

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1705

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ NEUROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Claire GEORGES

le 27 Novembre 2020

**Relation entre l'atrophie du tronc cérébral et la dysautonomie dans
l'Atrophie Multisystématisée : une étude volumétrique rétrospective
monocentrique.**

Directeur de thèse : Pr Anne Pavy-Le-Traon

JURY

Monsieur le Professeur Olivier RASCOL	Président
Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE	Assesseur
Madame le Professeur Anne PAVY-LE-TRAON	Assesseur
Monsieur le Docteur Patrice PERAN	Assesseur
Madame le Docteur Fabienne ORY-MAGNE	Suppléante



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie		
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique		
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.	P.U. Médecine générale	
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. BOYER Pierre	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. STILLMUNKES André	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

Remerciements

Monsieur le Professeur Olivier RASCOL,

Président du Jury,
Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Pharmacologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, et je vous en remercie.

C'est un privilège de pouvoir bénéficier de votre expertise.

Je vous prie de recevoir ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE,

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Neurologie

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je vous suis reconnaissante de votre implication et de votre exigence dans notre formation de neurologue, ainsi que de votre disponibilité pour nous conseiller tout au long de ce parcours.

Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Monsieur le Docteur Patrice PERAN,

Docteur en neurosciences,

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury.

Votre rigueur scientifique et votre disponibilité ont été une aide précieuse tout au long de ce travail, et je vous en suis reconnaissante.

Je suis honorée que vous puissiez aujourd'hui juger ce travail de thèse.

Madame le Professeur Anne PAVY-LE-TRAON,

Professeur associé,

Praticien Hospitalier,

Neurologie

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée pour mener à bien ce travail, et d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci pour votre bienveillance, votre implication et votre disponibilité tout au long de ce projet. C'était un réel plaisir de travailler avec vous et dans le même temps de m'initier au monde des explorations du SNA.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Fabienne ORY-MAGNE,

Praticien Hospitalier,

Neurologie

Tu me fais l'honneur de juger mon travail et d'apporter ton expertise, et pour cela je t'en remercie.

Il me tarde de pouvoir continuer à apprendre et de me former au domaine des mouvements anormaux à tes côtés dans le service de neurologie B8A.

Je te prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'aide :

Du Professeur Fabrice BONNEVILLE

Neuroradiologie diagnostique et thérapeutique, CHU Purpan, Toulouse

Pour nous avoir permis d'utiliser et de récupérer les données d'imageries des patients.

Du Docteur Patrice PERAN

Unité INSERM ToNIC – UMR1214, Toulouse

Pour le traitement volumétrique des images des IRM cérébrales.

Un grand merci à **Siham Mallah** et **Marc Kermorgant** pour leur aide infiniment précieuse.

Je tiens à remercier toutes ces personnes qui sont à mes côtés depuis le début (ou presque !) de ces études dont nous apercevons aujourd'hui le bout !

A Marionette parce qu'il faudrait qu'on les fête ces 20 années d'amitiés, aux Brutes Chaumont **LéLé et Gaëlle (P)**, à **Gaëlle (R)**, à **Wanou et Clément**, parce que ça commence à remonter à loin ces années lycée, mais que c'est toujours un plaisir et des beaux moments de vous retrouver pour boire des coups lors de mes passages dans la capitale, et aussi parce que j'avoue je reste admirative de votre maîtrise si rapide de cette technique du triangle photogénique.

A Antonine et Victor, sans aucun conteste les meilleurs archis de toute la capitale, et parce que je suis très contente d'avoir rencontré votre humour.

A Marie, pour tous ces voyages à tes côtés (à quand le prochain ?), pour ton côté badass, parce qu'il faudra vraiment qu'un jour tu écrives tes mémoires.

A toutes ces belles rencontres que j'ai faites pendant cet internat Toulousain :

A tous les ruthénois, parce qu'il n'y aurait pas pu y avoir de meilleure façon de débiter l'internat !

A Alicou bien sûr, probablement l'une des plus grandes découvertes de cet internat, pour ces soirées interminables qui ont accompagnés le début de nos vies d'internes, pour ces presque 2 ans de colocation, pour ces innombrables soirées à refaire le monde, parce que c'est dur de résumer en quelques mots... Merci !

