase impliquée dans la biosynthèse du coenzyme Q10 (The MSA research collaboration, 2013), lequel a été retrouvé diminué dans le cervelet des patients avec AMS (Schottlaender et al., 2016 ; Barca et al., 2016).

Une autre approche consiste à s'intéresser aux variations du nombre de copies (CNV) de courtes séquences de nucléotides ; ces variations étant reconnues comme des variations structurelles interindividuelles importantes et souvent localisées dans les régions complexes du génome humain. De précédentes recherches ont permis de développer une stratégie de recherche moléculaire qui tire profit des caractéristiques génétiques uniques des jumeaux monozygotes en prédisant que l'analyse des jumeaux monozygotes discordants pour un phénotype malade donné (l'un est affecté et l'autre non) fournirait des indices importants pour identifier le mécanisme génétique sous-jacent de

ce phénotype malade. Parce qu'une différence génétique entre les jumeaux monozygotes est une forme extrême de mosaïcisme somatique, les CNV de novo observées chez le jumeau affecté sont une zone d'intérêt potentielle de la région hébergeant le(s) gène(s) de susceptibilité à la maladie. L'équipe de Sasaki et al. (2011) a ainsi examiné si une paire de jumeaux monozygotes discordants pour le phénotype AMS présentait des différences de structure génomique en termes de CNV de novo et a recherché les CNV dans les génomes de 33 patients atteints de MSA, y compris les jumeaux monozygotes. Ils ont identifié une perte du nombre de copies pour le gène Src homology 2 domain containing-transforming protein 2 (SHC2) dans la région subtélomérique de 19p13.3 chez le jumeau monozygote affecté et chez 10 des 31 patients atteints de MSA mais pas dans 2 populations témoins indépendantes (Sasaki et al., 2011).

Des recherches plus récentes se concentrent, elles, sur l'analyse de l'ensemble du génome (genome-wide association studies [GWAs]). Elles ont mis en évidence que le polymorphisme d'un seul nucléotide au sein de quatre autres gènes (FBXO47, ELOVL7, EDN1 et MAPT) pouvait potentiellement être impliqué dans la cascade biochimique responsable du déclenchement de la mort cellulaire chez les patients avec AMS (Sailer et al., 2016).

Des études portant sur le transcriptome (ensemble des ARN issus de la transcription du génome) ont relevé des anomalies au niveau des régions non codantes (régions non traduites en protéines) des ARN et celles-ci auraient des répercussions sur la fonction d'autres ARN mais également sur la synthèse protéique de gènes impliqués dans la régulation de l'α-synucléine. D'après les récents travaux de Kume et al. (2017), le micro ARN miR-16 serait le plus surexprimé chez les patients atteints d'AMS. Il a été montré qu'il promouvait l'agrégation d'α-synucléine par régulation négative de la heat shock protein 70 (HSP 70) dans une autre pathologie, le neuroblastome, mais un mécanisme similaire pourrait se produire dans l'AMS (Zhang et al., 2014). Une étude antérieure renforce ce lien physiopathologique en suggérant qu'une dysfonction de la protéine HSP 70 au sein du tissu cérébral de patients atteints d'AMS contribuerait à la mort neuronale (Kawamoto et al., 2007).

Enfin, d’autres analyses du transcriptome ont mis en évidence des modifications dans le métabolisme du fer et dans la réponse auto-immune qui peuvent également faire le lit d’une dysfonction neuronale (Mills et al, 2015 ; Mills et al., 2016).

6. Présentation clinique et critères diagnostiques

6.1 Prodromes

Jusqu'à 77 % des patients atteints d'AMS présentent des signes cliniques non-moteurs dans les mois ou les années qui précédent les signes parkinsoniens ou cérébelleux (Jecmenica-Lukic et al., 2012 ; Xie et al., 2015 ; McKay et al., 2018). Dans une cohorte de 30 patients, McKay et al. (2018) ont mis en évidence l'apparition de tels signes dans les 5,5 +/- 3,7 ans avant le début des signes moteurs. Par ordre de fréquence, ce sont : une dysfonction érectile sévère chez les hommes (100%), les troubles du comportement en sommeil paradoxal (77%), une urgenturie (62%), une fatigue importante post-exercice (39%), des étourdissements au passage en orthostatisme (21%, évocateurs d'une hypotension orthostatique).

Un syndrome dépressif peut aussi émerger quelques années avant les symptômes moteurs dans 16% des cas (Schrag et al., 2010).

6.2 Phase d'état

6.2.1 Syndrome extrapyramidal

Tous les patients développent un syndrome extrapyramidal au décours de la maladie quel que soit le symptôme clinique initial prédominant (forme AMS – P ou forme AMS – C) (Gilman et al., 2005).

Pour la plupart des patients, ce syndrome parkinsonien est une forme akinéto-rigide bilatérale. Cependant, parfois la présentation peut être franchement asymétrique (Batla et al., 2013, Tison et al., 2002). L'hypomimie est aussi plus fréquente chez les patients avec AMS que chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson au début de la maladie (Tison et al., 2002).

Une atteinte de la posture est fréquemment retrouvée (dans près de 40% des patients ; Palma et al., 2017) avec comme expression clinique une déformation axiale

telle qu'une camptocormie (antéflexion sévère du tronc), un syndrome de Pise (latéroflexion du tronc) ou un antécolis disproportionné. L'antécolis semblerait être assez spécifique d'une AMS. Par contre, les autres signes axiaux peuvent se retrouver dans d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs (Quinn, 1989 ; Köllensperger et al., 2008 ; Boesch et al., 2002).

Également, un piétinement (freezing of gait) est présent dans près de la moitié des cas au cours de l'évolution (Xie et al., 2015).

Concernant le tremblement, près de 80% des patients sont atteints (Kaindlstorfer et al., 2013). Il s'agit dans la majorité des cas d'un tremblement d'action (54%) et postural (23%) bien qu'un tremblement de repos puisse parfois être présent (15%) (Xie et al., 2015). Le tremblement atteint également la voix.

La réponse motrice à la Levodopa est variable (Tison et al., 2002 ; Kollensperger et al., 2008). En effet, dans des séries de cas pathologiquement confirmés, 30 à 70% des patients avaient une bonne réponse initiale à la Levodopa (Hughes et al., 1992 ; Wenning et al., 1995 Colosimo et al., 1995). Une étude s'est intéressée à la valeur prédictive du test à la Levodopa pour différencier les patients atteints d'AMS de ceux atteint d'une maladie de Parkinson et il s'avère que 15% des patients n'étaient finalement pas classés dans le bon groupe diagnostique (Holmberg et al., 2001). Seulement, cet effet bénéfique s'il existe, est de courte durée car seule une minorité des patients rapportent encore une réponse au traitement trois ans après le diagnostic.

Parmi ceux avec une bonne réponse, des dyskinésies peuvent apparaître quasi exclusivement dans la région cranio-cervicale dès les premiers mois de traitements ; de rares patients ont décrit des dyskinésies des membres (Boesch et al., 2002; O'Sullivan et al., 2008) ; Kollensperger et al., 2010).

Également, il a été remarqué que la Levodopa pouvait induire ou aggraver les mouvements dystoniques (Ghorayeb et al., 2000) et que les doses devaient, de fait, être réduites (Boesch et al., 2002).

6.2.2 Syndrome cérébelleux

La dysfonction cérébelleuse, en particulier une démarche ataxique avec élargissement du polygone de sustentation, se développe dans près de 60% des cas, indépendamment de la présentation clinique initiale des patients (Köllensperger et al., 2010).

Une ataxie des membres, une dysarthrie cérébelleuse (Testa et al., 2001), une dysfonction oculomotrice cérébelleuse (nystagmus provoqué par la fixation, nystagmus battant vers le bas, saccades hypométriques, altération des réflexes vestibulo-oculaires) sont également relativement fréquentes (Anderson et al., 2008; Garcia et al., 2018).

6.2.3 Dysautonomie

Tous les patients atteints d'AMS présentent une atteinte uro-génitale à des degrés divers. Les présentations les plus fréquentes étant une dysfonction érectile chez l'homme et une diminution de la sensibilité génitale chez la femme, une urgenturie et une pollakiurie, une vidange incomplète de la vessie et une incontinence urinaire (Gilman et al., 2008 ; O'sullivan et al., 2008 ; Köllensperger et al., 2010).

Aux premiers stades de la maladie, les troubles vésico-sphintériens sont parfois les symptômes les plus handicapants à tel point que près de 43% des hommes subissent une chirurgie de la prostate ou du col vésical probablement inutile (Beck et al., 1994).

L'hypotension orthostatique d'origine neurogène est induite par une altération de la neurotransmission noradrénergique liée à une réduction de la libération de la noradrénaline des neurones vasomoteurs sympathiques (Freeman et al., 2011). Le site de la lésion est différent dans l'AMS et dans la maladie de Parkinson. Dans l'AMS, il existe une atteinte majoritairement localisée au niveau des centres noradrénergiques centraux alors que l'innervation périphérique est relativement préservée (Mathias et al., 1999 ; Benarroch et al., 2000 ; Benarroch et al., 2005 ; Benarroch et al., 2006). Les valeurs seuils de l'hypotension orthostatique pour le diagnostic d'AMS seront détaillés avec les critères diagnostics plus tard dans ce manuscrit. La différence entre l'origine neurogène ou non de l'hypotension orthostatique se fait par la mesure du rythme cardiaque au changement

de position (Freeman, 2008 ; Kaufmann et al., 2017). Les patients avec hypotension orthostatique neurogène ont une faible (voire nulle) augmentation du rythme cardiaque en se levant alors que les patients avec hypotension orthostatique de cause non neurogène (par exemple une déshydratation extracellulaire, une anémie) ont typiquement une franche accélération du rythme cardiaque. Un consensus récent d'experts a proposé qu'une augmentation inférieure à 15 battements par minute du rythme cardiaque était en faveur d'une origine neurogène de l'hypotension orthostatique (en l'absence de traitement bradycardisant) en se basant sur l'expérience clinique et non pas sur des données expérimentales (Gibbons et al., 2017). Cette hypotension orthostatique se manifeste par des syncopes répétées mais aussi par des symptômes plus modérés incluant des étourdissements, des nausées, une faiblesse généralisée, des tremblements, des maux de tête et des sensations douloureuses impliquant des régions cervicales qui surviennent uniquement à la position debout (Freeman et al., 2011). Près de 80% des patients sont concernés par l'hypotension orthostatique à divers degrés (Roncevic et al., 2014 ; Low et al., 2015). Ces désagréments en orthostatisme peuvent par ailleurs être accentués par l'effet hypotenseur de la Levodopa, la déshydratation, une infection, une anémie ou une asthénie (Low et al., 2008).

Parallèlement à cette hypotension orthostatique, les patients atteints d'AMS sont fréquemment victimes d'hypertension artérielle lors de la position allongée, notamment la nuit (Schmidt et al., 2009 ; Vichayanrat et al., 2017).

La constipation est un signe digestif fréquemment rencontré chez les patients avec AMS (Palma et al., 2017).

L'hypohidrose et l'anhidrose sont d'autres symptômes courants (45%, Iodice et al., 2012) de la dysautonomie. Ces troubles de la sudation sont plus fréquents et plus sévères chez les patients de la forme AMS – P que chez les patients de la forme AMS – C (Coon et al., 2017).

Un syndrome de Raynaud (des mains et des pieds froids notamment) sont des éléments typiques de la maladie (Asahina et al., 2013).

Une sécheresse oculaire est relativement fréquente (36% dans l'étude de Garcia et al., 2018) ; pouvant être liée à un défaut de sécrétion lacrymale mais aussi à une raréfaction du clignement.

Également, un examen du réflexe photomoteur peut révéler l'existence de trouble de la motilité pupillaire comme une pupille d'Addie (2,5 % des cas pour Garcia et al., 2018).

6.3 Symptômes associés

6.3.1 Chutes

Les chutes précoces (au cours de la première année du diagnostic) sont 10 fois fréquentes chez les patients atteints d'AMS (Tison et al., 2002).

Plusieurs facteurs sont à l'origine de ces chutes : l'altération des réflexes posturaux, le piétinement, les festinations, la perte d'équilibre liée à l'atteinte cérébelleuse, à l'hypotension orthostatique ou à l'akinésie.

6.3.2 Syndrome pyramidal

Les signes d'atteinte pyramidale avec hyperréflexie et réflexe cutané plantaire en extension (signe de Babinski) peuvent être observes dans presque 50% des cas et sont retrouvés plus fréquemment chez les patients avec AMS – C qu'avec AMS – P (Köllensperger et al., 2010). Une paraparésie spastique est rare chez les AMS et doit faire reconsidérer le diagnostic (Wenning et al., 2004).

Il a été rapporté que 36% des patients avec la forme AMS – C pouvaient présenter un syndrome pseudo-bulbaire avec rires et pleurs pathologiques (Parvizi et al., 2007).

6.3.3 Dysphagie - Troubles de la déglutition

La dysphagie a été documentée dans près de 50% des cas dès le moment du diagnostic (Higo et al., 2005) et jusqu'à 73% d'entre eux peuvent développer une plainte concernant la déglutition au cours de la maladie (Müller et al., 2001). Celle-ci est sévère chez 32% des patients (O'Sullivan et al., 2008).

Cette dysphagie peut être à l'origine d'une hypersialorrhée par défaut de déglutition (Wenning et al., 2000), de pneumopathies et d'une perte de poids fragilisant le malade.

6.3.4 Stridor

Un stridor respiratoire nocturne ou parfois diurne, attribué à une paralysie des cordes vocales est présent chez 15 à 40 % des patients (Ghorayeb et al., 2002). Il peut parfois être un signe clinique précédant les autres signes moteurs (Kaufmann et al., 2017). Il peut être la cause de mort subite par arrêt respiratoire.

6.3.5 Myoclonies

Des myoclonies sont décrites chez les patients avec AMS, le plus souvent en réponse à un étirement musculaire alors qu'elles sont rares chez le patient avec maladie de Parkinson sans démence (Kaindlstorfer et al., 2013).

6.3.6 Dystonie

Une posture anormale et des déformations de la main (« main striatale » décrite par Charcot) et/ou du pied est fréquente chez les patients avec AMS (Ashour et al., 2005).

L'extension des bras montre typiquement des mains légèrement fléchies au niveau des articulations métacarpophalangiennes avec une extension au niveau des articulations interphalangiennes et parfois une déviation ulnaire. Les patients avec AMS – C ont souvent des mains en hyperextension avec des doigts pointant vers le haut (Palma et al., 2017).

Parfois les patients AMS – C peuvent avoir une posture anormale en extension spontanée de l'hallux (« orteil striatal ») ressemblant à une réponse plantaire en extension spontanée mais sans fléchissement des autres orteils (Palma et al., 2017).

Une dystonie oro-faciale est également parfois décrite (krismer et al., 2017). Il est rapporté l'existence d'un blépharospasme et d'une apraxie à l'ouverture des yeux chez certains patients (Anderson et al., 2008 ; Anderson et al., 2013 ; Armstrong et al., 2014).

6.3.7 Troubles du sommeil

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal ou RBD (rapid eye movement sleep (REM) behavior disorder) est une parasomnie survenant au cours du sommeil paradoxal, de façon répétée. Il est caractérisé par la présence anormale d'un tonus musculaire et la survenue de comportements moteurs complexes et/ou de vocalisations (Chiaro et al., 2017). La présence de RBD a été montrée comme étant fortement associés aux synucléinopathies. Les RBD précèdent souvent le début des signes moteurs de ces maladies (Iranzo et al., 2013) avec un taux de conversion d'environ 80 % (Postuma et al., 2009 ; Schenck et al., 2013 ; Iranzo et al., 2014). La plupart des patients avec AMS (90-100 %) sont amenés à les présenter au cours de l'évolution de la maladie (Iranzo et al., 2005 ; Ferini-Strambi et al., 2012) ; un taux légèrement supérieur à celui de la maladie de Parkinson (80-90% ; Behari et al., 2015). Il est intéressant de noter que chez des patients indemnes de toute symptomatologie (RBD idiopathique), il existe un surrisque de 2,2 de survenue de troubles cognitifs légers après une médiane de 3,8 ans de suivi (Boot et al., 2012). Chez des sujets atteints de maladie de Parkinson, ceux avec RBD ont été décrits comme étant plus atteints sur le plan cognitif par rapport à ceux sans RBD (66% de patients avec déficits cognitifs légers versus 23%, Jozwiak et al., 2017). Enfin, Postuma et al. (2012) ont démontré qu'après un suivi longitudinal de 4 ans, il existait un risque clairement augmenté de développer une démence chez les patients avec maladie de Parkinson qui expérimentent des RBD.

Les apnées obstructives du sommeil sont plus fréquentes que les apnées d'origine centrales et sont présentes chez près de 40% des patients (Ferini-Strambi & Marelli, 2012).

La fréquence d'une hypersomnolence diurne est comparable à celle retrouvée dans la maladie de Parkinson (Videnovic et al., 2017).

6.3.8 Hyposmie

Alors que la perte d'odorat est présente chez la majorité des patients atteints de la maladie de Parkinson (Doty, 2012), les patients avec AMS conservent cette faculté ou ne présentent qu'une légère hyposmie (Glass et al., 2012).

6.3.9 Hallucinations

Contrairement à la maladie de Parkinson ou à la démence à Corps de Lewy, la présence d'hallucinations (surtout visuelles) non induites par la prise de traitements est un signe en défaveur de l'AMS (Gilman et al., 2008).

6.3.10 Douleur

La douleur est un symptôme sous-évalué dans l'AMS. Il est plus fréquent dans la forme AMS – P avec des manifestations principalement au niveau des membres inférieurs (Kass-Iliyya et al., 2015). L'intensité de la douleur est corrélée à la sévérité des manifestations anxieuses et à la dépression. Elle peut être diminuée en partie grâce à la substitution dopaminergique mais peu de traitements semblent efficaces que ce soit des traitements antalgiques ou luttant contre d'éventuelles douleurs neuropathiques (Laurens et al., 2017).

6.3.11 Troubles psychiatriques

La dépression est un signe retrouvé chez environ deux tiers (62%) des patients au cours de l'évolution de la maladie (Schrag et al., 2010, Zhang et al., 2017). L'anxiété est retrouvée chez 71,7% des patients (Zhang et al., 2017). La gravité de ces troubles est liée à la durée de la maladie et à sa sévérité (Zhang et al., 2017) nécessitant une prise en charge adaptée afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

6.3.12 Apraxie

Une étude a rapporté la présence d'une apraxie idéomotrice et idéatoire chez les patients avec AMS et ce à un degré plus important que dans la maladie de Parkinson (Uluduz et al., 2010). Ceci reste néanmoins rare et doit d'abord faire évoquer un syndrome cortico-basal.

6.3.13 Troubles cognitifs

Près d'un tiers des patients présenteraient des troubles cognitifs. Koga et al. (2017) en donnent un exemple avec une proportion de 32% des 102 patients dont le diagnostic de certitude d'AMS a été porté par l'autopsie. L'altération cognitive prédominait au niveau de la vitesse de traitement de l'information (75% des patients) et au niveau des fonctions exécutives/attentionnelles (69%).

Fiorentazo et al. (2017) ont réalisé des bilans successifs de façon prospective sur une cohorte de 72 AMS probables et ont retrouvé qu'à l'inclusion, la moitié des patients étaient considérés comme ayant des troubles cognitifs légers tel que définis par les critères de la maladie de Parkinson (Litvan et al., 2012). La plupart des domaines affectés étaient les capacités exécutives et visuospatiales (30%), les troubles attentionnels (20%), la mémoire (20%) et le langage (10%). Après un suivi de 15 mois, la proportion de patients présentant un trouble cognitif léger s'était élevée à 80 % mais aucun d'entre eux n'avait rempli les critères de démence.

Une synthèse des données de la littérature (Stankovic et al., 2014) permet de mettre en évidence que les fonctions exécutives et la fluence sont le plus souvent altérées alors que l'attention, la mémoire et les capacités visuospatiales le sont moins souvent et enfin que le langage est quasiment toujours épargné.

De plus en plus nombreux sont les auteurs qui apportent la preuve que certains patients peuvent atteindre le stade de démence bien qu'il s'agisse d'un critère d'exclusion diagnostique (Gilman et al., 2008). La proportion de démence varie de 11,4 % (Auzou et al., 2015) à 17,2% des patients (Kitayama et al., 2009). Les analyses neuropathologiques de quelques cas ont à chaque fois écarté la cooccurrence avec une autre pathologie

neurodégénérative mais le nombre de cas analysé est insuffisant pour pouvoir conclure avec un niveau de preuve suffisant.

Cette altération cognitive serait corrélée à l'atrophie frontale et à la durée de la maladie (Chang et al., 2009).

Plusieurs études se sont intéressées à savoir laquelle des formes AMS – C ou AMS – P était le plus souvent associée à des troubles cognitifs. Les résultats sont très hétérogènes et ne permettent pas aujourd'hui d'apporter une réponse claire à cette question. Jusqu'en 2008, les études décrivaient des atteintes neuropsychologiques comparables entre les deux formes de la maladie (Sullivan et al., 1991 ; Testa et al., 1993 ; Soliveri et al., 2000 ; Lange et al., 2003 ; Bürk et al., 2006 ; Krishnan et al., 2006). En 2008, l'équipe de Kawai a montré dans leur cohorte que les patients AMS – P avaient une atteinte plus sévère et plus diffuse que les AMS – C. De leur côté, Chang et al. (2009) ont montré que les patients AMS – C avaient un déclin des fonctions exécutives et concernant la mémoire verbale plus sévère que les patients AMS – P. L 'étude de Fiorenzato et al. (2017) permet de relever qu'une atteinte cognitive est moins fréquente chez les AMS – C par rapport aux AMS – P mais c'était sans compter sur l'étude de Barcelos (2018) qui affirme que les patients avec AMS – C ont une atteinte des capacités attentionnelles plus marquées que les AMS – P. Deux études récentes (Siri et al., 2013 ; Koga et al., 2017) ne mettent pas en évidence de différence entre les deux sous-types de la maladie.

Après les formes AMS – P et AMS – C, une forme AMS – DFT (Démence Fronto-Temporale) ?

Aoki et al (2015) ont proposé un nouveau phénotype d'AMS avec une présentation clinique de démence fronto-temporale (DFT). Deux patients présentaient un syndrome cortico-basal (le premier avec parkinsonisme asymétrique et dystonie, le second avec parkinsonisme asymétrique, apraxie, myoclonies et syndrome cérébelleux), un autre patient présentait une aphasie primaire progressive non fluente et un dernier patient présentait un phénotype concordant avec une forme comportementale de démence fronto-temporale. Ces 4 patients, qui ne présentaient certes pas de signes de dysautonomie, étaient pourtant porteurs des caractéristiques histologiques de l'AMS avec

la mise en évidence d'une dégénérescence striato-nigrique et d'une dégénérescence olivo-ponto-cérébelleuse dans des proportions variables. Une atrophie frontale sévère était relevée. Les inclusions de caractéristiques de Papp-Lantos étaient retrouvées avec des inclusions neuronales d'α-synucléine. Ces dernières étaient associées à la présence de pseudo-corps de Pick et de pseudo-dégénérescence neuro-fibrillaires dans les cytoplasmes des neurones qui ne contenaient par ailleurs pas de dépôts tau ou TDP-43. Ces pseudo-corps de Pick étaient positifs à la technique de Gallyas alors que ce n'est habituellement pas le cas pour les Corps de Pick (Uchihara et al., 2005) ou même pour les corps de Lewy (Uchihara et al., 2005). Ces inclusions étaient particulièrement présentes dans les régions limbiques (gyrus denté). Les dépôts β-amyloïdes et une dégénérescence neuro-fibrillaire étaient modérés (Aoki et al., 2015).

Deux autres cas similaires sur le plan histologique ont ensuite été décrits par Rohan et al. en 2015 (un patient avec une forme phénotypique de paralysie-supra-nucléaire progressive avec démence frontale et un patient avec aphasie primaire progressive non fluente). Les membres de cette équipe ajoutent que l'évolution clinique de leurs patients était progressive mais pouvait subitement s'aggraver rapidement.

Selon les auteurs cités ci-dessus, l'ensemble des éléments du profil histologique serait en faveur d'une forme atypique d'AMS et non pas d'une cooccurrence avec une DFT, une démence à corps de Lewy ou même une Maladie d'Alzheimer (Aoki et al., 2015 ; Rohan et al., 2015).

Plus récemment, une étude a fait la recherche immuno-histochimique de TDP-43 chez 186 patients atteints d'AMS confirmée histologiquement mais il faut noter que ces patients ne présentaient cependant pas un phénotype de DFT. Leur conclusion est que la présence de TDP-43 est rare chez les patients avec AMS « classique » ; sa présence est essentiellement retrouvée dans le lobe temporal médian et ce d'autant plus que l'âge du patient est avancé (Koga et al., 2018).

6.4 Échelle d'évaluation internationale des signes cliniques : l'Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)

Cette échelle a été créée en 2004 (Wenning et al., 2004) afin de répondre au besoin d'une évaluation standardisée qui pourrait être utilisée en recherche clinique et éventuellement au cours du suivi courant du patient. En effet, les échelles existantes jusqu'alors étaient l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn, 1987) ou l'International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) (Trouillas et al., 1997) se concentrant respectivement sur les aspects extrapyramidaux ou ataxiques mais n'étant pas suffisant, même réalisées conjointement, pour caractériser correctement l'atteinte clinique des patients avec AMS.

C'est dans ce cadre que l'UMSARS (Annexe 1) a donc été créée et validée et se divise en quatre parties : Part I – Historical Review évaluant l'invalidité sur le plan de la motricité et de la dysautonomie au cours des deux dernières semaines, Part II – Motor Examination évaluant l'atteinte motrice (extrapyramidale et cérébelleuse) au moment de l'examen, Part III – Autonomic Examination évaluant la présence et la sévérité des signes reflétant une hypotension orthostatique, Part IV – Global Disability Scale reflétant l'invalidité globale.

Il a été démontré une reproductibilité satisfaisante intra (Krismer et al., 2012) et interévaluateur (Wenning et al., 2004) pour cette échelle, permettant son utilisation dans plusieurs essais multicentriques.

À la différence de l'UPDRS, les signes psychiatriques ou cognitifs tout comme les complications des traitements n'ont pas été pris en compte pour la conception de cette échelle en raison de leur pertinence considérée, à l'époque, comme faible dans l'évaluation de l'invalidité liée à l'AMS (Hughes et al., 1992 ; Wenning et al., 1994).

Le score UMSARS rend compte du déclin annuel chez ces patients avec une progression sur 12 mois de la Partie I de 35,6%, de la Partie II de 57,3% et de la partie IV de 33,3% (Geser et al., 2006). Un score élevé a été associé à une survie plus courte (Cao et al., 2018).

6.5 Critères diagnostiques consensuels

Les critères diagnostiques les plus récents datent de la conférence de consensus de 2007 et publiés en 2008 dans la revue Neurology® (Gilman et al., 2008). Les encadrés suivants sont une synthèse des éléments retenus lors de cette conférence.

6.5.1 AMS certaine

Une analyse anatomopathologique du système nerveux central réalisée en post-mortem doit retrouver, en quantité abondante et de façon disséminée, des inclusions cytoplasmiques d'α-synucléine dans les cellules gliales (inclusions de Papp-Lantos) en association avec une atteinte neurodégénérative des structures striatonigriques ou olivo-ponto-cérébelleuses.

6.5.2 AMS probable

Tableau 1 : Critères consensuels pour la forme AMS probable

AMS PROBABLE :
Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte (> 30 ans), caractérisée par : **une dysautonomie** avec incontinence urinaire (associée à une dysfonction érectile chez l'homme) ou hypotension orthostatique survenant dans les 3 minutes du lever avec chute de pression artérielle d'au moins 30 mmHg pour la systolique ou de 15 mmHg pour la diastolique • **et** un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) peu dopa-sensible • **ou** un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)

6.5.3 AMS Possible

Tableau 2 : Critères consensuels pour la forme AMS possible

AMS POSSIBLE : Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte (> 30 ans), caractérisée par : **un signe suggérant une dysautonomie** : mictions impérieuses sans autres explications, vidange vésicale incomplète, dysfonction érectile chez les hommes, **ou** Hypotension orthostatique n'ayant pas les critères exigés dans l'AMS probable • **et** un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) • **ou** un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse) • **et** au moins un des critères additionnels (tableau 3)

Tableau 3 : Critères additionnels évocateurs pour le diagnostic d'AMS possible :

AMS-P ou AMS-C possible Syndrome pyramidal Stridor
AMS-P possible Syndrome parkinsonien rapidement progressif Réponse pauvre à la L-dopa 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 le début des signes moteurs Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale Hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en FDG-TEP*
AMS-C possible Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité) Atrophie du putamen, du pédoncule cérébelleux moyen, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale Hypométabolisme dans le putamen en FDG-TEP* Dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en TEMP** ou TEP

* 18-Fuorodésoxyglucose (FDG) en tomographie par émission de positons (TEP).

** TEMP : tomographie par imagerie monophotonique (au DatScan™).

6.5.4 Caractéristiques cliniques confortant ou ne confortant pas le diagnostic d'AMS

Il a également été rapporté que certains signes cliniques pouvaient conforter ou, au contraire, être moins en faveur du diagnostic d'AMS (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques confortant ou ne confortant pas le diagnostic d'AMS

Caractéristiques confortant le diagnostic d'AMS
Dystonie orofaciale
Antécolis disproportionné
Camptocormie ou syndrome de Pise
Contractures des mains ou des pieds
Troubles respiratoires (stridor inspiratoire diurne ou nocturne, ronflements accrus ou nouveaux)
Dysphonie sévère
Dysarthrie sévère
Phénomène de Raynaud, mains ou pieds froids
Rires ou cris disproportionnés
Tremblement d'attitude myoclonique
Caractéristiques ne confortant pas le diagnostic
Tremblement de repos classique d'émiettement
Neuropathie cliniquement significative
Hallucinations induites par des drogues
Début après 75 ans
Histoire familiale d'ataxie ou de syndrome parkinsonien
Démence (selon les critères du DSM-IV)
Lésions de la substance blanche suggérant une SEP

6.5.5 Précision diagnostique des critères

Deux études ont évalué la précision diagnostique de ces critères.

La première (Osaki et al., 2009) rapporte la sensibilité et la valeur prédictive positive (VPP) des critères pour les formes « possible » et « probable » lors d'une première visite et d'une dernière visite médicale (avant décès ou perte de vue). L'examen était réalisé par un neurologue. Sur 59 cas suspectés cliniquement, 51 (86%) ont été confirmés anatomopathologiquement. Parmi les 8 cas « faux positifs » (14%), 6 étaient des démences à corps de Lewy, 1 une paralysie supra-nucléaire-progressive et 1 une maladie cérébro-vasculaire. À la première visite, concernant la forme possible, la sensibilité est de 41% et la VPP de 95%. Concernant la forme probable, la sensibilité est de 18% et la VPP de 100%. À la dernière visite, concernant la forme possible, la sensibilité est de 92% et la VPP de 89%. Concernant la forme probable, la sensibilité est de 63% et la VPP de 91%. Comparativement aux précédents critères, la précision diagnostique lors de la première visite d'un neurologue est meilleure concernant les formes possibles alors que celle des formes probables est inchangée.

Si on s'intéresse isolément aux signes dysautonomiques, la sensibilité est de 59% et la VPP de 94% à la première visite puis respectivement de 94% et 89% à la dernière visite. Par contre, pour le syndrome cérébelleux, la sensibilité n'est que de 14% mais la VPP de 100% à la première visite puis respectivement de 53% et 90% à la dernière visite.

Une étude plus récente (Koga et al., 2015) a évalué la précision diagnostique de ces critères en analysant les cerveaux de 134 patients pour lesquels un diagnostic d'AMS possible ou probable avait été posé par un neurologue. 62 % (n=83) des patients avaient été correctement diagnostiqués. 14% (n=19) d'entre eux étaient en fait une démence à corps de Lewy, 11% (n=15) une paralysie supra-nucléaire progressive, 7% (n=9) « autres » (n = 2 avec dégénérescence cortico-basale, n = 2 avec parkinsonisme vasculaire et n= 5 avec troubles divers, non précisés) et 6 % (n=8) une maladie de Parkinson idiopathique. Il n'est pas rapporté dans cette étude le taux de précision diagnostique de façon séparée pour les formes probables ou les formes possibles.

À titre de comparaison pour la Maladie de Parkinson idiopathique, 75,3% des patients ont reçu de leur vivant le bon diagnostic par un neurologue (Joutsa et al., 2014).

Dans l'idéal, il serait ainsi évidemment préférable de réaliser toutes les études cliniques sur la base de séries confirmées sur le plan anatomopathologique.

7. Corrélations clinico-pathologiques

Plusieurs études ont tenté d'apporter la preuve de l'implication de certaines structures anatomiques dans les symptômes de l'AMS. Ces structures font majoritairement partie du système nerveux central mais peuvent aussi impliquer le système nerveux périphérique, notamment en ce qui concerne certains symptômes dysautonomiques. Le Tableau 5 résume un certain nombre de corrélations clinico-pathologiques rapportées par ces études.

Tableau 5 : Lésions anatomiques et symptômes cliniques associés

Signes cliniques	Lésion(s) anatomique(s)	Références
Akinésie, rigidité, dystonie, doparésistance	Striatum	Ozawa et al., 2004 ; Ashour et al., 2005
Ataxie, troubles oculomoteurs, dysarthrie	Système olivo-ponto-cérébelleux	Ozawa et al., 2004
Trouble du comportement en sommeil paradoxal, instabilité posturale	Noyau pédiculo-pontin	Benarroch et al., 2007
Somnolence diurne excessive	Perte des neurones dopaminergiques periacqueducaux ventraux	Benarroch et al., 2009
Apnées du sommeil d'origine centrale	Noyau raphé et noyau arqué	Benarroch et al., 2007
Hypotension orthostatique	Noyau catécholaminergique ventrolatéral et rostral du bulbe, colonnes intermédiolatérales de la moelle thoraco-lombaire	Benarroch et al., 2003 ; Oppenheimer et al., 1980
Dysfonction vésicale, rectale et sexuelle	Noyau d'Onuf, Noyau sacré intermédiolatéral, centre pontin de la miction	Benarroch et al., 2003 ;
Troubles gastro-intestinaux/constipation	inconnue	
Hypohidrose et anhidrose	Dégénérescence neuronale végétative à la fois pré- et post-ganglionnaire	Donadio et al., 2008 ; Lipp et al., 2009 ; Coon et al., 2017
Mort subite	Neurones catécholaminergiques et sérotoninergiques du bulbe du tronc cérébral	Tada et al., 2009
Dysfonction vagale	Noyau ambigu ventro-latéral	Oppenheimer et al., 1980
Stridor	Noyau ambigu (Mais peut être une dystonie)	Benarroch et al., 2007 ; (Oppenheimer et al., 1980)
Dysphagie	Neurones moteurs du bulbe ; autres ?	Jean, 2001
Altération cognitive + /- Démence	Réseau fronto-striatal, inclusions cytoplasmiques neuronales dans les régions limbiques (gyrus denté, subiculum) ; autres régions ?	Ahmed et al., 2012 ; Homma et al. ; 2016, Aoki et al., 2015 ; Rohan et al., 2015 ; Koga et al., 2017

Tableau modifié et enrichi issu de l'article Multiple System Atrophy: Clinical, Genetics, and Neuropathology (Schottlaender et al., 2017).

8. Diagnostics différentiels

Le principal piège diagnostique est le fait de confondre une AMS – P avec une maladie de Parkinson idiopathique (Quinn et al., 2006) ou avec une démence à Corps de Lewy (Horimoto et al., 2003 ; Koga et al., 2015) ; ces dernières pouvant présenter des signes dysautonomiques majeurs (Horimoto et al., 2003). Bien que les patients avec AMS puissent développer une altération cognitive au cours de l'évolution de la maladie comme nous l'avons détaillé plus haut, l'apparition d'un déclin cognitif marqué précoce n'est pas en faveur du diagnostic d'AMS (Gilman et al., 2008). La dégénérescence cortico-basale et la Paralysie supra-nucléaire progressive sont les autres diagnostics différentiels à considérer (Quinn et al., 2006).

Concernant la forme AMS – C, les hypothèses diagnostiques différentielles doivent prendre en considération les formes d'ataxie spinocérébelleuse de transmission autosomique dominante (SCA) de type 1, 2, 3, 6, ou 7 même en l'absence d'histoire familiale (Gilman et al., 2008). Selon les séries, entre 55,8% et 61,3% des patients avec ataxie cérébelleuse d'apparition tardive auront in fine un diagnostic confirmé d'AMS (Gebus et al., 2017 ; Yoshida et al., 2018). Le syndrome d'ataxie/tremblement associé au X fragile doit aussi être exclu (Quinn et al., 2006) tout comme l'ataxie de Friedreich (Krismer et al., 2017). Il est bon de garder en tête que la présence de troubles du comportement en sommeil paradoxal et d'une dysautonomie sévère associée au syndrome cérébelleux est un argument fort en faveur d'une AMS – C (Lin et al., 2016). Les patients avec un syndrome cérébelleux d'évolution rapidement sévère doivent faire l'objet d'une recherche de syndrome paranéoplasique (Gilman et al., 2008). Enfin, les pathologies cérébro-vasculaires et les formes progressives de sclérose en plaques seront facilement éliminées par l'imagerie (Quinn et al., 2006).

L'ensemble des pathologies pouvant mimer un phénotype d'AMS sont regroupées dans le tableau 6, y compris certaines pathologies plus rares non mentionnées jusqu'ici (Krismer et al., 2017).

Tableau 6 : Autres pathologies prouvant présenter un phénotype mimant une AMS

AMS - P	AMS - C
Causes dégénératives, sporadiques	
Maladie de Parkinson	Maladie à Prion (variant sporadique)
Paralysie supra-nucléaire Progressive	Ataxie sporadique d'apparition à l'âge adulte et d'étiologie indéterminée
Démence à Corps de Lewy	Ataxie idiopathique d'apparition tardive
Dégénérescence cortico-basale	
Sclérose latérale amyotrophique	
Neurofilament inclusion body disease	
Causes génétiques	
Mutation SNCA G51D	Mutations C9orf72
Paraparésie spastique héréditaire	Xanthomatose cérébrotendineuse (mutation CYP27A1)
Maladie de Huntington (de début tardif)	FXTAS (Fragile X Tremor / Ataxia Syndrome)
MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) mutation 324A>G dans le gene mitochondrial MT-TL1	Ataxie de Friedreich (apparition tardive)
Syndrome de Perry	Mutations POLG
Duplications ou triplications du gène SNCA	Maladie à Prion (variant génétique)
	Ataxies spinocérébelleuses de type 1, 2, 3, 6, 7
	Adrénoleucodystrophie liée à l'X (mutation ABCD1)
Causes métaboliques / inflammatoires / autres	
Syndrome parkinsonien iatrogène	Dégénérescence cérébelleuse d'origine alcoolique
Sclérose en plaques (primaire progressive)	Ataxie avec anticorps anti-GAD
Vasculaire	Dégénérescence cérébelleuse d'origine iatrogène
	Maladie cœliaque avec ataxie
	Encéphalopathie de Hashimoto
	Sclérose en plaques (primaire progressive)
	Ataxie paranéoplasique
	Vasculaire

GAD : glutamic acid decarboxylase;

MT-TL1 : mitochondrially encoded tRNA leucine 1

POLG : DNA polymerase subunit γ-1

Tiré et modifié de Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder (Krismer et al., 2017).

Il faut enfin considérer la dysautonomie primitive isolée comme diagnostic différentiel. Elle est caractérisée par une hypotension orthostatique sévère associée à des troubles de la sudation, une constipation ou une diarrhée, des troubles urinaires et une impuissance. Il n'y a par contre pas de syndrome parkinsonien ou cérébelleux associé (Brown, 2017). L'hypothèse principale est une atteinte du système nerveux autonome purement périphérique. La présence d'une atteinte centrale associée doit être recherchée ; elle est de pronostic plus péjoratif et fait évoquer le diagnostic d'AMS.

9. Évolution clinique – Causes de décès

Les patients avec AMS (et notamment AMS – P) subissent une dégradation clinique plus rapide que les patients avec maladie de Parkinson (May et al., 2007).

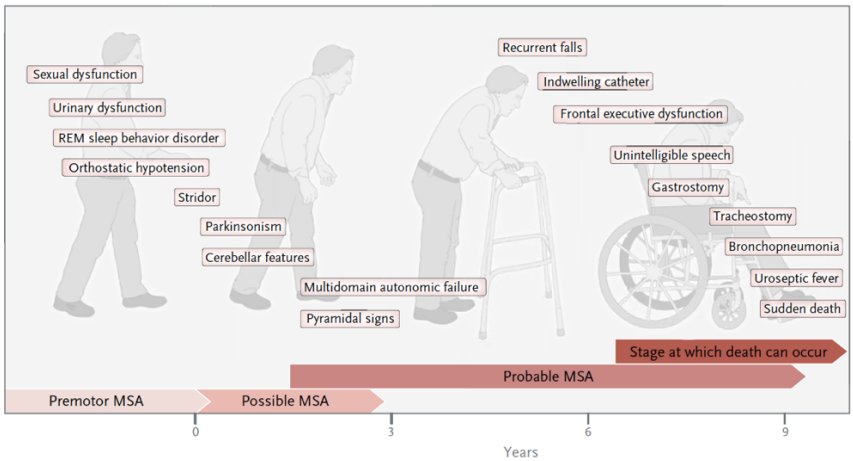
Le nombre d'années médian entre le début de la maladie et l'aide technique à la marche, le fauteuil roulant et le confinement au lit sont de 3, 5 et 8 ans (Wanatabe et al., 2002).