A Anne-Lise, parce que tout ça ça a débuté par des poses clopins, parce que j'y croyais pas mais la roue-tourne a fini par amorcer son tournant, parce que ces 6 mois de colocation c'était quelque chose (et je vais m'en souvenir longtemps !) mais je suis contente de les avoir vécus à tes côtés et parce que merci d'être là ;

A Emilou (et Thib !!) pour ton rire et ces moments passés à vos côtés, pour cet improbable club lecture aussi : vous pensez vraiment qu'on va réussir à débrief de l'Ombre du Vent ?? **A Sami**, pour les cornichons, pour toutes tes punchlines mythiques, pour avoir essayé de nous apprendre la salsa un jour ;

A Marie, parce que c'est fou tu étais déjà là au WE d'accueil, parce qu'il faudrait vraiment qu'on puisse aller boire des coups, parce que qu'avec **Martin** vous nous faites rêver tous les ans avec ces WE à Combenègre,

A Axelle et Sandy, et Zéphyr, pour votre bienveillance, votre bonne humeur, je vous souhaite tout le bonheur du monde !

A Toto, pour ta clavicle en carton et ta conception cascadeuse du rock, **A Margaux** parce que je me suis pas encore remise de ce « J'ai toujours rêvé d'être une enceinte » (et parce que désolée votre chat est une princesse),

A Romane, pour toutes ces vidéos de mignonerie (mais avoue, toi aussi tu commences à être fan de canard ?), on est presque voisines maintenant ! **A la coloc des Affreux, Marie, Jean, et Baptiste**, même si je reste profondément choquée par l'épisode du palmipède dans la cuisine... **A Mini Sichi** pour cet accent qui me rend nostalgique et parce que tu es notre héroïne infiltrée en pédiatrie. **A Pascal**, parce que c'est comme si t'avais toujours fait partie de cette famille, et parce que tes interprétations de Francis me clouent le bec. **A Thibault** et à **Camille**, les plus beaux de tous (sauf peut-être tes orteils Thibault ?) ! **A Benjam**, le plus dynamique des urgentistes. **A Marion**, probablement la vraie maman des ruthénois.

A toute l'équipe de neurologie de Rodez, que je remercie pour leur accueil, leur humanité et toutes ces choses que j'ai pu apprendre à leur côté.

A tous les CHTarbais, parce que ces 6 mois aux pieds des Pyrénées c'était comme être en classe de neige, mais en plus cool (et sans la neige) !

A cette maison du bonheur : à **Melanight** évidemment, pour cette éternelle bonne humeur et cette énergie débordante, parce que entre mes premiers pas à PPR, ces 6 mois à Tarbes, ce petit bout de confinement, mes déboires avec les EMG (et ses 3 stages passés à tes côtés), rien n'aurait été pareil sans toi, alors merci ! A **Hélo**, parce que ton grand cœur, parce que ton esprit de chasseur m'impressionnera toujours (#Stuart), et à ton **Axel**, notre mélomane, pour sa force tranquille. A **Camou** pour ce rire si communicatif, parce qu'heureusement que tu es là pour m'apprendre le patois du sud-ouest, il me tarde tellement de retourner au Stade avec toi ! A **Valou**, parce que tu es de loin le plus gentil et parce que ne plus voir ce peignoir au petit dej me manque un peu !

A **Alizouz**, parce que tu es comme un grand soleil qui brille (dans la nuuuuuu) et parce qu'on sait tous qu'au fond c'est toi le renard polaire, parce que tu es l'une des découvertes les plus pépites de cet internat, parce qu'il me tarde ces vacances ensemble, et aussi parce qu'un grand merci d'avoir su être là ces dernières semaines. A **Lulu** bien sûr, pour ta bienveillance et ton calme, parce qu'il me tarde de tenter le yoga.

A **Alix**, parce que merci pour avoir cru en mon potentiel de grimpe si improbable, parce qu'il me tarde de refaire des randos à tes côtés, parce qu'un jour quand même il faudrait qu'on le forme ce club des susceptibles, et parce que c'est toujours un plaisir d'être à tes côtés à essayer de t'appivoiser de mon mieux.

A **Clara**, pour ton calme, parce que cette période des fêtes qui approche me rappelle tes fameux gâteaux, parce qu'il me tarde de retourner à la montagne avec toi dès que ce confinement est fini. A **Alex**, parce que si tu comptes bien j'ai déjà fait 3 références aux canards (qui dit mieux ? Quelles autres surprises nous réservent ces pages ?).

A **Alexis** parce que ces visites à fond la forme avec Dédé c'était quelque chose, à **Chloé** pour ces 3 mois de folie en gériatrie (petits souvenirs de JT...). Et bien sûr à tous les autres Tarbais pour ces soirées inoubliables : à **Guillaume**, à **Yaz**, à **Jeep**, à **Sophie**, à **Marlin**, à **Justine**, à **Madeleine** mon urgentiste préférée, à **Blandine**, à **Celia**, à **Douik**, à **Julien**, à **Lucile**, à **Corentin**...

Merci à toute l'équipe de médecine interne de Tarbes pour leur accueil, leur bienveillance et leurs enseignements, mais aussi pour cette tradition jupe-cravate du vendredi.

A tous les membres de la neurologie Toulousaine, qui ont su me conforter dans le choix de cette belle spécialité. Merci à tous les médecins qui encadrent ma formation, merci pour vos riches enseignements.

A toutes les équipes paramédicales de PPR, vous êtes formidables.

Particulièrement, merci aux chefs de cliniques qui ont façonnés tous mes stages : à **Cédric**, et à **Vincent** qui n'était jamais loin, merci pour votre bienveillance, c'était un vrai plaisir d'apprendre à vos côtés. A **Zoé** et à **Florence** pour cet été en B4-PUN plein d'enseignement.

A tous mes cointernes : A **KimKim** la force tranquille, à **Juliette** je n'ai pas oublié ces folles soirées à tes côtés, à **Marie** pour ton calme à toute épreuve, et à **Charlotte** pour ta gentillesse.

A **Pierrot**, merci pour ta patience quand j'essayais d'apprendre l'EMG, et merci pour le husky dans l'escalier. A **Anaïs** pour toutes ces sessions DU et à **Anne, Marine et Amandine**.

A **Guillaume** merci pour ton accueil dans le monde de la neuro Toulousaine quand on était encore tous bébés internes, et merci pour tes conseils.

A la bande des démons **Fleur, Noémie, Laurène, Louise et Kylyne**, parce que vous insufflez tellement de fraîcheur et un brin de folie dans cet internat !

Au plus jeunes, que je découvre encore et à qui je souhaite une bonne route : à **Adele, Cécile, Alexis, Gabriel, Apolline, Pauline...**

Merci à toute l'équipe de MPR pour leur accueil et leur humanité, ce stage était riche en enseignements et j'en garde un souvenir chaleureux.

A **Emme**, pour toutes ces présentations que tu as patiemment écoutées, pour ces courses sur cette colline (il me tarde de remettre ça !), pour m'avoir fait découvrir ce plaisir qu'est Castex en été, et surtout pour ta joie de vivre communicative ! Je crois qu'il nous manque un WE bivouac non ?!

A **Daphnée**, parce que c'était quelque chose de partager ce bureau avec toi et ton début d'internat, parce que je n'ai pas oublié ces galères de dossiers MDPH (ni ces réunions du vendredi), parce qu'il est grand temps qu'on se retrouve pour aller boire des coups !

A mes parents,

Parce que toutes mes grandes réussites sont aussi un peu les vôtres.

Maman, parce que ton exigence m'a portée là où je suis
Je mesure toutes ces valeurs que tu as su me transmettre.

Papa, parce que tu m'as transmis cet humour
Et aussi probablement cette façon que tu as de voir la vie.

Merci.

Table des matières

I – Introduction	1
1. L’atrophie multi-systématisée.....	1
2. Modifications anatomiques dans l’AMS.....	7
3. Dysautonomie.....	17
II – Objectifs de l’étude	40
III – Matériels et méthodes	41
1. Protocole de l’étude	41
2. Sélection des patients.....	42
3. Recueil de données	42
4. Matériels de l’étude.....	44
5. Critères utilisés dans cette étude	55
6. Méthodes d’analyses statistiques	56
IV– Résultats.....	59
1. Description de la population de l’étude	59
2. Analyses des facteurs associés aux volumes des régions d’intérêt.....	73
V – Discussion	85
1. Une population d’étude pertinente et représentative des données de la littérature.....	85
2. Une atrophie prédictive du phénotype moteur et de la sévérité clinique.....	87
3. L’agressivité de la maladie pourrait être estimée par un pattern de régions les plus touchées par l’atrophie.....	89
4. Une dysautonomie associée à une atrophie débordant des structures classiquement impliquées dans la régulation du système nerveux autonome	90
5. Quelles sont les limites de cette étude ?.....	98
6. Perspectives pour une meilleure compréhension physiopathologique de l’AMS	99
VI – Conclusion	101
Bibliographie	103
Annexes	110