La survie médiane varie de 6,2 à 10 ans (0,5 – 24 ans) et la durée moyenne de la maladie varie de 3,2 à 7,9 ans (1–17 ans) selon les études (Schottlaender et al., 2017). Au cours des 3 premières années de suivi après le diagnostic, le taux de mortalité est déjà de 43 % (Bensimon et al., 2008).

Parmi les causes de décès, la plus fréquente est la mort subite durant la nuit (38,1% parmi lesquels 33,3% ont été attribués à un arrêt cardio-respiratoire sans étiologie retrouvée mais 23,8 % d'entre eux étaient aussi atteint d'un stridor). Les autres causes majeures de décès sont les infections urinaires (23,8%), les infections pulmonaires (sur troubles de la déglutition ou non) (19 %) et une altération de l'état général avec dénutrition (14,3%) (Papapetropoulos et al., 2007 ; Shimohata et al., 2008 ; Tada et al., 2009). Toutes ces causes sont secondaires à la maladie (Papapetropoulos et al., 2007).

La figure 4 résume l'évolution naturelle de l'AMS (Fanciulli et al., 2015).

Figure 4 : Évolution naturelle de l'AMS



Tiré de Multiple-system atrophy (Fanciulli et al., 2015).

Plusieurs études dédiées ont pu mettre en évidence quelques facteurs de mauvais pronostic chez les patients avec AMS :

- un âge de début tardif (Figueroa et al., 2014 ; Coon et al., 2015),
- une dysautonomie sévère et précoce : symptômes urinaires, cathétérisation urinaire dans les 3 ans, hypotension orthostatique symptomatique dans la première année (Coon et al., 2015 ; Glasmacher et al., 2017). Au contraire, l'apparition tardive d'une dysautonomie a été associée à une meilleure survie (Petrovic et al., 2012 ; Calandra-Buonaura et al., 2013),
- des chutes et un confinement au fauteuil roulant précoces (O'sullivan et al., 2008 ; Xie et al., 2015),
- une paralysie des cordes vocales et un stridor précoces (Lalich et al., 2014 ; Giannini et al., 2016). Il n'a pas été apporté la preuve que la réalisation d'une trachéostomie puisse prolonger la survie (Giannini et al., 2016) bien que la survenue d'un stridor nocturne marque un tournant dans l'évolution de la maladie avec accélération du déclin dès son apparition (Silber et al., 2000),
- Une dysphagie ; il n'a pas été apporté la preuve que la réalisation d'une gastrostomie puisse prolonger la survie (O'sullivan et al., 2008).

Le symptôme initial qu'il soit moteur ou dysautonomique, tout comme le phénotype prédominant d'AMS (P ou C), n'influence pas la survie (Watanabe et al., 2002 ; Figueroa et al., 2014 ; Coon et al., 2015). Une seule étude japonaise suggère que la forme AMS – C serait de meilleur pronostic que la forme AMS – P ou avec forte dysautonomie (Sakushima et al., 2015). Ceci reste donc débattu à l'heure actuelle.

Pareillement, quand la dysfonction érectile est prise en compte en tant que symptôme initial, le genre féminin semble affecter défavorablement la survie (Wenning et al., 1994) et la durée de la maladie (O'sullivan et al., 2008) alors que ce n'est pas le cas quand ce symptôme n'est pas pris en compte (Watanabe et al., 2002).

10. Explorations paracliniques

10.1 Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) cérébrale

10.1.1 Analyse en IRM standard

L'atrophie en IRM du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont ou du cervelet est incluse comme élément additionnel pour le diagnostic de la forme possible d'AMS dans les critères diagnostiques actuels (Gilman et al., 2008). En comparaison, l'IRM morphologique standard est normale dans la maladie de Parkinson (Palma et al., 2017).

Il a été rapporté que d'autres éléments en séquence T2 pouvaient aider au diagnostic d'AMS comme une hypointensité du putamen, une hyperintensité du bord externe du putamen, une hyperintensité des pédoncules cérébelleux moyens et une hyperintensité centro-pontique en forme de croix (Brooks et al., 2009 ; Kim et al., 2017). En accord avec les données neuropathologiques, les études en IRM retrouvent une atteinte du tronc cérébral et du cervelet même chez les patients atteints de la forme AMS – P (certes dans une moindre mesure) et une atteinte striatale même chez les patients avec la forme AMS – C (Kim et al., 2017).

L'atrophie du putamen est l'un des éléments les plus fréquemment retrouvés à la fois dans les formes AMS – P et AMS – C et a été présentée pendant de nombreuses années comme étant caractéristique de l'AMS (Meijer et al., 2012, Feng et al., 2015). Cependant, elle peut en réalité s'observer dans d'autres pathologies comme la paralysie supra-nucléaire progressive où elle pourrait même être plus fréquente (Yekhlef et al., 2003 ; Massey et al., 2012).

L'hyperintensité du bord latéral du putamen a aussi été rapportée comme étant un élément spécifique de l'AMS, lié à la raréfaction tissulaire causée par la perte neuronale et la gliose entre le putamen et la capsule externe dans chaque hémisphère (Matsusue et al., 2008). Cependant, des études plus récentes ont montré sa présence en IRM 1,5 T (Tha et al., 2012) et 3T (Lee et al., 2005, Feng et al., 2015) chez des sujets sains et serait lié à un artéfact lié au changement de tissu entre l'aire marginale latérale et le reste du

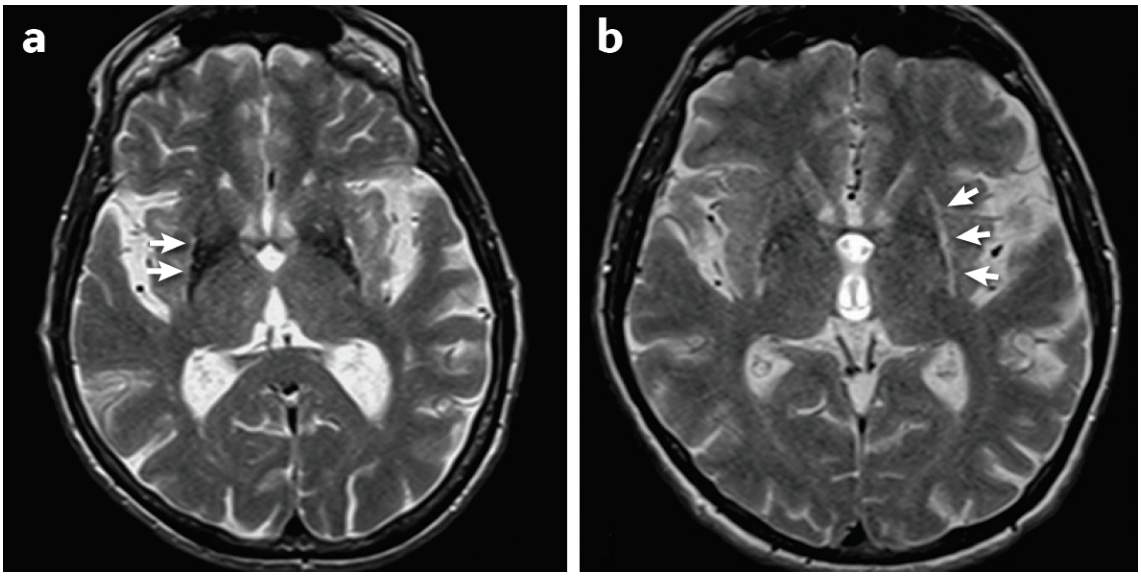
putamen ou à un excès de dépôt de fer lié à l'âge. Il a donc été proposé qu'une discontinuité ou une irrégularité de la ligne hyperintense bordant la partie externe du putamen pouvaient être un marqueur plus fiable d'AMS que l'hyperintensité elle-même (Lee et al., 2010, Tha et al., 2012).

L'hyperintensité centro-pontique en forme de croix en séquence T2 et T2* est liée une atrophie des neurones du pont et des fibres pontiques avec préservation du faisceau pyramidal et du tegmentum pontin (Schrag et al., 1998). Cet élément a aussi été rapporté comme étant un élément spécifique de l'AMS, plus spécifiquement de la forme AMS – C (Horimoto et al., 2002). Mais il a en fait été décrit dans d'autres pathologies comme certaines ataxies spinocérébelleuses (Lee et al., 2009), dans un cas d'infarctus bilatéral du pont (Rho et al., 2013), dans des cas de vascularite ou encore dans certaines formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Kim et al., 2017).

Il semble tout de même que les patients qui présentent précocement une croix centro-pontique sont plus à même de développer une forme cérébelleuse et sévère de la maladie alors que ceux avec un hypersignal du bord putaminal précoce sont plus à même de développer une forme parkinsonienne de la maladie (Horimoto et al., 2002).

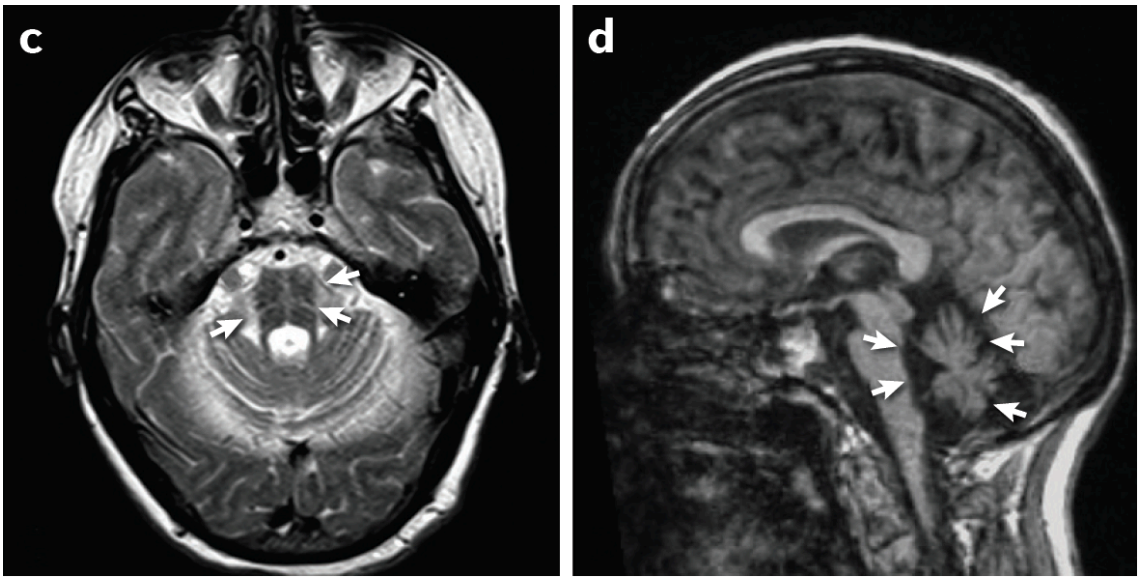
Étant donné que chez les patients avec apparition d'une ataxie cérébelleuse progressive à l'âge adulte, le diagnostic différentiel avec la forme AMS-C est un challenge, plusieurs études ont suggéré que l'atrophie du tronc cérébral et des pédoncules cérébelleux moyens pouvaient aider à distinguer ces deux entités (Bürk et al., 2005, Lin et al., 2015).

Figure 5 : Éléments communément retrouvés sur une IRM cérébrale standard chez les patients avec AMS



a - Hypointensité putaminale sur une image en coupe axiale et pondéré en T2.

b - Bord hyperintense (flèches) dans la partie dorsolatérale du putamen.



c - Le signe de la croix centro-pontique : une hyperintensité cruciforme résultant de l'atrophie pontique - visualisé sur une image pondérée T2 au niveau du pont.

d - Dilatation du quatrième ventricule et atrophie du cervelet (flèches) dans les reconstructions sagittales d'une image en T1-MPRAGE.

e - Hyperintensité bilatérale du pédoncule cérébelleux moyen (flèches) sur une image en coupe axiale et pondéré en T2.
Tiré de Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder (Krismer et al., 2017).

10.1.2 IRM volumétrique

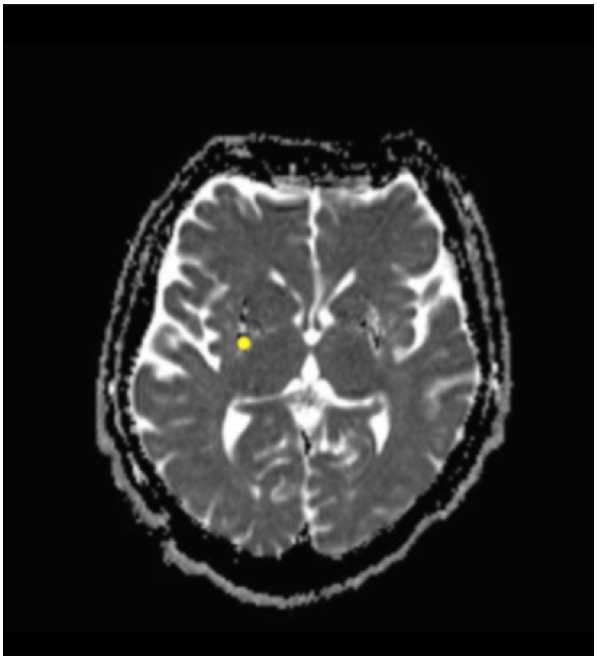
Chez les patients avec AMS – P, les analyses en Voxel Based Morphometry ont mis en évidence une perte de volume dans différentes aires corticales comme les lobes frontaux, temporaux, pariétaux et les régions insulaires en plus d'une perte de volume au niveau des structures pallidales, du pont et du cervelet (Brenneis et al., 2003 ; Minnerop et al., 2007 ; Tzarouchi et al., 2010 ; Kim et al., 2015). Chez les patients avec AMS – C, la perte de volume est localisée au niveau des aires corticales des lobes frontaux, temporaux et des régions insulaires mais aussi au niveau du cervelet, tronc cérébral et des noyaux gris centraux (Brenneis et al., 2006 ; Minnerop et al., 2007). Cependant, il existe une grande hétérogénéité entre les différentes études quant aux régions corticales impliquées.

Le volume de la substance grise mesuré au niveau du pont, du putamen et du cervelet est une donnée discriminante avec une précision de près de 100% pour différencier l'AMS d'une maladie de Parkinson (Scherfler et al., 2016).

10.1.3 Images en séquence de diffusion

Chez les patients avec AMS – P, il existe une augmentation du coefficient de diffusion ADC (reflétant l'augmentation de mouvement des molécules d'eau allant de pair avec la perte de tissu) au niveau du putamen, et plus précisément dans leur partie postérieure (Seppi et al., 2006 ; Pellecchia et al., 2009 ; Umemura et al., 2013). Ces anomalies sont corrélées avec l'hypométabolisme putaminal retrouvé en TEP-FDG (Baudrexel et al., 2014) détaillé plus tard dans ce manuscrit, et la prise en compte de cet élément peut améliorer la précision diagnostique en comparaison à l'IRM morphologique standard seule (Meijer et al., 2015).

Figure 6 : IRM en séquence ADC DWI chez un patient avec AMS – P



Coupe transversale en séquence apparent diffusion coefficient diffusion-weighted imaging (ADC DWI) montrant une atrophie sévère du putamen chez un patient diagnostiqué avec AMS - P. On remarque une diffusion accrue vue comme hyper intensité sur la carte ADC (point jaune).
Tiré de Update on diffusion MRI in Parkinson's disease and atypical parkinsonism (Meijer et al., 2013)

10.1.4 Exploration des dépôts ferreux

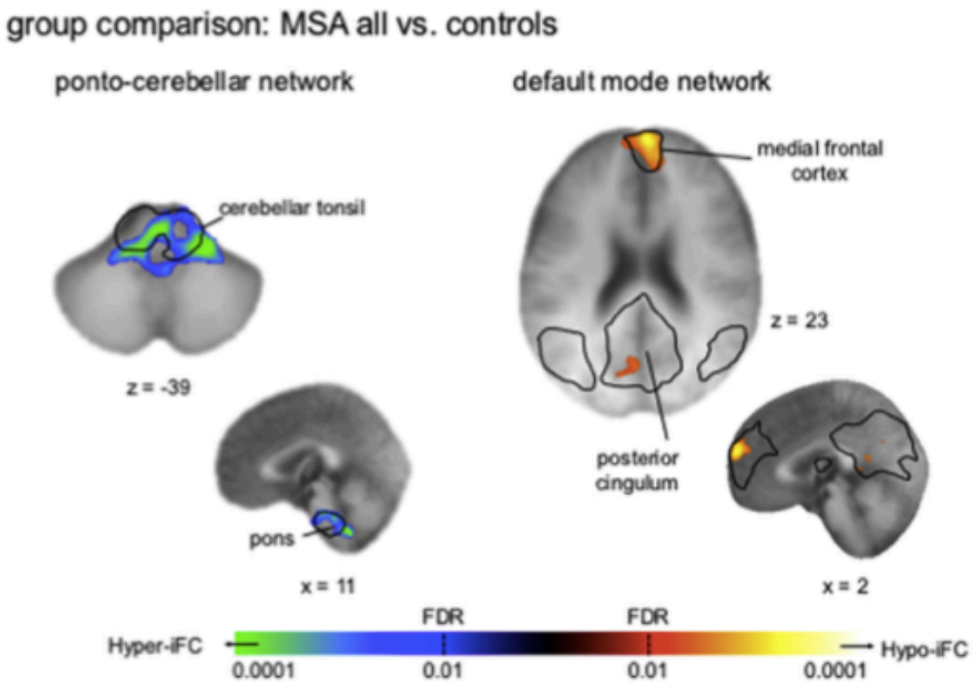
Une hypointensité en T2* et SWI du putamen (surtout en postérieur), des globus pallidus, noyaux caudés, de la substance noire et des thalami est souvent rapport dans les cas d'AMS et lié, au moins en partie, à un dépôt de fer. Cette hypointensité au niveau du putamen est plus fréquente dans l'AMS que dans la maladie de Parkinson. Des études récentes en IRM 3T et en séquence SWI ont démontré que les formes AMS – P pouvaient être distinguées des autres syndromes parkinsoniens atypiques ou de la maladie de Parkinson ou encore des sujets sains par l'association d'une atrophie putaminale et de son hypointensité (Meijer et al., 2015 ; Hwang et al., 2015 ; Meijer et al., 2015 ; Yoon et al., 2015).

10.1.5 IRM fonctionnelle

Les acquisitions sont habituellement réalisées durant une tache spécifique, par exemple une tache motrice. Les études sur le contrôle moteur utilisant l'IRM fonctionnelle ont mis en évidence chez le sujet sain l'implication d'un large réseau incluant les noyaux gris centraux, le cervelet, le cortex moteur. Il apparaît qu'il existe, dans les mêmes conditions expérimentales, un défaut d'activation de ces structures dans la maladie de Parkinson, l'AMS et la paralysie supra-nucléaire progressive (Planetta et al., 2015). Une étude évaluant les modifications des réseaux impliqués, à un an d'intervalle, a montré une réduction du signal associé à des modifications diffuses au niveau des noyaux gris centraux, du cervelet, et du cortex moteur chez les patients avec AMS et avec paralysie supra-nucléaire progressive par rapport aux patients avec maladie de Parkinson (Burciu et al., 2016).

En termes de connectivité fonctionnelle à l'état de repos (Figure 7), il a été montré qu'il existait à la fois une augmentation de la connectivité dans le réseau ponto-cérébelleux, une diminution de la connectivité dans le réseau par du « mode par défaut » et une absence d'anomalie dans le réseau moteur par comparaison à des sujets sains (Rosskopf et al., 2018).

Figure 7 : Connectivité fonctionnelle en IRM cérébrale, à l'état de repos chez des patients atteints d'AMS (n=22) comparés à des sujets sains (n=22)



Il est mis en évidence une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le pont et des tonsilles cérébelleuses au sein du réseau ponto-cérébelleux et une diminution de la connectivité fonctionnelle du réseau par « mode par défaut ».
Tiré de Hyperconnective and hypoconnective cortical and subcortical functional networks in multiple system atrophy (Rosskopf et al., 2018)

10.1.6 Apport du suivi longitudinal en IRM

En IRM conventionnelle, la progression de l'atrophie cérébrale est estimée entre 1,0% et 1,7% par an pour l'ensemble du cerveau (Konagaya et al., 2002 ; Paviour et al., 2006), de 3,0% par an chez les AMS – P et de 1,9% chez les AMS – C (Horimoto et al., 2000) avec des réductions significatives au niveau du cervelet, des lobes temporaux et frontaux (Konagaya et al., 2002).

De façon segmentée au niveau de la fosse postérieure, il a été rapporté un taux d'atrophie de 4,5% par an pour le pont et 3,2% pour le cervelet chez les patients avec AMS – P. Cette atrophie était corrélée à l'UPDRS moteur (Paviour et al., 2006).

Dans l'AMS-C et en comparaison aux sujets sains, le taux d'atrophie est le plus élevé dans le putamen et le cervelet (Hauser et al., 2006).

Une courte évolution de la maladie était corrélée à une progression de l'atrophie du striatum alors qu'une longue évolution de la maladie était corrélée à une majoration de l'atrophie des aires corticales suggérant que l'atteinte précoce des noyaux gris centraux sous-tendrait l'atrophie plus tardive des régions corticales chez les patients avec AMS – P (Hauser et al., 2006).

10.2 Techniques d'exploration du fonctionnement de la synapse neurone dopaminergique - striatum

10.2.1 Exploration pré-synaptique

10.2.1.1 Exploration par Tomographie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT en anglais) des transporteurs de la Dopamine (DAT)

Un syndrome parkinsonien ne survient sur le plan clinique que lorsqu'il existe entre 40 et 50% de perte des transporteurs dopaminergique (Benamer et al., 2000). Ainsi, il est possible de détecter une perte des transporteurs dopaminergiques avant même l'expression d'une anomalie notable à l'examen physique (Brooks et al., 2016).

La technique par TEMP peut être utilisée pour étudier la synapse dopaminergique au niveau striatal sur son versant présynaptique en évaluant la disponibilité des transporteurs de la dopamine qui peuvent libérer ou recapturer la dopamine dans la fente synaptique (Eckert & Eidelberg, 2004). Différents radiotraceurs à base de tropane sont utilisés dans ce but : 123I-β-CIT (DopaScan™), 123I-FP-CIT (DatScan™), 123Ialtropane et 99mTc-TRODAT (Brooks et al., 2016). Le DatScan™ est le plus utilisé en pratique courante du fait de la possibilité de réaliser des acquisitions d'image entre 1h et 3h après injection du radiotraceur (Brooks et al., 2016).

Comme le cervelet est dépourvu de transporteurs de la dopamine, cette région cérébrale est souvent utilisée comme référence pour mesurer la captation non spécifique

du traceur. De façon physiologique, la captation est la plus élevée dans le putamen, le noyau caudé et le striatum ventral puis diminue lentement avec l'âge chez le sujet sain.

La captation du traceur au niveau des transporteurs de la dopamine est réduite dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens atypiques. Cette technique ne permet pas de distinguer ces entités entre elles (Plotkin et al., 2005) mais permet de les différencier des sujets sains ou des sujets avec tremblement essentiel (Eckert & Eidelberg, 2004) avec une valeur prédictive positive de 100% (Booij et al., 2001). Sa sensibilité va jusqu'à 97% dans la maladie de Parkinson (Cilia et al., 2005).

Dans l'AMS mais aussi la Paralysie supra-nucléaire progressive, la captation du traceur est bilatérale et symétrique à l'inverse de la maladie de Parkinson et de la Dégénérescence cortico-basale où l'asymétrie est statistiquement significative (Pirker et al., 2000 ; Eckert & Eidelberg, 2004). Par contre, la normalité du DatScan™ ne doit pas faire exclure le diagnostic d'AMS – C (McKinley et al., 2014) ; en effet, l'atteinte extrapyramidale n'est pas obligatoire pour retenir le diagnostic et peut n'arriver que tardivement dans l'évolution de la forme cérébelleuse de la maladie. Par exemple, dans une étude rétrospective de 12 cas d'AMS – C, 11 (92%) avaient un DatScan™ normal (Khemani et al., 2017).

10.2.1.2 Tomographie par Émission de Positons (TEP) 18F-Dopa

Les avantages du TEP par rapport à la TEMP (SPECT) sont sa meilleure résolution spatiale et la disponibilité d'un plus grand nombre de radiotraceurs (Brooks et al., 1990).

Le 18F-Dopa évalue le taux de décarboxylation de FDOPA en 18F-fluorodopamine réalisée par la dopa-décarboxylase mais aussi son stockage dans les terminaisons nerveuses dopaminergiques (Dhawan et al., 1996). Bien que la captation de FDOPA ne soit pas un reflet direct de la synthèse endogène de dopamine, cette valeur est hautement corrélée au nombre de cellules dopaminergiques mesuré en post-mortem (Snow et al., 1993).

La captation de FDOPA est réduite chez les patients avec syndrome parkinsonien (Burn et al., 1994) qu'ils aient une Maladie de Parkinson (Hughes et al., 1993) ou une AMS (Lantos et al., 1995 ; Wenning et al., 1995). De plus, l'intensité de la captation est

corrélée à la sévérité de la maladie (Eidelberg et al., 1990 ; Takikawa et al., 1994 ; Ishikawa et al., 1996). Cette méthode est ainsi performante pour distinguer les sujets sains des patients avec Maladie de Parkinson (Morrish et al., 1998 ; Sawle et al., 1994 ; Vingerhoets et al., 1996 ; Dhawan et al., 2002) dès les stades très précoces de la maladie (Eidelberg et al., 1995) et les sujets sains des patients avec AMS (Eidelberg et al., 1995) ou Paralysie supra-nucléaire progressive (Piccini et al., 2001).

Initialement, il a été proposé que le TEP 18F-Dopa puisse aider également à la distinction des différents syndromes parkinsoniens. En effet, dans les premiers stades de la Maladie de Parkinson, la captation serait diminuée dans la partie postérieure du putamen et relativement préservée dans sa partie antérieure et dans le noyau caudé contrairement à l'AMS où ce gradient ne serait pas présent (Brooks et al., 1990). Malheureusement, d'autres études ont montré que cette différence caudé/putamen n'était pas suffisamment performante pour catégoriser les patients à l'échelle individuelle (Burn et al., 1994, Eidelberg et al., 1995).

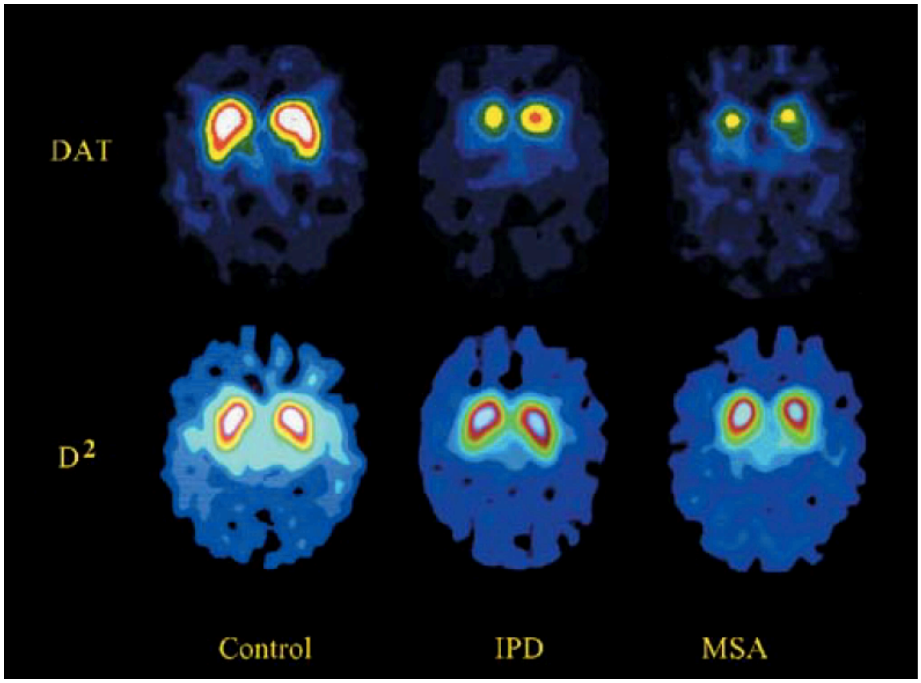
10.2.2 Exploration post-synaptique

Bien que peu utilisé en routine clinique, ce versant de la synapse neurone dopaminergique-striatum peut être évaluée par l'exploration des récepteurs de type D2 de la dopamine. Les radiotraceurs utilisés sont le 11C-raclopride pour le TEP (Farde et al., 1989) et le 123I-iodobenzamide (IBZM) ou le 123I-epidepride pour le TEMP (Kung et al., 1990 ; Knudsen et al., 2004).

Les neurones contenant les récepteurs D2 sont particulièrement affectés dans les syndromes parkinsoniens atypiques comme l'AMS (Ghaemi et al., 2002) ou la Paralysie supra-nucléaire progressive (Arnold et al., 2002). En effet, il semblerait exister un mécanisme de surexpression de ces récepteurs chez les patients atteints de Maladie de Parkinson au stade précoce et non traités par dopathérapie (Sawle et al., 1993 ; Antonini et al., 1994) pouvant être à l'origine d'une compensation de la dysfonction présynaptique. Puis cette surexpression diminuerait progressivement au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson (Antonini et al., 1995). Cette différence d'expression des récepteurs D2 a été montrée comme étant performante pour distinguer la maladie de Parkinson de

l'AMS en début de maladie uniquement puisqu'avec l'évolution, la fixation chez les patients avec maladie de Parkinson tend à se superposer à celle des patients avec AMS (Antonini et al., 1997 ; Ghaemi et al., 2002).

Figure 8 : Exploration de la synapse dopaminergique à l'aide du DatScan™ et avec un radiotraceur reflétant l'expression des récepteurs dopaminergiques D2 chez des patients atteints de maladie de Parkinson (IPD), d'AMS et chez un sujet contrôle.



DAT : Représentation de la fixation pré-synatique en DatScan™ chez le sujet avec AMS et dans la Maladie de Parkinson (IPD) par rapport au sujet contrôle.

D^2 : Représentation de la fixation post-synatique en 123I-epidepride (exploration des récepteurs D2) chez le sujet avec AMS et dans la Maladie de Parkinson (IPD) par rapport au sujet contrôle.

Tiré de Imaging of dopamine transporters and D 2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy (Knudsen et al., 2004)

10.3 Imagerie du métabolisme cérébral par TEP cérébrale au 18-FDG

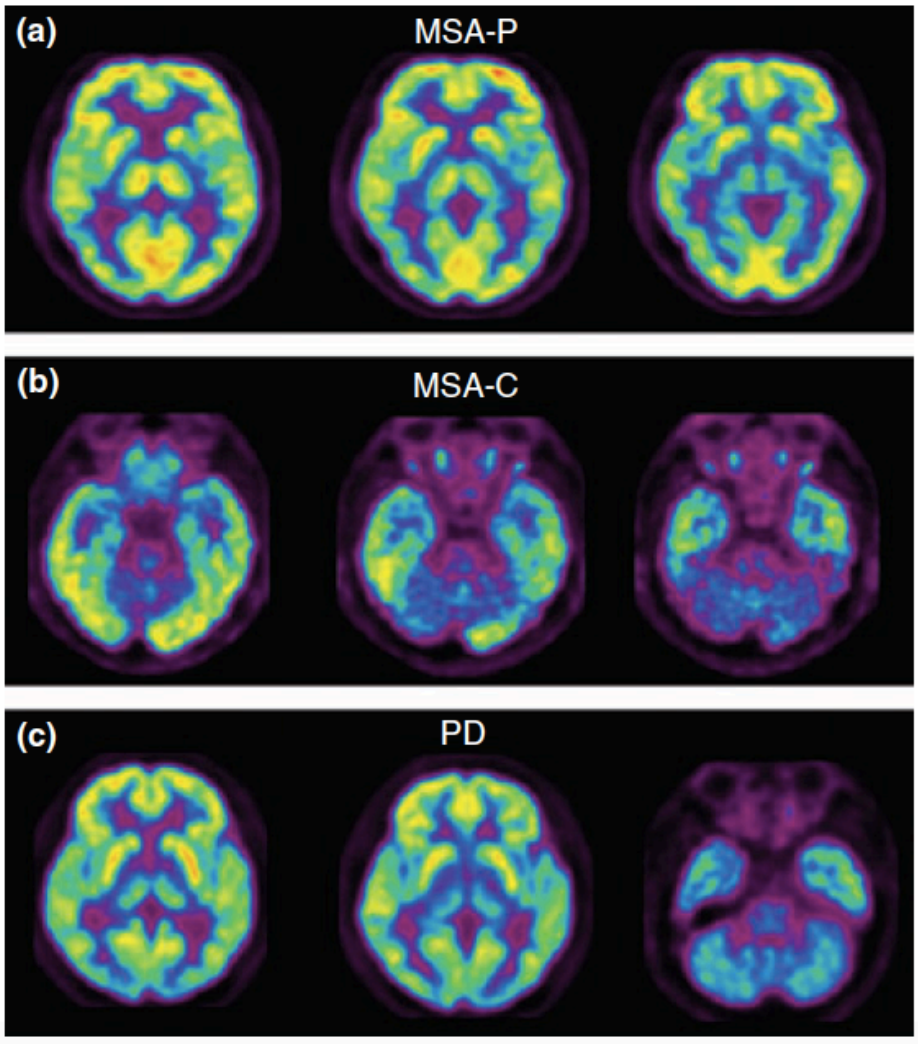
Le 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) permet d'évaluer le métabolisme glucidique de l'ensemble du cerveau (Eckert et al., 2008).

Les analyses cartographiques de la captation du glucose radioactif ont pu mettre en évidence des anomalies du métabolisme cérébral de repos dans différentes régions chez les patients atteints de pathologies neurodégénératives. Ainsi, les patients avec AMS présentent un hypométabolisme marqué du putamen (surtout dans sa partie postérieure), du pont et du cervelet avec une atteinte d'autant plus marquée au niveau du striatum s'il s'agit d'une forme AMS – P ou au niveau du pont et du cervelet s'il s'agit d'une forme AMS – C (Perani et al., 1995 ; Eckert et al., 2008). Les analyses de groupe ont aussi mis en évidence un hypométabolisme cortical frontal qui peut s'étendre aux régions pariétales et temporales surtout chez les patients avec altération cognitive (Lyoo et al., 2008). Néanmoins, cette atteinte est moins marquée lors des analyses individuelles de TEP-18FDG.

A contrario, dans la Maladie de Parkinson, il n'y a pas d'anomalie majeure mais une analyse fine permet de mettre en évidence un hypométabolisme temporo-pariétal postérieur, occipital et parfois frontal (surtout lorsqu'il existe des troubles cognitifs) avec un relatif hypermétabolisme du putamen, pallidum, thalamus, du cortex sensitivo-moteur, du pont et du cervelet (Meyer et al., 2017).

Une étude sur une large cohorte de 78 patients a cherché à évaluer les performances du 18F-FDG pour distinguer l'AMS d'une pathologie à corps de Lewy (maladie de Parkinson, Démence à corps de Lewy). La sensibilité et la spécificité du TEP-18FDG pour permettre le diagnostic d'une AMS sont respectivement de 74% et 95% (Hellwig et al., 2012). Pour différencier précocement une AMS – P d'une Maladie de Parkinson, la recherche visuelle d'un hypométabolisme du putamen en TEP 18-FDG permet de discriminer les deux pathologies avec une sensibilité de 95,8% alors qu'elle n'est que de 58,3% en recherchant les anomalies putaminales IRM cérébrale (Kwon et al., 2008).

Figure 9 : Analyse visuelle du métabolisme glucidique au 18F-fluorodésoxyglucose (PET 18F-FDG) chez des sujets avec AMS – P, AMS – C et maladie de Parkinson (PD).



a – Chez le sujet AMS – P : diminution du métabolisme du glucose dans la partie postéro-latérale du putamen.

b - Chez le sujet AMS – C : diminution du métabolisme du glucose dans le cervelet et le pont.

c – Chez le sujet avec maladie de Parkinson (PD) : aucun hypométabolisme du glucose dans le putamen, le pont ou le cervelet.

Tiré de Diagnostic value of brain MRI and 18F-FDG PET in the differentiation of parkinsonian type multiple system atrophy from Parkinson's disease (Kwon et al., 2008)

Corrélations cliniques et anomalies du métabolisme cérébral en TEP-18FDG

Il existe une corrélation négative entre la sévérité du syndrome parkinsonien et le métabolisme du putamen (Eidelberg et al., 1993 ; Perani et al., 1995) et du noyau caudé mais aussi entre la sévérité du syndrome cérébelleux et le métabolisme du cervelet (Perani et al., 1995). L'efficacité du traitement par Levodopa est positivement corrélée à l'activité métabolique du complexe putamen-pallidum (Perani et al., 1995). Chez certains patients avec une forme AMS – C, une corrélation inverse entre la sévérité de la dysarthrie cérébelleuse et le métabolisme du vermis cérébelleux, des hémisphères cérébelleux et du tronc cérébral a été mise en évidence (Kluin et al., 1988).

Concernant les signes dysautonomiques, les résultats de Perani et al. (1995) différent de ceux de Taniwaki et al. (2002). Les premiers retrouvent une corrélation négative entre ces symptômes et le métabolisme du thalamus, des régions frontales et temporales de façon bilatérale alors que les seconds retrouvent une corrélation négative des symptômes avec le tronc cérébral, ce qui rejoint plus volontiers les corrélations clinico-pathologiques. Perani et al. (1995) expliquent l'atteinte thalamique (et les projections frontales et temporales) par l'atteinte du locus coeruleus ayant pour conséquence une atteinte de ses projections noradrénergiques vers le thalamus.

Par ailleurs, Kwon et al. (2009) utilisent leurs résultats d'imagerie métabolique pour avancer l'hypothèse selon laquelle l'atteinte histopathologique des symptômes dysautonomiques serait indépendante des atteintes histopathologiques causant les troubles liés aux voies striato-nigrique (syndrome extrapyramidal) ou olivo-ponto-cérebelleuse (syndrome cérébelleux). En effet, dans leurs analyses centrées sur deux régions d'intérêt (putamen et cervelet), les patients avec la forme AMS « possible » (donc avec moins de signes dysautonomiques) ont paradoxalement métabolisme glucidique bien plus bas que les patients avec la forme AMS « probable » (avec signes dysautonomiques majeurs). Cependant, il faut noter que ces patients n'ont toutefois pas fait l'objet d'une confirmation diagnostique histopathologique.

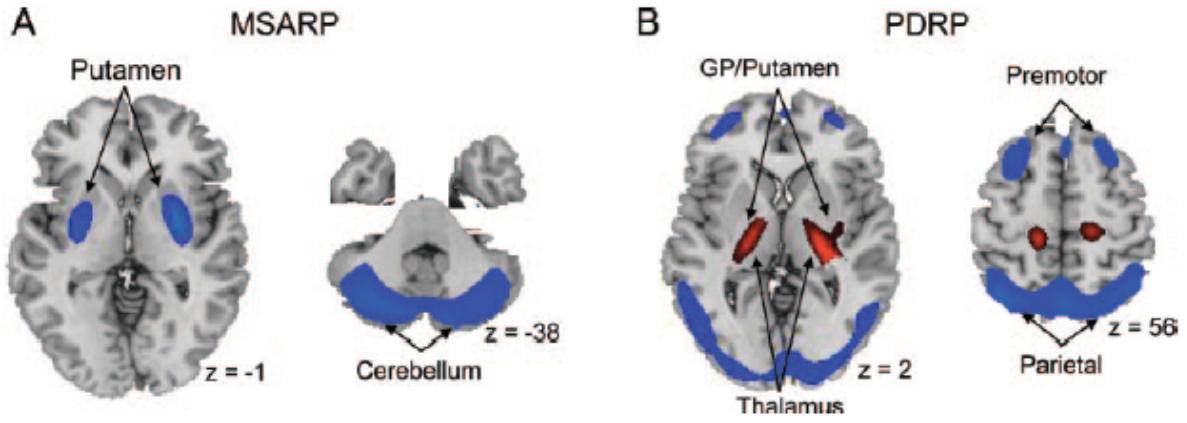
Enfin, concernant les symptômes cognitifs, une étude chez les patients AMS – C s'est intéressée à la corrélation entre la sévérité et la durée de ces signes et le métabolisme cérébral mettant en lumière une réduction de la capture du 18-FDG dans

les régions orbito-frontales, médio-frontales, dans le cervelet, dans la partie dorsale du pont (Lee et al., 2008) et dans les régions pariétales inférieures (Gilman et al., 1994 ; Lee et al., 2008). Chez les AMS – P, les régions impliquées sont plutôt le cortex pré-frontal et frontal (De Volder et al., 1989 ; Otsuka et al., 1996), temporal et pariétal (Otsuka et al., 1996).