Liste des documents Annexes

- Annexe 1 : Score UMSARS (pages 110 à 112)
- Annexe 2 : Score SCOPA-AUT (pages 113 à 116)
- Annexe 3 : Ensemble des résultats des analyses univariées dans la population (page 117)
- Annexe 4 : Ensemble des résultats des analyses univariées dans l'étude de sous-groupe (page 118).

Liste des abréviations

- **ADH** : hormone anti-diurétique
- **AMS** : atrophie multi-systématisée
- **AOPC** : atrophie olivo-ponto-cerebelleuse
- **BötC** : complexe de Bötzinger
- **CVLM** : noyau caudal ventrolatéral de la moelle allongée (caudal ventrolateral medulla)
- **GCI**s : inclusions cytoplasmiques gliales (oligodendroglial Cytoplasmic Inclusions)
- **FXTAS** : tremblement-ataxie lié à la prémutation de l’X fragile,
- **HRV** : variabilité de la fréquence cardiaque (heart rate variability),
- **HTA** : hypertension artérielle,
- **HTO** : hypotension orthostatique,
- **IRM** : imagerie par résonance magnétique,
- **KF** : noyau de Kollinger-Fuse,
- **LCS** : liquide céphalo-spinal,
- **LPB** : noyau latéral para-brachial,
- **NTS** : noyau du tractus solitaire,
- **PAG** : substance grise périaqueducale (periaqueductal gray),
- **PAM** : pression artérielle moyenne,
- **PAS** : pression artérielle systolique,
- **PAD** : pression artérielle diastolique,
- **pFRG** : groupe respiratoire para-facial (parafacial respiratory group),
- **PréBötC** : complexe pré-Bötzinger,
- **PVN** : noyau hypothalamique paraventriculaire,
- **QSART** : test quantitatif du réflexe axonal sudomoteur (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test),
- **RTN** : noyau rétrotrapézoïde (retrotrapezoïde nucleus),
- **rMSSD** : racine carrée des différences au carré des intervalles RR successifs (Root Mean Square of the Successive Difference), paramètre de HRV,
- **RVLM** : noyau rostral ventrolatéral de la moelle allongée (rostral ventrolateral medulla),
- **SCA** : ataxie spino-cérébelleuse,
- **SCOPA-AUT** : SCAles for Outcomes in Parkinson’s disease – AUTonomic dysfunction,
- **SDNN** : écart-type des intervalles RR (paramètre de HRV),
- **SNA** : système nerveux autonome,
- **SPECT** : tomographie par émission monophotonique (single photon emission computed tomography),
- **UMSARS** : Unified Multiple System Atrophy RatingScale,
- **VBM** : morphométrie basée sur les voxels (voxel-based morphometry),
- **VRG** : groupe respiratoire ventrolatéral (ventral respiratory group).

I – Introduction

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative, progressive, rare et fatale débutant à l'âge adulte. Les patients souffrant d'AMS présentent un syndrome parkinsonien et/ou une ataxie cérébelleuse associés à une dysautonomie souvent au premier plan.

Dans cette introduction, notre propos portera d'abord sur les critères diagnostics actuels, puis des aspect épidémiologiques et pronostics seront abordés. La génétique et la prise en charge thérapeutique de l'atrophie multi-systématisée ne s'intègrent pas dans notre problématique, et ces sujets ne seront discutés que brièvement.

Notre propos portera ensuite sur les modifications anatomiques survenant dans l'AMS, en abordant la physiopathologie qui sous-tend le développement de la maladie, puis les informations que l'IRM cérébrale conventionnelle peut apporter. Enfin nous évoquerons les différentes techniques disponibles pour évaluer *in vivo* l'atrophie cérébrale.