Plus récemment, des analyses de covariance spatiale ont été réalisées afin de mettre en relation des symptômes cliniques avec tout un réseau neuronal. Le métabolisme de ce réseau est différent par rapport à celui mesuré chez des sujets sains (les analyses ne se limitant plus seulement à une seule région d'intérêt).

Poston et al. (2012) ont étudié le réseau métabolique en TEP 18-FDG de 33 patients atteints d'AMS qu'ils ont comparé à 20 patients atteints de la maladie de Parkinson et à 15 contrôles. Le réseau présent chez les sujets avec AMS ne se retrouvait quasiment pas chez les patients avec maladie de Parkinson et ce réseau était corrélé à l'incapacité motrice et à la durée de la maladie.

Figure 10 : Illustration d'une analyse de covariance spatiale en TEP – 18 FDG chez des sujets atteints d'AMS et de maladie de Parkinson



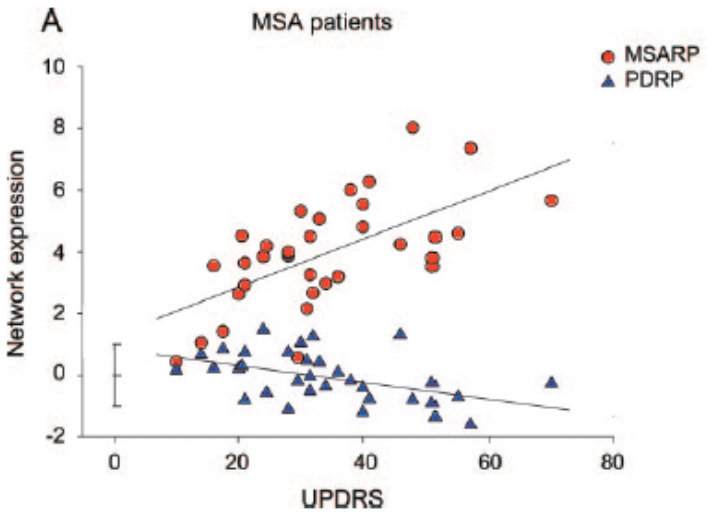
A – L'analyse de covariance spatiale en TEP – FDG de 10 patients atteints d'AMS et 10 contrôles sains a permis de mettre en évidence un profil métabolique (Multiple Atrophy-related Pattern : MSARP) caractérisé par une réduction parallèle du métabolisme dans le putamen et dans le cervelet. La carte de covariance a été superposée sur des images d'IRM cérébrale pondérées en T1 (Eckert et al., 2008).

B - L'analyse de covariance spatiale en TEP – FDG de 33 patients atteints de la maladie de Parkinson et 33 contrôles sains appariés en âge a permis de mettre en évidence un profil métabolique (Parkinson Disease-related pattern : PDRP) caractérisé par des augmentations métaboliques relatives dans le pallidum, le thalamus, le pont, le cervelet et dans le cortex sensorimoteur avec, en parallèle, une diminution du métabolisme dans le cortex prémoteur latéral et dans les régions associatives pariéto-occipitales. La carte de covariance a été superposée sur des images d'IRM cérébrale pondérées en T1 (Ma et al., 2007).

Les voxels bleus correspondent aux régions avec diminution du métabolisme alors que les voxels rouges correspondent aux régions avec augmentation du métabolisme.

Tiré de Network correlates of disease severity in multiple system atrophy (Poston et al., 2012).

Figure 11 : Corrélation entre l'expression des profils métaboliques (MSARP et PDRP) et l'évaluation motrice par le score UPDRS dans le groupe de patients avec AMS



Ce graphe met en relief qu'une augmentation de l'expression du profil métabolique de covariance MSARP (ronds rouges) est corrélée à une aggravation de l'impotence fonctionnelle motrice mesurée par le score UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (r = 0, 57 ; p < 0,001).
À l'inverse, chez ces mêmes patients, l'aggravation motrice mesurée par l'UPDRS était corrélée à une moindre expression du profil métabolique de covariance spatiale PDRD, lequel est plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de maladie de Parkinson (triangles bleus) (r = - 0,53 , p = 0,002).
Tiré de Network correlates of disease severity in multiple system atrophy (Poston et al., 2012).

Une autre étude a montré que chez les patients avec AMS – P présentant une atteinte cognitive, l'hypométabolisme glucidique des régions frontales était lié à l'hypométabolisme glucidique striatal appuyant l'hypothèse que les troubles cognitifs dans l'AMS – P sont en partie liés à une déafférentation striato-frontale (Kim et al., 2017).

10.4 Neuroimagerie du système nerveux sympathique cardiaque

Le Metaiodobenzylguanidine (MIBG) lié au 123I (123I-MIBG) est un radiotraceur de TEMP (SPECT). Il est utilisé pour étudier les terminaisons nerveuses sympathiques

post-ganglionnaires présynaptiques, et de façon plus générale le fonctionnement du système adrénergique (Mascalchi et al., 2012).

Contrairement aux patients atteints de la maladie de Parkinson ou atteints de la Démence à Corps de Lewy, chez qui l'innervation sympathique post-ganglionnaire cardiaque est réduite dans la quasi-totalité des cas, la plupart des patients atteints d'AMS ont une innervation cardiaque post-ganglionnaire préservée (Braune, 2001 ; Orimo et al., 2002 ; Kaufmann & Goldstein, 2013 ; Goldstein, 2014).

Une méta-analyse a montré qu'une réduction de fixation à la scintigraphie cardiaque au MIBG avait une sensibilité et une spécificité élevées pour distinguer la maladie de Parkinson des autres troubles neurodégénératifs (Orimo et al., 2012). Toutefois, environ un tiers des patients atteints d'AMS ont un certain degré de dénervation sympathique cardiaque avec cet examen (Nagayama et al., 2008 ; Nagayama et al., 2010). En effet, en plus d'avoir des inclusions d'α-synucléine dans le cytoplasme des oligodendrocytes du système nerveux central (inclusions de Papp-Lantos), ces patients peuvent également avoir un dépôt d'α-synucléine formant des corps de Lewy au niveau des ganglions sympathiques (nerfs post-ganglionnaires) (Orimo et al., 2007).

Par conséquent, dans le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson par rapport à l'AMS, la persistance d'une innervation cardiaque sympathique exclut presque toujours la maladie de Parkinson, mais une dénervation sympathique cardiaque n'exclut pas l'AMS (Kaufmann & Goldstein, 2013 ; Goldstein, 2014).

Il faut également prendre en considération que de nombreux traitements peuvent réduire artificiellement la captation du radiotraceur comme des antihypertenseurs, des sympathomimétiques, des antidépresseurs ou des neuroleptiques (Rascol et al., 2009).

10.5 Exploration des symptômes relevant d'une dysautonomie

10.5.1 Sur le plan cardiovasculaire

La recherche manuelle d'une hypotension orthostatique repose sur la mesure de la tension artérielle en position couchée (à défaut assise) puis debout. Un appareil

automatique de mesure de la tension artérielle est recommandé. La tension artérielle et la fréquence cardiaque sont mesurées en position couchée après une période de repos d'au moins 5 minutes à température ambiante, vessie vide. Le patient se lève, la tension artérielle et la fréquence cardiaque sont mesurées à une et trois minutes. Le diagnostic est retenu si la baisse tensionnelle est enregistrée dans les 3 minutes. En cas de suspicion d'hypotension orthostatique mais d'épreuve négative, il est recommandé de prolonger la mesure jusqu'à 10 minutes et de répéter cette recherche à des jours et/ou des horaires différents (Patak et al., 2014).

Le test d'inclinaison ou tilt test (verticalisation passive du sujet) permet de sensibiliser l'apparition de cette hypotension orthostatique. Il n'existe pas de protocole standardisé mais il semble qu'après une période de décubitus de 10-15 min, un test d'inclinaison réalisé à 60° ou 70° pendant au moins 30 minutes (parfois jusqu'à 60 minutes) offre la meilleure spécificité (à 90 %) pour une sensibilité de 50 % chez l'adulte. Sont mesurées, de préférence en continu par pléthysmographie digitale, la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Un électrocardiogramme est enregistré également. Chez un individu normal, l'inclinaison à 60° - 70° entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque de 10 à 15 bpm, de la tension artérielle moyenne de 5 à 10 mmHg et peu ou pas de changement de la tension artérielle systolique. Lorsque ce type de réponse est observé, le test est considéré comme négatif. En cas de dysautonomie, on observe une chute progressive de la tension artérielle au cours de l'examen avec peu ou pas d'augmentation de la fréquence cardiaque qui représente l'incapacité du système nerveux autonome de s'adapter au stress de la position verticale (Kouakam, 2010). Il a été suggéré que dans le cas d'une AMS, la chute de la tension artérielle était légèrement plus sévère que dans le cas d'une maladie de Parkinson avec hypotension orthostatique (Plaschke et al., 1998) mais ce résultat est débattu puisque l'équipe de Riley et al. (2003) affirme que ce test ne permet pas d'apporter d'arguments décisifs pour le diagnostic différentiel entre AMS et maladie de Parkinson à l'échelle individuelle.

Une étude récente a comparé 402 patients avec hypotension orthostatique en séparant dans un premier groupe les patients avec synucléinopathie (maladie de Parkinson, Démence à corps de Lewy et AMS) et dans un second groupe des patients avec une cause non neurogène d'hypotension. Un ratio ΔRythme cardiaque/ΔTension

artérielle systolique < 0,5 bpm/mmHg est en faveur d'une cause neurogène avec une bonne sensibilité (91,3%) et spécificité (88,4%) incitant les auteurs à proposer, comme recommandations, la réalisation d'investigations à la recherche d'une pathologie neurodégénérative de type synucléinopathie pour les patients avec diminution de ce ratio (Norcliffe-Kaufmann et al., 2018).

Un autre test, la mesure standardisée de la manœuvre de Valsalva (souffler pendant quelques secondes contre une résistance puis relâcher) et pratiquée avec mesure continue de la tension artérielle, peut également mettre en évidence une dysautonomie cardio-vasculaire. Cette manœuvre est à l'origine d'une augmentation de la pression intrathoracique et réduit le retour veineux dans le cœur, ce qui conduit à une baisse de la fraction d'éjection du sang par le cœur. En situation normale, la diminution brutale du retour veineux déclenche un réflexe compensateur par l'intermédiaire des barorécepteurs donnant l'information au système nerveux sympathique de s'activer, ce qui entraîne une vasoconstriction périphérique dans le but de maintenir une tension artérielle. À l'arrêt de la manœuvre de Valsalva, le retour veineux au niveau cardiaque est soudainement restauré et donc la fraction d'éjection du sang par le cœur augmente brutalement. On assiste ainsi à un pic de tension artérielle pendant quelques battements cardiaques en raison de la vasoconstriction vasculaire périphérique toujours maintenue. En situation d'atteinte du système nerveux autonome, le système nerveux sympathique ne peut pas être activé et ce pic de tension artérielle n'a pas lieu. Par déduction, la chute de la pression artérielle au passage orthostatique est alors attribuée à une cause neurogène (Goldstein et al., 2017).

La recherche d'une hypertension artérielle lors de la position alitée doit se faire par une Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) de façon continue pendant 24 heures (Schmidt et al., 2009). Cette mesure permet même parfois de détecter des épisodes hypotensifs non détectés par l'examen médical (exemple en période post-prandiale) et peut ainsi aider à une meilleure gestion des traitements en vue d'un équilibre tensionnel optimal (Gibbons et al., 2017 ; Palma et al., 2017).

La mesure du rythme cardiaque (par mesure de l'intervalle R-R) lors d'un cycle de respiration profonde montre une réduction de la variabilité de cet intervalle chez les patients avec AMS par rapport aux patients atteints d'une maladie de Parkinson. Cette

variation dépend de la balance entre l'innervation sympathique et parasympathique (Bordet et al., 1996).

10.5.2 Fonction vésico-sphinctérienne

Le bilan uro-dynamique permet de définir la nature des anomalies au niveau vésical et de décrire des atteintes différentes dans l'AMS et dans la maladie de Parkinson (Ogawa et al., 2017). Environ 40% des patients atteints d'AMS ont une hyperactivité du détrusor (muscle de la paroi vésicale) d'origine neurogène pendant la phase de remplissage, et ceci peut s'accompagner d'un défaut de relaxation du sphincter externe aggravant l'incontinence par impériosité (Sakakibara et al., 2001). Près de 70 % des patients avec AMS ont également une faible contraction du détrusor pendant la phase d'évacuation des urines, ce qui entraîne une grande quantité d'urines stagnant dans la vessie (volume résiduel post-mictionnel augmenté) (Sakakibara et al., 2001). Le risque d'infections urinaire est alors augmenté avec des complications parfois graves comme un sepsis, voire le décès. Chez le Parkinsonien, il existe également une hyperactivité du détrusor causant des impériosités mais au niveau urétral il s'agit plutôt d'un défaut de relaxation associé à un retard de relaxation des sphincters à l'origine d'un obstacle à l'écoulement de l'urine mais la vidange peut finalement se faire correctement (Ogawa et al., 2017). Ainsi, pour distinguer une AMS d'une maladie de Parkinson, un volume urinaire résiduel > 100 mL a une valeur prédictive positive de 91,6% et un volume urinaire résiduel < 100 mL a une valeur prédictive négative de 67,8 % (Hahn et al., 2005).

10.5.3 Évaluation du transit digestif et du sphincter anal

Il existe un allongement significatif du temps de transit colique chez les patients avec AMS par rapport aux sujets sains. Cette anomalie a aussi été retrouvée chez les patients avec une maladie de Parkinson (Sakakibara et al., 2004).

Par contre, il existe une atteinte neurogène (dénervation) retrouvée à l'examen électroneuromyographique du sphincter anal, et qui retrouvée chez plus de 9 patients sur 10 avec AMS mais pas chez ceux avec maladie de Parkinson ou avec atteinte

cérébelleuse d'apparition tardive et de cause indéterminée (Sakakibara et al., 2004 ; Vodušek, 2005).

10.5.4 Évaluation de la thermorégulation et de la sudation

Il existe une réduction de la sudation chez les patients avec AMS (Iodice et al., 2012). Le test de sudation (Thermoregulatory sweat test TST) et le test de conductance électrochimique cutané (electrochemical skin conductance ESC Sudocan®) mesurent l'intégrité des neurones pré- et post-ganglionnaires. Ils sont altérés dans l'AMS. Comparé à la TST qui évalue la sudation de l'ensemble du corps, l'ESC se limite à la paume des mains et à la plante des pieds ; son utilisation est donc plus pratique (Pavy-LeTraon et al., 2017).

Par contre, le test quantitatif du réflexe d'axone sudomoteur (quantitative sudomotor axon reflex test QSART) est relativement préservé (il ne mesure que l'intégrité des neurones post-ganglionnaires). Cependant, ce dernier test est altéré chez tout de même près de 30% des patients avec AMS ; ce qui corrobore l'atteinte histologique distale cutanée (Doppler et al., 2015 ; Palma et al., 2017).

Ces résultats sont confirmés par une autre étude portant sur 232 patients atteints d'AMS : l'atteinte sudoripare est quasiment toujours présente dans l'AMS ; l'atteinte pré-ganglionnaire est le plus souvent retrouvée mais l'atteinte pré- et post-ganglionnaire peuvent co-exister (Coon et al., 2017).

Il convient tout de même de préciser qu'aucune évaluation de la dysautonomie ne permet, de façon assez fiable et à l'échelle individuelle, de distinguer les patients avec AMS de ceux avec une maladie de Parkinson (Riley et al., 2013). Ces éléments sont chacun des arguments pouvant plaider ou non pour une atteinte dysautonomique et apporter des éléments de réflexion aux suspicions diagnostiques.

10.6 Explorations d'autres symptômes

10.6.1 Évaluation de l'hyposmie

Alors que la perte d'odorat est présente chez la majorité des patients atteints de la maladie de Parkinson (Doty, 2012), les patients avec AMS conservent cette faculté ou ne présentent qu'une légère hyposmie (Glass et al., 2012).

Le test des fonctions olfactives a une grande spécificité mais une sensibilité modérée pour distinguer les patients avec maladie de Parkinson de ceux avec AMS (Krismer et al., 2017). Ce test semble également être un bon biomarqueur pour prédire quel patient va développer une maladie de Parkinson / démence à corps de Lewy ou une AMS dans une population de sujets présentant des troubles du comportement en sommeil paradoxal et /ou une dysautonomie isolée (Kaufmann et al., 2017). Le test de l'Université de Pennsylvanie (University of Pennsylvania Smell Identification Test UPSIT), de par sa reproductibilité et sa facilité d'utilisation, est le plus largement utilisé (Doty et al., 1984). Une version analogue mais plus courte et tenant compte des différences selon les cultures semblerait être plus adaptée aux populations non américaines : le Brief Smell Identification Test BSIT (Doty et al., 1996).

10.6.2 Évaluation des troubles du sommeil

Le meilleur examen pour confirmer les troubles du comportement en sommeil paradoxal et dépister les troubles respiratoires nocturnes (apnées obstructives et centrales, stridor laryngé, respiration de type Cheyne-Stokes) est la vidéo-polysomnographie. Les questionnaires du sommeil ont un taux de faux négatif trop important pour pouvoir être utilisés (Palma et al., 2017).

10.7 Potentiels nouveaux biomarqueurs

10.7.1 Biologiques (sang et Liquide céphalo-rachidien)

Pour Kaufmann et al. (2017), les biomarqueurs associés à un surrisque de développer une AMS chez des patients avec une hypotension orthostatique neurogène incluent un taux circulant de noradrénaline > 110 pg/mL et un rythme cardiaque de repos > 70 bpm.

Goldstein et al. (2015) ont cherché à différencier les patients AMS – P des patients atteints d'une maladie de Parkinson avec hypotension orthostatique en mesurant le taux plasmatique d'acide F-dihydroxyphenylacetique après injection de ^{18}F-dopamine. Leur étude s'est basée sur le fait que les patients atteints d'une maladie de Parkinson avec hypotension orthostatique ont un défaut de stockage vésiculaire catécholaminergique dans les nerfs noradrénergiques du système sympathique (signant l'atteinte du neurone post-ganglionnaire) (Goldstein et al., 2011 ; Goldstein et al., 2013) ; ce qui n'est pas retrouvé chez les patients avec AMS. Après réalisation de l'expérience, il en résulte que le taux d'acide F-dihydroxyphenylacetique augmente après injection de ^{18}F-dopamine uniquement chez les patients parkinsoniens confirmant le défaut de stockage vésiculaire catécholaminergique chez ces patients et non pas chez les patients avec AMS.

Le dosage dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien du neurofilament light chain (NLF marqueur de la dégénérescence des axones myélinisés) est augmenté dans l'AMS, la paralysie supra-nucléaire progressive et la dégénérescence cortico-basale mais pas dans la maladie de Parkinson (Hansson et al., 2017).

Également, une méta-analyse récente sur le dosage d'α-synucléine a permis de mettre en évidence, malgré des résultats très hétérogènes selon les études, que les taux d'α-synucléine étaient plus bas dans le liquide céphalo-rachidien et plus élevés dans le sang chez les patients avec AMS par rapport aux sujets sains. La variation du taux dans le liquide céphalo-rachidien était plus fréquemment retrouvée chez les sujets de sexe masculin (Yang et al., 2018).

Enfin, deux études récentes ont mis en évidence une réduction du taux de coenzyme Q10 dans le sérum (Kasai et al., 2016) et dans le plasma (Mitsui et al., 2016)

de patients avec AMS comparativement à des sujets sains. L'analyse dans le LCR a également montré une diminution du taux du coenzyme Q10 chez les patients avec AMS comparativement aux sujets sains, aux sujets avec maladie de Parkinson et aux sujets avec Paralysie supra-nucléaire progressive (Compta et al., 2018).

Bien que des différences aient pu être montrées entre les patients avec AMS, maladie de Parkinson ou autres syndromes parkinsoniens, aucun de ces marqueurs n'a une sensibilité et une spécificité suffisante aujourd'hui pour établir un diagnostic différentiel fiable (Laurens et al., 2015). De ce fait, des combinaisons de biomarqueurs ont été proposées pour augmenter les performances diagnostiques en associant dosage de neurofilaments, des métabolites catécholaminergiques, d'α-synucléine, DJ-1 et de tau par exemple. Ainsi, dans une étude la sensibilité et la spécificité semblent dépasser les 80% pour distinguer l'AMS de la maladie de Parkinson (Laurens et al., 2015) mais la réplication de ces résultats et la validation dans de plus larges cohortes est nécessaire.

10.7.2 Biopsie cutanée

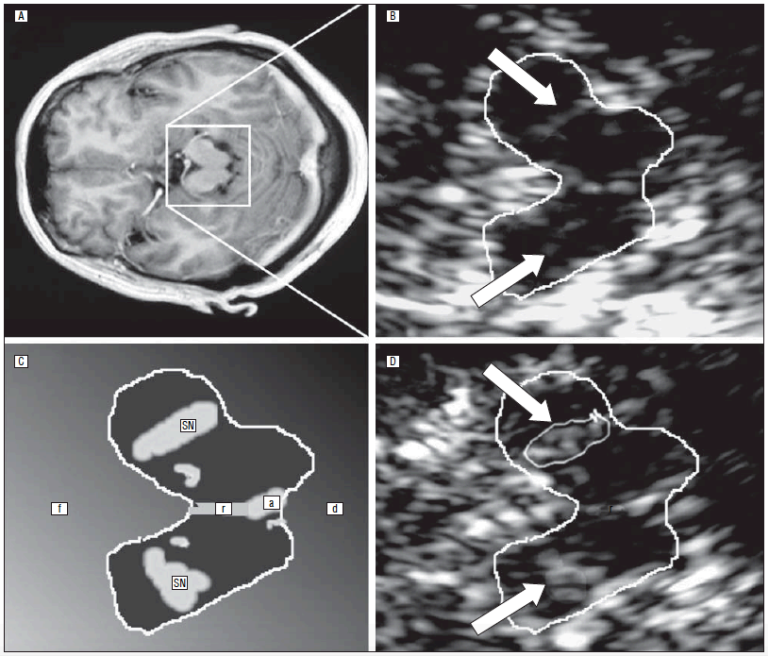
Des dépôts d'α-synculéine phosphorylée ont été décrits chez les patients atteints de maladie de Parkinson (Doppler et al., 2014 ; Donadio et al., 2014) et chez les patients avec AMS (Doppler et al., 2015). Mais les résultats sont hétérogènes et d'autres études doivent mieux définir le site de prélèvement, la méthode de fixation du tissu et les réactifs d'immunohistochimie pour une meilleure sensibilité et spécificité (Palma et al., 2017).

10.7.3 Echographie transcrânienne

Quelques travaux suggèrent que l'hyperéchogénicité de la substance noire pourrait être un biomarqueur potentiel pour distinguer la maladie de Parkinson des autres syndromes parkinsoniens atypiques (Bouwmans et al., 2010) seul ou en combinaison à d'autres examens (Fujita et al., 2016). Cette hyperéchogénicité de la substance noire est plutôt en faveur d'une maladie de Parkinson (Berg et al., 2001 ; Behnke et al., 2005) alors que l'hyperéchogénicité du noyau lenticulaire associée à une échogénicité normale de la substance noire est fortement en faveur d'un syndrome parkinsonien atypique comme

l'AMS – P ou la paralysie supra-nucléaire progressive avec une sensibilité de 59 %, une spécificité de 100 % et une valeur prédictive positive de 100%. Une échogénicité normale isolée de la substance noire est en faveur d'une AMS – P plutôt qu'une maladie de Parkinson avec une sensibilité de 90 %, une spécificité de 98% et une valeur prédictive positive de 86% (Walter et al., 2007).

Figure 12 : Etude d'une coupe axiale du tronc cérébral en IRM et en échographie transcrânienne chez un patient atteint d'AMS (A et B) et un patient avec maladie de Parkinson (C et D).



A. L'image en IRM correspond à l'image représentée dans la partie B. Le carré délimite la zone évaluée en échographie transcrânienne avec les structures du tronc cérébral détaillées en partie B, C et D.
B. Cette image en échographie transcrânienne montre ici une substance noire d'échogénicité normale chez un patient avec AMS : seuls quelques parties de la substance noire peuvent être visualisées.
C. Illustration de la zone d'intérêt représentant les structures visualisées en partie D : a : acqueduc, d : face dorsale, f : face ventrale, r : raphé.
D. Cette image en échographie transcrânienne montre une substance noire hyperéchogène et donc anormale chez un patient avec maladie de Parkinson.

Tiré de Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson diseas (Walter at al., 2007).

10.7.4 Tomographie rétinienne en cohérence optique

Bien que les patients avec AMS ne se plaignent que très rarement d'une gêne visuelle, il a pu être montré qu'il existait une atrophie de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNLF retinal nerve fiber Layer) en zone péripapillaire avec une moindre atteinte des complexes des cellules ganglionnaires maculaires (relative préservation des cellules ganglionnaires parvocellulaires mais atteinte préférentielle des cellules ganglionnaires magnocellulaires). Ceci diffère des patients avec maladie de Parkinson (Mendoza-Santiesteban et al., 2017).

11. Traitements symptomatiques actuels et récentes pistes thérapeutiques

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif ou permettant de ralentir l'évolution de la maladie. Tous les traitements disponibles correspondent à une prise en charge symptomatique.

11.1 Traitements symptomatiques actuels

11.1.1 Le traitement du syndrome parkinsonien

La réponse motrice à la Levodopa est variable (Tison et al., 2002 ; Kollensperger et al., 2008). En effet, dans des séries de cas pathologiquement confirmés, 30 à 70% des patients avaient une bonne réponse initiale à la Levodopa (Hughes et al., 1992 ; Wenning et al., 1995 Colosimo et al., 1995). Parmi ceux avec une bonne réponse, des dyskinésies peuvent apparaître quasi exclusivement dans la région cranio-cervicale dès les premiers mois de traitements ; de rares patients ont décrit des dyskinésies des membres (Boesch et al., 2002; O'Sullivan et al., 2008) ; Kollensperger et al., 2010). On considère qu'il n'y a pas de réponse au traitement s'il n'est pas observé d'amélioration motrice à l'examen ou d'amélioration dans la réalisation des actes de la vie quotidienne malgré une dose maximale de 1 g de Levodopa par jour pendant au moins 3 mois (augmentation progressive sous réserve d'une bonne tolérance clinique) (Wenning et al., 2005). L'amélioration est souvent de courte durée (1 à 2 ans) et même si le bénéfice initial est parfois difficile à évaluer, l'arrêt de la Levodopa peut entraîner une détérioration de l'état moteur après un délai de plusieurs jours (Wenning et al., 2005).

Les agonistes dopaminergiques sont peu efficaces (Lees et al., 1981) et pourvoyeurs d'effets secondaires à type de confusion, d'hallucinations et d'hypotension orthostatique.

L'apomorphine sous-cutanée délivrée via une pompe est exceptionnellement utilisée en pratique en cas de complications motrices et uniquement chez des patients

répondant au traitement dopaminergique (Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur l'AMS, 2015)

Les dystonies peuvent être traitées par des injections de toxine botulique avec toutefois un risque d'aggravation des troubles de la déglutition pour les injections cervicales (Thobois et al., 2001).

11.1.2 Le traitement du syndrome cérébelleux

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement médicamenteux efficace pour le syndrome cérébelleux. Certaines molécules (par exemple, la fluoxetine) ont montré un effet neuroprotecteur sur des souris transgéniques ou certains modèles cellulaires d'AMS mais pas encore chez l'homme de façon satisfaisante (Ubhi et al., 2012 ; Valera et al., 2014).

La dysarthrie peut faire l'objet d'une rééducation orthophonique. La méthode de Lee Silverman Voice Treatment (méthode LSVT®) est efficace dans la maladie de Parkinson (Ramig et al., 2001), mais son efficacité dans l'AMS n'est pas prouvée.

11.1.3 Place de la kinésithérapie

Les séances de kinésithérapies régulières et sur le long terme sont indispensables pour faciliter les déplacements, maintenir une autonomie le plus longtemps possible, prévenir les chutes et retarder les complications (Wenning et al., 2009).

Ces séances doivent s'axer sur :

- Un travail de l'équilibre dynamique, des réflexes posturaux et de la marche
- Une mobilisation active des membres, des étirements
- La coordination des membres
- Un travail de la respiration et de la toux

L'organisation d'une activité physique est souhaitable en plus de ces séances.
Un séjour en centre de rééducation et réadaptation fonctionnelle peut être bénéfique, une fois/an, tant pour le patient que pour son entourage, et sera l'occasion de pouvoir bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire et notamment de l'avis d'un ergothérapeute qui pourra préconiser les aides adaptées au quotidien en accord avec le

médecin rééducateur (fauteuil roulant, aides techniques au domicile pour les repas, transferts, la posture assise, les aides à la communication, aménagement des véhicules…) (PNDS, 2015).

11.1.4 Le traitement de l'hypotension orthostatique

Il convient dans un premier temps d'éliminer les médicaments ayant pour effet secondaire une aggravation de l'hypotension orthostatique.

Le traitement doit ensuite débuter par une prise en charge non médicamenteuse et des conseils d'hygiène de vie :

- Port de bas de contention force 2 (à retirer en position couchée) pour augmenter le retour veineux (Freeman et al., 2008)
- Hydratation avec prise de deux grands verres d'eau avant les repas pour limiter l'hypotension post-prandiale (Deguchi et al., 2007).
- Repas plus fréquents et en petites quantités également pour limiter l'hypotension post-prandiale (Freeman et al., 2008).
- Régime riche en sel (sauf s'il existe une hypertension en position allongée) (Freeman et al., 2008).
- Surélévation à 30° de la tête et du cou pendant le sommeil, pour limiter l'hypertension de décubitus et réduire l'hypotension du matin. Ne pas surélever les pieds (Freeman et al., 2008).

En cas d'échec de ces mesures, différents médicaments sont disponibles :

- la midodrine qui agit par augmentation des résistances vasculaires périphériques (Jankovic et al., 1993). Il s'agit d'un agoniste α1-adrénergique qui peut être utilisé jusqu'à la dose de 30 mg/j maximum en trois ou quatre prises (la dernière prise entant à 16 heures ou au maximum 4-5 h avant l'heure du coucher) pour éviter l'hypertension artérielle de décubitus.
- La fludrocortisone agit par augmentation du volume sanguin circulant en diminuant les pertes hydrosodées. La posologie doit être augmentée progressivement (jusqu'un maximum de 300 µg) (Low et al., 2008).

- Le L-thréo DOPS ou Droxidopa n'est pas encore disponible en France (ou en ATU) et est un précurseur noradrénergique, disponible comme antiparkinsonien au Japon. Trois essais ont montré son efficacité contre l'hypotension orthostatique d'origine neurogène (Freeman et al., 1999 ; Mathias et al., 2001 ; Kaufmann et al., 2014). Un essai est actuellement en cours en France.

11.1.5 Le traitement des troubles vésico-sphinctériens et érectiles

La prise en charge des troubles vésico-sphinctériens est complexe et doit faire l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire (neurologue-urologue-médecin rééducateur). Les traitements médicamenteux proposés ont tous des effets pouvant entraîner des effets secondaires importants et finalement aggraver l'état général du patient. Il est ainsi important, si le choix est de les introduire, d'effectuer une surveillance régulière et d'utiliser la dose minimale efficace.

Pour améliorer l'hyperactivité du détrusor, les anticholinergiques (oxybutinine, chlorure de trospium, solifénacine) peuvent être proposés mais attention au risque de rétention urinaire, de constipation, de douleurs abdominales et de sécheresse de la bouche. La neurostimulation électrique transcutanée tibiale postérieure (TENS) est efficace (Winge et al., 2006).

L'hyperactivité sphinctérienne peut être améliorée par des alpha-bloquants (alfuzosine, doxazosine, tamsulosine), mais ceux-ci peuvent aggraver l'hypotension orthostatique et l'asthénie. Dans certains cas, des injections de toxine botulique du sphincter sont effectuées. Devant une rétention urinaire importante, il peut être proposé au patient de réaliser des sondages intermittents, surtout en cas d'infections urinaires à répétition. À des stades plus tardifs de la maladie, une sonde urinaire à demeure ou un cathéter transcutané sus-pubien peut devenir nécessaire.

Pour traiter la dysfonction érectile, le citrate de sildénafil a montré une efficacité mais il peut majorer l'hypotension orthostatique (Hussain et al., 2001).

11.1.6 Le traitement de la constipation

Le régime riche en fibres et les laxatifs sont les traitements de première intention : laxatifs de lest et osmotiques comme le polyéthylène glycol 3350 qui a montré une efficacité (Wenning et al., 2005).

11.1.7 Le traitement des troubles du comportement en sommeil paradoxal

Le clonazépam à faible dose (à partir de 3 gouttes au coucher) semble réduire, voire éliminer les symptômes bien qu'il puisse aggraver les apnées obstructives (St Louis et al., 2017).

La mélatonine prise le soir au coucher peut aussi avoir un effet bénéfique chez certains patients (Hoyo et al., 2016).

11.1.8 Le traitement des troubles respiratoires lors du sommeil / Stridor

Le traitement du syndrome d'apnées obstructives de sommeil et du stridor consiste en la mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) (en pression positive continue ou en ventilation spontanée avec aide inspiratoire) pour reperméabiliser les voies aériennes supérieures (Iranzo et al., 2004 ; Nonaka et al., 2006). Cependant il faut être vigilant au fait que chez les patients avec expectorations importantes, le port d'une VNI peut les diriger vers les voies aériennes et entraîner une suffocation. Il est important également de s'assurer de l'absence d'une épiglotte souple qui pourrait recouvrir l'entrée du larynx pendant l'inspiration et entraîner une obstruction des voies aériennes (Shimohata et al., 2016). Dans le cadre spécifique de l'AMS, il n'existe aucun consensus pour la prise en charge des troubles respiratoires nocturnes chez ces patients. Concernant le stridor et le risque de détresse respiratoire, il n'a pas été apporté la preuve que la réalisation d'une trachéostomie puisse prolonger la survie (Giannini et al., 2016).

11.1.9 Le traitement des troubles de déglutition

Une adaptation de la texture de l'alimentation est indispensable afin d'éviter les pneumopathies d'inhalation ou les détresses respiratoires aiguës. Il peut être proposé au patient de prendre des boissons de préférence gazeuses et fraîches, de boire à la paille et d'adopter une posture de tête légèrement inclinée en avant lors des repas. Des séances d'orthophonie permettent d'aider le patient à mieux gérer ces troubles.

L'indication de la gastrostomie tout comme celle de trachéotomie, doit être discutée avec le patient et son entourage et intégrée dans la prise en charge palliative spécifique à chaque patient. Aucune de ces techniques n'a apporté la preuve d'un allongement de la durée de vie (O'sullivan et al., 2008 Giannini et al., 2016)

11.1.10 Le traitement de l'hypersalivation

Les médicaments anticholinergiques comme la scopolamine transdermique et l'atropine sublinguale peuvent être utilisés mais l'efficacité n'est pas constante et il existe une forte prépondérance des effets indésirables comme une sécheresse buccale et une somnolence.

Des injections de toxine botulique dans les parotides et parfois dans les glandes sous-mandibulaires ont une bonne efficacité (Mancini et al., 2003) mais sont à proscrire chez les patients présentant des troubles de la déglutition.

11.1.11 Le traitement des troubles de l'humeur et les troubles cognitifs

Un antidépresseur pour le traitement des symptômes dépressifs ou évocateurs d'une apathie peut être mis en place. Les ISRS et IRSNA sont ceux qui ont le moins d'effets secondaires et sont donc à privilégier (Strand, 2016).

Il n'y a pas d'étude concernant l'utilisation de traitements anticholinestérasiques ou de la mémantine pour les troubles cognitifs dans l'AMS (Rohrer et al., 2017).

11.2 Récentes pistes thérapeutiques

Les traitements qui pourraient arrêter ou inverser la progression de l'AMS n'ont pas encore été identifiés. Les mécanismes par lesquels les inclusions d'α-synucléine provoquent la mort neuronale dans l'AMS ne sont pas complètement compris. Comme nous l'avons vu précédemment, les processus neurodégénératifs de l'AMS comprennent probablement une transmission cellulaire de l'α-synucléine d'une cellule à une autre, une agrégation de l'α-synucléine, une augmentation du stress oxydatif, une expression anormale des protéines tubulines, une expression diminuée des facteurs neurotrophiques, une excitotoxicité et une activation microgliale mais aussi une inflammation. Dans une tentative de bloquer chacun de ces mécanismes pathogènes, plusieurs approches pharmacologiques ont été essayées que ce soit dans des modèles transgéniques murins ou cellulaires d'AMS. Ces approches comprennent la sertraline, la paroxétine et le lithium, qui entravent l'arrivée de l'α-synucléine dans les cellules oligodendrogliales; la rifampicine, le lithium et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui inhibent l'agrégation de l'α-synucléine dans les oligodendrocytes; le riluzole, la rasagiline, la fluoxétine et les cellules souches mésenchymateuses, qui exercent des actions neuroprotectrices; et la minocycline et les immunoglobulines intraveineuses, qui réduisent l'inflammation des cellules nerveuses et l'activation microgliale (Palma et al., 2015). Le tableau 7 ci-dessous fait une synthèse des dernières approches thérapeutiques testées. Le seul essai clinique montrant un résultat positif est l'injection intra-artérielle et intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses (CSM) autologues, qui a retardé la progression de la maladie mesurée par l'échelle UMSARS chez les patients avec AMS-C (Lee et al., 2012).

Tableau 7 : Essais cliniques récents dans l'AMS

Agent	Mécanisme supposé	Phase	Nombre de patients	Durée de suivi	Numéro d'identification sur https://clinicaltrials.gov
CSM	Neuroprotection et replacement des cellules atteintes	I	24	14 mois	NCT02315027
CSM	Neuroprotection et replacement des cellules atteintes	II	33	360 jours	NCT00911365
PD01A, PD03A	Immunisation active contre l'α-synculéine	I	30	12 mois	NCT02270489
EGCG	Neuroprotection	III	86	12 mois	NCT02008721
AZD3241	Inhibition microgliale	II	64	12 semaines	NCT02388295
Rasagiline	Neuroprotection	II	174	48 semaines	NCT00977665
Rifampicine	Inhibition de l'agrégation de l'α-synucléine	III	100	12 mois	NCT01287221
Ig IV	Diminution de l'activité neuro-inflammatoire	II	9	8 mois	NCT00750867
Fluoxetine	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	II	87	6 mois	NCT01146548
Lithium	Stimulation de l'autophagie de l'α-synucléine	II	9	48 semaines	NCT00997672
Minoclycline	Activité anti-inflammatoire et de reprotection	III	63	12 mois	NCT00146809
Riluzole	Neuroprotection	III	398	36 mois	NCT00211224

EGCG : epigallocatechin-3-gallate

Ig IV : immunoglobulines intra-veineuses

CSM : Cellules souches mésenchymateuses

Tiré et modifié de Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy (Koga et al., 2018).

Partie 2 – Travail de recherche – « Spectre phénotypique de l'Atrophie multi-systématisée : approche d'une nouvelle classification couplée à l'analyse du métabolisme cérébral en TEP 18FDG »

1. Introduction au travail de recherche

Depuis les premières descriptions phénotypiques de patients atteints d'AMS, de nombreuses études sont venues préciser les caractéristiques cliniques des patients que cela concerne les prodromes, la phase d'état ou les signes apparaissant au cours l'évolution de la maladie. Au fils des dernières années, ces descriptions ont permis de nuancer la pertinence des critères diagnostiques actuellement en vigueur. Il a ainsi été décrit des patients avec une forme mixte, d'autres avec troubles cognitifs légers voire pour certains une démence. D'autres ont été décrits avec une forme plus bénigne associant une longue durée d'évolution de la maladie et un début tardif des signes dysautonomiques. Il apparaît ainsi qu'il existe une certaine hétérogénéité clinique au sein des patients atteints d'AMS avec des phénotypes atypiques qui ne sont pas reconnus par la classification et les critères diagnostiques actuels. Afin d'étayer le diagnostic, les techniques d'imagerie cérébrale en IRM ou TEP se sont révélées intéressantes. Le TEP particulièrement avec la mise en évidence de modification du métabolisme cérébral en lien avec les symptômes développés par les malades. Néanmoins, ces techniques

apportent une aide diagnostique essentiellement pour les formes « classiques » de la maladie. Les phénotypes atypiques abordés ci-dessus appellent aussi à rechercher, par exemple, différents profils métaboliques en TEP au 18-FDG.

Nous nous sommes proposés de réaliser une étude afin de tenter d'identifier différents phénotypes de patients atteints d'AMS par l'utilisation d'une méthode statistique innovante appelée « Latent Class Analysis » (LCA). Il s'agit d'une méthode émergente qui permet de révéler des profils latents sur la base des caractéristiques cliniques implémentées dans le modèle. Nous avons également cherché à examiner si ces différents profils cliniques impliquaient des réseaux cérébraux spécifiques en étudiant leur métabolisme glucidique cérébral en TEP 18-FDG.

Est présenté ci-dessous, en version anglaise et française, le travail scientifique effectué. La version anglaise a fait l'objet d'une soumission à *Movement Disorders* (International Parkinson and Movement Disorder Society).

2. Phenotypic spectrum of Multiple System Atrophy: a novel classification approach coupled with brain FDG PET

Stephan Grimaldi [1], Mohamed Boucekine [2], Tatiana Witjas [1,3], Frédérique Fluchère [1], Mathilde Renaud [1,4], Jean-Philippe Azulay [1], Eric Guedj [5,6,7], Alexandre Eusebio [1,3]

[1] Aix-Marseille Univ, APHM, CHU Timone, Department of Neurology and Movement Disorders, 13385 Marseille Cedex 05, France.

[2] Aix-Marseille Univ, EA 3279 - Self-perceived Health Assessment Research Unit, 13005 Marseille, France.

[3] Aix Marseille Univ, CNRS, UMR 7289, Institut de Neurosciences de la Timone, 13385 Marseille, France

[4] Service de Génétique Clinique, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, 54500 Vandoeuvre

[5] Aix-Marseille Univ, CNRS, Ecole Centrale Marseille, UMR 7249, Institut Fresnel, Marseille, France

[6] Aix-Marseille Univ, APHM, CHU Timone, Service Central de Biophysique et Médecine Nucléaire, 13385 Marseille Cedex 05, France.

[7] Aix-Marseille Univ, CERIMED, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Background: The 2008 diagnostic criteria classify Multiple System Atrophy (MSA) patients in a predominantly parkinsonian (MSA-P) or cerebellar (MSA-C) type. Phenotypic descriptions have since highlighted a clinical heterogeneity among patients (e.g., mixed-type, cognitive impairment, atypical longer survival).

Objective: This study attempts to identify different phenotypes of patients with MSA and to describe corresponding brain 18-FDG Positron Emission Tomography (PET) patterns.

Methods: Patients with a "probable" MSA diagnosis for whom a brain 18-FDG PET was performed were included. A retrospective analysis (from 2006 to 2017) was conducted using standardized data collection. We used Latent Class Analysis (LCA), an innovative statistical approach, to identify profiles of patients based on common clinical characteristics. Brain metabolism of different groups was studied at rest.

Results: Eighty-five patients were included. Three different profiles were revealed (entropy= 0.835): 1. extrapyramidal, axial, laryngeal-pharyngeal involvement (LPI) and cerebellar symptoms (n=46, 54.1%); 2. cerebellar and LPI symptoms (n=30, 35.3%); 3. cerebellar and cognitive symptoms (n=9, 10.6%). Brain metabolism analyses ($k>89$; $p<0.001$) showed hypometabolism of the basal ganglia, frontal/prefrontal, temporal cortices and left posterior cerebellum in profile 1. In profile 2 there was hypometabolism of the medulla, prefrontal, temporal, cingular cortices, putamen and bilateral cerebellar hemispheres. In profile 3 there was hypometabolism of bilateral posterior cerebellar hemispheres and vermis.

Conclusion: Beyond the two most common phenotypes of MSA, a third and particularly atypical profile with cerebellar and cognitive symptoms but without LPI involvement is described. These profiles are supported by different brain metabolic abnormalities which could be useful for diagnostic purposes.

Introduction

Historically, olivopontocerebellar atrophy[1], Shy-Drager syndrome[2] and striatonigral degeneration[3] were described as distinct pathologies before being grouped under the term Multiple System Atrophy (MSA). The current diagnostic criteria classify patients into predominantly parkinsonian (MSA-P) or cerebellar (MSA-C) types[4]. Phenotypic descriptions over the last years have however uncovered patients with a mixed-type[5], as well as others with mild cognitive impairment in at least one third of cases[6,7]. Other phenotypic descriptions include patients with dementia[8,9], as well as a more benign variant with long disease duration and late onset of autonomic failure[10,11]. It thus appears that there is a clinical heterogeneity within MSA patients and these atypical phenotypes are not recognized by the currently used classification and diagnostic criteria.

As a diagnostic aid, brain magnetic resonance imaging (MRI) and brain 18-FDG Positron Emission Tomography (PET) provide information currently considered as additional features for the diagnosis of “classical” types of MSA[4] (atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum, hypometabolism on 18-FDG PET in putamen, brainstem, or cerebellum). In addition, 18-FDG PET provides information on the underlying pathophysiology by highlighting metabolic dysfunction of specific anatomical structures which can then be correlated with clinical symptoms[12,13]. Therefore, atypical phenotypes also call for the search of different cerebral metabolic patterns on18-FDG PET.

Our objective was to attempt to identify different phenotypes of patients with MSA, using an innovative statistical approach: Latent Class Analysis (LCA). We further sought to examine whether these clinical profiles involved specific brain networks by studying their brain metabolism on 18-FDG PET.

Materials and methods

1. Population studied

All patients with a "probable" MSA diagnosis[4] for whom a brain 18-FDG PET was performed between January 1, 2006 and July 31, 2017 were included. The minimum follow-up period was 2 years.

All patients had been examined by movement disorders experts in the Department of Neurology and Movement Disorders and had undergone a brain PET in the Department of Nuclear Medicine at the University Hospital of Marseille, France. The study was approved by our local ethics committee in accordance with the Declaration of Helsinki.

2. Data collection

A retrospective analysis was conducted using standardized data collection. The following clinical data was collected over a 3-month period around the brain PET: Hoehn & Yahr, Schwab & England, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score, cerebellar signs (gait ataxia, limb ataxia, cerebellar nystagmus or oculomotor saccades), cephalic dyskinesia, axial involvement with antecolis, camptocormia, pisa syndrome, freezing of gait, early falls (within three first years), stridor or swallowing difficulties (laryngeal-pharyngeal involvement; LPI) determined by a ENT specialist with expertise in parkinsonian syndromes, cognitive assessment (Mattis Dementia Rating Scale[14], Frontal Assessment Battery[15] and the motor and ideomotor apraxia scale[16]), pyramidal syndrome, myoclonus, REM sleep behaviour disorders, usage of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI).

Evolutional data was also collected retrospectively until the last patient visit: use of technical assistance, aspiration pneumonia, gastrostomy, occurrence and cause of death.

3. Statistical analysis

a. Latent class analysis (LCA) basis

We used an innovative statistical approach which to our knowledge has not previously been applied for phenotypic assessments in neurology. LCA analysis has already been validated in observational public health studies to identify subgroups of patients ("classes" or "profiles") based on common clinical, behavioral or psychosocial characteristics, using an individual-centered approach[17-22]. Each patient is classified according to the probability of belonging to a particular class[21]. One of the advantages of the LCA is the possibility of simultaneously examining multiple clinical characteristics that define an individual's phenotype rather than analyzing them separately, the latter of which would increase the risk of type 1 or false positive error[22].

b. Preliminary stage before the LCA is implemented

We selected six clinical domains to define the phenotype of patients with MSA: 1. extrapyramidal domain, 2. axial domain, 3. cerebellar domain, 4. cognitive domain, 5. LPI domain, 6. survival. Details of these domains are presented in Table 1. For each domain a score was established by adding points allocated to its constituent elements. If this score was higher than the median of the domain's total score, then it was retained as "present".

c. Statistical analysis of LCA

These analyses were performed with Mplus software version 7. An editable Excel script of LCA is available free of charge at http://methodology.psu.edu/. From the 6 clinical domains, each with 2 possibilities (present or absent), there were 2^6 = 36 different theoretical profiles for each patient. The probability of belonging to a class and the quality of the classification of patients was assessed by the "entropy" index which varies from 0 to 1. Values close to 1 indicated good class separation[23-26]. After examining different classification models (two, three or four classes) a three-class model was selected and

studied. Also, within each profile, patients had a certain probability of being affected by the symptoms (domains) defined previously.

d. Other statistical analyses

Categorical variables are presented as numbers and percentages, and the quantitative results as a median with interquartile range as an index of dispersion. Comparisons between groups were made with Chi2 or Fisher tests for qualitative data and T-test or Mann-Whitney for quantitative data, as appropriate. A Cox model was applied to look for factors influencing survival, variables showing $p<0.2$ in the univariate analysis were included in multivariate analysis. A two-sided p-value of less than .05 was considered to indicate statistical significance.

4. Acquisition and analysis of brain images in 18-FDG PET

18-FDG PET brain metabolism was studied at rest, in a standardized manner, in all patients (acquisition of images after intravenous injection of 18-Fluorodesoxyglucose, 150 MBq, by a Discovery ST PET/scanner camera, GE Healthcare, Waukesha, WI with an axial resolution of 6.2 mm allowing 47 contiguous transverse sections of the brain of 3.27 mm thickness). Images were reconstructed using the ordered subsets expectation maximization algorithm with 5 iterations and 32 subsets and corrected for attenuation using a CT transmission scan. Whole-brain statistical analysis was performed at voxel-level using SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK). The PET images were spatially normalized onto the Montreal Neurological Institute (MNI) atlas. The dimensions of the resulting voxels were 2x2x2 mm. The images were then smoothed with a Gaussian filter (8 mm full-width at half-maximum) to blur individual variations in gyral anatomy and to increase the signal-to-noise ratio.

This data set data was compared to that of healthy subjects. The healthy subjects database was previously acquired under the same technical conditions and is part of a local database of normal 18-FDG PET constituting a control population (Clinical Trials Ref: NCT00484523) approved by our local ethics committee. The control group was

comparable in age and sex to our sample of patients with MSA ($p > 0.05$, median age 66 years, 60.5 - 71.5 years). Comparative SPM maps (T) were obtained for a significance threshold $p<0.001$ with a cluster volume correction threshold to overcome type II errors ($k > 89$) as recommended[27], with age, gender and duration of disease progression during PET as nuisance covariates. The Proportional scaling was applied, giving the same global value to each PET examination, to correct for individual variations in global brain metabolism. The anatomical localization of the most significant voxels was then identified using Talairach Daemon (http://ric.uthscsa.edu/projects/talairachdaemon.html). The mean values of brain glucose metabolism were extracted at the individual level for each significant cluster.

Results

1. General patients' characteristics

Eighty-five "probable" MSA patients were included. Details on clinical characteristics are summarized in Table 2. Only 6 patients were lost during follow-up (7%). Forty-six had died at the end of the study (59%) including 14 in the first 5 years of the disease (30.4%). Causes of death were as follows: 29 (63%) respiratory disorder including 23 (50%) severe aspiration pneumonia, 5 (10.9%) respiratory arrest due to stridor and 1 (2.2%) due to pulmonary embolism; 5 (10.9%) cardiac rhythm or conduction disorder; 1 (2.2%) severe sepsis with a urinary starting point; 1 (2.2%) metastatic breast cancer; 10 (21.7%) undetermined cause. Clinical elements associated with shorter survival are late-onset age ($p = 0.013$) and early stridor ($p = 0.038$).

2. Clinical profiles (Figure 1)

Out of the 85 patients, 60 were diagnosed with MSA-P (70.6%) and 25 with MSA-C (29.4%) based on the diagnostic criteria[4].

With the LCA analysis, the two-class model revealed a profile associating extrapyramidal, cerebellar, LPI and axial symptoms (profile A: 44 patients, 51.8%) and a profile associating cerebellar and LPI symptoms (profile B: 41 patients, 48.2%).

The three-class model revealed a profile with extrapyramidal, axial, LPI and cerebellar symptoms (profile 1: 46 patients, 54.1%), a profile with cerebellar and LPI symptoms (profile 2: 30 patients, 35.3%) and a profile with cerebellar and cognitive symptoms (profile 3: 9 patients, 10.6%).

The four-class model was non-convergent and therefore not useable.

The three-class model with the higher statistical reliability (3-classes entropy = 0.835 versus 2-classes entropy = 0.663) was selected and studied.

3. Brain metabolism abnormalities in 18-FDG PET

a. Comparison to healthy subjects ($k>89$; $p<0.001$) (see Figure 2 and supplementary data Table 3).

Concerning profile 1, we found in comparison to healthy subjects hypometabolism of the putamen and lenticular nuclei, frontal/prefrontal (Brodmann Area 6) and temporal (Brodmann Area 39) cortices. There was also hypometabolism restricted to the posterior left lobe of the cerebellum, more precisely the VIIb lobe and the tuber of the vermis.

In profile 2, there was hypometabolism of the medulla, prefrontal (supplementary motor area, subcallosal gyrus, olfactory), temporal (Brodmann's Area 39), cingular (Brodmann's Area 31) cortices, putamen and the cerebellum (anterior with the culmen, lobules IV-V and posterior with lobules VI-VII-VIII).

In profile 3, we found hypometabolism limited to bilateral cerebellar hemispheres (posterior lobes: lobes VIIa (Crus 1) and VIIb (Crus 2) and vermis (tuber and uvula)).

b. Comparison of each patients' profiles to each other ($k>89$; $p<0.001$) (Figure 3).

Hypometabolism in profile 1 was most pronounced in the left lenticular and putaminal nuclei (in comparison to profile 2) and the superior (Brodmann's Areas 8-9) and middle left frontal gyri (in comparison to profile 3).

In profile 2, hypometabolism was most pronounced in the anterior cerebellar region (right lobules IV / V; in comparison to profile 1), the superior (Brodmann's Areas 8-9), and middle (in comparison to profile 3) left frontal gyri.

In profile 3, hypometabolism was most pronounced in the right posterior cerebellar region (lobule VIIb - crus 2) (in comparison to profile 1; no difference found in comparison to profile 2).

Discussion

Our objective was to identify clinical profiles of patients with MSA, reflecting the heterogeneity of patients with this disease. Three distinct profiles have been revealed by the LCA method and are supported by different brain metabolic abnormalities: a profile with extrapyramidal, axial, LPI and cerebellar symptoms, a profile with cerebellar and LPI symptoms, and a profile with cerebellar and cognitive symptoms.

1. Clinical profiles and brain PET metabolism

The two-class LCA analysis revealed two profiles: a first extrapyramidal, cerebellar, LPI and axial profile (profile A), and a second cerebellar and LPI profile (profile B). Although homogeneous in number, there was a clear split between cerebellar patients (profile B) and patients with both parkinsonism (predominant symptom) and cerebellar symptoms (profile A) suggestive of a mixed-type. This division into two classes obtained statistically was quite similar to the historical classification of patients performed by an expert physician. However, the low entropy of this model suggested that this differentiation was not satisfactory and did not account enough for the different clinical features of the patients.

In contrast, the three-class LCA analysis revealed three relevant clinical profiles.

Our analysis found a higher number of patients with a pronounced cerebellar type (30 in profile 2 and 9 in profile 3) than the consensus classification did (25 MSA - C patients). This could be explained by our methodology utilizing the LCA analysis which took into account more clinical characteristics than did the consensus classification. Some patients classically labelled MSA-P (with cerebellar features as secondary symptoms) were brought closer to patients with a more pronounced cerebellar type, and this with a high statistical reliability (entropy = 0.835).

Profile 1, with the largest number of subjects, was characterized by a high probability of having extrapyramidal phenotype, which was not surprising since there is a clear predominance of the Parkinsonian type in Europe[28]. It also combined axial, LPI and

cerebellar symptoms. Metabolic abnormalities included basal ganglia, frontal/prefrontal, temporal cortices and cerebellar where compared to other profiles there was hypometabolism in left lenticular and putaminal nuclei and left superior and middle frontal gyri. This is consistent with the literature where hypometabolism of the putamen, pons and cerebellum was reported: the MSA-P type was characterized by more pronounced hypometabolism in the striatum and the MSA-C type was characterized by more pronounced hypometabolism in the pons and the cerebellum[29,30].

One third (35.3%) of patients had a profile characterized by the probability of having cerebellar and LPI symptoms (profile 2). PET analyses found a hypometabolism of the cerebellum (anterior and posterior), brain stem, putamen, prefrontal and cingulate cortices. In comparison to other profiles, the right anterior cerebellar region (IV / V lobules) and the left superior and middle frontal gyri were more pronounced. This anterior cerebellar region is more involved in motor tasks than in cognitive tasks[31,32].

It is interesting to notice that we found, in both profile 1 and 2, a hypometabolism of basal ganglia even though the probability of having parkinsonian symptoms in profile 2 patients was almost inexistent. As it is known that almost all MSA patients would develop parkinsonian signs during progression regardless of the initial presenting symptoms[33], we hypothesize that striatal hypometabolism might precede the development of parkinsonian signs by several years, as it has been shown in pre-symptomatic Huntington disease patients[34].

LPI involvement is common in MSA and was indeed found in profiles 1 and 2 but not in profile 3. PET pattern of patients with LPI showed pronounced hypometabolism of the left superior (Brodmann Areas 8-9) and middle frontal gyri. The involvement of subcortical, motor and pre-motor cortical regions in swallowing has already been described[35-37], including the supplementary motor area and anterior cingulum[38]. These brain regions overlap with those found in our analyses, highlighting their active participation in swallowing. One could have expected to find brainstem hypometabolism associated with LPI since it is known that swallowing movements are controlled by structures in this area[39]. However, we only found a hypometabolism of the brainstem in profile 2 and not in profile 1 patients.

Concerning the last profile, 10.6% of patients were characterized by the probability of having cerebellar involvement with cognitive symptoms (profile 3). Although not classically in favor of MSA[4], it is now well demonstrated that cognitive impairment is not uncommon and may be found in up to one-third of patients[6]. There is no evidence that one type of the disease is more frequently associated with cognitive impairment than another[6,7,40-43]. In our cohort, cognitive impairment was more frequently associated with cerebellar symptoms and we found hypometabolism of the posterior cerebellum and the vermis with a more pronounced hypometabolism of the right posterior cerebellar region (lobule VIIb - crus 2). There was no cortical involvement, particularly of the frontal/prefrontal regions, but the major role of the cerebellum in cognition has been largely detailed in the literature[44]. Indeed, the lobule VIIb - crus 2 has been described as being involved in executive functions. It sends and receives projections with the prefrontal cortex (Brodmann's area 46) forming a closed loop distinct from the network involved in motor function[32,44,45]. Interestingly, the cognitive functions underlying this region correspond to those we evaluated. In a further analysis, we searched Brodmann's area 46 for hypometabolism, but no anomalies were found. This was likely related to a lack of power due to an insufficient number of patients in this group (n = 9). It is conceivable that less pronounced hypometabolism in other cortical regions may be found in a larger patient cohort, especially since correlations between brain metabolism and cognitive impairment have previously been observed in orbital-frontal, mediofrontal regions, dorsal part of the pons[46], inferior parietal regions[46,47] in MSA-C and prefrontal; and in frontal[48,49], temporal and parietal[49] cortices in MSA-P.

2. Prognostic factors and survival analysis

Of the entire sample, 14 deaths out of 46 (30.4%) occurred in the first 5 years of the disease; a high proportion of early deaths that has already been reported[50]. Late-onset age and stridor are found to be associated with shorter survival consistently in the literature[51-53].

Qualitatively, we were unable to identify a group with a better prognosis. Profile 1 patients were more likely to use technical assistance and gastrostomy in their progression.

The need for assistance may be explained by the probability of having a higher extrapyramidal and axial impairment, causing a greater disability (Hoehn & Yahr and Schwab & England more severe). Amongst the morbidities for patients in this group are swallowing disorders which are associated with an over risk of undergoing gastrostomy.

It had historically been suggested that men were more affected than women[54], which was subsequently refuted[28,55]. Our study joins these last results since it seems that profiles 2 and 3 were mainly composed of men whereas profile 1 seemed to be more equal. Moreover, there have never been any reports of gender dominance for each type of MSA[28].

3. Limitations of the study

We conducted a retrospective analysis based on a standardized data collection. Only 6 patients were lost during follow-up (7%) and we obtained the missing data by telephone contact with the patients, their families or the general practitioner. Thus, we were able to analyze a large amount of data acquired over a significant number of years.

The lack of anatomopathological confirmation was one of the weaknesses of the study. This was mitigated by the fact that we chose to include only patients who met the "probable" diagnostic criteria for whom the positive predictive value was 100% at initial clinical evaluation[56]. In addition, the diagnosis never changed during the follow-up of these patients.

Some clinical data was not used because it was not possible to integrate it into the different clinical domains or to group it into a new domain (early falls, myoclonus, REM sleep behaviour disorders and pyramidal syndrome). For the LCA analysis, one symptom could not belong to several clinical domains. It was impossible to determine *a priori* whether early falls, for example, were more likely part of the extrapyramidal domain, rather than the cerebellar or axial domains since their origin is most probably multifactorial. However, a complementary analysis including early falls in the "axial" domain or as a domain in its own right did not yield results different from those presented here. Furthermore, we did not analyze dysautonomia symptoms because they were a necessary criterion for the "probable" type and we could not quantify their severity (as the

symptoms were treated). Finally, we chose to consider a “survival” domain since patients with a more benign variant of long disease duration and late onset of autonomic failure have been described[10,11].The Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)[57] data was not available for all patients and was therefore not included in our analysis. For the LCA analysis, as with any statistical approach that uses categorical variables, careful consideration must be given to recoding continuous indicators in a way that results in meaningful categories and does not result in a substantial loss of information. Also, in any LCA model, one must be vigilant of the temptation to conclude that the set of latent classes identified in an analysis represent the actual types of individuals in the population. Instead, the LCA provides a useful heuristic for representing heterogeneity across the dimensions included in the model[22,58,59].

Obtaining unbalanced groups in terms of numbers makes the statistical power of comparative analyses between groups weaker, especially since we are interested in analyses of brain metabolism. However, these differences in numbers reflect the preponderance or rarity of the various clinical phenotypes encountered in real life. These analyses should be performed on a larger number of patients to limit this bias.

Finally, because of its limited spatial resolution, PET measurements are subject to partial volume effects which may result in artificially decreased values of glucose metabolism. In PET studies, it is useful to know if hypometabolism reflects a reliable *in vivo* index of neuronal dysfunction or is merely a consequence of increased partial volume effect caused by brain atrophy. Several studies in other degenerative diseases, like Alzheimer’s for example, clearly showed that brain atrophy alone did not account for the observed hypometabolism[60,61]. Thus, in a future study, it will be interesting to make a comparison of hypometabolism and cortical atrophy for patients in different profiles of MSA. Moreover, if the different hypometabolism patterns described in this study are confirmed, their consideration could be used to affirm the diagnostic probability of this disease.

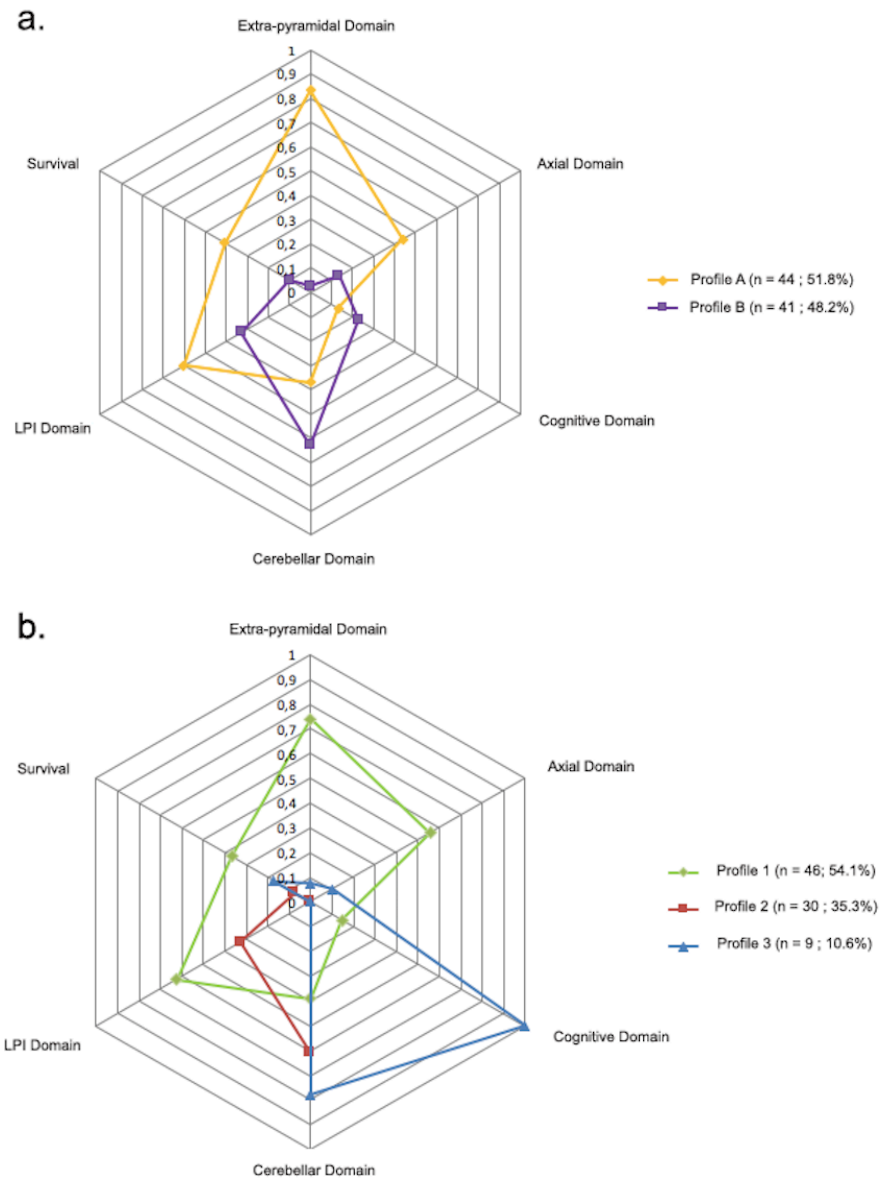
Conclusion

Three clinical profiles could be differentiated using a latent class analysis approach in our sample of MSA patients. This is an emerging statistical method that reveals latent profiles based on the clinical characteristics implemented in the model. We revealed two majority profiles recalling the two types of the disease proposed by the consensus classification: a profile with extrapyramidal, axial, LPI and cerebellar symptoms, a profile with cerebellar and LPI symptoms, and we also revealed a particularly atypical profile with cerebellar and cognitive symptoms but without LPI involvement. These profiles reflect the phenotypic diversity of the patients. One of the strengths of this study is that these profiles are supported by different brain metabolic abnormalities which could be useful for the diagnosis of this disease and highlights a potential area for further investigation in the future. Further studies on larger cohorts, implemented with more clinical and pathological data, are warranted.

Acknowledgments

We would like to thank Dr Nalluri for revising the grammar and English.

Figure 1: Clinical profiles of AMS patients



LPI: laryngeal-pharyngeal involvement

a. Two-class model: entropy = 0.663
b. Three class model: entropy = 0.835

The axis of values (from 0 to1) refers to the probability of exceeding the median of the total score of a clinical domain (cf. Table 1).

Figure 2: Anatomical localization of areas of decreased metabolism in patients with profiles 1, 2 and 3 in comparison to control subjects ($p < .001$, uncorrected, $k > 89$) projected onto sections of a normal MRI set spatially normalized and smoothed into the standard SPM8 template.

See Table 3 a, b and c for supplementary data.

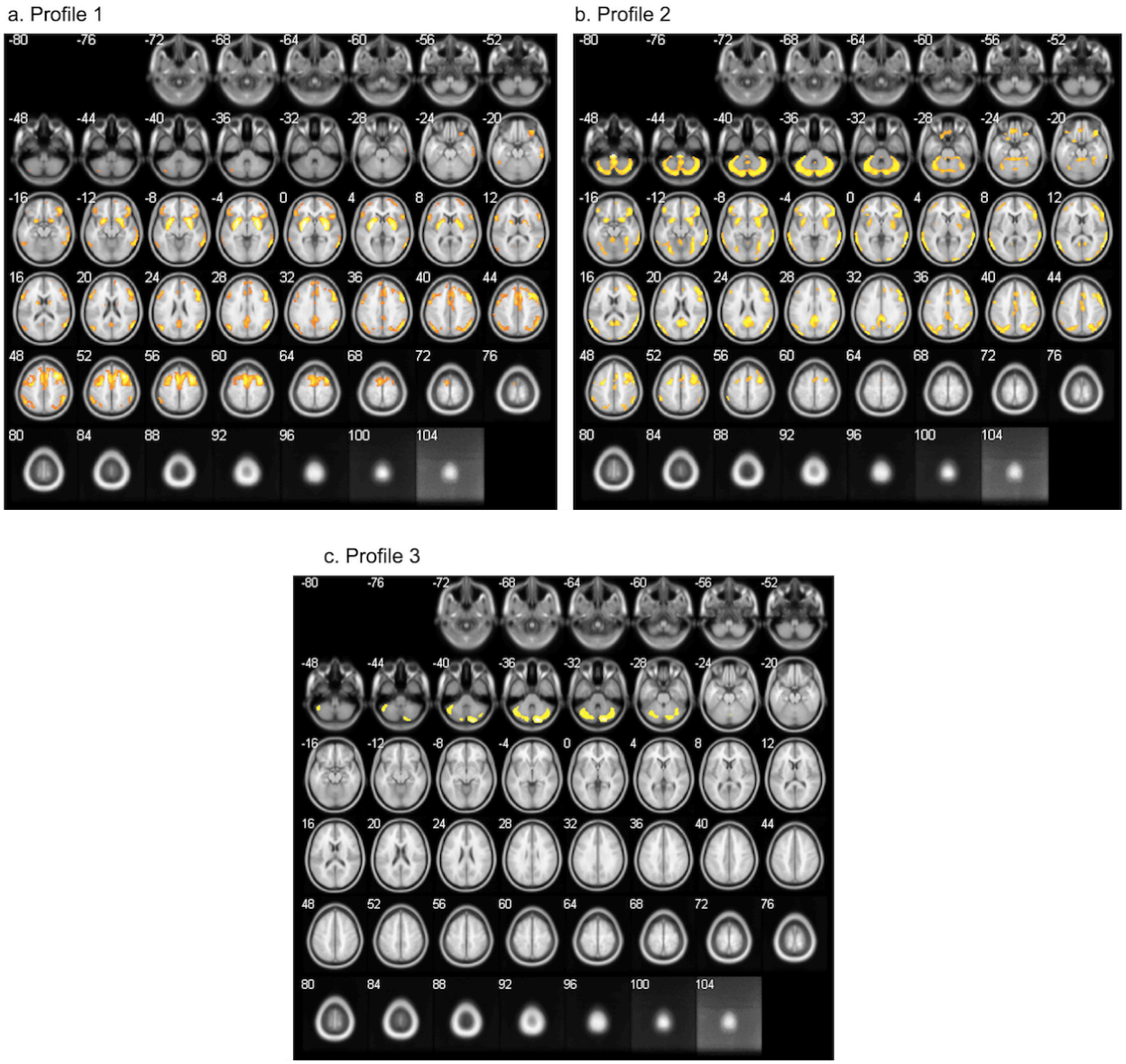
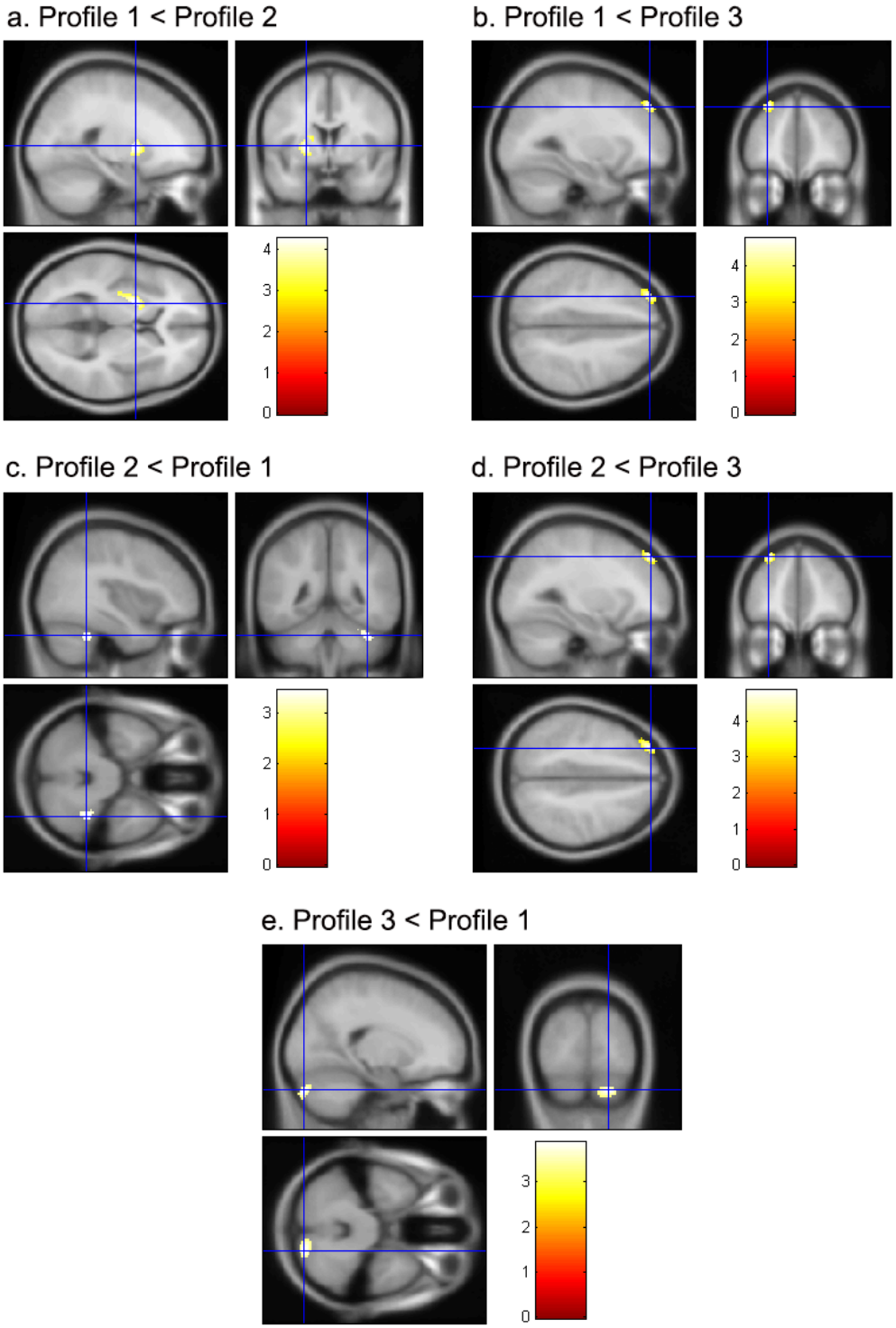


Figure 3 : Anatomical localization of areas of decreased metabolism by comparison of each patients' profiles to each other ($p < .001$, uncorrected, $k > 89$) projected onto sections of a normal MRI set spatially normalized and smoothed into the standard SPM8 template.



a. Left lenticular and putaminal nucleus (cluster dimensions: 282, x = -22 y = 2, z =4, Z-score peak = 4.27)

b. Superior (Brodmann areas 8-9) and middle left frontal gyri (cluster dimensions: 117, x = -28, y= 46, z = 42, Z-score peak = 4.73)

c. Anterior cerebellar region: right lobules IV / V (cluster dimensions: 128, x = 38, y= -46, z= -32, peak Z-score = 3.45).

d. Superior (Brodmann areas 8-9) and middle left frontal gyri (cluster dimensions: 127, x = -28, y= 46, z = 44, Z-score peak = 4.84).

e. Right posterior cerebellar region: lobule VIIb (crus 2) (cluster dimensions : 188, x = 20, y= -86, z = -34, peak Z-score = 3.87)

Table 1: Clinical domains and characteristics used for the Latent Class Analysis (LCA)

Clinical Domains	Clinical Characteristics	Points
Extrapyramidal domain	• "mild" extrapyramidal syndrome: UPDRS ≤ 32[62]	1
	• "severe" extrapyramidal syndrome: UPDRS ≥ 33[62]	2
	• cephalic or facial dystonia/dyskinesia	1
Axial domain	• freezing of gait	1
	• antecolis or camptocormia or Pisa syndrome	1
Cerebellar domain	• cerebellar syndrome	1
	• nystagmus or altered oculomotor saccades	1
Cognitive domain	• Mattis ≤ 137[63,64]	1
	• dysexecutive syndrome with rapid frontal assessment battery (score ≤ 15)[15]	1
	• motor and ideomotor apraxia: score ≤ 18 if age ≤ 64 years and score ≤ 17 if age ≥ 65 years[16]	1
LPI domain	• stridor	1
	• swallowing symptoms	1
Survival	• longer survival than the median survival of the sample	1

LPI : laryngeal-pharyngeal involvement

Table 2: Profile distribution of the patients' clinical characteristics. Number of subjects (%).

a. Qualitative data

	Profile 1 (n=46)	Profile 2 (n=30)	Profile 3 (n=9)	Total	p-value
Male	20 (43.5%)	**21 (70.0%)**	**7 (77.8%)**	48 (56.5%)	**p = 0.034**
Female	26(56.5%)	9 (30.0%)	2 (22.2%)	37 (43.5%)	
Orthostatic hypotension	37 (80.4%)	26 (86.7%)	8 (88.9%)	71 (83.5%)	p = 0.76
Urinary incontinence	40 (86.9%)	24 (80.0%)	8 (88.9%)	72 (84.7%)	p = 0.75
Falls within 3 years	34 (73.9%)	18 (60.0%)	7 (77.8%)	59 (69.4%)	p = 0.38
RBD	25 (54.3%)	18 (60.0%)	6 (66.7%)	49 (57.6%)	p = 0.66
Pyramidal syndrome	15 (32.6%)	6 (20.0%)	4 (44.4%)	25 (29.4%)	p = 0.22
Myoclonus	5 (10.9%)	2 (6.67%)	0 (0%)	7 (8.2%)	p = 0.85
(S)SRI Treatment	13 (28.3%)	7 (23.3%)	3 (33.3%)	23 (27.0%)	p = 0.77
Evolution					
Technical assistance	**33 (71.3%)**	15 (50.0%)	5 (55.5%)	53 (62.3%)	**p = 0.024**
Aspiration pneumonia	17 (36.9%)	7 (23.3%)	3 (33.3%)	27 (31.7%)	p = 0.59
Gastrostomy	**10 (21.7%)**	0 (0%)	0 (0%)	10 (11.8%)	**p = 0.009**

RBD: REM-Sleep Behavior Disorder

(S)SRI: (Selective) Serotonin Reuptake Inhibitor

b. Quantitative data

	Median of the sample (inter-quartile interval or CI)		Median by profile (interquartile interval or CI)	p-value
Age at onset of the disease (years)	63 (57 - 68)	Profile 1	63 (59 – 70)	p = 0.23
		Profile 2	60,5 (56 - 65)	
		Profile 3	63 (60 – 69)	
Age at data collection and PET (years)	66 (60 – 72)	Profile 1	67.5 (62 – 72)	p = 0.23
		Profile 2	62.5 (59 – 69)	
		Profile 3	65 (64 – 71)	
Duration of disease progression at PET (years)	3 (3 – 5)	Profile 1	4 (2 - 5)	p = 0.23
		Profile 2	3 (2 – 5)	
		Profile 3	3 (2- 4)	
Hoehn & Yahr	3 (3 - 4)	Profile 1	**4 (3 – 4)**	**1 vs 2 : p< 0.001**
		Profile 2	3 (2 – 3)	
		Profile 3	3 (3 – 3)	**1 vs 3 : p = 0.027**
Schwab & England	70 (40 - 70)	Profile 1	**40 (40 – 70)**	**1 vs 2 : p< 0.001**
		Profile 2	70 (70 – 80)	
		Profile 3	70 (70 – 70)	**1 vs 3 : p = 0.03**
Survival (years)	8,0 (IC 95% 6.64 – 9.36)	Profile 1	6,5 (IC 95% 6.22 – 8.09)	p = 0.47 (Chi-square = 1.49 ; df = 2)
		Profile 2	6 (IC 95% 5.08 - 6.78)	
		Profile 3	6 (IC 95% 3.93 - 8.07)	
Mattis Dementia Rating Scale (/144)	137 (133 - 140)	Profile 1	138 (135 – 140)	**1 vs 3 : p< 0.001**
		Profile 2	139 (134 – 142)	
		Profile 3	**129,5 (126.5 – 132)**	**2 vs 3 : p< 0.01**

CI : 95% confidence interval

Supplementary data :

Table 3: 18F-FDG-PET findings between MSA profiles and healthy patients (anatomical locations, spatial extents of significant clusters, Talairach coordinates, maximal z-scores, and height threshold of peak-voxel) (k > 89 ; p<0.001).

a. Profile 1 versus healthy subjects

			Peak coordinates				
		cluster dimensions	x	y	z	Z-score of peak	p-value
Profile 1	Right middle frontal gyrus (BA 6)	15595	34	16	50	6.96	p<0.001
	Right Superior temporal gyrus (BA 39) – Right Middle occipital gyrus	3337	56	-64	24	5.53	p<0.001
	Left lenticular nuclei and putamen	1783	-26	2	0	7.23	p<0.001
	Left middle temporal medium gyrus – Lefts angular Gyrus	1754	-46	-70	24	4.92	p<0.001

	Cingular Gyrus - Posterior Cingulum (BA 31)	849	6	-46	30	4.2	p<0.001
	Let superior temporal – Gyrus - Left fusiform – Left inferior temporal gyrus	322	-50	-48	-20	4.05	p<0.001
	Left posterior Cerebellum lobe : lobule VIIb (crus 2) and vermis (tuber)	84	-38	-72	-38	3.42	p<0.001

b. Profile 2 versus healthy subjects

			Peak coordinates				
		cluster dimensions	x	y	z	Z-score of peak	p-value
Profile 2	Medulla, anterior cerebellum (culmen, lobules IV-V) and right and left posterior cerebellum (lobules VI - VII - VIII)	12071	-2	-30	-50	6.22	p<0.001
	Right superior temporal gyrus (BA 39) – Right middle temporal gyrus - Right putamen	10413	58	-64	22	5.87	p<0.001
	Left subcallosal gyrus – Left olfactory gyrus – left Putamen	2147	-22	8	-14	5.01	p<0.001
	Cingular Gyrus - Posterior Cingulum (BA 31)	1803	8	-48	28	5.53	p<0.001
	Right middle frontal Gyrus – Supplementary Right Motor Area	1206	10	12	52	4.23	p<0.001

	Left middle frontal Gyrus – Left paracetral Gyrus	265	-28	-4	48	5.02	p<0.001
	Left paracentral gyrus - Left pre-central gyrus	124	-54	2	40	3.98	p<0.001

c. Profile 3 versus healthy subjects

			Peak coordinates				
		cluster dimensions	x	y	z	Z-score of peak	p-value
Profile 3	right posterior cerebellum: lobule VIIb (crus 2), and vermis (uvula)	1358	18	-86	-36	5.16	p<0.001
	left posterior cerebellum: lobule VIIa (crus 1), and vermis (tuber)	1188	-44	-66	-34	4.16	p<0.001

3. Spectre phénotypique de l'Atrophie multi-systématisée : approche d'une nouvelle classification couplée à l'analyse du métabolisme cérébral en TEP 18FDG

Stephan Grimaldi [1], Mohamed Boucekine [2], Tatiana Witjas [1,3], Frédérique Fluchère [1], Mathilde Renaud [1,4], Jean-Philippe Azulay [1], Eric Guedj [5,6,7], Alexandre Eusebio [1,3]

[1] Aix-Marseille Univ, APHM, CHU Timone, Department of Neurology and Movement Disorders, 13385 Marseille Cedex 05, France.