Dans une dernière partie, après un rappel sur l'organisation du système nerveux autonome, nous aborderons les différents aspects de la dysautonomie dans l'atrophie multi-systématisée. Nous tenterons d'analyser quelles sont les principales structures du tronc cérébral impliquées dans cette dysautonomie chez ces patients.

1. L'atrophie multi-systématisée

Le terme AMS a été proposé pour la première fois en 1969 par Graham et Oppenheimer, réunissant trois entités jusqu'alors considérées comme distinctes : l'Atrophie Olivo-ponto-cérébelleuse (AOPC), le syndrome de Shy Drager (dysautonomie, syndrome parkinsonien et syndrome cérébelleux) et la dégénérescence striatonigrique (1).

La mise en évidence d'agrégats (ou inclusions) argyrophiles (ou argentophiles) au sein du cytoplasme des oligodendrocytes dans chacune de ces trois entités a permis de confirmer l'hypothèse d'un seul et même spectre clinique de l'AMS. C'est en 1997 que Wakabayashi K. et *al.* ont mis en évidence que l'alpha-synucléine, une protéine intracellulaire ubiquitaire exprimée dans le système nerveux central et périphérique, est le composant principal des inclusions gliales cytoplasmiques (2). L'AMS est donc une alpha-synucléinopathie au même titre que la maladie de Parkinson et la démence à Corps de Lewy.

1.1 Critères diagnostics actuels

La première conférence de consensus de l'AMS a été en 1998. Elle a défini trois niveaux de certitude diagnostique (possible, probable et certaine) et deux catégories les formes avec un syndrome parkinsonien (MSA-P) au premier plan et celles, plus rares dans le monde occidental, pour lesquelles l'ataxie cérébelleuse (MSA-C) domine.

Les critères diagnostics de l'AMS ont été révisés en 2008 en incluant les différents avancés en neuro-imagerie, biochimie et neuro-pathologie (3). Ils sont destinés aux neurologues dans leur pratique quotidienne et aux investigateurs d'études cliniques. L'un des objectifs de cette mise à jour est d'augmenter la sensibilité du diagnostic d'AMS possible, en ajoutant des critères paracliniques. Les résultats de quelques autopsies réalisés chez patients suivis pour une AMS probable dans les cohortes prospectives européenne et américaine ont permis de souligner la sensibilité des critères diagnostics actuels à un stade avancé de la maladie (4).

Cependant, de nombreuses critiques sont émises vis-à-vis de ces critères dans la littérature actuelle. En se concentrant sur les manifestations motrices de la maladie, ceux-ci semblent insuffisants pour détecter la maladie à un stade précoce (5). Actuellement, il n'existe pas de biomarqueur validé pour le diagnostic ou l'évaluation pronostique de l'atrophie multi-systématisée.

1.1.1 Atrophie multi-systématisée certaine

L'AMS certaine est définie par la mise en évidence lors de l'étude anatomopathologique réalisée en post-mortem de la présence abondante et diffuse d'inclusions gliales cytoplasmiques d'alpha-synucléine, associées à des modifications neurodégénératives dans les structures nigro-striées ou olivo-ponto-cérébelleuse (3).

1.1.2 Atrophie multi-systématisée probable

L'AMS probable est définie par la mise en évidence chez un adulte (de plus de 30 ans), de symptômes progressifs associant :

- Une dysautonomie incluant :
 - Une incontinence urinaire (incapacité à contrôler la miction, associée chez l'homme à une dysfonction érectile),
 - **Ou** une hypotension orthostatique (diminution de la pression artérielle moins de 3 minutes après le passage en position debout d'au moins 30 mmHg de systolique ou 15 mmHg de diastolique)

- **Et** un syndrome :
 - Parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) répondant faiblement à la Levodopa,
 - **Ou** cérébelleux (ataxie cérébelleuse avec dysarthrie, ataxie d'un membre, ou trouble oculomoteurs cérébelleux) (3).

1.1.3 Atrophie multi-systématisée possible

L'AMS possible est définie par la mise en évidence chez un adulte (de plus de 30 ans), de symptômes progressifs associant :

- Un syndrome :
 - Parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) répondant faiblement à la Levo-Dopa,
 - **Ou** cérébelleux (ataxie cérébelleuse avec dysarthrie, ataxie d'un membre, ou troubles oculomoteurs cérébelleux)
- **Et** au moins :
 - Un symptôme orientant vers une dysautonomie : mictions impérieuses (sans autre diagnostic alternatif), vidange vésicale incomplète, dysfonction érectile chez les hommes, ou une hypotension orthostatique significative mais ne remplissant pas les critères de AMS « probable »
 - **Et** au moins un des critères additionnels (*Tableau 1*) (3).