[2] Aix-Marseille Univ, EA 3279 - Self-perceived Health Assessment Research Unit, 13005 Marseille, France.

[3] Aix Marseille Univ, CNRS, UMR 7289, Institut de Neurosciences de la Timone, 13385 Marseille, France

[4] Service de Génétique Clinique, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, 54500 Vandoeuvre

[5] Aix-Marseille Univ, CNRS, Ecole Centrale Marseille, UMR 7249, Institut Fresnel, Marseille, France

[6] Aix-Marseille Univ, APHM, CHU Timone, Service Central de Biophysique et Médecine Nucléaire, 13385 Marseille Cedex 05, France.

[7] Aix-Marseille Univ, CERIMED, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Introduction : Les critères diagnostiques de 2008 classent les patients atteints d'atrophie multi-systématisée (AMS) en une forme parkinsonienne prédominante (AMS-P) ou cérébelleuse prédominante (AMS-C). Les descriptions phénotypiques ont depuis mis en évidence une hétérogénéité clinique parmi les patients (description par exemple, d'une forme mixte, d'une possible atteinte cognitive ou d'une survie plus longue).

Objectif : Cette étude a tenté d'identifier différents phénotypes chez des patients atteints d'AMS et de décrire les profils métaboliques correspondants en tomographie cérébrale par émission de positons (TEP) au 18-FDG.

Méthodes : Les patients avec un diagnostic d'AMS "probable" pour lesquels une TEP18-FDG a été réalisée ont été inclus. Une analyse rétrospective (de 2006 à 2017) a été effectuée à partir d'un recueil standardisé des données. Nous avons utilisé une nouvelle approche statistique appelée « Latent Class Analysis » (LCA) pour identifier les profils des patients sur la base de caractéristiques cliniques communes. Le métabolisme cérébral a été étudié au repos.

Résultats : Quatre-vingt-cinq patients ont été inclus. Trois profils ont été révélés (entropie = 0,835) : 1. atteinte extrapyramidale, axiale, ORL et cérébelleuse (n=46, 54,1 %) ; 2. atteinte cérébelleuse et ORL (n=30, 35,3%) ; 3. Atteinte cérébelleuse et cognitive (n=9, 10,6%). L'analyse du métabolisme cérébral ($k>89$; $p<0.001$) a montré un hypométabolisme des noyaux gris centraux, des cortex frontal/préfrontal, temporal et du cervelet postérieur gauche dans le profil 1, du bulbe, des cortex préfrontal, temporal et cingulaire, du putamen et du cervelet bilatéralement (antérieur et postérieur) dans le profil 2, du cervelet postérieur bilatéralement et du vermis dans le profil 3.

Conclusion : Au-delà des deux phénotypes les plus courants d'AMS, un troisième profil, particulièrement atypique, a été décrit avec des symptômes cérébelleux et cognitifs mais sans atteinte ORL. Ces profils sont soutenus par différentes anomalies métaboliques cérébrales qui pourraient être utiles pour le diagnostic de cette maladie.

Introduction

Historiquement, l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse[1], le syndrome de Shy-Drager[2] et la dégénérescence striatonigrique[3] étaient décrites comme étant des pathologies distinctes avant d'être regroupées sous le terme d'atrophie multi-systématisée (AMS). Les critères diagnostiques les plus récents ont classé les patients en forme parkinsonienne prédominante (AMS – P) et forme cérébelleuse prédominante (AMS - C)[4]. Les descriptions phénotypiques au fil des dernières années ont permis de nuancer la pertinence de ces critères avec la description de patients avec une forme mixte[5], d'autres avec troubles cognitifs légers chez au moins un tiers des patients[6,7] avec pour certains une démence[8,9] et d'autres avec la description d'une forme plus bénigne associant une longue durée d'évolution de la maladie et un début tardif des signes dysautonomiques[10,11]. Il est ainsi apparu qu'il existait une certaine hétérogénéité clinique au sein des patients atteints d'AMS avec des phénotypes atypiques qui ne sont pas reconnus par la classification et les critères diagnostiques actuels.

Comme aide au diagnostic, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) et la Tomographie par Émission de Positons (TEP) 18-FDG peuvent apporter des indices actuellement considérés comme des critères additionnels pour le diagnostic des formes « classiques » d'AMS[4] (atrophie en IRM du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont ou du cervelet, hypométabolisme au TEP 18-FDG du putamen, du tronc cérébral ou du cervelet). Le TEP au 18-FDG peut aussi apporter des informations sur la physiopathologie et souligner les liens entre les symptômes et la dysfonction métabolique de certaines structures anatomiques[12,13]. C'est pourquoi les phénotypes atypiques appellent aussi à rechercher différents profils métaboliques en TEP au 18-FDG.

L'objectif de cette étude est ainsi de tenter d'identifier différents phénotypes de patients atteints d'AMS par l'utilisation d'une méthode statistique innovante appelée « Latent Class Analysis » (LCA). Nous avons également cherché à examiner si ces différents profils cliniques impliquaient des réseaux cérébraux spécifiques en étudiant leur métabolisme glucidique cérébral en TEP 18-FDG.

Matériel et méthodes

1. Population étudiée

Tous les patients pour lesquels un diagnostic d'AMS « probable »[4] et pour lesquels une TEP cérébrale au 18 FDG a été réalisée entre le 1er janvier 2006 et le 31 juillet 2017 ont été inclus dans cette étude. La durée minimale de suivi était de 2 ans.

Les patients avaient été examinés par des neurologues spécialisés dans les mouvements anormaux dans le service de Neurologie et pathologie du mouvement et avaient réalisé une TEP cérébrale dans le service de Médecine nucléaire de l'hôpital Universitaire de Marseille, Marseille, France. L'étude a été approuvée par notre comité d'éthique local conformément à la Déclaration de Helsinki.

2. Recueil des données

Une analyse rétrospective a été effectuée à partir d'un recueil standardisé des données. Les données cliniques suivantes ont été recueillies dans une période de 3 mois autour de la réalisation de la TEP cérébrale : Hoehn & Yahr, Schwab & England, score moteur de l'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), syndrome cérébelleux (ataxie à la marche ou des membres, nystagmus ou saccades oculomotrices), dyskinésie céphalique, atteinte axiale avec antecolis, camptocormie, syndrome de pise, piétinement, chutes précoces (dans les trois premières années), atteinte ORL avec un stridor ou des troubles de la déglutition objectivés par un médecin phoniatre spécialisé dans les syndromes parkinsoniens, atteinte cognitive (Mattis Dementia Rating Scale[14], batterie rapide d'efficience frontale[15], praxies motrices et idéomotrices[16]), syndrome pyramidal, myoclonies, troubles du comportement en sommeil paradoxal, prise d'un traitement antidépresseur par Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), âge de début de la maladie, âge du patient et durée d'évolution de la maladie au moment de l'évaluation.

Les données d'évolution suivantes ont aussi été recueillies rétrospectivement jusqu'à la fin de l'étude : recours à une aide technique, survenue d'une pneumopathie d'inhalation, réalisation d'une gastrostomie, survenue et cause du décès.

3. Méthode d'analyse statistique

a. Bases théoriques de la « Latent class analysis » (LCA)

Nous avons utilisé une nouvelle approche statistique jamais encore, à notre connaissance, appliquée pour l'appréciation phénotypique des patients en neurologie. L'analyse de type LCA a déjà été validée dans des études observationnelles de santé publique dans le but d'identifier des sous-groupes de patients (« classes » ou « profils ») sur la base de caractéristiques cliniques, comportementales ou psychosociales communes, par une approche individu-centrée[17-22]. Chaque patient est classé en fonction de la probabilité d'appartenir à une certaine classe[21]. Ainsi, un des avantages à utiliser la LCA est la possibilité d'examiner, de façon simultanée, de nombreuses caractéristiques cliniques qui définissent le phénotype d'un individu au lieu de les analyser de façon séparée ce qui augmenterait le risque d'erreur de type 1 ou faux positifs[22].

b. Étape préliminaire avant réalisation de la LCA

Nous avons choisi six domaines cliniques pour définir le phénotype des patients avec AMS : 1. Domaine extrapyramidal, 2. Domaine axial, 3. Domaine cérébelleux, 4. Domaine cognitif, 5. Domaine ORL, 6. Survie. Le détail de ces domaines est présenté dans le Tableau 1. Pour chacun d'eux, un score a été établi par l'addition de points attribués aux éléments qui les composent. Si ce score était supérieur à la médiane du score total possible du domaine, alors le domaine était retenu comme « présent ».

c. Analyse statistique LCA

Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel Mplus version 7. Un script Excel modifiable de LCA est disponible gratuitement sur http://methodology.psu.edu/. A partir des 6 domaines cliniques, chacun avec 2 possibilités (présent ou absent), il y avait 2^6 = 36 profils différents théoriques pour chaque patient. La probabilité d'appartenir à une classe et la qualité de la classification des patients étaient évaluées par l'indice « entropie » qui variait de 0 à 1. Les valeurs proches de 1 indiquaient une bonne séparation des classes[23-26]. Après avoir examiné différents modèles de classification (à deux, trois ou quatre classes), un modèle à trois classes a été retenu et étudié. Également, au sein de chaque profil, les patients avaient une certaine probabilité d'être atteints par les symptômes (domaines) définis précédemment.

d. Autres analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de nombres et de pourcentages et les résultats quantitatifs sous forme de médiane avec l'intervalle interquartile comme indice de dispersion. Des comparaisons entre les groupes ont été faites avec les tests Chi2 ou Fisher pour les données qualitatives et T-test ou Mann-Whitney pour les données quantitatives, selon les cas. Un modèle de Cox a été appliqué pour rechercher les facteurs influençant la survie ; les variables avec un $p<0,2$ dans l'analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée. Une valeur de p bilatérale inférieure à 0,05 a été considérée comme un signe de significativité statistique.

4. Acquisition et analyses des images cérébrales en TEP-18FDG

Le métabolisme cérébral en TEP 18FDG a été étudié au repos, de façon standardisée, chez tous les patients (acquisition des images après injection intraveineuse de 18-Fluorodesoxyglucose, 150 MBq, par une caméra TEP/scanner Discovery ST, GE Healthcare, Waukesha, WI de résolution axiale de 6,2 mm, permettant 47 coupes transverses contiguës du cerveau avec une épaisseur de 3,27 mm). Les images ont été

reconstruites avec un algorithme de type OSEM (maximisation de l'espérance des sous-ensembles ordonnés) avec 5 itérations et 32 sous-ensembles, et corrigées de l'atténuation par le scanner. Une analyse statistique globale du cerveau a été réalisée au niveau du voxel grâce au logiciel SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK). Les images ont subi une normalisation spatiale avec l'atlas Montreal Neurological Institute. Les dimensions des voxels étaient de 2x2x2. Un filtre Gaussien (largeur de mi-hauteur de 8mm) a été appliqué pour limiter les variations anatomiques inter-sujets et pour améliorer le ratio signal sur bruit.

Ces données ont été comparées à celles d'un groupe de sujets sains. Elles ont été acquises préalablement dans les mêmes conditions techniques et font partie d'une base de données locale de TEP-18FDG normaux constituant une population contrôle (Clinical Trials Ref: NCT00484523) approuvée par notre comité local d'éthique. Ces données étaient comparables en âge et sexe à notre échantillon de patients avec AMS ($p > 0,05$, âge médian de 66 ans, 60,5 – 71,5 ans). Les cartes comparatives (T) de SPM ont été obtenues pour un seuil de significativité $p<0,001$ avec un seuil de correction de volume du cluster pour s'affranchir des erreurs de type II ($k > 89$) comme recommandé[27], avec l'âge, le sexe et la durée d'évolution de la maladie lors du TEP comme facteurs de confusion. Un échelonnage proportionnel a été appliqué pour donner la même valeur globale à chaque examen TEP afin de corriger les variations individuelles du métabolisme cérébral global. Les localisations anatomiques des voxels les plus significatifs ont été identifiées grâce au Talairach Deamon (http://ric.uthscsa.edu/projects/talairachdaemon.html). Les valeurs moyennes du taux de métabolisme glucidique cérébral ont été extraites au niveau individuel pour chaque région d'intérêt significative.

Résultats

1. Caractéristiques générales des patients avec AMS

Quatre-vingt-cinq patients diagnostiqués avec une AMS « probable » ont été inclus dans cette étude. Le détail des caractéristiques clinique est résumé dans le Tableau 2. Seuls 6 patients ont été perdus de vue (7% de l'effectif total). Quarante-six patients étaient décédés à la fin de l'étude (59 %) dont 14 au cours des 5 premières années de la maladie (30,4%). Les causes de décès étaient les suivantes : 29 (63 %) l'étaient d'une cause respiratoire parmi laquelle on dénombrait 23 (50 %) pneumopathies d'inhalation sévères, 5 (10,9 %) arrêts respiratoires sur stridor et 1 (2,2 %) embolie pulmonaire ; 5 (10,9 %) l'étaient d'un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque ; 1 (2,2 %) l'était d'un sepsis sévère à point de départ urinaire ; 1 (2,2 %) d'un cancer du sein métastatique ; 10 (21,7 %) l'étaient d'une cause indéterminée. Les éléments cliniques associés à une survie plus courte étaient un âge de début tardif de la maladie (p = 0,013) et un stridor précoce (p=0,038).

2. Profils cliniques (Figure 1)

Parmi les 85 patients, 60 ont été diagnostiqués AMS – P (70,6 %) et 25 AMS – C (29,4 %) selon les critères diagnostiques[4].

Avec l'analyse LCA, le modèle à deux classes a révélé un profil associant les atteintes extrapyramidale, cérébelleuse, ORL et axiale (profil A : 44 patients, 51,8%) et un profil associant les atteintes cérébelleuse et ORL (profil B : 41 patients, 48,2%).

Le modèle à trois classes a révélé un premier profil avec atteintes extrapyramidale, axiale, ORL et cérébelleuse (profil 1 : 46 patients, 54,1%), un second profil avec atteintes cérébelleuse et ORL (profil 2 : 30 patients, 35,3%) et un dernier profil avec atteintes cérébelleuse et cognitive (profil 3 : 9 patients, 10,6%).

Le modèle à quatre classes était non convergent donc non exploitable.

Le modèle à trois classes ayant un niveau de fiabilité statistique élevé (entropie 3 classes = 0,835 versus entropie 2 classes = 0,663) ; il a donc été retenu et étudié.

3. Anomalies du métabolisme glucidique en TEP 18FDG

a. Comparaison aux sujets sains (k > 89 ; p<0,001) (Figure 2 et données supplémentaires Tableau 3)

Concernant le profil 1, nous avons retrouvé, en comparaison aux sujets sains, un hypométabolisme du putamen et des noyaux lenticulaires, des cortex frontaux/pré-frontaux (aire 6 de Brodmann) et temporaux (aire 39 de Brodmann). Une zone restreinte du cervelet (lobe postérieur gauche, plus précisément le lobe VIIb et le tuber du vermis) était en hypométabolisme.

Pour le profil 2, nous avons retrouvé un hypométabolisme du bulbe, des cortex pré-frontaux (aire motrice supplémentaire, gyrus sous-calleux et gyrus olfactif), temporal (aire 39 de Brodmann) et cingulaire, du putamen et du cervelet (antérieur avec le culmen, les lobules IV-V et postérieur avec les lobules VI-VII-VIII).

Dans le profil 3, nous avons retrouvé un hypométabolisme bilatéral limité au cervelet (lobes postérieurs : lobules VIIa (Crus 1) and VIIb (Crus 2) et vermis (tuber and uvula)).

b. Comparaison de chaque profil les uns par rapport aux autres (k>89 ; p<0,001) (Figure 3)

Les hypométabolismes les plus marqués du profil 1 étaient les noyaux lenticulaire et putaminal gauches (par rapport au profil 2) et les gyri frontaux supérieur (Aires de Brodmann 8-9) et moyen gauches (par rapport au profil 3).

Dans le profil 2, les hypométabolismes les plus marqués étaient la région cérébelleuse antérieure (lobules IV / V droits ; par rapport au profil 1) et les gyri frontaux supérieur (Aires de Brodmann 8-9) et moyen gauches (par rapport au profil 3).

Dans le profil 3, l'hypométabolisme le plus marqué concernait la région cérébelleuse postérieure (lobule VIIb - crus 2) droite (par rapport au profil 1 ; pas de différence mise en évidence par rapport au profil 2).

Discussion

Notre objectif était d'identifier des profils cliniques de patients atteints d'AMS, permettant de rendre mieux compte de l'hétérogénéité des patients présentant cette maladie. Trois profils distincts ont pu être révélés par la méthode LCA et sont sous-tendus par des anomalies métaboliques différentes au niveau cérébral : un profil avec atteintes extrapyramidale, axiale, ORL et cérébelleuse, un profil avec atteintes cérébelleuse et ORL et un profil avec atteintes cérébelleuse et cognitive.

1. Profils cliniques et métabolisme cérébral en TEP 18FDG

Le modèle à deux classes a fait apparaître deux profils : un premier profil extrapyramidal, cérébelleux, ORL et axial (profil A) et un second profil cérébelleux et ORL (profil B). Bien qu'homogènes en effectif, il est apparu une individualisation nette des patients cérébelleux (profil B) d'une part, en opposition aux patients avec atteinte à la fois parkinsonienne (symptôme prédominant) et cérébelleuse (profil A) évoquant une forme mixte. Cette répartition en deux classes, obtenue statistiquement, se rapprochait de la classification historique des patients, réalisée par un médecin expert. Cependant, la faible entropie de ce modèle suggérait que cette différenciation n'était pas satisfaisante et ne tenait pas suffisamment compte des différentes caractéristiques cliniques des patients.

Par contre, l'analyse LCA à trois classes a fait apparaître trois profils cliniques pertinents.

Notre analyse a retrouvé un plus grand nombre de patients avec une forme cérébelleuse marquée (30 dans le profil 2 et 9 dans le profil 3) que ne le fait la classification consensuelle (25 patients AMS – C). Ceci pouvait s'expliquer par notre méthodologie. Grâce à l'analyse LCA, qui prenait en compte plus de caractéristiques cliniques que ne le fait la classification consensuelle, certains patients classiquement étiquetés AMS-P (avec des symptômes cérébelleux au second plan) ont été rapprochés de patients avec une forme cérébelleuse plus marquée, et ce avec une grande fiabilité statistique (entropie = 0,835).

Le profil 1, avec l'effectif le plus grand, était caractérisé par une forte probabilité d'avoir un phénotype extrapyramidal, ce qui n'est pas étonnant puisqu'il existe une nette prédominance de la forme parkinsonienne en Europe[28]. Il associait aussi une atteinte axiale, ORL et cérébelleuse. Les anomalies métaboliques comportaient une atteinte des noyaux gris centraux, corticale frontale/pré-frontale, temporale et cérébelleuse avec, par comparaison aux autres profils, une atteinte des noyaux lenticulaire et putaminal gauches et des gyri frontaux supérieur et moyen gauches. Ceci est concordant avec les données précédemment décrites puisqu'il a été rapporté un hypométabolisme marqué du putamen, du pont et du cervelet avec une atteinte d'autant plus marquée au niveau du striatum s'il s'agit d'une forme AMS – P ou au niveau du pont et du cervelet s'il s'agit d'une forme AMS – C[29,30].

Un tiers (35,3%) des patients avaient un profil caractérisé par la probabilité d'avoir un syndrome cérébelleux et une atteinte ORL (profil 2). L'analyse TEP retrouvait un hypométabolisme du cervelet (antérieur et postérieur), du tronc cérébral, des cortex préfrontaux et cingulaire et du putamen. Par comparaison aux autres profils, la région cérébelleuse antérieure droite (lobules IV / V) et les gyri frontaux supérieur et moyen gauches étaient mis en lumière. Cette région cérébelleuse antérieure est davantage impliquée dans les tâches motrices que dans les taches cognitives[31,32].

Il est intéressant de noter que nous avons trouvé, dans les profils 1 et 2, un hypométabolisme des noyaux gris centraux alors même que la probabilité d'avoir des symptômes parkinsoniens chez les patients du profil 2 était presque nulle. Comme on sait que presque tous les patients atteints d'AMS développent des signes parkinsoniens au cours de la progression et ce quels que soient les symptômes initiaux[33], on pourrait supposer que l'hypométabolisme striatal puisse précéder de plusieurs années l'apparition des signes parkinsoniens, comme cela a été démontré chez des patients atteints de la maladie de Huntington en phase pré-symptomatique[34].

L'atteinte ORL est fréquente dans l'AMS et a en effet été retrouvée dans les profils 1 et 2 mais pas dans le profil 3. Le point commun sur le plan de la TEP cérébrale chez les patients avec signes ORL était un hypométabolisme prononcé des gyri frontal supérieur (régions 8 et 9 de Brodmann) et moyen gauches. L'implication des régions sous-corticales, corticales motrices et pré-motrices dans la déglutition a déjà été décrite[35-

[37], y compris l'aire motrice supplémentaire et le cingulum antérieur[38]. Ces régions cérébrales se chevauchent avec celles que nous avons trouvées dans nos analyses, ce qui met en évidence leur participation active dans la déglutition. On aurait pu s'attendre à ce que les symptômes ORL soient liés, du moins en partie, à une atteinte du tronc cérébral. En effet, le contrôle des mouvements de déglutition par le tronc cérébral avait été rapporté[39], en particulier le bulbe. Mais nos résultats ont montré un hypométabolisme du tronc cérébral chez les patients de profil 2 mais pas chez les patients de profil 1.

Concernant le dernier profil, 10,6 % des patients étaient caractérisés par la probabilité d'avoir un syndrome cérébelleux avec troubles cognitifs (profil 3). Même si la présence de troubles cognitifs n'est pas classiquement en faveur de l'AMS[4], il a maintenant été bien démontré que l'atteinte cognitive n'était pas rare et pouvait être retrouvée chez près d'un tiers des patients[6]. Les études sur le sujet ne permettent pas d'affirmer qu'une forme de la maladie est plus fréquemment associée à une altération cognitive plutôt qu'une autre[6,7,40-43]. Dans notre cohorte, l'atteinte cognitive était plus fréquemment associée à un syndrome cérébelleux et nous avons retrouvé un hypométabolisme du cervelet postérieur et du vermis avec une atteinte particulière de la région cérébelleuse postérieure (lobule VIIb - crus 2) droite. Il n'y a certes pas d'atteinte corticale retrouvée ici, notamment frontale/pré-frontale, mais le rôle majeur du cervelet dans la cognition a été largement détaillé dans la littérature[44]. En effet, le lobule VIIb – crus 2 a été décrit comme étant impliqué dans les fonctions exécutives. Il envoie et reçoit des projections avec le cortex pré-frontal (aire de Brodmann 46) formant un circuit fermé distinct du réseau impliqué dans la motricité[32,44,45]. Il est intéressant de remarquer que les fonctions cognitives sous-tendues par cette région correspondent à celles que nous avons évaluées. Nous avons effectué, en analyse complémentaire, la recherche d'un hypométabolisme de l'aire 46 de Brodmann mais aucune anomalie n'a été retrouvée. Ceci est probablement lié à un manque de puissance de l'analyse du fait d'un nombre insuffisant de patients dans ce groupe (n = 9). Il est donc possible qu'un hypométabolisme moins marqué d'autre(s) région(s) corticale(s) puisse être retrouvé dans une cohorte plus large et ce d'autant plus qu'il a été observé précédemment des corrélations entre le métabolisme cérébral et le fléchissement cognitif : régions orbito-frontales, médio-

frontales, partie dorsale du pont[39], régions pariétales inférieures[46,47] chez les AMS-C et cortex pré-frontal, frontal[48,49], temporal et pariétal[49] chez les AMS-P.

2. Facteurs pronostiques et analyse de survie

Sur l'ensemble de l'échantillon, 14 décès sur les 46 (30,4%) sont survenus dans les 5 premières années de la maladie ; une proportion élevée de décès précoces qui a déjà été rapportée[48].

Un âge de début tardif et un stridor ont été retrouvés comme étant associés à une survie plus courte en cohérence avec les données de la littérature[51-53].

Qualitativement, nous n'avons pas mis en évidence de groupe avec un meilleur pronostic.

Les patients du profil 1 étaient plus nombreux à avoir recours dans leur évolution à une aide technique et à une gastrostomie. La nécessité d'une aide au déplacement pourrait s'expliquer par la probabilité d'avoir une atteinte extrapyramidale et axiale plus forte pour ces patients, à l'origine d'un handicap plus important (Hoehn & Yahr et Schwab & England plus sévères). Également, les troubles de la déglutition se surajoutent à ces morbidités avec un surrisque de gastrostomie.

Il avait été historiquement suggéré que les hommes étaient globalement plus atteints que les femmes[54], ce qui a par la suite été réfuté[28,55]. Notre étude rejoint ces derniers résultats puisqu'il semble que les profils 2 et 3 soient majoritairement composés d'hommes alors que le profil 1 semble être plus paritaire. Il n'a par ailleurs jamais été rapporté de prépondérance concernant le genre pour chacune des formes d'AMS[28].

3. Limites de l'étude

Nous avons réalisé une analyse rétrospective à partir d'un recueil standardisé des données. Seuls 6 patients ont été perdus de vue (7% de l'effectif total) et nous nous sommes efforcés d'obtenir les données manquantes par contact téléphonique avec les patients, leurs familles ou les médecins traitants. Ainsi nous avons pu analyser une grande quantité de données acquises sur un nombre d'années important.

L'absence de confirmation anatomopathologique a été une des faiblesses de l'étude. Mais rappelons que nous avons choisi de n'inclure que des patients remplissant les critères diagnostiques d'AMS « probable » pour lesquels la valeur prédictive positive est de 100% lors d'une première évaluation clinique[56]. De plus, le diagnostic n'a jamais été changé au cours du suivi de ces patients.

Certaines données cliniques n'ont pas été prises en compte car il n'était pas possible de les intégrer dans les différents domaines cliniques choisis ou de les regrouper en un nouveau domaine (chutes précoces, myoclonies, troubles du comportement en sommeil paradoxal et syndrome pyramidal). Pour l'analyse LCA, un même symptôme ne pouvait pas appartenir à plusieurs domaines cliniques. Il n'était pas possible de déterminer *a priori* si les chutes précoces, par exemple, étaient reliées au domaine « atteinte extrapyramidale », au domaine « cérébelleux » ou « axial » puisque leurs origines sont le plus probablement multifactorielles. Une analyse complémentaire les incluant dans le domaine « atteinte axiale » ou en tant que domaine à part entière ne donnait pas de résultats différents de ceux présentés ici. De plus, nous n'avons pas pris en compte la dysautonomie car il s'agissait d'un critère nécessaire à la forme « probable » et nous ne pouvions pas en quantifier la sévérité (puisque les symptômes étaient traités). Enfin, nous avons choisi de considérer un domaine clinique « survie » puisqu'il a été décrit des patients ayant une variante plus bénigne de la maladie se traduisant par une longue durée de la maladie et un début tardif de la dysautonomie[10,11].

Nous ne disposions pas des données concernant l'échelle Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)[57] pour l'ensemble des patients. Nous avons donc choisi de ne pas les inclure dans notre analyse.

Concernant l'analyse LCA, comme c'est le cas de toute approche statistique utilisant des variables catégorielles, il fallait accorder une attention particulière à la transformation des variables continues afin que l'on obtienne des catégories significatives sans perte d'information. Également, dans tout modèle de LCA, il faut être vigilant à la tentation de conclure que les classes identifiées représentent les profils réels d'individus dans la population. La LCA ne fournit qu'un moyen utile de représenter l'hétérogénéité des phénotypes, avec une certaine probabilité, à partir des dimensions incluses dans le modèle et se limitant à l'échantillon[20,58,59].

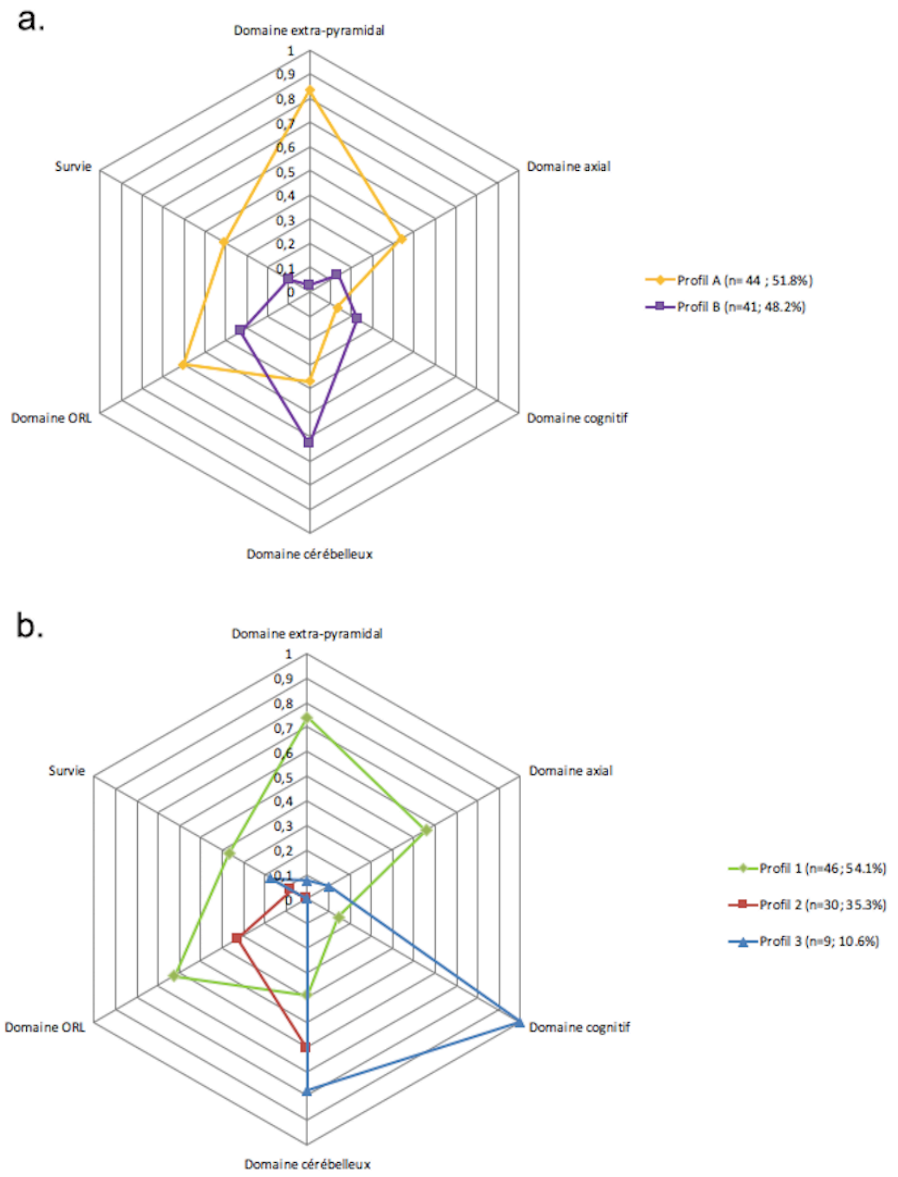
Le fait d'obtenir des groupes déséquilibrés en termes d'effectif a rendu la puissance statistique des analyses de comparaison entre les groupes plus faible, d'autant plus que l'on s'est intéressé aux analyses du métabolisme cérébral en TEP 18FDG. Cependant, ces différences d'effectif étaient le reflet de la prépondérance ou de la rareté des divers phénotypes cliniques rencontrés en vie réelle. Il faudrait réaliser ces analyses sur un nombre plus important de patients pour limiter ce biais.

Enfin, en raison de leur résolution spatiale limitée, les mesures de TEP étaient sujettes à des effets de volume partiel qui pouvaient entraîner une diminution artificielle des valeurs du métabolisme glucidique. Dans les études TEP, il est utile de savoir si l'hypométabolisme est un indice fiable du dysfonctionnement neuronal *in vivo* ou s'il est simplement la conséquence d'un effet de volume partiel accru causé par l'atrophie cérébrale. Plusieurs études réalisées pour d'autres atteintes dégénératives, comme la maladie d'Alzheimer par exemple, ont clairement montré que l'atrophie cérébrale seule n'expliquait pas l'hypométabolisme observé[60,61]. Dans une étude future, il serait intéressant de comparer l'hypométabolisme et l'atrophie corticale pour chaque profil de patients atteints d'AMS. De plus, si les différents profils d'hypométabolisme décrits dans cette étude étaient confirmés, leur prise en compte pourrait être utile pour renforcer la probabilité diagnostique de cette maladie.

Conclusion

Trois profils cliniques distincts ont pu être différenciés grâce à l'analyse LCA parmi notre échantillon de patients avec AMS. Il s'agit d'une méthode statistique émergente qui permet de révéler des profils latents sur la base de caractéristiques cliniques implémentées dans le modèle. Nous avons révélé deux profils majoritaires rappelant les deux formes de la maladie proposées par la classification consensuelle : un profil avec atteintes extrapyramidale, axiale, ORL et cérébelleuse et un profil avec atteintes cérébelleuse et ORL. Nous avons aussi révélé un profil particulièrement atypique avec des symptômes cérébelleux et cognitifs mais sans atteinte ORL. Ces profils reflètent la diversité phénotypique des patients. Une des forces de cette étude est le fait que ces profils soient sous-tendus par des anomalies métaboliques différentes au niveau cérébral ce qui pourrait être utile pour le diagnostic de la maladie. D'autres études sur de plus grandes cohortes et implémentées avec un plus grand nombre de données cliniques et neuropathologiques sont nécessaires.

Figure 1 : Profils cliniques des patients avec AMS

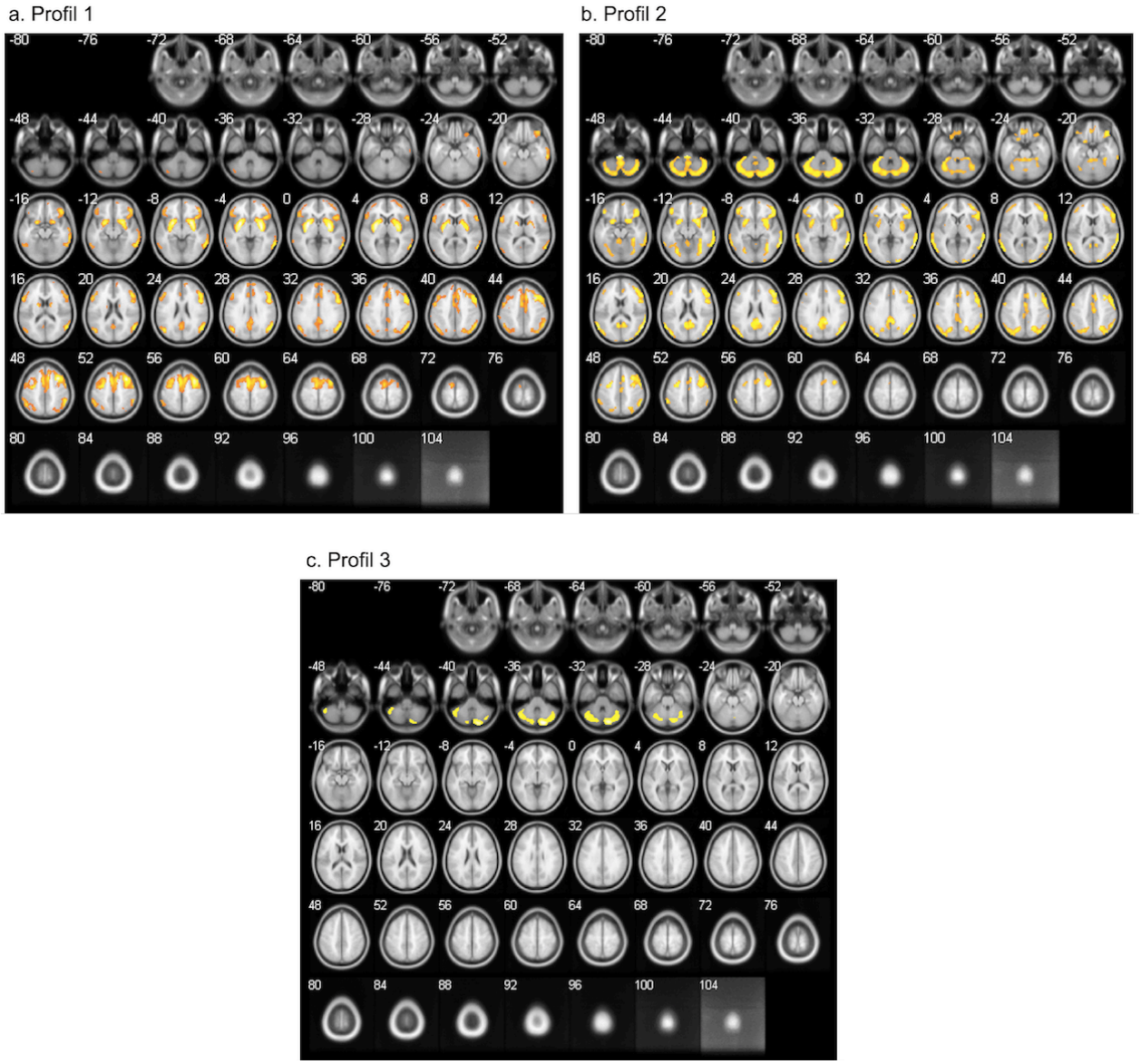


a. Modèle à deux classes : entropie = 0,663

b. Modèle à trois classes : entropie = 0,835

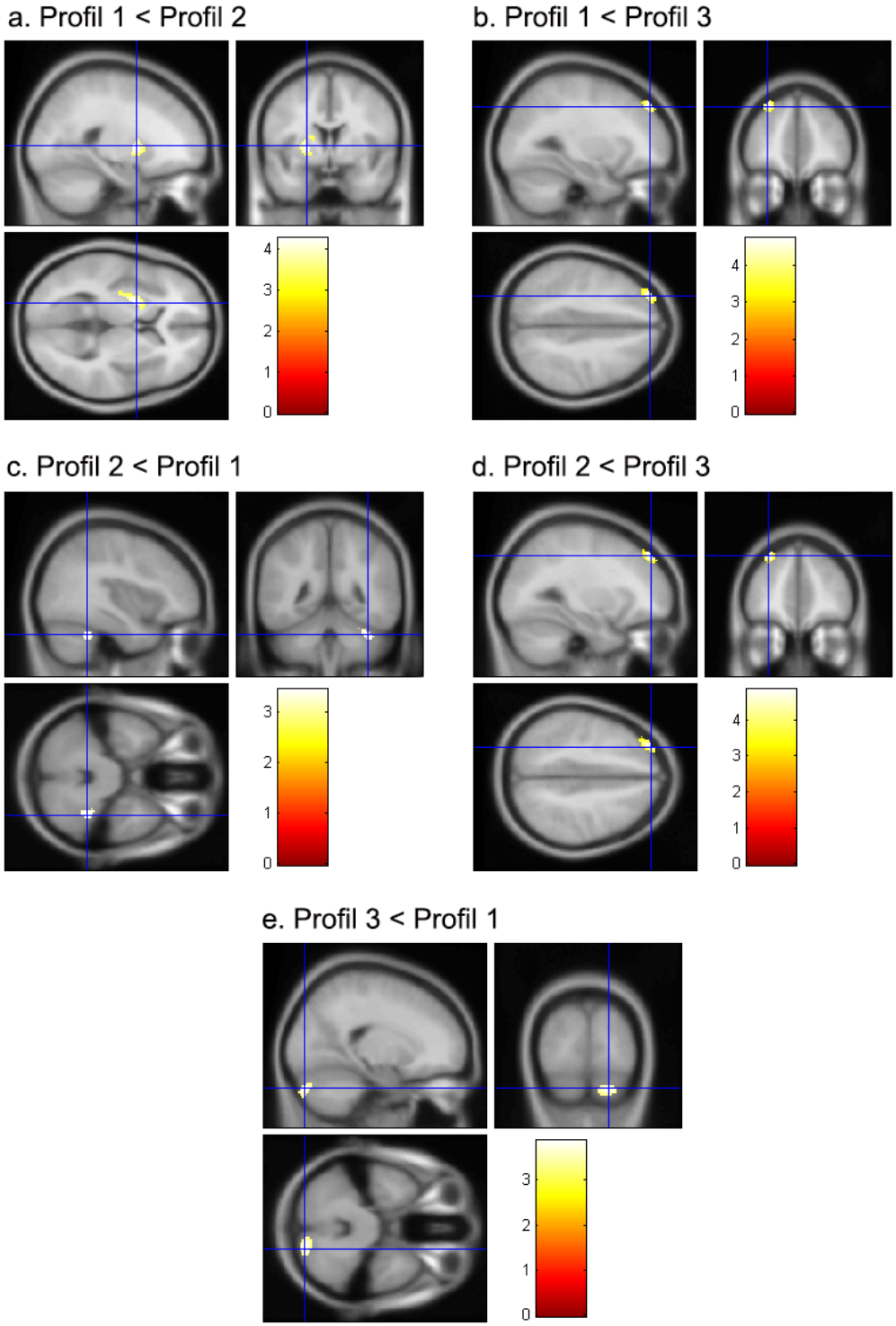
L'axe des valeurs (entre 0 et 1) correspond à un niveau de probabilité de dépasser la médiane du score total d'un domaine clinique (cf. Tableau 1).

Figure 2 : Localisations anatomiques des aires en hypométabolisme chez les patients des profils 1, 2 et 3 par rapport aux sujets contrôles ($p < .001$, uncorrected, $k > 89$) ; images superposées sur une IRM cérébrale normale en coupe transversale avec normalisation spatiale et lissage par SPM8.



Voir tableau 3 a, b et c des données supplémentaires.

Figure 3 : Localisations anatomiques des aires en hypométabolisme par comparaison de chaque profil les uns par rapport aux autres ($p < .001$, uncorrected, $k > 89$) ; images superposées sur une IRM cérébrale normale en coupe transversale avec normalisation spatiale et lissage par SPM8.



a. Noyau lenticulaire et putaminal gauche (dimensions du cluster : 282, x = -22 y = 2, z =4, pic Z-score = 4,27)

b. Gyrus frontal supérieur (Aires de Brodmann 8-9) et moyen gauches (dimensions du cluster : 117, x = -28, y= 46, z = 42, pic Z-score = 4,73)

c. Région cérébelleuse antérieure : lobules IV / V droits (dimensions du cluster : 128, x = 38, y= -46, z= -32, pic Z-score = 3,45).

d. Gyrus frontal supérieur (Aires de Brodmann 8-9) et moyen gauches (dimensions du cluster : 127, x = -28, y= 46, z = 44, pic Z-score = 4,84).

e. Région cérébelleuse postérieure : lobule VIIb (crus 2) droit (dimensions du cluster : 188, x = 20, y= -86, z = -34, pic Z-score = 3,87)

Tableau 1 : Domaines cliniques et caractéristiques prises en compte pour l'analyse de Latent Class Analysis (LCA)

Domaines cliniques	Caractéristiques cliniques	Points
Domaine extrapyramidal	• syndrome extrapyramidal "léger" : UPDRS ≤ 32[62]	1
	• syndrome extrapyramidal "sévère" : UPDRS ≥ 33[62]	2
	• dystonie/dyskinésies céphaliques ou faciales	1
Domaine axial	• piétinement	1
	• antécolis ou camptocormie ou syndrome de Pise	1
Domaine cérébelleux	• syndrome cérébelleux	1
	• nystagmus ou saccades oculomotrices altérées	1
Domaine cognitif	• Mattis ≤ 137[63,64]	1
	• syndrome dysexécutif à la batterie rapide d'efficience frontale (score ≤ 15)[15]	1
	• altération des praxies motrices et idéomotrices : score ≤ 18 si âge ≤ 64 ans et score ≤ 17 si âge ≥ 65 ans[16]	1
Domaine ORL	• stridor	1
	• troubles de la déglutition	1
Survie	• survie supérieure à la médiane de survie de l'ensemble de l'échantillon	1

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques cliniques non prises en compte pour la catégorisation des patients en fonction de chaque profil. Nombre de sujets (%).

a. Données qualitatives

	Profil 1 (n=46)	Profil 2 (n=30)	Profil 3 (n=9)	Total	p-valeur
Hommes	20 (43,5%)	**21 70,0%)**	**7 (77,8%)**	48 (56,5%)	**p = 0,034**
Femmes	26(56,5%)	9 (30,0%)	2 (22,2%)	37 (43,5%)	
Hypotension orthostatique	37 (80 ,4%)	26 (86,7%)	8 (88,9%)	71 (83,5%)	p = 0,76
Trouble vésico-sphinctérien	40 (86,9%)	24 (80,0%)	8 (88,9%)	72 (84,7%)	p = 0,75
Chutes dans les 3 ans	34 (73,9%)	18 (60,0%)	7 (77,8%)	59 (69,4%)	p = 0,38
RBD	25 (54,3%)	18 (60,0%)	6 (66,7%)	49 (57,6%)	p = 0,66
Syndrome pyramidal	15 (32,6%)	6 (20,0%)	4 (44,4%)	25 (29,4%)	p = 0,22
Myoclonies	5 (10,9%)	2 (6,67%)	0 (0%)	7 (8,2%)	p = 0,85
Traitement I(S)RS	13 (28,3%)	7 (23,3%)	3 (33,3%)	23 (27,0%)	p = 0,77
Evolution					
Aide technique	**33 (71,3%)**	15 (50,0%)	5 (55,5%)	53 (62,3%)	**p = 0,024**
Pneumopathie d'inhalation	17 (36,9%)	7 (23,3%)	3 (33,3%)	27 (31,7%)	p = 0,59
Gastrostomie	**10 (21,7%)**	0 (0%)	0 (0%)	10 (11,8%)	**p = 0,009**

RBD : REM-Sleep Behavior Disorder

I(S)RS : Inhibiteur (Sélectifs) de la Recapture de la Sérotonine

b. Données quantitatives

	Médiane de l'échantillon (intervalle inter-quartile ou IC)		Médiane par profil (intervalle inter quartile ou IC)	p-valeur
Age lors du début de la maladie (ans)	63 (57 - 68)	Profil 1	63 (59 – 70)	p = 0,23
		Profil 2	60,5 (56 - 65)	
		Profil 3	63 (60 – 69)	
Age lors du recueil de données et du TEP (ans)	66 (60 – 72)	Profil 1	67,5 (62 – 72)	p = 0,23
		Profil 2	62,5 (59 – 69)	
		Profil 3	65 (64 – 71)	
Durée d'évolution de la maladie lors du TEP (ans)	3 (3 – 5)	Profil 1	4 (2 - 5)	p = 0,23
		Profil 2	3 (2 – 5)	
		Profil 3	3 (2- 4)	
Hoehn & Yahr	3 (3 - 4)	Profil 1	**4 (3 – 4)**	**1 vs 2 : p< 0,001**
		Profil 2	3 (2 – 3)	**1 vs 3 : p = 0,027**
		Profil 3	3 (3 – 3)	
Schwab & England	70 (40 - 70)	Profil 1	**40 (40 – 70)**	**1 vs 2 : p< 0,001**
		Profil 2	70 (70 – 80)	**1 vs 3 : p = 0,03**
		Profil 3	70 (70 – 70)	
Survie (ans)	8,0 (IC 95% 6,64 - 9,36)	Profil 1	6,5 (IC 95% 6,22 – 8,09)	p = 0,47 (Chi-square = 1,49 ; df = 2)
		Profil 2	6 (IC 95% 5,08 – 6,78)	
		Profil 3	6 (IC 95% 3,93 – 8,07)	
Mattis Dementia Rating Scale (/144)	137 (133 - 140)	Profil 1	138 (135 – 140)	**1 vs 3 : p< 0,001**
		Profil 2	139 (134 – 142)	**2 vs 3 : p< 0,01**
		Profil 3	**129,5 (126,5 – 132)**	

IC : intervalle de confiance à 95%

Données supplémentaires :

Tableau 3 : Résultats de l'analyse en TEP 18F-FDG entre les profils d'AMS et les sujets sains (localisation anatomique, étendue spatiale des clusters significatifs, coordonnées Talairach, z-scores) (k > 89 ; p<0,001).

a. Profil 1 versus sujets sains

			coordonnées				
		dimensions du cluster	x	y	z	Z-score pic	p-valeur
Profil 1	Gyrus frontal moyen droit (BA 6)	15595	34	16	50	6,96	p<0,001
	Gyrus Temporal supérieur droit (BA 39) - Gyrus occipital moyen droit	3337	56	-64	24	5,53	p<0,001
	Noyau lenticulaire et putamen gauches	1783	-26	2	0	7,23	p<0,001
	Gyrus Temporal moyen gauche - Gyrus angulaire gauche	1754	-46	-70	24	4,92	p<0,001
	Gyrus cingulaire - Cingulum postérieur (BA 31)	849	6	-46	30	4,2	p<0,001

	Gyrus Temporal supérieur gauche - Gyrus fusiforme gauche- Gyrus temporal inférieur gauche	322	-50	-48	-20	4,05	p<0,001
	Cervelet lobe postérieur gauche : lobule VIIb (crus 2) et vermis (tuber)	84	-38	-72	-38	3,42	p<0,001

b. Profil 2 versus sujets sains

			coordonnées				
		dimensions du cluster	x	y	z	Z-score pic	p-valeur
Profil 2	Tronc cérébral (bulbe), cervelet antérieur (culmen, lobules IV-V) et postérieur droit et gauche (lobules VI - VII - VIII)	12071	-2	-30	-50	6,22	p<0,001
	Gyrus Temporal supérieur droit (BA 39) - Gyrus temporal moyen droit – Putamen droit	10413	58	-64	22	5,87	p<0,001
	Gyrus subcallosal gauche - Gyrus olfactif gauche - Putamen gauche	2147	-22	8	-14	5,01	p<0,001
	Gyrus cingulaire - Cingulum postérieur (BA 31)	1803	8	-48	28	5,53	p<0,001
	Gyrus Frontal moyen droit - Aire motrice supplémentaire droite	1206	10	12	52	4,23	p<0,001

	Gyrus Frontal moyen gauche - Gyrus paracentral gauche	265	-28	-4	48	5,02	p<0,001
	Gyrus paracentral gauche - Gyrus précentral gauche	124	-54	2	40	3,98	p<0,001

c. Profil 3 versus sujets sains

			coordonnées				
		dimensions du cluster	x	y	z	Z-score pic	p-valeur
Profil 3	cervelet postérieur droit : lobule VIIb (crus 2), et vermis (uvula)	1358	18	-86	-36	5,16	p<0,001
	cervelet postérieur gauche : lobule VIIa (crus 1), et vermis (tuber)	1188	-44	-66	-34	4,16	p<0,001

Références :

1. Dejerine J. L'atrophie olivo-ponto-cerebelleuse. Nouvelle Iconographie Salpêtrière 1900; 13: 330–370.

2. SHY GM, DRAGER GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. AMA Archives of Neurology 1960; 2: 511–527.

3. Adams R, Van Bogaert L, Van Der Eecken H. Nigro-striate and cerebello-nigro-striate degeneration. Clinical uniqueness and pathological variability of presenile degeneration of the extrapyramidal rigidity type. Psychiatr Neurol (Basel) 1961; 142: 219–259.

4. Gilman S, Wenning GK, Low Pa al, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008; 71: 670–676.

5. Lyoo CH, Jeong Y, Ryu YH, Lee SY, Song TJ, Lee JH, et al. Effects of disease duration on the clinical features and brain glucose metabolism in patients with mixed type multiple system atrophy. Brain 2008; 131: 438–446.

6. Koga S, Parks A, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Wszolek ZK, et al. Profile of cognitive impairment and underlying pathology in multiple system atrophy. Mov. Disord. 2017; 32: 405–413.

7. Fiorenzato E, Antonini A, Wenning G, Biundo R. Cognitive impairment in multiple system atrophy. Mov. Disord. 2017; 32: 1338–1339.

8. Auzou N, Dujardin K, Biundo R, Foubert-Samier A, Barth C, Duval F, et al. Diagnosing dementia in multiple system atrophy by applying Movement Disorder Society diagnostic criteria for Parkinson's disease dementia. Parkinsonism Relat. Disord. 2015; 21: 1273–1277.

9. Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, Nakashima K. Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy. Eur. J. Neurol. 2009; 16: 589–594.

10. Petrovic IN, Ling H, Asi Y, Ahmed Z, Kukkle PL, Hazrati L-N, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. Mov. Disord. 2012; 27: 1186–1190.

11. Calandra-Buonaura G, Guaraldi P, Sambati L, Lopane G, Cecere A, Barletta G, et al. Multiple system atrophy with prolonged survival: is late onset of dysautonomia the clue? Neurol. Sci. 2013; 34: 1875–1878.

12. Eidelberg D, Takikawa S, Moeller JR, Dhawan V, Redington K, Chaly T, et al. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society 1993; 33: 518–527.

13. Perani D, Bressi S, Testa D, Grassi F, Cortelli P, Gentrini S, et al. Clinical/metabolic correlations in multiple system atrophy. A fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. Arch. Neurol. 1995b; 52: 179–185.

14. Mattis S. Dementia Rating Scale (DRS) Psychological Assessment Resources. Odessa, FL 1988

15. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology 2000; 55: 1621–1626.

16. Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C, groupe de réflexion sur les praxies du CMRR Ile-de-France Sud. [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients]. Rev. Neurol. (Paris) 2009; 165: 560–567.

17. de Vries H, van 't Riet J, Spigt M, Metsemakers J, van den Akker M, Vermunt JK, et al. Clusters of lifestyle behaviors: results from the Dutch SMILE study. Prev Med 2008; 46: 203–208.

18. BeLue R, Lanza ST, Figaro MK. Lifestyle therapy changes and hypercholesterolemia: identifying risk groups in a community sample of Blacks and Whites. Ethn Dis 2009; 19: 142–147.

19. Trivedi RB, Ayotte BJ, Thorpe CT, Edelman D, Bosworth HB. Is there a nonadherent subtype of hypertensive patient? A latent class analysis approach. Patient Prefer Adherence 2010; 4: 255–262.

20. Ogden LG, Stroebele N, Wyatt HR, Catenacci VA, Peters JC, Stuht J, et al. Cluster analysis of the national weight control registry to identify distinct subgroups maintaining successful weight loss. Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 2039–2047.

21. Collins LM, Lanza ST. Latent class and latent transition analysis: With applications in the social, behavioral, and health sciences. John Wiley & Sons; 2013.

22. Lanza ST, Rhoades BL. Latent class analysis: an alternative perspective on subgroup analysis in prevention and treatment. Prev Sci 2013; 14: 157–168.

23. Muthén LK, Muthén BO. Mplus user's guide 1998–2010 6th ed Los Angeles. CA Author Google Scholar

24. Vermunt JK, Magidson J. Technical guide for Latent GOLD 4.0: Basic and advanced. Belmont Massachusetts: Statistical Innovations Inc 2005

25. Wurpts IC, Geiser C. Is adding more indicators to a latent class analysis beneficial or detrimental? Results of a Monte-Carlo study. Front Psychol 2014; 5: 920.

26. Fitzpatrick SL, Coughlin JW, Appel LJ, Tyson C, Stevens VJ, Jerome GJ, et al. Application of Latent Class Analysis to Identify Behavioral Patterns of Response to Behavioral Lifestyle Interventions in Overweight and Obese Adults. Int J Behav Med 2015; 22: 471–480.

27. Lieberman MD, Cunningham WA. Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. Soc Cogn Affect Neurosci 2009; 4: 423–428.

28. Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba J-P, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. Mov. Disord. 2010; 25: 2604–2612.

29. Perani D, Bressi S, Testa D, Grassi F, Cortelli P, Gentrini S, et al. Clinical/metabolic correlations in multiple system atrophy. A fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. Arch. Neurol. 1995; 52: 179–185.

30. Eckert T, Tang C, Ma Y, Brown N, Lin T, Frucht S, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. Mov. Disord. 2008; 23: 727–733.

31. Nitschke MF, Kleinschmidt A, Wessel K, Frahm J. Somatotopic motor representation in the human anterior cerebellum. A high-resolution functional MRI study. Brain 1996; 119 (Pt 3): 1023–1029.

32. Stoodley CJ, Desmond JE, Schmahmann JD. Functional topography of the human cerebellum revealed by functional neuroimaging studies. In: Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders. Springer; 2013. p. 735–764.

33. Gilman S, May SJ, Shults CW, Tanner CM, Kukull W, Lee VM-Y, et al. The North American Multiple System Atrophy Study Group. J Neural Transm (Vienna) 2005; 112: 1687–1694.

34. López-Mora DA, Camacho V, Pérez-Pérez J, Martínez-Horta S, Fernández A, Sampedro F, et al. Striatal hypometabolism in premanifest and manifest Huntington's disease patients. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2016; 43: 2183–2189.

35. Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, Shaker R. Cerebral cortical representation of reflexive and volitional swallowing in humans. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001; 280: G354-360.

36. Mosier K, Bereznaya I. Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans. Exp Brain Res 2001; 140: 280–289.

37. Harris ML, Julyan P, Kulkarni B, Gow D, Hobson A, Hastings D, et al. Mapping metabolic brain activation during human volitional swallowing: a positron emission tomography study using [18F]fluorodeoxyglucose. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2005; 25: 520–526.

38. Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Kobayashi M, Sugeno N, Konno M, et al. Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study. BMJ Open 2013; 3

39. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. Physiol. Rev. 2001; 81: 929–969.

40. Krishnan S, Mathuranath PS, Sarma S, Kishore A. Neuropsychological functions in progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and Parkinson's disease. Neurol India 2006; 54: 268–272.

41. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. Neurology 2008; 70: 1390–1396.

42. Chang CC, Chang YY, Chang WN, Lee YC, Wang YL, Lui CC, et al. Cognitive deficits in multiple system atrophy correlate with frontal atrophy and disease duration. Eur. J. Neurol. 2009; 16: 1144–1150.

43. Barcelos LB, Saad F, Giacominelli C, Saba RA, de Carvalho Aguiar PM, Silva SMA, et al. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment in patients with multiple system atrophy. Clin Neurol Neurosurg 2018; 164: 121–126.

44. Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. Neuron 2013; 80: 807–815.

45. Klein AP, Ulmer JL, Quinet SA, Mathews V, Mark LP. Nonmotor Functions of the Cerebellum: An Introduction. AJNR Am J Neuroradiol 2016; 37: 1005–1009.

46. Lee PH, An Y-S, Yong SW, Yoon SN. Cortical metabolic changes in the cerebellar variant of multiple system atrophy: a voxel-based FDG-PET study in 41 patients. Neuroimage 2008; 40: 796–801.

47. Gilman S, Koeppe RA, Junck L, Kluin KJ, Lohman M, St Laurent RT. Patterns of cerebral glucose metabolism detected with positron emission tomography differ in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. Ann. Neurol. 1994; 36: 166–175.

48. De Volder AG, Francart J, Laterre C, Dooms G, Bol A, Michel C, et al. Decreased glucose utilization in the striatum and frontal lobe in probable striatonigral degeneration. Ann. Neurol. 1989; 26: 239–247.

49. Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T, et al. Glucose metabolism in the cortical and subcortical brain structures in multiple system atrophy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. J. Neurol. Sci. 1996; 144: 77–83.

50. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. Brain 2009; 132: 156–171.

51. Figueroa JJ, Singer W, Parsaik A, Benarroch EE, Ahlskog JE, Fealey RD, et al. Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival. Mov. Disord. 2014; 29: 1151–1157.

52. Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, Mandrekar JN, Ahlskog JE, Bower JH, et al. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. Brain 2015; 138: 3623–3631.

53. Giannini G, Calandra-Buonaura G, Mastrolilli F, Righini M, Bacchi-Reggiani ML, Cecere A, et al. Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA. Neurology 2016; 87: 1375–1383.

54. Quinn N. Multiple system atrophy--the nature of the beast. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1989; Suppl: 78–89.

55. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Abele M, Antony G, Bauer P, Eggert K. Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna) 2007; 114: 1161–1165.

56. Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Wenning GK, Quinn NP. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple sysem atrophy. Mov. Disord. 2009; 24: 2272–2276.

57. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlef F, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). Mov. Disord. 2004; 19: 1391–1402.

58. Prochaska JO, Velicer WF, Redding C, Rossi JS, Goldstein M, DePue J, et al. Stage-based expert systems to guide a population of primary care patients to quit smoking, eat healthier, prevent skin cancer, and receive regular mammograms. Prev Med 2005; 41: 406–416.

59. Reedy J, Haines PS, Campbell MK. The influence of health behavior clusters on dietary change. Prev Med 2005; 41: 268–275.

60. Ibáñez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, et al. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. Neurology 1998; 50: 1585–1593.

61. Bokde AL, Pietrini P, Ibáñez V, Furey ML, Alexander GE, Graff-Radford NR, et al. The effect of brain atrophy on cerebral hypometabolism in the visual variant of Alzheimer disease. Archives of neurology 2001; 58: 480–486.

62. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez null, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Parkinsonism Relat. Disord. 2015; 21: 50–54.

63. Villeneuve S, Rodrigues-Brazète J, Joncas S, Postuma RB, Latreille V, Gagnon J-F. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in

Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. Dement Geriatr Cogn Disord 2011; 31: 210–217.

64. Pirogovsky E, Schiehser DM, Litvan I, Obtera KM, Burke MM, Lessig SL, et al. The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. Parkinsonism Relat. Disord. 2014; 20: 627–631.

CONCLUSION

Les premières descriptions phénotypiques de patients atteints d'AMS datent désormais de plus de 100 ans. Depuis, de nombreuses études sont venues préciser les caractéristiques cliniques des patients dès leurs premières manifestations puis tout au long de l'évolution de la maladie. D'autres études ont permis de réaliser une analyse fine de l'anatomie du système nerveux que ce soit sur le plan anatomopathologique ou morphologique en IRM cérébrale ou même encore sur le plan fonctionnel avec des analyses du métabolisme cérébral en TEP ou TEMP. Concernant les thérapeutiques actuellement disponibles, elles se concentrent essentiellement sur les symptômes du patient afin d'essayer d'améliorer sa qualité de vie. Cependant, aucun traitement curatif ou permettant de ralentir l'évolution de la maladie n'a pu être mis au point à ce jour.

Le diagnostic reste un challenge pour les cliniciens. Les critères diagnostiques actuels ont une très faible sensibilité et le diagnostic annoncé au patient reste malheureusement probabiliste jusqu'à une éventuelle analyse anatomopathologique post-mortem qui viendrait confirmer ou infirmer le diagnostic. Les descriptions phénotypiques au fils des dernières années ont permis de nuancer la pertinence de ces critères. Il a ainsi été décrit des patients avec une forme mixte, d'autres avec troubles cognitifs légers voire pour certains une démence. D'autres ont été décrits avec une forme plus bénigne associant une longue durée d'évolution de la maladie et un début tardif des signes dysautonomiques. Il apparaît ainsi qu'il existe une certaine hétérogénéité clinique au sein des patients atteints d'AMS avec des phénotypes atypiques qui ne sont pas reconnus par la classification et les critères diagnostiques actuels. Afin d'étayer le diagnostic, les techniques d'imagerie cérébrale en IRM ou TEP se sont révélées intéressantes. Le TEP particulièrement avec la mise en évidence de modification du métabolisme cérébral en lien avec les symptômes développés par les malades. Néanmoins, ces techniques apportent une aide diagnostique essentiellement pour les

formes « classiques » de la maladie. Les phénotypes atypiques abordés ci-dessus appellent aussi à rechercher, par exemple, différents profils métaboliques en TEP au 18-FDG.

Nous nous sommes proposés de réaliser une étude afin de tenter d'identifier différents phénotypes de patients atteints d'AMS par l'utilisation d'une méthode statistique innovante appelée « Latent Class Analysis » (LCA). Il s'agit d'une méthode émergente qui permet de révéler des profils latents sur la base des caractéristiques cliniques implémentées dans le modèle. Nous avons également cherché à examiner si ces différents profils cliniques impliquaient des réseaux cérébraux spécifiques en étudiant leur métabolisme glucidique cérébral en TEP 18-FDG. Parmi nos 85 patients, trois profils cliniques distincts ont pu être mis en évidence grâce à la LCA. Nous avons révélé deux profils majoritaires rappelant les deux formes de la maladie proposées par la classification consensuelle : un premier profil avec atteintes extrapyramidale, axiale, ORL et cérébelleuse et un second profil avec atteintes cérébelleuse et ORL. Nous avons aussi révélé un troisième profil particulièrement atypique avec des symptômes cérébelleux et cognitifs mais sans atteinte ORL. L'analyse du métabolisme cérébral a montré un hypométabolisme des noyaux gris centraux, des cortex frontal/préfrontal, temporal et du cervelet postérieur gauche dans le premier profil, du bulbe, des cortex préfrontal, temporal et cingulaire, du putamen et du cervelet bilatéralement (antérieur et postérieur) dans le second profil, du cervelet postérieur bilatéralement et du vermis dans le troisième profil. Ces profils reflètent la diversité phénotypique des patients. Une des forces de cette étude est le fait que ces profils soient sous-tendus par des anomalies métaboliques différentes au niveau cérébral ce qui pourrait être utile pour le diagnostic de la maladie.

Idéalement, il serait intéressant de réaliser cette même étude sur un effectif de patients plus important, avec une inclusion multicentrique, et si possible pour lesquels une confirmation anatomopathologique d'AMS aurait pu être obtenue. Également, d'autres variables pourraient être intégrées dans le modèle de LCA comme des données d'imagerie cérébrale par IRM ou TEP afin de préciser les profils et peut-être d'en faire émerger de nouveaux. Enfin, cette analyse pourrait s'appliquer à d'autres pathologies, neurodégénératives ou non, avec expression phénotypique multiple. Par exemple, elle pourrait s'appliquer aux patients atteints de syndrome cérébelleux progressif sans

étiologie déterminée malgré un bilan extensif afin de faire émerger des phénotypes cliniques et métaboliques pouvant finalement orienter les praticiens vers de nouvelles hypothèses diagnostiques.

Ainsi de nombreuses perspectives de recherche peuvent encore s'appliquer à l'AMS. Les objectifs principaux restent plus que jamais de trouver un outil diagnostique fiable et utilisable précocement et surtout de trouver un traitement curatif.

Bibliographie

Adams, R., Van Bogaert, L., & Van Der Eecken, H. (1961). Nigro-striate and cerebello-nigro-striate degeneration.(Clinical uniqueness and pathological variability of presenile degeneration of the extrapyramidal rigidity type. Psychiatria et neurologia, 142, 219.

Aguzzi, A., Sigurdson, C., & Heikenwaelder, M. (2008). Molecular mechanisms of prion pathogenesis. Annu. Rev. pathmechdis. Mech. Dis., 3, 11-40.

Ahmed, Z., Asi, Y. T., Sailer, A., Lees, A. J., Houlden, H., Revesz, T., & Holton, J. L. (2012). The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. Neuropathology and applied neurobiology, 38(1), 4-24.

Al-Chalabi, A., Dürr, A., Wood, N. W., Parkinson, M. H., Camuzat, A., Hulot, J. S., ... & Ludolph, A. (2009). Genetic variants of the α-synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. PloS one, 4(9), e7114.

Anderson, T., Luxon, L., Quinn, N., Daniel, S., David Marsden, C., & Bronstein, A. (2008). Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. Movement Disorders, 23(7), 977-984.

Anderson, T. J., & MacAskill, M. R. (2013). Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*, *9*(2), 74-85.

Antonini, A., Schwarz, J., Oertel, W. H., Beer, H. F., Madeja, U. D., & Leenders, K. L. (1994). [11C] raclopride and positron emission tomography in previously untreated patients with Parkinson's disease Influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D2-receptors. *Neurology*, *44*(7), 1325-1325.

Antonini, A., Vontobel, P., Psylla, M., Günther, I., Maguire, P. R., Missimer, J., & Leenders, K. L. (1995). Complementary positron emission tomographic studies of the striatal dopaminergic system in Parkinson's disease. *Archives of neurology*, *52*(12), 1183-1190.

Antonini, A., Leenders, K. L., Vontobel, P., Maguire, R. P., Missimer, J., Psylla, M., & Günther, I. (1997). Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*, *120*(12), 2187-2195.

Aoki N, Boyer PJ, Lund C, et al. Atypical multiple system atrophy is a new subtype of frontotemporal lobar degeneration: frontotemporal lobar degeneration associated with alpha-synuclein. Acta Neuropathol 2015;130(1):93-105.

Armstrong, R. A. (2014). Visual signs and symptoms of multiple system atrophy. *Clinical and Experimental Optometry*, *97*(6), 483-491.

Arnold, G., Tatsch, K., Kraft, E., Oertel, W. H., & Schwarz, J. (2002). Steele-Richardson-Olszewski-Syndrome: Reduction of dopamine D2 receptor binding relates to the severity of midbrain atrophy in vivo: 123IBZM SPECT and MRI study. *Movement disorders*, *17*(3), 557-562.

Asahina, M., Low, D. A., Mathias, C. J., Fujinuma, Y., Katagiri, A., Yamanaka, Y., ... & Kuwabara, S. (2013). Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *19*(5), 560-562.

Ashour, R., Tintner, R., & Jankovic, J. (2005). Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. The Lancet Neurology, 4(7), 423-431.

Asi, Y. T., Simpson, J. E., Heath, P. R., Wharton, S. B., Lees, A. J., Revesz, T., ... & Holton, J. L. (2014). Alpha-synuclein mRNA expression in oligodendrocytes in MSA. Glia, 62(6), 964-970.

Auzou, N., Dujardin, K., Biundo, R., Foubert-Samier, A., Barth, C., Duval, F., ... & Meissner, W. G. (2015). Diagnosing dementia in multiple system atrophy by applying Movement Disorder Society diagnostic criteria for Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism & related disorders*, *21*(10), 1273-1277.

Barca, E., Kleiner, G., Tang, G., Ziosi, M., Tadesse, S., Masliah, E., ... & Cortes, E. P. (2016). Decreased coenzyme Q10 levels in multiple system atrophy cerebellum. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *75*(7), 663-672.

Barcelos, L. B., Saad, F., Giacominelli, C., Saba, R. A., de Carvalho Aguiar, P. M., Silva, S. M. A., ... & Ferraz, H. B. (2018). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment in patients with multiple system atrophy. *Clinical neurology and neurosurgery*, *164*, 121-126.

Batla, A., Stamelou, M., Mensikova, K., Kaiserova, M., Tuckova, L., Kanovsky, P., ... & Bhatia, K. P. (2013). Markedly asymmetric presentation in multiple system atrophy. Parkinsonism & related disorders, 19(10), 901-905.

Baudrexel, S., Seifried, C., Penndorf, B., Klein, J. C., Middendorp, M., Steinmetz, H., ... & Hilker, R. (2014). The value of putaminal diffusion imaging versus 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *29*(3), 380-387.

Beck, R. O., Betts, C. D., & Fowler, C. J. (1994). Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. The Journal of urology, 151(5), 1336-1341.

Beekes, M., Thomzig, A., Schulz-Schaeffer, W. J., & Burger, R. (2014). Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer-or Parkinson-associated protein particles?. Acta neuropathologica, 128(4), 463-476.

Behari, M. (2015). RBD in Parkinson's disease: burden, diagnosis and measures. *Journal of the Neurological Sciences*, *357*, e479.

Benamer, H. T., Patterson, J., Wyper, D. J., Hadley, D. M., Macphee, G. J. A., & Grosset, D. G. (2000). Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Movement Disorders*, *15*(4), 692-698.

Benarroch, E. E., As, A. M. S., & Parisi, J. E. (2000). Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure. *Neurology*, *54*(4), 963-968.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Low, P. A., & Parisi, J. E. (2003). Depletion of ventromedullary NK-1 receptor-immunoreactive neurons in multiple system atrophy. Brain, 126(10), 2183-2190.

Benarroch, E. E. (2003). Brainstem in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Cellular and molecular neurobiology*, *23*(4), 519-526.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Low, P. A., & Parisi, J. E. (2004). Involvement of medullary serotonergic groups in multiple system atrophy. Annals of neurology, 55(3), 418-422.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Low, P. A., Boeve, B. F., Sandroni, P., & Parisi, J. E. (2005). Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain*, *128*(2), 338-344.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Sandroni, P., Low, P. A., & Parisi, J. E. (2006). Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. Neurology, 66(3), 378-383.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Low, P. A., & Parisi, J. E. (2007). Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. Brain, 130(2), 469-475.

Benarroch, E. E. (2007). Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Movement disorders*, *22*(2), 155-161.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Dugger, B. N., Sandroni, P., Parisi, J. E., & Low, P. A. (2009). Dopamine cell loss in the periaqueductal gray in multiple system atrophy and Lewy body dementia. *Neurology*, *73*(2), 106-112.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Low, P. A., & Parisi, J. E. (2010). Differential involvement of the periaqueductal gray in multiple system atrophy. Autonomic Neuroscience, 158(1), 111-117.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Parisi, J. E., & Low, P. A. (2015). Putative neuropathological interactions in MSA: focus in the rostral ventrolateral medulla. Clinical Autonomic Research, 25(1), 77-80.

Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Parisi, J. E., & Low, P. A. (2015). Histaminergic tuberomammillary neuron loss in multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies. Movement Disorders, 30(8), 1133-1139.

Bensimon, G., Ludolph, A., Agid, Y., Vidailhet, M., Payan, C., Leigh, P. N., & NNIPPS Study Group. (2008). Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain*, *132*(1), 156-171.

Berg, D., Siefker, C., & Becker, G. (2001). Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *Journal of neurology*, *248*(8), 684-689.

Behnke, S., Berg, D., Naumann, M., & Becker, G. (2005). Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(3), 423-425.

Bjornsdottir, A., Gudmundsson, G., Blondal, H. & Olafsson, E. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in Iceland. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 84, 136–140 (2013).

Boesch, S. M., Wenning, G. K., Ransmayr, G., & Poewe, W. (2002). Dystonia in multiple system atrophy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 72(3), 300-303.

Booij, J., Speelman, J. D., Horstink, M. W., & Wolters, E. C. (2001). The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123 I] FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *European journal of nuclear medicine*, *28*(3), 266-272.

Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., ... & Teresa, J. (2012). Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Annals of neurology*, *71*(1), 49-56.

Bordet, R., Benhadjali, J., Destee, A., Hurtevent, J. F., Bourriez, J. L., & Guieu, J. D. (1996). Sympathetic skin response and R-R interval variability in multipele system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Movement disorders*, *11*(3), 268-272.

Bouwmans, A. E., Vlaar, A. M., Srulijes, K., Mess, W. H., & Weber, W. E. J. (2010). Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. In *International review of neurobiology*(Vol. 90, pp. 121-146). Academic Press.

Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K. & Rocca, W. A. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. Neurology 49, 1284–1288 (1997).

Braune, S. (2001). The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clinical Autonomic Research*, *11*(6), 351-355.

Brenneis, C., Seppi, K., Schocke, M. F., Müller, J., Luginger, E., Bösch, S., ... & Wenning, G. K. (2003). Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Movement disorders*, *18*(10), 1132-1138.

Brenneis, C., Boesch, S. M., Egger, K. E., Seppi, K., Scherfler, C., Schocke, M., ... & Poewe, W. (2006). Cortical atrophy in the cerebellar variant of multiple system atrophy: A voxel-based morphometry study. *Movement disorders*, *21*(2), 159-165.

Brooks, D. J., Ibanez, V., Sawle, G. V., Quinn, N., Lees, A. J., Mathias, C. J., ... & Frackowiak, R. S. J. (1990). Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Annals of neurology*, *28*(4), 547-555.

Brooks, D. J., & Seppi, K. (2009). Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *24*(7), 949-964.

Brooks, D. J. (2016). Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing research reviews*, *30*, 114-121.

Brown, R. G., Lacomblez, L., Landwehrmeyer, B. G., Bak, T., Uttner, I., Dubois, B., ... & Leigh, N. P. (2010). Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Brain, 133(8), 2382-2393.

Brown, T. P. (2017). Pure autonomic failure. *Practical neurology*, practneurol-2016.

Burciu, R. G., Chung, J. W., Shukla, P., Ofori, E., Li, H., McFarland, N. R., ... & Vaillancourt, D. E. (2016). Functional MRI of disease progression in Parkinson disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*, *87*(7), 709-717.

Bürk, K., Bühring, U., Schulz, J. B., Zühlke, C., Hellenbroich, Y., & Dichgans, J. (2005). Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. *Archives of neurology*, *62*(6), 981-985.

Bürk, K., Daum, I., & Rüb, U. (2006). Cognitive function in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Movement disorders*, *21*(6), 772-776.

Burn, D. J., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1994). Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *57*(3), 278-284.

Calandra-Buonaura, G., Guaraldi, P., Sambati, L., Lopane, G., Cecere, A., Barletta, G., ... & Cortelli, P. (2013). Multiple system atrophy with prolonged survival: is late onset of dysautonomia the clue?. *Neurological sciences*, *34*(10), 1875-1878.

Cao, B., Zhang, L., Zou, Y., Wei, Q., Ou, R., Chen, Y., & Shang, H. F. (2018). Survival analysis and prognostic nomogram model for multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders*.

Chang, C. C., Chang, Y. Y., Chang, W. N., Lee, Y. C., Wang, Y. L., Lui, C. C., ... & Liu, W. L. (2009). Cognitive deficits in multiple system atrophy correlate with frontal atrophy and disease duration. *European journal of neurology*, *16*(10), 1144-1150.

Choi-Lundberg, D. L., & Bohn, M. C. (1995). Ontogeny and distribution of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA in rat. Developmental brain research, 85(1), 80-88.

Chrysostome V, Tison F, Yekhlef F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF (2004) Epidemiology of multiple system atrophy: A prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. Neuroepidemiology 23, 201-208

Chiaro, G., Calandra-Buonaura, G., Cecere, A., Mignani, F., Sambati, L., Loddo, G., ... & Provini, F. (2017). REM sleep behavior disorder, autonomic dysfunction and synuclein-related neurodegeneration: where do we stand?. *Clinical Autonomic Research*, 1-15.

Chung, E. J., Lee, W. Y., Yoon, W. T., Kim, B. J., & Lee, G. H. (2009). MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from Parkinsonism-predominant multiple system atrophy. Movement Disorders, 24(11), 1650-1655.

Cilia, R., Marotta, G., Benti, R., Pezzoli, G., & Antonini, A. (2005). Brain SPECT imaging in multiple system atrophy. *Journal of neural transmission*, *112*(12), 1635-1645.

Colosimo, C., Albanese, A., Hughes, A. J., de Bruin, V. M., & Lees, A. J. (1995). Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. Archives of neurology, 52(3), 294-298.

Compta, Y., Giraldo, D. M., Muñoz, E., Antonelli, F., Fernández, M., Bravo, P., ... & Ávila, A. (2018). Cerebrospinal fluid levels of coenzyme Q10 are reduced in multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders*, *46*, 16-23.

Coon, E. A., Sletten, D. M., Suarez, M. D., Mandrekar, J. N., Ahlskog, J. E., Bower, J. H., ... & Sandroni, P. (2015). Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. *Brain*, *138*(12), 3623-3631.

Coon, E. A., Schmeichel, A. M., Parisi, J. E., Cykowski, M. D., Low, P. A., & Benarroch, E. E. (2016). Medullary neuronal loss is not associated with α-synuclein burden in multiple system atrophy. Movement Disorders, 31(12), 1802-1809.

Coon, E. A., Ahlskog, J. E., Silber, M. H., Fealey, R. D., Benarroch, E. E., Sandroni, P., ... & Singer, W. (2017). Do selective serotonin reuptake inhibitors improve survival in multiple system atrophy?. *Parkinsonism & related disorders*.

Coon, E. A., Fealey, R. D., Sletten, D. M., Mandrekar, J. N., Benarroch, E. E., Sandroni, P., ... & Singer, W. (2017). Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre-and postganglionic sudomotor dysfunction. *Movement Disorders*, *32*(3), 397-404.

De Pablo Fernandez, E., Cerdán Santacruz, D., Warner, T., & Holton, J. (2018). No evidence of iatrogenic human transmission in autopsy confirmed multiple system atrophy. *Movement Disorders*.

De Volder, A. G., Francart, J., Laterre, C., Dooms, G., Bol, A., Michel, C., & Goffinet, A. M. (1989). Decreased glucose utilization in the striatum and frontal lobe in probable striatonigral degeneration. *Annals of neurology*, *26*(2), 239-247.

Deguchi, K., Ikeda, K., Sasaki, I., Shimamura, M., Urai, Y., Tsukaguchi, M., ... & Kuriyama, S. (2007). Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *Journal of neurology*, *254*(6), 735.

Dejerine, J. (1900). L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. Nouvelle Iconographie Salpêtrière, 13, 330-370.

Desplats, P., Lee, H. J., Bae, E. J., Patrick, C., Rockenstein, E., Crews, L., ... & Lee, S. J. (2009). Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of α-synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(31), 13010-13015.

Dexter, D. T., Jenner, P., Schapira, A. H., & Marsden, C. D. (1992). Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. Annals of neurology, 32(S1).

Dhawan, V., Ishikawa, T., Patlak, C., & Chaly, T. (1996). Combined FDOPA and 30MFD PET studies in Parkinson's disease. *The Journal of Nuclear Medicine*, *37*(2), 209.

Dhawan, V., Ma, Y., Pillai, V., Spetsieris, P., Chaly, T., Belakhlef, A., ... & Eidelberg, D. (2002). Comparative analysis of striatal FDOPA uptake in Parkinson's disease: ratio method versus graphical approach. *Journal of Nuclear Medicine*, *43*(10), 1324-1330.

Djelloul, M., Holmqvist, S., Boza-Serrano, A., Azevedo, C., Yeung, M. S., Goldwurm, S., ... & Roybon, L. (2015). Alpha-synuclein expression in the oligodendrocyte lineage: an in vitro and in vivo study using rodent and human models. Stem cell reports, 5(2), 174-184.

Donadio, V., Nolano, M., Elam, M., Montagna, P., Provitera, V., Bugiardini, E., ... & Liguori, R. (2008). Anhidrosis in multiple system atrophy: a preganglionic sudomotor dysfunction?. *Movement Disorders*, *23*(6), 885-888.

Donadio, V., Incensi, A., Leta, V., Giannoccaro, M. P., Scaglione, C., Martinelli, P., ... & Liguori, R. (2014). Skin nerve α-synuclein deposits A biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology*, *82*(15), 1362-1369.

Doppler, K., Ebert, S., Üçeyler, N., Trenkwalder, C., Ebentheuer, J., Volkmann, J., & Sommer, C. (2014). Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta neuropathologica*, *128*(1), 99-109.

Doppler, K., Weis, J., Karl, K., Ebert, S., Ebentheuer, J., Trenkwalder, C., ... & Sommer, C. (2015). Distinctive distribution of phospho-alpha-synuclein in dermal nerves in multiple system atrophy. Movement Disorders, 30(12), 1688-1692.

Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior*, *32*(3), 489-502.

Doty, R. L., Marcus, A., & William Lee, W. (1996). Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). *The Laryngoscope*, *106*(3), 353-356.

Doty, R. L. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *8*(6), 329-339.

Ebendal, T., Tomac, A., Hoffer, B. J., & Olson, L. (1995). Glial cell line-derived neurotrophic factor stimulates fiber formation and survival in cultured neurons from peripheral autonomic ganglia. Journal of neuroscience research, 40(2), 276-284.

Eckert, T., & Eidelberg, D. (2004). The role of functional neuroimaging in the differential diagnosis of idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clinical Autonomic Research*, *14*(2), 84-91.

Eckert, T., Tang, C., Ma, Y., Brown, N., Lin, T., Frucht, S., ... & Eidelberg, D. (2008). Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Movement disorders*, *23*(5), 727-733.

Eidelberg, D., Moeller, J. R., Dhawan, V., Sidtis, J. J., Ginos, J. Z., Strother, S. C., ... & Rottenberg, D. A. (1990). The metabolic anatomy of Parkinson's disease: complementary [18F] fluorodeoxyglucose and [18F] fluorodopa positron emission tomographic studies. *Movement Disorders*, *5*(3), 203-213.

Eidelberg, D., Takikawa, S., Moeller, J. R., Dhawan, V., Redington, K., Chaly, T., ... & Przedborski, S. (1993). Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Annals of neurology*, *33*(5), 518-527.

Eidelberg, D., Moeller, J. R., Ishikawa, T., Dhawan, V., Spetsieris, P., Chaly, T., ... & Fahn, S. (1995). Early differential diagnosis of Parkinson's disease with 18F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*, *45*(11).

Fahn, S. E. R. L. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, *2*, 153-164.

Fanciulli, A., & Wenning, G. K. (2015). Multiple-system atrophy. New England Journal of Medicine, 372(3), 249-263.

Farde, L., Eriksson, L., Blomquist, G., & Halldin, C. (1989). Kinetic analysis of central [11C] raclopride binding to D2-dopamine receptors studied by PET—a comparison to the equilibrium analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *9*(5), 696-708.

Feng, J. Y., Huang, B., Yang, W. Q., Zhang, Y. H., Wang, L. M., Wang, L. J., & Zhong, X. L. (2015). The putaminal abnormalities on 3.0 T magnetic resonance imaging: can they separate parkinsonism-predominant multiple system atrophy from Parkinson's disease?. *Acta radiologica*, *56*(3), 322-328.

Ferini-Strambi, L., & Marelli, S. (2012). Sleep dysfunction in multiple system atrophy. *Current treatment options in neurology*, *14*(5), 464-473.

Figueroa, J. J., Singer, W., Parsaik, A., Benarroch, E. E., Ahlskog, J. E., Fealey, R. D., ... & Low, P. A. (2014). Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival. *Movement disorders*, *29*(9), 1151-1157.

Fiorenzato, E., Antonini, A., Wenning, G., & Biundo, R. (2017). Cognitive impairment in multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *32*(9), 1338-1339.

Freeman, R., Landsberg, L., & Young, J. (1999). The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3, 4-DL-threo-dihydroxyphenylserine A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology*, *53*(9), 2151-2151.

Freeman, R. (2008). Neurogenic orthostatic hypotension. *New England Journal of Medicine*, *358*(6), 615-624.

Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F. B., Benditt, D. G., Benarroch, E., Biaggioni, I., ... & Goldstein, D. S. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, *161*(1), 46-48.

Fujita, H., Suzuki, K., Numao, A., Watanabe, Y., Uchiyama, T., Miyamoto, T., ... & Hirata, K. (2016). Usefulness of cardiac MIBG scintigraphy, olfactory testing and substantia nigra hyperechogenicity as additional diagnostic markers for distinguishing between Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes. *PloS one*, *11*(11), e0165869.

Garcia, M. D., Pulido, J. S., Coon, E. A., & Chen, J. J. (2018). Ocular features of multiple system atrophy. Journal of Clinical Neuroscience, 47, 234-239.

Gebus, O., Montaut, S., Monga, B., Wirth, T., Cheraud, C., Do Rego, C. A., ... & Nguyen-Them, L. (2017). Deciphering the causes of sporadic late-onset cerebellar ataxias: a prospective study with implications for diagnostic work. *Journal of neurology*, *264*(6), 1118-1126.

Geser, F., Wenning, G. K., Seppi, K., Stampfer-Kountchev, M., Scherfler, C., Sawires, M., ... & Barone, P. (2006). Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). *Movement disorders*, *21*(2), 179-186.

Ghaemi, M., Hilker, R., Rudolf, J., Sobesky, J., & Heiss, W. D. (2002). Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *73*(5), 517-523.

Ghorayeb, I., Fernagut, P. O., Aubert, I., Bezard, E., Poewe, W., Wenning, G. K., & Tison, F. (2000). Toward a primate model of L-dopa-unresponsive parkinsonism mimicking striatonigral degeneration. Movement disorders, 15(3), 531-536.

Ghorayeb, I., Yekhlef, F., Chrysostome, V., Balestre, E., Bioulac, B., & Tison, F. (2002). Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *72*(6), 798-800.

Giannini, G., Calandra-Buonaura, G., Mastrolilli, F., Righini, M., Bacchi-Reggiani, M. L., Cecere, A., ... & Cortelli, P. (2016). Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA. *Neurology*, *87*(13), 1375-1383

Gibbons, C. H., Schmidt, P., Biaggioni, I., Frazier-Mills, C., Freeman, R., Isaacson, S., ... & Mehdirad, A. (2017). The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *Journal of neurology*, *264*(8), 1567-1582.

Gilman, S., Koeppe, R. A., Junck, L., Kluin, K. J., Lohman, M., & St Laurent, R. T. (1994). Patterns of cerebral glucose metabolism detected with positron emission tomography differ in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. *Annals of neurology*, *36*(2), 166-175.

Gilman, S., May, S. J., Shults, C. W., Tanner, C. M., Kukull, W., Lee, V. Y., ... & Ozelius, L. (2005). The North American multiple system atrophy study group. Journal of neural transmission, 112(12), 1687-1694.

Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., ... & Kaufmann, H. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology, 71(9), 670-676.

Glasmacher, S. A., Leigh, P. N., & Saha, R. A. (2017). Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *88*(5), 402-411

Glass, P. G., Lees, A. J., Mathias, C., Mason, L., Best, C., Williams, D. R., ... & Silveira-Moriyama, L. (2012). Olfaction in pathologically proven patients with multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *27*(2), 327-328.

Goldstein, D. S., Holmes, C., Kopin, I. J., & Sharabi, Y. (2011). Intra-neuronal vesicular uptake of catecholamines is decreased in patients with Lewy body diseases. *The Journal of clinical investigation*, *121*(8), 3320-3330.

Goldstein, D. S., Sullivan, P., Holmes, C., Miller, G. W., Alter, S., Strong, R., ... & Sharabi, Y. (2013). Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, *126*(5), 591-603.

Goldstein, D. S. (2014). Dysautonomia in Parkinson disease. *Comprehensive Physiology*.

Goldstein, D. S., Kopin, I. J., Sharabi, Y., & Holmes, C. (2015). Plasma biomarkers of decreased vesicular storage distinguish Parkinson disease with orthostatic hypotension from the parkinsonian form of multiple system atrophy. *Clinical Autonomic Research*, *25*(1), 61-67.

Goldstein, D. S., & Cheshire, W. P. (2017). Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to the Valsalva maneuver. *Clinical Autonomic Research*, *27*(6), 361-367.

Graham, J. G., & Oppenheimer, D. R. (1969). Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 32(1), 28.

Hahn, K., & Ebersbach, G. (2005). Sonographic assessment of urinary retention in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Movement disorders*, *20*(11), 1499-1502.

Hansson, O., Janelidze, S., Hall, S., Magdalinou, N., Lees, A. J., Andreasson, U., ... & Zetterberg, H. (2017). Blood-based NfL A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology*, *88*(10), 930-937.

Hara, K. et al. Multiplex families with multiple system atrophy. Arch. Neurol. 64, 545–551 (2007).

Hauser, T. K., Luft, A., Skalej, M., Nägele, T., Kircher, T. T., Leube, D. T., & Schulz, J. B. (2006). Visualization and quantification of disease progression in multiple system atrophy. *Movement disorders*, *21*(10), 1674-1681.

Hellwig, S., Amtage, F., Kreft, A., Buchert, R., Winz, O. H., Vach, W., ... & Winkler, C. (2012). [18F] FDG-PET is superior to [123I] IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*, *79*(13), 1314-1322.

Henderson, C. E., Phillips, H. S., Pollock, R. A., Davies, A. M., Lemuelle, C., Armanini, M., ... & Rosenthal, A. (1994). GDNF: a potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle. SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON-, 1062-1062.

Higo, R., Nito, T., & Tayama, N. (2005). Swallowing function in patients with multiple-system atrophy with a clinical predominance of cerebellar symptoms (MSA-C). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, *262*(8), 646-650.

Holmberg, B., Johnels, B., Ingvarsson, P., Eriksson, B., & Rosengren, L. (2001). CSF-neurofilament and levodopa tests combined with discriminant analysis may contribute to the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. Parkinsonism & related disorders, 8(1), 23-31.

Homma, T., Mochizuki, Y., Komori, T., & Isozaki, E. (2016). Frequent globular neuronal cytoplasmic inclusions in the medial temporal region as a possible characteristic feature in multiple system atrophy with dementia. *Neuropathology*, *36*(5), 421-431.

Horimoto, Y., Aiba, I., Yasuda, T., Ohkawa, Y., Katayama, T., Yokokawa, Y., ... & Ito, Y. (2000). Cerebral atrophy in multiple system atrophy by MRI. *Journal of the neurological sciences*, *173*(2), 109-112.

Horimoto, Y., Aiba, I., Yasuda, T., Ohkawa, Y., Katayama, T., Yokokawa, Y., ... & Ito, Y. (2002). Longitudinal MRI study of multiple system atrophy–when do the findings appear, and what is the course?. *Journal of neurology*, *249*(7), 847-854.

Horimoto, Y., Matsumoto, M., Akatsu, H., Ikari, H., Kojima, K., Yamamoto, T., ... & Kosaka, K. (2003). Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology*, *250*(5), 530-533.

Hoyo, B. (2016). Alternatives to clonazepam in REM behavior disorder treatment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *12*(08), 1193-1193.

Hughes, A. J., Colosimo, C., Kleedorfer, B., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (1992). The dopaminergic response in multiple system atrophy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 55(11), 1009-1013

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S., & Lees, A. J. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology*, *50*(2), 140-148.

Hussain, I. F., Brady, C. M., Swinn, M. J., Mathias, C. J., & Fowler, C. J. (2001). Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *71*(3), 371-374.

Hwang, I., Sohn, C. H., Kang, K. M., Jeon, B. S., Kim, H. J., Choi, S. H., ... & Kim, J. H. (2015). Differentiation of Parkinsonism-predominant multiple system atrophy from idiopathic Parkinson disease using 3T susceptibility-weighted MR imaging, focusing on putaminal change and lesion asymmetry. *American Journal of Neuroradiology*, *36*(12), 2227-2234.

Iodice, V., Lipp, A., Ahlskog, J. E., Sandroni, P., Fealey, R. D., Parisi, J. E., ... & Gehrking, T. L. (2012). Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 83(4), 453-459.

Iranzo, A., Santamaria, J., Tolosa, E., Vilaseca, I., Valldeoriola, F., Martí, M. J., & Muñoz, E. (2004). Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology*, *63*(5), 930-932.

Iranzo, A., Santamaria, J., Rye, D. B., Valldeoriola, F., Marti, M. J., Munoz, E., ... & Tolosa, E. (2005). Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*, *65*(2), 247-252.

Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., ... & LLadó, A. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-

movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, *12*(5), 443-453.

Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., ... & Gaig, C. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, *9*(2), e89741.

Irwin, D. J., Abrams, J. Y., Schonberger, L. B., Leschek, E. W., Mills, J. L., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2013). Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone. JAMA neurology, 70(4), 462-468.

Ishikawa, T., Dhawan, V., Kazumata, K., & Chaly, T. (1996). Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-betaCIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET. *The Journal of Nuclear Medicine*, *37*(11), 1760.

Jankovic, J., Gilden, J. L., Hiner, B. C., Kaufmann, H., Brown, D. C., Coghlan, C. H., ... & Fouad-Tarazi, F. M. (1993). Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *The American journal of medicine*, *95*(1), 38-48.

Jean, A. (2001). Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiological reviews*, *81*(2), 929-969.

Jecmenica-Lukic, M., Poewe, W., Tolosa, E., & Wenning, G. K. (2012). Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. The Lancet Neurology, 11(4), 361-368.

Jellinger, K. A. (2017). Multiple system atrophy: an oligodendroglioneural synucleinopathy. Journal of Alzheimer's Disease, (Preprint), 1-38.

Joutsa, J., Gardberg, M., Röyttä, M., & Kaasinen, V. (2014). Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism & related disorders*, *20*(8), 840-844.

Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., ... & Gagnon, J. F. (2017). REM sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Sleep*, *40*(8).

Kaindlstorfer, C., Granata, R., & Wenning, G. K. (2013). Tremor in multiple system atrophy–a review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, *3*.

Kaindlstorfer C, Jellinger KA, Eschlb¨ock S, Stefanova N, Weiss G, Wenning GK (2017) The relevance of iron in the pathogenesis of multiple system atrophy: A viewpoint. J Alzheimers Dis.

Kasai, T., Tokuda, T., Ohmichi, T., Ishii, R., Tatebe, H., Nakagawa, M., & Mizuno, T. (2016). Serum levels of coenzyme Q10 in patients with multiple system atrophy. *PloS one*, *11*(1), e0147574.

Kass-Iliyya, L., Kobylecki, C., McDonald, K. R., Gerhard, A., & Silverdale, M. A. (2015). Pain in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy compared to Parkinson's disease. *Brain and behavior*, *5*(5).

Kaufmann, H., & Goldstein, D. S. (2013). Autonomic dysfunction in Parkinson disease. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 117, pp. 259-278). Elsevier.

Kaufmann, H., Freeman, R., Biaggioni, I., Low, P., Pedder, S., Hewitt, L. A., ... & Mathias, C. J. (2014). Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*, *83*(4), 328-335.

Kaufmann, H., & Palma, J. A. (2017). Neurogenic orthostatic hypotension: the very basics.

Kaufmann, H., Norcliffe-Kaufmann, L., Palma, J. A., Biaggioni, I., Low, P. A., Singer, W., ... & Freeman, R. (2017). Natural history of pure autonomic failure: a United States prospective cohort. *Annals of neurology*, *81*(2), 287-297.

Kaufmann, H., Norcliffe-Kaufmann, L., & Palma, J. A. (2017). Reply to "Pure autonomic failure vs. Manifest CNS synucleinopathy: Relevance of stridor and autonomic biomarkers". Annals of Neurology.

Kawai, Y., Suenaga, M., Takeda, A., Ito, M., Watanabe, H., Tanaka, F., ... & Ito, K. (2008). Cognitive impairments in multiple system atrophy MSA-C vs MSA-P. *Neurology*, *70*(16 Part 2), 1390-1396.

Kawamoto, Y., Akiguchi, I., Shirakashi, Y., Honjo, Y., Tomimoto, H., Takahashi, R., & Budka, H. (2007). Accumulation of Hsc70 and Hsp70 in glial cytoplasmic inclusions in patients with multiple system atrophy. Brain research, 1136, 219-227.

Khemani, P., & Vernino, S. (2017, June). DaTscan in clinical evaluation of Multiple System Atrophy. In *MOVEMENT DISORDERS* (Vol. 32). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.

Kim, J. S., Yang, J. J., Lee, D. K., Lee, J. M., Youn, J., & Cho, J. W. (2015). Cognitive impairment and its structural correlates in the parkinsonian subtype of multiple system atrophy. *Neurodegenerative Diseases*, *15*(5), 294-300.

Kim, H. J., Jeon, B., & Fung, V. S. (2017). Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple system atrophy. *Movement Disorders Clinical Practice*, *4*(1), 12-20.

Kim, H. W., Oh, M., Oh, J. S., Oh, S. J., Lee, S. J., Chung, S. J., & Kim, J. S. (2017). Striatofrontal Deafferentiation in MSA-P: Evaluation with [18F] FDG Brain PET. *PloS one*, *12*(1), e0169928

Kitayama, M., Wada-Isoe, K., Irizawa, Y., & Nakashima, K. (2009). Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy. *European journal of neurology*, *16*(5), 589-594.

Kluin, K. J., Gilman, S., Markel, D. S., Koeppe, R. A., Rosenthal, G., & Junck, L. (1988). Speech disorders in olivopontocerebellar atrophy correlate with positron emission tomography findings. *Annals of Neurology*, *23*(6), 547-554.)

Knudsen, G. M., Karlsborg, M., Thomsen, G., Krabbe, K., Regeur, L., Nygaard, T., ... & Werdelin, L. (2004). Imaging of dopamine transporters and D 2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *31*(12), 1631-1638.

Koga S, Aoki N, Uitti RJ, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. Neurology 2015; 85(5):404-412

Koga, S., Kasanuki, K., & Dickson, D. W. (2017). α-synuclein astrogliopathy: A possible specific feature in α-synucleinopathy. Neuropathology.

Koga, S., Parks, A., Uitti, R. J., van Gerpen, J. A., Cheshire, W. P., Wszolek, Z. K., & Dickson, D. W. (2017). Profile of cognitive impairment and underlying pathology in multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *32*(3), 405-413.

Koga, S., Lin, W. L., Walton, R. L., Ross, O. A., & Dickson, D. W. (2018). TDP-43 pathology in multiple system atrophy: colocalization of TDP-43 and α-synuclein in glial cytoplasmic inclusions. *Neuropathology and applied neurobiology*.

Koga, S., & Dickson, D. W. (2018). Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *89*(2), 175-184.

Köllensperger, M., Geser, F., Seppi, K., Stampfer-Kountchev, M., Sawires, M., Scherfler, C., ... & Pellecchia, M. T. (2008). Red flags for multiple system atrophy. Movement Disorders, 23(8), 1093-1099.

Köllensperger, M., Geser, F., Ndayisaba, J. P., Boesch, S., Seppi, K., Ostergaard, K., ... & Klockgether, T. (2010). Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. Movement Disorders, 25(15), 2604-2612.

Konagaya, M., Konagaya, Y., Sakai, M., Matsuoka, Y., & Hashizume, Y. (2002). Progressive cerebral atrophy in multiple system atrophy. *Journal of the neurological sciences*, *195*(2), 123-127.

Kordower, J. H., Dodiya, H. B., Kordower, A. M., Terpstra, B., Paumier, K., Madhavan, L., ... & Collier, T. J. (2011). Transfer of host-derived alpha synuclein to grafted dopaminergic neurons in rat. *Neurobiology of disease*, *43*(3), 552-557.

Kouakam, C. (2010). Test d'inclinaison: modalités, techniques et résultats. EMC Cardiologie

Krishnan, S., Mathuranath, P. S., Sarma, S., & Kishore, A. (2006). Neuropsychological functions in progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Neurology India*, *54*(3), 268.

Krismer, F., Seppi, K., Tison, F., Sampaio, C., Zangerl, A., Peralta, C., ... & Bozi, M. (2012). The unified multiple system atrophy rating scale: intrarater reliability. *Movement Disorders*, *27*(13), 1683-1685.

Krismer, F., & Wenning, G. K. (2017). Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. Nature Reviews Neurology, 13(4), 232-243.

Krismer, F., Pinter, B., Mueller, C., Mahlknecht, P., Nocker, M., Reiter, E., ... & Poewe, W. (2017). Sniffing the diagnosis: olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders*, *35*, 36-41.

Kume, K., Iwama, H., Deguchi, K., Ikeda, K., Takata, T., Kokudo, Y., ... & Touge, T. (2018). Serum microRNA expression profiling in patients with multiple system atrophy. Molecular medicine reports, 17(1), 852-860.

Kung, H. F., Alavi, A., Chang, W., Kung, M. P., Keyes Jr, J. W., Velchik, M. G., ... & Reilley, J. (1990). In Vivo SPECT Imaging of CNS D.-2. *Nucl. Med*, *31*, 573-9.

Kuzdas, D., Stemberger, S., Gaburro, S., Stefanova, N., Singewald, N., & Wenning, G. K. (2013). Oligodendroglial alpha-synucleinopathy and MSA-like cardiovascular autonomic failure: experimental evidence. Experimental neurology, 247, 531-536.

Kwon, K. Y., Choi, C. G., Kim, J. S., Lee, M. C., & Chung, S. J. (2008). Diagnostic value of brain MRI and 18F-FDG PET in the differentiation of parkinsonian type multiple system atrophy from Parkinson's disease. *European journal of neurology*, *15*(10), 1043-1049.

Kwon, K. Y., Kim, J. S., Im, K. C., Lee, M. C., & Chung, S. J. (2009). Comparison of cerebral glucose metabolism between possible and probable multiple system atrophy. *Journal of movement disorders*, *2*(1), 22

Lalich, I. J., Ekbom, D. C., Starkman, S. J., Orbelo, D. M., & Morgenthaler, T. I. (2014). Vocal fold motion impairment in multiple system atrophy. *The Laryngoscope*, *124*(3), 730-735

Lange, K. W., Tucha, O., Alders, G. L., Preier, M., Csoti, I., Merz, B., ... & Vieregge, P. (2003). Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *Journal of Neural Transmission*, *110*(9), 983-995.

Lantos, P. L. (1995). Neuropathological diagnostic criteria of multiple system atrophy: a review. *Neuropathological Diagnostic Criteria for Brain Banking. IOS Press, Amsterdam*, 116-121.

Laurens, B., Constantinescu, R., Freeman, R., Gerhard, A., Jellinger, K., Jeromin, A., ... & Verbeek, M. M. (2015). Fluid biomarkers in multiple system atrophy: a review of the MSA Biomarker Initiative. *Neurobiology of disease*, *80*, 29-41.

Laurens, B., Vergnet, S., Lopez, M. C., Foubert-Samier, A., Tison, F., Fernagut, P. O., & Meissner, W. G. (2017). Multiple System Atrophy-State of the Art. *Current neurology and neuroscience reports*, *17*(5), 41.

Lee, W. H., Lee, C. C., Shyu, W. C., Chong, P. N., & Lin, S. Z. (2005). Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T. *American journal of neuroradiology*, *26*(9), 2238-2242.

Lee, P. H., An, Y. S., Yong, S. W., & Yoon, S. N. (2008). Cortical metabolic changes in the cerebellar variant of multiple system atrophy: a voxel-based FDG-PET study in 41 patients. *Neuroimage*, *40*(2), 796-801.

Lee, Y. C., Liu, C. S., Wu, H. M., Wang, P. S., Chang, M. H., & Soong, B. W. (2009). The 'hot cross bun'sign in the patients with spinocerebellar ataxia. *European journal of neurology*, *16*(4), 513-516.

Lee, J. Y., Yun, J. Y., Shin, C. W., Kim, H. J., & Jeon, B. S. (2010). Putaminal abnormality on 3-T magnetic resonance imaging in early parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *Journal of neurology*, *257*(12), 2065-2070.

Lee, P. H., Lee, J. E., Kim, H. S., Song, S. K., Lee, H. S., Nam, H. S., ... & Nam, C. M. (2012). A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Annals of neurology*, *72*(1), 32-40.

Lee, J. H., Han, Y. H., Kang, B. M., Mun, C. W., Lee, S. J., & Baik, S. K. (2013). Quantitative assessment of subcortical atrophy and iron content in progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant of multiple system atrophy. Journal of neurology, 260(8), 2094-2101.

Lee, H. J., Cho, E. D., Lee, K. W., Kim, J. H., Cho, S. G., & Lee, S. J. (2013). Autophagic failure promotes the exocytosis and intercellular transfer of α-synuclein. *Experimental & molecular medicine*, *45*(5), e22.

Lees, A. J., & Bannister, R. O. G. E. R. (1981). The use of lisuride in the treatment of multiple system atrophy with autonomic failure (Shy-Drager syndrome). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *44*(4), 347-351.

Lin, D. J., Hermann, K. L., & Schmahmann, J. D. (2016). The diagnosis and natural history of multiple system atrophy, cerebellar type. *The Cerebellum*, *15*(6), 663-679.

Linder, J., Stenlund, H. & Forsgren, L. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: a population-based study. Mov. Disord. 25, 341–348 (2010).

Lindersson, E., Lundvig, D., Petersen, C., Madsen, P., Nyengaard, J. R., Højrup, P., ... & Jensen, P. H. (2005). p25α stimulates α-synuclein aggregation and is co-localized with aggregated α-synuclein in α-synucleinopathies. Journal of Biological Chemistry, 280(7), 5703-5715.

Lipp, A., Sandroni, P., Ahlskog, J. E., Fealey, R. D., Kimpinski, K., Iodice, V., ... & Nickander, K. K. (2009). Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure. *Archives of neurology*, *66*(6), 742-750.

Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... & Aarsland, D. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, *27*(3), 349-356.

Low, P. A., & Singer, W. (2008). Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *The Lancet Neurology*, *7*(5), 451-458.

Low, P. A., Reich, S. G., Jankovic, J., Shults, C. W., Stern, M. B., Novak, P., ... & Racette, B. (2015). Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, *14*(7), 710-719.

Luk, K. C., Kehm, V., Carroll, J., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (2012). Pathological α-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. Science, 338(6109), 949-953.

Luk, K. C., Kehm, V. M., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2012). Intracerebral inoculation of pathological α-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α-synucleinopathy in mice. Journal of Experimental Medicine, jem-20112457.

Lyoo, C. H., Jeong, Y., Ryu, Y. H., Lee, S. Y., Song, T. J., Lee, J. H., ... & Lee, M. S. (2008). Effects of disease duration on the clinical features and brain glucose metabolism in patients with mixed type multiple system atrophy. *Brain*, *131*(2), 438-446.

Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P. G., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2007). Abnormal Metabolic Network Activity in Parkinson'S Disease: Test—Retest Reproducibility. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *27*(3), 597-605.

Mancini, F., Zangaglia, R., Cristina, S., Sommaruga, M. G., Martignoni, E., Nappi, G., & Pacchetti, C. (2003). Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Movement Disorders*, *18*(6), 685-688.

Mascalchi, M., Vella, A., & Ceravolo, R. (2012). Movement disorders: role of imaging in diagnosis. *Journal of magnetic resonance imaging*, *35*(2), 239-256.

Massey, L. A., Micallef, C., Paviour, D. C., O'sullivan, S. S., Ling, H., Williams, D. R., ... & Yousry, T. (2012). Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *27*(14), 1754-1762.

Mathias, DPhil, DSc, FRCP, C. J., & Kimber, BSc, MB, BS, MRCP, J. R. (1999). Postural hypotension: causes, clinical features, investigation, and management. *Annual review of medicine*, *50*(1), 317-336.

Mathias, C. J., Senard, J. M., Braune, S., Watson, L., Aragishi, A., Keeling, J. E., & Taylor, M. D. (2001). L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clinical Autonomic Research*, *11*(4), 235-242.

Matsusue, E., Fujii, S., Kanasaki, Y., Sugihara, S., Miyata, H., Ohama, E., & Ogawa, T. (2008). Putaminal lesion in multiple system atrophy: postmortem MR-pathological correlations. *Neuroradiology*, *50*(7), 559.

May, S., Gilman, S., Sowell, B. B., Thomas, R. G., Stern, M. B., Colcher, A., ... & Jankovic, J. (2007). Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. Movement Disorders, 22(16), 2371-2377.

McKay, J. H., & Cheshire, W. P. (2018). First symptoms in multiple system atrophy. Clinical Autonomic Research, 1-7.

McKinley, J., O'Connell, M., Farrell, M., & Lynch, T. (2014). Normal dopamine transporter imaging does not exclude multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*, *20*(8), 933-934.

Mendoza-Santiesteban, C. E., Gabilondo, I., Palma, J. A., Norcliffe-Kaufmann, L., & Kaufmann, H. (2017). The retina in multiple system atrophy: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology*, *8*, 206.

Meijer, F. J., Aerts, M. B., Abdo, W. F., Prokop, M., Borm, G. F., Esselink, R. A., ... & Bloem, B. R. (2012). Contribution of routine brain MRI to the differential diagnosis of parkinsonism: a 3-year prospective follow-up study. *Journal of neurology*, *259*(5), 929-935.

Meijer, F. J., Bloem, B. R., Mahlknecht, P., Seppi, K., & Goraj, B. (2013). Update on diffusion MRI in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Journal of the neurological sciences*, *332*(1), 21-29.

Meijer, F. J., van Rumund, A., Tuladhar, A. M., Aerts, M. B., Titulaer, I., Esselink, R. A., ... & Goraj, B. (2015). Conventional 3T brain MRI and diffusion tensor imaging in the diagnostic workup of early stage parkinsonism. *Neuroradiology*, *57*(7), 655-669.

Meijer, F. J., van Rumund, A., Fasen, B. A., Titulaer, I., Aerts, M., Esselink, R., ... & Goraj, B. (2015). Susceptibility-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of 3T brain MRI in the work-up of parkinsonism. *American Journal of Neuroradiology*, *36*(3), 454-460.

Meyer, P. T., Frings, L., Rücker, G., & Hellwig, S. (2017). 18F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment. *Journal of Nuclear Medicine*, *58*(12), 1888-1898.

Miki, Y., Tanji, K., Mori, F., Utsumi, J., Sasaki, H., Kakita, A., ... & Wakabayashi, K. (2016). Alteration of Upstream Autophagy-Related Proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34 and AMBRA1) in Lewy Body Disease. *Brain Pathology*, *26*(3), 359-370.

Miki, Y., Tanji, K., Mori, F., Tatara, Y., Utsumi, J., Sasaki, H., ... & Wakabayashi, K. (2018). AMBRA1, a novel α-synuclein-binding protein, is implicated in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Brain Pathology*, *28*(1), 28-42.

Miller, D. W., Johnson, J. M., Solano, S. M., Hollingsworth, Z. R., Standaert, D. G., & Young, A. B. (2005). Absence of α-synuclein mRNA expression in normal and multiple system atrophy oligodendroglia. Journal of neural transmission, 112(12), 1613-1624.

Mills, J. D., Kim, W. S., Halliday, G. M., & Janitz, M. (2015). Transcriptome analysis of grey and white matter cortical tissue in multiple system atrophy. neurogenetics, 16(2), 107-122.

Mills, J. D., Ward, M., Kim, W. S., Halliday, G. M., & Janitz, M. (2016). Strand-specific RNA-sequencing analysis of multiple system atrophy brain transcriptome. Neuroscience, 322, 234-250.

Minnerop, M., Specht, K., Ruhlmann, J., Schimke, N., Abele, M., Weyer, A., ... & Klockgether, T. (2007). Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy—a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters. *Neuroimage*, *36*(4), 1086-1095.

Mitsui, J., Matsukawa, T., Yasuda, T., Ishiura, H., & Tsuji, S. (2016). Plasma coenzyme Q10 levels in patients with multiple system atrophy. *JAMA neurology*, *73*(8), 977-980.

Moretti, D. V., Binetti, G., Zanetti, O., & Frisoni, G. B. (2014). Rotigotine is safe and efficacious in Atypical Parkinsonism Syndromes induced by both α-synucleinopathy and tauopathy. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *10*, 1003.

Morrish, P. K., Rakshi, J. S., Bailey, D. L., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1998). Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F] dopa PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *64*(3), 314-319.

Mougenot, A. L., Nicot, S., Bencsik, A., Morignat, E., Verchère, J., Lakhdar, L., ... & Baron, T. (2012). Prion-like acceleration of a synucleinopathy in a transgenic mouse model. Neurobiology of aging, 33(9), 2225-2228.

Mount, H. T., Dean, D. O., Alberch, J., Dreyfus, C. F., & Black, I. B. (1995). Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes the survival and morphologic differentiation of Purkinje cells. Proceedings of the National Academy of Sciences, 92(20), 9092-9096.

Müller, J., Wenning, G. K., Verny, M., McKee, A., Chaudhuri, K. R., Jellinger, K., ... & Litvan, I. (2001). Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Archives of neurology*, *58*(2), 259-264.

Nagayama, H., Yamazaki, M., Ueda, M., Nishiyama, Y., Hamamoto, M., Katayama, Y., & Mori, O. (2008). Low myocardial MIBG uptake in multiple system atrophy with incidental Lewy body pathology: an autopsy case report. *Movement Disorders*, *23*(7), 1055-1057.

Nagayama, H., Ueda, M., Yamazaki, M., Nishiyama, Y., Hamamoto, M., & Katayama, Y. (2010). Abnormal cardiac [123I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *25*(11), 1744-1747.

Nakamura, K., Mori, F., Kon, T., Tanji, K., Miki, Y., Tomiyama, M., ... & Yamada, M. (2015). Filamentous aggregations of phosphorylated α-synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy. Acta neuropathologica communications, 3(1), 29.

Nee, L. E., Gomez, M. R., Dambrosia, J., Bale, S., Eldridge, R., & Polinsky, R. J. (1991). Environmental—occupational risk factors and familial associations in multiple system atrophy: A preliminary investigation. Clinical Autonomic Research, 1(1), 9-13.

Nodaa, K., Katayama, S., Watanabe, C., Yamamura, Y., & Nakamura, S. (1997). Decrease of neurons in the medullary arcuate nucleus of multiple system atrophy: quantitative comparison with Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Journal of the neurological sciences, 151(1), 89-91.

Nonaka, M., Imai, T., Shintani, T., Kawamata, M., Chiba, S., & Matsumoto, H. (2006). Non-invasive positive pressure ventilation for laryngeal contraction disorder during sleep in multiple system atrophy. *Journal of the neurological sciences*, *247*(1), 53-58.

Norcliffe-Kaufmann, L., Kaufmann, H., Palma, J. A., Shibao, C. A., Biaggioni, I., Peltier, A. C., ... & Freeman, R. (2018). Orthostatic Heart Rate Changes in Patients with Autonomic Failure caused by Neurodegenerative Synucleinopathies. *Annals of neurology*.

O'sullivan, S. S., Massey, L. A., Williams, D. R., Silveira-Moriyama, L., Kempster, P. A., Holton, J. L., ... & Lees, A. J. (2008). Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. Brain, 131(5), 1362-1372.

Ogawa, T., Sakakibara, R., Kuno, S., Ishizuka, O., Kitta, T., & Yoshimura, N. (2017). Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy. *Nature Reviews Urology*, *14*(2), 79.

Oppenheimer, D. R. (1980). Lateral horn cells in progressive autonomic failure. *Journal of the neurological sciences*, *46*(3), 393-404.

Orimo, S., Oka, T., Miura, H., Tsuchiya, K., Mori, F., Wakabayashi, K., ... & Yokochi, M. (2002). Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *73*(6), 776-776.

Orimo, S., Kanazawa, T., Nakamura, A., Uchihara, T., Mori, F., Kakita, A., ... & Takahashi, H. (2007). Degeneration of cardiac sympathetic nerve can occur in multiple system atrophy. *Acta neuropathologica*, *113*(1), 81-86.

Orimo, S., Suzuki, M., Inaba, A., & Mizusawa, H. (2012). 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, *18*(5), 494-500.

Osaki, Y., Ben-Shlomo, Y., Lees, A. J., Wenning, G. K., & Quinn, N. P. (2009). A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Movement Disorders*, *24*(15), 2272-2276.

Otsuka, M., Ichiya, Y., Kuwabara, Y., Hosokawa, S., Sasaki, M., Yoshida, T., ... & Masuda, K. (1996). Glucose metabolism in the cortical and subcortical brain structures in multiple system atrophy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *Journal of the neurological sciences*, *144*(1), 77-83.

Ozawa, T., Takano, H., Onodera, O., Kobayashi, H., Ikeuchi, T., Koide, R., ... & Tsuji, S. (1999). No mutation in the entire coding region of the α-synuclein gene in pathologically confirmed cases of multiple system atrophy. Neuroscience letters, 270(2), 110-112.

Ozawa, T., Paviour, D., Quinn, N. P., Josephs, K. A., Sangha, H., Kilford, L., ... & Revesz, T. (2004). The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. Brain, 127(12), 2657-2671.

Ozawa, T. (2007). Morphological substrate of autonomic failure and neurohormonal dysfunction in multiple system atrophy: impact on determining phenotype spectrum. Acta neuropathologica, 114(3), 201-211.

Palma, J. A., & Kaufmann, H. (2015). Novel therapeutic approaches in multiple system atrophy. *Clinical Autonomic Research*, *25*(1), 37-45.

Palma, J. A., Norcliffe-Kaufmann, L., & Kaufmann, H. (2017). Diagnosis of multiple system atrophy. Autonomic Neuroscience.

Palma, J. A., & Kaufmann, H. (2017). Epidemiology, diagnosis and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Movement disorders clinical practice*.

Papapetropoulos, S., Tuchman, A., Laufer, D., Papatsoris, A. G., Papapetropoulos, N., & Mash, D. C. (2007). Causes of death in multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(3), 327-329.

Papp, M. I., Kahn, J. E., & Lantos, P. L. (1989). Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). Journal of the neurological sciences, 94(1), 79-100.

Papp, M. I., & Lantos, P. L. (1994). The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. Brain, 117(2), 235-243.

Parvizi, J., Joseph, J., Press, D. Z., & Schmahmann, J. D. (2007). Pathological laughter and crying in patients with multiple system atrophy-cerebellar type. *Movement Disorders*, *22*(6), 798-803.

Patak, A., Elghozi, J. L., Fortrat, J. O., Sénard, J. M., & Hanon, O. (2014). Prise en charge de l'hypotension orthostatique. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA), Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG), European Federation of Autonomic Societies (EFAS).

Paviour, D. C., Price, S. L., Jahanshahi, M., Lees, A. J., & Fox, N. C. (2006). Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. *Brain*, *129*(4), 1040-1049.

Pavy-LeTraon, A., Brefel-Courbon, C., Dupouy, J., Ory-Magne, F., Rascol, O., & Senard, J. M. (2017). Combined cardiovascular and sweating autonomic testing to differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurophysiologie Clinique*.

Pellecchia, M. T., Barone, P., Mollica, C., Salvatore, E., Ianniciello, M., Longo, K., ... & Filla, A. (2009). Diffusion-weighted imaging in multiple system atrophy: A comparison between clinical subtypes. *Movement Disorders*, *24*(5), 689-696.

Perani, D., Bressi, S., Testa, D., Grassi, F., Cortelli, P., Gentrini, S., ... & Fazio, F. (1995). Clinical/metabolic correlations in multiple system atrophy: a fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. *Archives of neurology*, *52*(2), 179-185.

Petrovic, I. N., Ling, H., Asi, Y., Ahmed, Z., Kukkle, P. L., Hazrati, L. N., ... & Lees, A. J. (2012). Multiple system atrophy–parkinsonism with slow progression and prolonged survival: A diagnostic catch. Movement Disorders, 27(9), 1186-1190.

Piccini, P., de Yebenez, J., Lees, A. J., Ceravolo, R., Turjanski, N., Pramstaller, P., & Brooks, D. J. (2001). Familial progressive supranuclear palsy: detection of subclinical cases using 18F-dopa and 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Archives of neurology*, *58*(11), 1846-1851.

Pirker, W., Asenbaum, S., Bencsits, G., Prayer, D., Gerschlager, W., Deecke, L., & Brücke, T. (2000). [123I] β-CIT spect in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Movement disorders*, *15*(6), 1158-1167.

Planetta, P. J., Kurani, A. S., Shukla, P., Prodoehl, J., Corcos, D. M., Comella, C. L., ... & Vaillancourt, D. E. (2015). Distinct functional and macrostructural brain changes in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Human brain mapping*, *36*(3), 1165-1179.

Plaschke, M., Trenkwalder, P., Dahlheim, H., Lechner, C., & Trenkwalder, C. (1998). Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Journal of hypertension*, *16*(10), 1433-1441.

Plotkin, M., Amthauer, H., Klaffke, S., Kühn, A., Lüdemann, L., Arnold, G., ... & Venz, S. (2005). Combined 123 I-FP-CIT and 123 I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *Journal of neural transmission*, *112*(5), 677-692.

Poston, K. L., Tang, C. C., Eckert, T., Dhawan, V., Frucht, S., Vonsattel, J. P., ... & Eidelberg, D. (2012). Network correlates of disease severity in multiple system atrophy. *Neurology*, *78*(16), 1237-1244

Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *72*(15), 1296-1300.

Postuma, R. B., Arnulf, I., Hogl, B., Iranzo, A., Miyamoto, T., Dauvilliers, Y., ... & Pelletier, A. (2012). A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study. *Movement Disorders*, *27*(7), 913-916.

Pouclet, H., Lebouvier, T., Coron, E., Rouaud, T., Flamant, M., Toulgoat, F., ... & Derkinderen, P. (2012). Analysis of colonic alpha-synuclein pathology in multiple system atrophy. Parkinsonism & related disorders, 18(7), 893-895.

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur l'Atrophie multisystématisée, 2015 ;https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2574639/fr/pnds-atrophie-mutisystematisee

Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science, 216(4542), 136-144.

Prusiner, S. B., Woerman, A. L., Mordes, D. A., Watts, J. C., Rampersaud, R., Berry, D. B., ... & Geschwind, D. H. (2015). Evidence for α-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(38), E5308-E5317.

Pukaß, K., Goldbaum, O., & Richter-Landsberg, C. (2015). Mitochondrial impairment and oxidative stress compromise autophagosomal degradation of α-synuclein in oligodendroglial cells. Journal of neurochemistry, 135(1), 194-205.

Quinn, N. (1989). Disproportionate antecollis in multiple system atrophy. The Lancet, 333(8642), 844.

Quinn N. Multiple system atrophy – the nature of the beast. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1989;Suppl:78–89.

Quinn, N. P. (2005). How to diagnose multiple system atrophy. *Movement disorders*, *20*(S12).

Rajput, A. H., Ferguson, L. W., Robinson, C. A., Guella, I., Farrer, M. J., & Rajput, A. (2016). Conjugal parkinsonism–Clinical, pathology and genetic study. No evidence of person-to-person transmission. Parkinsonism & related disorders, 31, 87-90.

Ramig, L. O., Sapir, S., Countryman, S., Pawlas, A. A., O'brien, C., Hoehn, M., & Thompson, L. L. (2001). Intensive voice treatment (LSVT®) for patients with Parkinson's disease: A 2 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *71*(4), 493-498.

Rascol, O., & Schelosky, L. (2009). 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Movement Disorders*, *24*(S2).

Reyes, J. F., Rey, N. L., Bousset, L., Melki, R., Brundin, P., & Angot, E. (2014). Alpha-synuclein transfers from neurons to oligodendrocytes. Glia, 62(3), 387-398.

Riley, D. E., & Chelimsky, T. C. (2003). Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(1), 56-60.

Roh, S. Y., Jang, H. S., & Kim, Y. H. (2013). Hot cross bun sign following bilateral pontine infarction: a case report. *Journal of movement disorders*, *6*(2), 37.

Rohan Z, Rahimi J, Weis S, et al. Screening for alpha-synuclein immunoreactive neuronal inclusions in the hippocampus allows identification of atypical MSA (FTLD-synuclein). Acta Neuropathol 2015;130(2):299-301

Rohrer, G., Höglinger, G. U., & Levin, J. (2017). Symptomatic therapy of multiple system atrophy. *Autonomic Neuroscience*.

Roncevic, D., Palma, J. A., Martinez, J., Goulding, N., Norcliffe-Kaufmann, L., & Kaufmann, H. (2014). Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: similarities, differences and survival. *Journal of Neural Transmission*, *121*(5), 507-512.

Ross, O. A., Braithwaite, A. T., Skipper, L. M., Kachergus, J., Hulihan, M. M., Middleton, F. A., ... & Adler, C. H. (2008). Genomic investigation of α-synuclein multiplication and parkinsonism. Annals of neurology, 63(6), 743-750.

Ross, O. A., Vilariño-Güell, C., Wszolek, Z. K., Farrer, M. J., & Dickson, D. W. (2010). Reply to: SNCA variants are associated with increased risk of multiple system atrophy. Annals of neurology, 67(3), 414-415.

Rosskopf, J., Gorges, M., Müller, H. P., Pinkhardt, E. H., Ludolph, A. C., & Kassubek, J. (2018). Hyperconnective and hypoconnective cortical and subcortical functional networks in multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders*, *49*, 75-80.

St Louis, E. K., Boeve, A. R., & Boeve, B. F. (2017). REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Movement Disorders*, *32*(5), 645-658.

Sailer, A., Scholz, S. W., Nalls, M. A., Schulte, C., Federoff, M., Price, T. R., ... & Mencacci, N. E. (2016). A genome-wide association study in multiple system atrophy. Neurology, 87(15), 1591-1598.

Sakakibara, R., Hattori, T., Uchiyama, T., & Yamanishi, T. (2001). Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *71*(5), 600-606.

Sakakibara, R., Odaka, T., Uchiyama, T., Liu, R., Asahina, M., Yamaguchi, K., ... & Hattori, T. (2004). Colonic transit time, sphincter EMG, and rectoanal videomanometry in multiple system atrophy. *Movement disorders*, *19*(8), 924-929.

Sakushima, K., Nishimoto, N., Nojima, M., Matsushima, M., Yabe, I., Sato, N., ... & Sasaki, H. (2015). Epidemiology of multiple system atrophy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *The Cerebellum*, *14*(6), 682-687.

Sasaki, H., Emi, M., Iijima, H., Ito, N., Sato, H., Yabe, I., ... & Matsubara, K. (2011). Copy number loss of (src homology 2 domain containing)-transforming protein 2 (SHC2) gene: discordant loss in monozygotic twins and frequent loss in patients with multiple system atrophy. *Molecular brain*, *4*(1), 24.

Sawle, G. V., Playford, E. D., Brooks, D. J., Quinn, N., & Frackowiak, R. S. (1993). Asymmetrical pre-synaptic and post-synaptic changes in the striatal dopamine projection in dopa naive parkinsonism: Diagnostic implications of the D2 receptor status. *Brain*, *116*(4), 853-867.

Sawle, G. V., Playford, E. D., Burn, D. J., Cunningham, V. J., & Brooks, D. J. (1994). Separating Parkinson's disease from normality: discriminant function analysis of fluorodopa F 18 positron emission tomography data. *Archives of neurology*, *51*(3), 237-243.

Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep medicine*, *14*(8), 744-748.

Scherfler, C., Göbel, G., Müller, C., Nocker, M., Wenning, G. K., Schocke, M., ... & Seppi, K. (2016). Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology*, *86*(13), 1242-1249.

Schmeichel, A. M., Buchhalter, L. C., Low, P. A., Parisi, J. E., Boeve, B. W., Sandroni, P., & Benarroch, E. E. (2008). Mesopontine cholinergic neuron involvement in Lewy body dementia and multiple system atrophy. Neurology, 70(5), 368-373.

Schmidt, C., Berg, D., Prieur, S., Junghanns, S., Schweitzer, K., Globas, C., ... & Ziemssen, T. (2009). Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Movement Disorders*, *24*(14), 2136-2142.

Scholz, S. W., Houlden, H., Schulte, C., Sharma, M., Li, A., Berg, D., ... & Paisan-Ruiz, C. (2009). SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. Annals of neurology, 65(5), 610-614.

Schottlaender, L. V., Bettencourt, C., Kiely, A. P., Chalasani, A., Neergheen, V., Holton, J. L., ... & Houlden, H. (2016). Coenzyme Q10 levels are decreased in the cerebellum of multiple-system atrophy patients. *PLoS One*, *11*(2), e0149557.

Schottlaender, L. V., Sailer, A., Ahmed, Z., Dickson, D. W., Houlden, H., & Ross, O. A. (2017). Multiple System Atrophy: Clinical, Genetics, and Neuropathology. Neurodegeneration, 58-71.

Schrag, A., Kingsley, D., Phatouros, C., Mathias, C. J., Lees, A. J., Daniel, S. E., & Quinn, N. P. (1998). Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *65*(1), 65-71.

Schrag, A., Sheikh, S., Quinn, N. P., Lees, A. J., Selai, C., Mathias, C., ... & Low, P. (2010). A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. Movement Disorders, 25(8), 1077-1081.

Schwarz, L., Goldbaum, O., Bergmann, M., Probst-Cousin, S., & Richter-Landsberg, C. (2012). Involvement of macroautophagy in multiple system atrophy and protein aggregate formation in oligodendrocytes. *Journal of Molecular Neuroscience*, *47*(2), 256-266.

Seppi, K., Schocke, M. F., Prennschuetz-Schuetzenau, K., Mair, K. J., Esterhammer, R., Kremser, C., ... & Poewe, W. (2006). Topography of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a diffusion magnetic resonance study. *Movement disorders*, *21*(6), 847-852.

Shimohata, T., Ozawa, T., Nakayama, H., Tomita, M., Shinoda, H., & Nishizawa, M. (2008). Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. *Journal of neurology*, *255*(10), 1483.

Shimohata, T., Aizawa, N., Nakayama, H., Taniguchi, H., Ohshima, Y., Okumura, H., ... & Nishizawa, M. (2016). Mechanisms and prevention of sudden death in multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders*, *30*, 1-6.

SHY, G. M., & DRAGER, G. A. (1960). A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. AMA Archives of Neurology, 2(5), 511-527.

Silber, M. H., & Levine, S. (2000). Stridor and death in multiple system atrophy. *Movement disorders*, *15*(4), 699-704

Singleton, A. B., Farrer, M., Johnson, J., Singleton, A., Hague, S., Kachergus, J., ... & Lincoln, S. (2003). α-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. Science, 302(5646), 841-841.

Siri, C., Duerr, S., Canesi, M., Delazer, M., Esselink, R., Bloem, B. R., ... & Marti, F. (2013). A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. *Journal of neural transmission*, *120*(4), 613-618.

Snow, B. J., Tooyama, I., McGeer, E. G., Yamada, T., Calne, D. B., Takahashi, H., & Kimura, H. (1993). Human positron emission tomographic [18F] fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Annals of neurology*, *34*(3), 324-330.

Solano, S. M., Miller, D. W., Augood, S. J., Young, A. B., & Penney, J. B. (2000). Expression of α-synuclein, parkin, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 mRNA in human brain: genes associated with familial Parkinson's disease. Annals of neurology, 47(2), 201-210.

Soliveri, P., Monza, D., Paridi, D., Carella, F., Genitrini, S., Testa, D., & Girotti, F. (2000). Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*(3), 313-318.

Song, Y. J. C., Lundvig, D. M., Huang, Y., Gai, W. P., Blumbergs, P. C., Højrup, P., ... & Jensen, P. H. (2007). p25α relocalizes in oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. The American journal of pathology, 171(4), 1291-1303.

Song, Y. J. C., Halliday, G. M., Holton, J. L., Lashley, T., O'sullivan, S. S., McCann, H., ... & Revesz, T. R. (2009). Degeneration in different parkinsonian syndromes relates to astrocyte type and astrocyte protein expression. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 68(10), 1073-1083

Spargo, E., Papp, M. I., & Lantos, P. L. (1996). Decrease in neuronal density in the cerebral cortex in multiple system atrophy. European Journal of Neurology, 3(5), 450-456.

Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., Cairns, N. J., Lantos, P. L., & Goedert, M. (1998). Filamentous α-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Neuroscience letters, 251(3), 205-208.

Stankovic, I., Krismer, F., Jesic, A., Antonini, A., Benke, T., Brown, R. G., ... & Ling, H. (2014). Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Movement Disorders*, *29*(7), 857-867.

Strand, I. B. (2016). *Depression and anxiety in Parkinson s disease and Multiple system atrophy-Consequences for treatment* (Master's thesis).

Sullivan, E. V., De La Paz, R., Zipursky, R. B., & Pfefferbaum, A. (1991). Neuropsychological deficits accompanying striatonigral degeneration. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *13*(5), 773-788.

Tada, M., Onodera, O., Tada, M., Ozawa, T., Piao, Y. S., Kakita, A., ... & Nishizawa, M. (2007). Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. Archives of neurology, 64(2), 256-260.

Tada, M., Kakita, A., Toyoshima, Y., Onodera, O., Ozawa, T., Morita, T., ... & Takahashi, H. (2009). Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain*, *132*(7), 1810-1819.

Takikawa, S., Dhawan, V., Chaly, T., Robeson, W., Dahl, R., Zanzi, I., ... & Eidelberg, D. (1994). Input functions for 6-[fluorine-18] fluorodopa quantitation in parkinsonism: comparative studies and clinical correlations. *Journal of Nuclear Medicine*, *35*(6), 955-963.

Taniwaki, T., Nakagawa, M., Yamada, T., Yoshida, T., Ohyagi, Y., Sasaki, M., ... & Kira, J. I. (2002). Cerebral metabolic changes in early multiple system atrophy: a PET study. *Journal of the neurological sciences*, *200*(1), 79-84.

Tanji, K., Odagiri, S., Maruyama, A., Mori, F., Kakita, A., Takahashi, H., & Wakabayashi, K. (2013). Alteration of autophagosomal proteins in the brain of multiple system atrophy. *Neurobiology of disease*, *49*, 190-198.

Testa, D., Fetoni, V., Soliveri, P., Musicco, M., Palazzini, E., & Girotti, F. (1993). Cognitive and motor performance in multiple system atrophy and Parkinson's disease compared. *Neuropsychologia*, *31*(2), 207-210.

Testa, D., Monza, D., Ferrarini, M., Soliveri, P., Girotti, F., & Filippini, G. (2001). Comparison of natural histories of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. Neurological Sciences, 22(3), 247-251.

Tha, K. K., Terae, S., Tsukahara, A., Soma, H., Morita, R., Yabe, I., ... & Shirato, H. (2012). Hyperintense putaminal rim at 1.5 T: prevalence in normal subjects and distinguishing features from multiple system atrophy. *BMC neurology*, *12*(1), 39.

The Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. N. Engl. J. Med. 369, 233–244 (2013).

Thobois, S., Broussolle, E., Toureille, L., & Vial, C. (2001). Severe dysphagia after botulinum toxin injection for cervical dystonia in multiple system atrophy. *Movement disorders*, *16*(4), 764-765.

Tison, F., Yekhlef, F., Chrysostome, V., & Sourgen, C. (2000). Prevalence of multiple system atrophy. The Lancet, 355(9202), 495-496.

Tison, F., Yekhlef, F., Chrysostome, V., Balestre, E., Quinn, N. P., Poewe, W., & Wenning, G. K. (2002). Parkinsonism in multiple system atrophy: Natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease. Movement disorders, 17(4), 701-709.

Tomac, A., Widenfalk, J., Lin, L. F., Kohno, T., Ebendal, T., Hoffer, B. J., & Olson, L. (1995). Retrograde axonal transport of glial cell line-derived neurotrophic factor in the adult nigrostriatal system suggests a trophic role in the adult. Proceedings of the National Academy of Sciences, 92(18), 8274-8278.

Trojanowski, J. Q., & Revesz, T. (2007). Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. Neuropathology and applied neurobiology, 33(6), 615-620.

Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R. D., Subramony, S. H., Wessel, K., ... & Coutinho, P. (1997). International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *Journal of the neurological sciences*, *145*(2), 205-211.

Tsuchiya, K., Ozawa, E., Haga, C., Watabiki, S., Ikeda, M., Sano, M., ... & Ikeda, K. (2000). Constant involvement of the Betz cells and pyramidal tract in multiple system atrophy: a clinicopathological study of seven autopsy cases. Acta neuropathologica, 99(6), 628-636.

Tzarouchi, L. C., Astrakas, L. G., Konitsiotis, S., Tsouli, S., Margariti, P., Zikou, A., & Argyropoulou, M. I. (2010). Voxel-Based Morphometry and Voxel-Based Relaxometry in Parkinsonian Variant of Multiple System Atrophy. *Journal of Neuroimaging*, *20*(3), 260-266.

Ubhi, K., Inglis, C., Mante, M., Patrick, C., Adame, A., Spencer, B., ... & Masliah, E. (2012). Fluoxetine ameliorates behavioral and neuropathological deficits in a transgenic model mouse of α-synucleinopathy. *Experimental neurology*, *234*(2), 405-416.

Uchihara, T., Tsuchiya, K., Nakamura, A., & Akiyama, H. (2005). Silver staining profiles distinguish Pick bodies from neurofibrillary tangles of Alzheimer type: comparison between Gallyas and Campbell-Switzer methods. *Acta neuropathologica*, *109*(5), 483-489.

Uchihara, T., Nakamura, A., Mochizuki, Y., Hayashi, M., Orimo, S., Isozaki, E., & Mizutani, T. (2005). Silver stainings distinguish Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions: comparison between Gallyas-Braak and Campbell-Switzer methods. *Acta neuropathologica*, *110*(3), 255-260.

Uluduz, D., Ertürk, Ö., Kenangil, G., Özekmekçi, S., Ertan, S., Apaydin, H., & Erginöz, E. (2010). Apraxia in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *European journal of neurology*, *17*(3), 413-418.

Umemura, A., Oeda, T., Hayashi, R., Tomita, S., Kohsaka, M., Yamamoto, K., & Sawada, H. (2013). Diagnostic accuracy of apparent diffusion coefficient and 123I-metaiodobenzylguanidine for differentiation of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *PLoS One*, *8*(4), e61066.

Valera, E., Ubhi, K., Mante, M., Rockenstein, E., & Masliah, E. (2014). Antidepressants reduce neuroinflammatory responses and astroglial alpha-synuclein accumulation in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Glia*, *62*(2), 317-337.

Vanacore, N. et al. Smoking habits in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. Neurology 54, 114–119 (2000).

Vanacore, N., Bonifati, V., Fabbrini, G., Colosimo, C., De Michele, G., Marconi, R., ... & Vieregge, P. (2005). Case–control study of multiple system atrophy. Movement disorders, 20(2), 158-163.

Vichayanrat, E., Low, D. A., Iodice, V., Stuebner, E., Hagen, E. M., & Mathias, C. J. (2017). Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and heart rate profiles in diagnosing orthostatic hypotension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *European journal of neurology*, *24*(1), 90-97.

Videnovic, A. (2017). Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Movement Disorders*.

Vieira, B. D. M., Radford, R. A., Chung, R. S., Guillemin, G. J., & Pountney, D. L. (2015). Neuroinflammation in multiple system atrophy: response to and cause of α-synuclein aggregation. Frontiers in cellular neuroscience, 9.

Vingerhoets, F. J., Schulzer, M., Ruth, T. J., Holden, J. E., & Snow, B. J. (1996). Reproducibility and discriminating ability of fluorine-18-6-fluoro-L-dopa PET in Parkinson's disease. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *37*(3), 421-426.

Visanji, N. P., Collingwood, J. F., Finnegan, M. E., Tandon, A., House, E., & Hazrati, L. N. (2013). Iron deficiency in parkinsonism: region-specific iron dysregulation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Journal of Parkinson's disease, 3(4), 523-537.

Vodušek, D. B. (2005). How to diagnose MSA early: the role of sphincter EMG. *Journal of neural transmission*, *112*(12), 1657-1668.

Wakabayashi, K., Yoshimoto, M., Tsuji, S., & Takahashi, H. (1998). α-Synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. Neuroscience letters, 249(2), 180-182.

Walter, U., Dressler, D., Probst, T., Wolters, A., Abu-Mugheisib, M., Wittstock, M., & Benecke, R. (2007). Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Archives of neurology*, *64*(11), 1635-1640.

Watanabe, H., Saito, Y., Terao, S., Ando, T., Kachi, T., Mukai, E., ... & Hirayama, M. (2002). Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. Brain, 125(5), 1070-1083.

Watts, J. C., Giles, K., Oehler, A., Middleton, L., Dexter, D. T., Gentleman, S. M., ... & Prusiner, S. B. (2013). Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(48), 19555-19560.

Wenning, G. K., Shlomo, Y. B., Magalhaes, M., Danie, S. E., & Quinn, N. P. (1994). Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain*, *117*(4), 835-845.

Wenning, G. K., Ben-Shlomo, Y., Magalhaes, M., Daniel, S. E., & Quinn, N. P. (1995). Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 58(2), 160-166.

Wenning, G. K., Tison, F., Elliott, L., Quinn, N. P., & Daniel, S. E. (1996). Olivopontocerebellar pathology in multiple system atrophy. Movement disorders, 11(2), 157-162.

Wenning, G. K., Tison, F., Ben Shlomo, Y., Daniel, S. E., & Quinn, N. P. (1997). Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. Movement Disorders, 12(2), 133-147.

Wenning, G. K., Ben-Shlomo, Y., Hughes, A., Daniel, S. E., Lees, A., & Quinn, N. P. (2000). What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson9s disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *68*(4), 434-440.

Wenning, G. K., Colosimo, C., Geser, F., & Poewe, W. (2004). Multiple system atrophy. The Lancet Neurology, 3(2), 93-103.

Wenning, G. K., Tison, F., Seppi, K., Sampaio, C., Diem, A., Yekhlef, F., ... & Bozi, M. (2004). Development and validation of the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS). *Movement Disorders*, *19*(12), 1391-1402.

Wenning, G. K., Geser, F., & Poewe, W. (2005). Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Movement disorders*, *20*(S12).

Wenning, G. K., Stefanova, N., Jellinger, K. A., Poewe, W., & Schlossmacher, M. G. (2008). Multiple system atrophy: a primary oligodendrogliopathy. Annals of neurology, 64(3), 239-246.

Wenning, G. K., & Stefanova, N. (2009). Recent developments in multiple system atrophy. Journal of neurology, 256(11), 1791-1808.

Wenning, G. K., Geser, F., Krismer, F., Seppi, K., Duerr, S., Boesch, S., ... & Pellecchia, M. T. (2013). The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *The Lancet Neurology*, *12*(3), 264-274.

Wenning, G., Trojanowski, J. Q., Kaufmann, H., Rocca, W. A., Wisniewski, T., & Low, P. A. (2018). Is Multiple System Atrophy An Infectious Disease?. Annals of neurology.

Winge, K., & Fowler, C. J. (2006). Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Movement disorders*, *21*(6), 737-745.

Winter, Y., Bezdolnyy, Y., Katunina, E., Avakjan, G., Reese, J. P., Klotsche, J., ... & Gusev, E. (2010). Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Russian population-based study. *Movement Disorders*, *25*(3), 349-356.

Woerman, A. L., Stöhr, J., Aoyagi, A., Rampersaud, R., Krejciova, Z., Watts, J. C., ... & Sanders, D. W. (2015). Propagation of prions causing synucleinopathies in cultured cells. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(35), E4949-E4958.

Woerman, A. L., Watts, J. C., Aoyagi, A., Giles, K., Middleton, L. T., & Prusiner, S. B. (2017). α-Synuclein: Multiple System Atrophy Prions. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, a024588.

Wüllner, U. et al. Probable multiple system atrophy in a German family. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 75, 924–925 (2004).

Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Abele M, Antony G, Bauer P, Eggert K. Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease. Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996). 2007;114(9):1161–5.

Xie, T., Kang, U. J., Kuo, S. H., Poulopoulos, M., Greene, P., & Fahn, S. (2015). Comparison of clinical features in pathologically confirmed PSP and MSA patients followed at a tertiary center. npj Parkinson's Disease, 1, 15007.

Yabe, I., Soma, H., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., & Sasaki, H. (2006). MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. Journal of the neurological sciences, 249(2), 115-121.

Yamamoto, T., Sakakibara, R., Uchiyama, T., Liu, Z., Ito, T., Awa, Y., ... & Hattori, T. (2005). When is Onuf's nucleus involved in multiple system atrophy? A sphincter electromyography study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 76(12), 1645-1648.

Yang, F., Li, W. J., & Huang, X. S. (2018). Alpha-synuclein levels in patients with multiple system atrophy: A meta-analysis. *International Journal of Neuroscience*, 1-10.

Yekhlef, F., Ballan, G., Macia, F., Delmer, O., Sourgen, C., & Tison, F. (2003). Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *Journal of neural transmission*, *110*(2), 151-169.

Yoon, R. G., Kim, S. J., Kim, H. S., Choi, C. G., Kim, J. S., Oh, J., ... & Lee, C. S. (2015). The utility of susceptibility-weighted imaging for differentiating Parkinsonism-predominant multiple system atrophy from Parkinson's disease: correlation with 18F-flurodeoxyglucose positron-emission tomography. *Neuroscience letters*, *584*, 296-301.

Yoshida, M. (2007). Multiple system atrophy: α-synuclein and neuronal degeneration. Neuropathology, 27(5), 484-493.

Yoshida, K., Kuwabara, S., Nakamura, K., Abe, R., Matsushima, A., Beppu, M., ... & Mizusawa, H. (2018). Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *Journal of the neurological sciences*, *384*, 30-35.

Zhang, Z., & Cheng, Y. (2014). miR-16-1 promotes the aberrant α-synuclein accumulation in parkinson disease via targeting heat shock protein 70. The Scientific World Journal, 2014.

Zhang, L. Y., Cao, B., Zou, Y. T., Wei, Q. Q., Ou, R. W., Zhao, B., ... & Shang, H. F. (2018). Depression and anxiety in multiple system atrophy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *137*(1), 33-37.

Zhao, Q., Yang, X., Tian, S., An, R., Zheng, J., & Xu, Y. (2016). Association of the COQ2 V393A variant with risk of multiple system atrophy in East Asians: a case–control study and meta-analysis of the literature. Neurological Sciences, 37(3), 423-430.

Annexe – Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) (Wenning et al., 2004)

APPENDIX: UNIFIED MSA RATING SCALE (UMSARS)
Part I: Historical Review

Rate the average functional situation for the past 2 weeks (unless specified) according to the patient and caregiver interview. Indicate the score that best fits with the patient status. Rate the function independently from the nature of the signs.

1. Speech		_____
0	Not affected.	
1	Mildly affected. No difficulties being understood.	
2	Moderately affected. Sometimes (less than half of the time) asked to repeat statements.	
3	Severely affected. Frequently (more than half of the time) asked to repeat statements.	
4	Unintelligible most of the time.	
2. Swallowing		_____
0	Normal.	
1	Mild impairment. Choking less than once a week.	
2	Moderate impairment. Occasional food aspiration with choking more than once a week.	
3	Marked impairment. Frequent food aspiration.	
4	Nasogastric tube or gastrostomy feeding.	
3. Handwriting		_____
0	Normal	
1	Mildly impaired, all words are legible.	
2	Moderately impaired, up to half of the words are not legible.	
3	Markedly impaired, the majority of words are not legible.	
4	Unable to write.	
4. Cutting food and handling utensils		_____
0	Normal.	
1	Somewhat slow and/or clumsy, but no help needed.	
2	Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.	
3	Food must be cut by someone, but can still feed slowly.	
4	Needs to be fed.	
5. Dressing		_____
0	Normal.	
1	Somewhat slow and/or clumsy, but no help needed.	
2	Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.	
3	Considerable help required, but can do some things alone.	
4	Completely helpless.	
6. Hygiene		_____
0	Normal.	
1	Somewhat slow and/or clumsy, but no help needed.	
2	Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.	
3	Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, using the toilet.	
4	Completely helpless.	

Movement Disorders, Vol. 19, No. 12, 2004

(*Part I, continued*)

7. Walking		_____
0	Normal.	
1	Mildly impaired. No assistance needed. No walking aid required (except for unrelated disorders).	
2	Moderately impaired. Assistance and/or walking aid needed occasionally.	
3	Severely impaired. Assistance and/or walking aid needed frequently.	
4	Cannot walk at all even with assistance.	
8. Falling (rate the past month)		_____
0	None.	
1	Rare falling (less than once a month).	
2	Occasional falling (less than once a week).	
3	Falls more than once a week.	
4	Falls at least once a day (if the patient cannot walk at all, rate 4).	
9. Orthostatic symptoms		_____
0	No orthostatic symptoms.*	
1	Orthostatic symptoms are infrequent and do not restrict activities of daily living.	
2	Frequent orthostatic symptoms developing at least once a week. Some limitation in activities of daily living.	
3	Orthostatic symptoms develop on most occasions. Able to stand > 1 min on most occasions. Limitation in most of activities of daily living.	
4	Symptoms consistently develop on orthostasis. Able to stand < 1 min on most occasions. Syncope/presyncope is common if patient attempts to stand.	
	*Syncope, dizziness, visual disturbances or neck pain, relieved on lying flat.	
10. Urinary function*		_____
0	Normal.	
1	Urgency and/or frequency, no drug treatment required.	
2	Urgency and/or frequency, drug treatment required.	
3	Urge incontinence and/or incomplete bladder emptying needing intermittent catheterization.	
4	Incontinence needing indwelling catheter.	
	*Urinary symptoms should not be due to other causes.	
11. Sexual function		_____
0	No problems.	
1	Minor impairment compared to healthy days.	
2	Moderate impairment compared to healthy days.	
3	Severe impairment compared to healthy days.	
4	No sexual activity possible.	
12. Bowel function		_____
0	No change in pattern of bowel function from previous pattern.	
1	Occasional constipation but no medication needed.	
2	Frequent constipation requiring use of laxatives.	
3	Chronic constipation requiring use of laxatives and enemas.	
4	Cannot have a spontaneous bowel movement.	
Total score Part I:		_____

Part II: Motor Examination Scale

Always rate the worst affected limb.

1. Facial expression		_____
0	Normal.	
1	Minimal hypomimia, could be normal ("Poker face").	
2	Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.	
3	Moderate hypomimia; lips parted some of the time.	
4	Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression, lips parted 0.25 inch or more.	
2. Speech		_____
	The patient is asked to repeat several times a standard sentence.	
0	Normal.	
1	Mildly slow, slurred, and/or dysphonic. No need to repeat statements.	
2	Moderately slow, slurred, and/or dysphonic. Sometimes asked to repeat statements.	
3	Severely slow, slurred, and/or dysphonic. Frequently asked to repeat statements.	
4	Unintelligible.	

3. Ocular motor dysfunction _____

Eye movements are examined by asking the subject to follow slow horizontal finger movements of the examiner, to look laterally at the finger at different positions, and to perform saccades between two fingers, each held at an eccentric posit ion of approximately 30°. The examiner assesses the following abnormal signs: (1) broken-up smooth pursuit, (2) gaze-evoked nystagmus at an eye position of more than 45 degrees, (3) gaze-evoked nystagmus at an eye position of less than 45 degrees, (4) saccadic hypermetria. Sign 3 suggests that there are at least two abnormal ocular motor signs, because Sign 2 is also present.

0 None.
1 One abnormal ocular motor sign.
2 Two abnormal ocular motor signs.
3 Three abnormal ocular motor signs.
4 Four abnormal ocular motor signs.

4. Tremor at rest (rate the most affected limb) _____

0 Absent.
1 Slight and infrequently present.
2 Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.
3 Moderate in amplitude and present most of the time,
4 Marked in amplitude and present most of the time,

5. Action tremor _____

Assess postural tremor of outstretched arms (A) and action tremor on finger pointing (B). Rate maximal tremor severity in Task A and/or B (whichever is worse), and rate the most affected limb.

0 Absent.
1 Slight tremor of small amplitude (A). No interference with finger pointing (B).
2 Moderate amplitude (A). Some interference with finger pointing (B).
3 Marked amplitude (A). Marked interference with finger pointing (B).
4 Severe amplitude (A). Finger pointing impossible (B).

6. Increased tone (rate the most affected limb) _____

Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position; ignore cogwheeling.

0 Absent.
1 Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.
2 Mild to moderate.
3 Marked, but full range of motion easily achieved.
4 Severe, range of motion achieved with difficulty.

7. Rapid alternating movements of hands _____

Pro-supination movements of hands, vertically or horizontally, with as large an amplitude as possible, each hand separately, rate the worst affected limb. Note that impaired performance on this task can be caused by bradykinesia and/or cereb ellar incoordination. Rate functional performance regardless of underlying motor disorder.

0 Normal.
1 Mildly impaired.
2 Moderately impaired.
3 Severely impaired.
4 Can barely perform the task.

8. Finger taps _____

Patient taps thumb with index finger in rapid succession with widest amplitude possible, each hand at least 15 to 20 seconds. Rate the worst affected limb. Note that impaired performance on this task can be caused by bradykinesia and/or cere bellar incoordination. Rate functional performance regardless of underlying motor disorder.

0 Normal.
1 Mildly impaired.
2 Moderately impaired.
3 Severely impaired.
4 Can barely perform the task.

9. Leg agility _____

Patient is sitting and taps heel on ground in rapid succession, picking up entire leg. Amplitude should be approximately 10 cm, rate the worst affected leg. Note that impaired performance on this task can be caused by bradykinesia and/or cer ebellar incoordination. Rate functional performance, regardless of underlying motor disorder.

0 Normal.
1 Mildly impaired.
2 Moderately impaired.
3 Severely impaired.
4 Can barely perform the task.

10. Heel-knee-shin test _____

The patient is requested to raise one leg and place the heel on the knee, and then slide the heel down the anterior tibial surface of the resting leg toward the ankle. On reaching the ankle joint, the leg is again raised in the air to a heig ht of approximately 40 cm and the action is repeated. At least three movements of each limb must be performed for proper assessment. Rate the worst affected limb.

0 Normal.
1 Mildly dysmetric and ataxic.
2 Moderately dysmetric and ataxic.
3 Severely dysmetric and ataxic.
4 Can barely perform the task.

11. Arising from chair _____
    Patient attempts to arise from a straight-back wood or metal chair with arms folded across chest.
    0 Normal.
    1 Clumsy, or may need more than one attempt.
    2 Pushes self up from arms of seat.
    3 Tends to fall back and may have to try more than once but can get up without help.
    4 Unable to arise without help.
12. Posture _____
    0 Normal.
    1 Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.
    2 Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.
    3 Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.
    4 Marked flexion with extreme abnormality of posture.
13. Body sway _____
    Rate spontaneous body sway and response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulder while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient has to be warned.
    0 Normal.
    1Slight body sway and/or retropulsion with unaided recovery.
    2 Moderate body sway and/or deficient postural response; might fall if not caught by examiner.
    3 Severe body sway. Very unstable. Tends to lose balance spontaneously.
    4 Unable to stand without assistance.
14. Gait _____
    0 Normal.
    1 Mildly impaired.
    2 Moderately impaired. Walks with difficulty, but requires little or no assistance.
    3 Severely impaired. Requires assistance.
    4 Cannot walk at all, even with assistance.

Total score Part II: _____

Part III: Autonomic Examination

Supine blood pressure and heart rate are measured after 2 minutes of rest and again after 2 minutes of standing. Orthostatic symptoms may include lightheadedness, dizziness, blurred vision, weakness, fatigue, cognitive impairment, nausea, palpitations, tremulousness, headache, neck and "coat-hanger" ache.

Systolic blood pressure		
	Supine	_____
	Standing (2 minutes)	_____
	Unable to record	_____
Diastolic blood pressure		
	Supine	_____
	Standing (2 minutes)	_____
	Unable to record	_____
Heart rate		
	Supine	_____
	Standing (2 minutes)	_____
	Unable to record	_____
Orthostatic symptoms		
	Yes	
	No	

Part IV: Global Disability Scale

1. Completely independent. Able to do all chores with minimal difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.
2. Not completely independent. Needs help with some chores.
3. More dependent. Help with half of chores. Spends a large part of the day with chores.
4. Very dependent. Now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.
5. Totally dependent and helpless. Bedridden.

Abréviations

ADC DWI : apparent diffusion coefficient diffusion-weighted imaging

AMBRA1 : autophagy/beclin1 regulator 1

AMS : Atrophie multisystématisée

AMS – C : forme cérébelleuse

AMS – P : forme Parkinsonienne

ARN : Acide Ribonucléique

BSIT : Brief Smell Identification Test

CNV : Copy number variation (*variation du nombre de copies*)

CSM : Cellules souches mésenchymateuses

DAT : Dopamine transporteur (*transporteur de la Dopamine)*

DFT : démence fronto-temporale

EGCG : epigallocatechin-3-gallate

ECS : electrochemical skin conductance Sudocan®

FXTAS : Fragile X Tremor / Ataxia Syndrome

GAD : glutamic acid decarboxylase

GDNF : glial cell line-derived neurotrophic factor

GWAs : genome-wide association studies

ICARS : International Cooperative Ataxia Rating Scale

Ig IV : immunoglobulines intra-veineuses

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LCA : Latent Class Analysis

LSVT® : Lee Silverman Voice Treatment

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

MELAS : Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes

MIBG : Metaiodobenzylguanidine

MSARP : Multiple Atrophy-related Pattern

MT-TL1 : mitochondrially encoded tRNA leucine 1

PDRP : Parkinson Disease-related pattern

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

POLG : DNA polymerase subunit γ-1

QSART : quantitative sudomotor axon reflex test

RBD : REM behavior disorder

REM : rapid eye movement sleep

RNLF : retinal nerve fiber Layer

SCA : SpinoCerebellar Ataxia (*ataxie spinocérébelleuse*)

SHC2 : Src homology 2 domain containing-transforming protein 2

SPECT : Single photon emission computed tomography

TEMP : tomographie par imagerie monophotonique

TENS : transcutaneous electrical nerve stimulation (*neurostimulation électrique transcutanée tibiale postérieure*)

TEP 18-FDG : tomographie par émission de positions au 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose

TPPP : tubulin polymerization-promoting protein

TST : Thermoregulatory sweat test

UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

UPSIT : University of Pennsylvania Smell Identification Test

VPP : valeur prédictive positive

VNI : ventilation non invasive

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

Introduction : Les critères diagnostiques de 2008 classent les patients atteints d'atrophie multi-systématisée (AMS) en une forme parkinsonienne prédominante (AMS-P) ou cérébelleuse prédominante (AMS-C). Les descriptions phénotypiques ont depuis mis en évidence une hétérogénéité clinique parmi les patients (description par exemple, d'une forme mixte, d'une possible atteinte cognitive ou d'une survie plus longue).

Objectif : Cette étude a tenté d'identifier différents phénotypes chez des patients atteints d'AMS et de décrire les profils métaboliques correspondants en tomographie cérébrale par émission de positons (TEP) au 18-FDG.

Méthodes : Les patients avec un diagnostic d'AMS "probable" pour lesquels une TEP18-FDG a été réalisée ont été inclus. Une analyse rétrospective (de 2006 à 2017) a été effectuée à partir d'un recueil standardisé des données. Nous avons utilisé une nouvelle approche statistique appelée « Latent Class Analysis » (LCA) pour identifier les profils des patients sur la base de caractéristiques cliniques communes. Le métabolisme cérébral a été étudié au repos.

Résultats : Quatre-vingt-cinq patients ont été inclus. Trois profils ont été révélés (entropie = 0,835) : 1. atteinte extrapyramidale, axiale, ORL et cérébelleuse (n=46, 54,1 %) ; 2. atteinte cérébelleuse et ORL (n=30, 35,3%) ; 3. Atteinte cérébelleuse et cognitive (n=9, 10,6%). L'analyse du métabolisme cérébral (k>89; p<0.001) a montré un hypométabolisme des noyaux gris centraux, des cortex frontal/préfrontal, temporal et du cervelet postérieur gauche dans le profil 1, du bulbe, des cortex préfrontal, temporal et cingulaire, du putamen et du cervelet bilatéralement (antérieur et postérieur) dans le profil 2, du cervelet postérieur bilatéralement et du vermis dans le profil 3.

Conclusion : Au-delà des deux phénotypes les plus courants d'AMS, un troisième profil, particulièrement atypique, a été décrit avec des symptômes cérébelleux et cognitifs mais sans atteinte ORL. Ces profils sont soutenus par différentes anomalies métaboliques cérébrales qui pourraient être utiles pour le diagnostic de cette maladie.

Mots clés : Atrophie multi-systématisée ; phénotypes cliniques, Latent Class Analysis, TEP 18FDG