AMS-P ou AMS-C possible	- S tridor, - Signe de Babinski et hyperéflexie.
AMS-P possible	- Syndrome parkinsonien rapidement progressif, - Faible réponse à la Dopa, - Instabilité posturale moins de 3 ans après le début des signes moteurs, - Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie d'un membre, ou trouble oculo-moteur cérébelleux, - Dysphagie moins de 5 ans après le début des signes moteurs, - IRM : atrophie des putamens, pédoncules cérébelleux moyens, pont ou du cervelet, - PET-FDG : hypométabolisme des putamens, tronc cérébral ou cervelet.
AMS-C possible	- Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité), - IRM : atrophie des putamens, pédoncules cérébelleux moyens ou du pont - PET-FDG : hypométabolisme des putamens, - DATscan : dénervation dopaminergique pré-synaptique.

Tableau 1 : critères additionnels pour le diagnostic d'AMS probable, d'après Gilman et Wenning, 2008.

1.2 Epidémiologie

L'AMS est une maladie orpheline rare dont l'incidence est de 0,6 à 0,7 cas pour 100 000 habitants par an et dont la prévalence varierait de 1,9 à 4,9 cas pour 100 000 habitants (6,7). Cette prévalence pourrait s'élever à 7,8 cas pour 100 000 habitants après 40 ans (7). Le phénotype parkinsonien (AMS-P) est deux à quatre fois plus fréquent que le phénotype cérébelleux (AMS-C), à l'exception du Japon où le phénotype cérébelleux prédomine (7). Ainsi les études de cohortes prospectives multicentriques européennes (European MSA Study Group, EMSA-SG) et américaines (North American MSA Study Group, NAMSA-SG) rapportent respectivement 62% et 72% de patients AMS-P contre 38% et 28% de AMS-C (4,8).

La maladie débute généralement dans la 6^e décennie, avec un sexe ratio de 1 (7). Dans 20 à 75% des cas, il existe ainsi une phase prodromale survenant avant la phase motrice, marquée par une dysfonction érectile chez l'homme, des troubles vésico-sphinctériens (incontinence urinaire, urgences, rétention d'urines), une hypotension orthostatique (HTO), un stridor inspiratoire ou des troubles du comportement en sommeil paradoxal (7).

La dysfonction érectile est bien souvent le symptôme le plus précoce, suivie par les troubles vésico-sphinctériens, puis par l'HTO (5). Ainsi, dans une étude rétrospective de 2018 réalisée auprès de 30 patients présentant une AMS probable, possible ou définie, McKay et ses collaborateurs rapportent dans 77% des cas la présence de signes dysautonomiques apparus plusieurs années avant le diagnostic, et dans la plupart des cas précédant d'un an la survenue des signes moteurs (9). Chez les hommes, une dysfonction érectile serait systématiquement rapportée, survenant jusqu'à 4 ans avant que le diagnostic ne soit posé et représentant ainsi le premier symptôme de la maladie (9).

Soutenant l'idée d'une phase prodromale avant les symptômes moteurs, une étude de cohorte prospective multicentrique américaine suivant des patients souffrant d'une dysautonomie cardio-vasculaire isolée, diagnostiqués « pure autonomic failure », a démontré un taux de conversion de 34% (soit 14% par an) vers une alpha-synucléopathie. Le délai moyen entre le début des symptômes dysautonomiques et le diagnostic d'AMS était de 5 ans. Les facteurs prédictifs retenus d'une évolution vers une AMS était l'association d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal et d'une olfaction normale à l'inclusion (10).

Il n'existe pas de facteurs environnementaux clairement établis favorisant la survenue de la maladie (7). L'AMS est dans l'immense majorité des cas une maladie sporadique bien que des formes génétiques aient été décrites dans certaines familles européennes et japonaises (7).

1.3 Pronostic

1.3.1 Données générales

L'AMS est une maladie au pronostic sombre, marquée par une aggravation inéluctable des symptômes sur une dizaine d'années. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif. On estime, en moyenne, qu'un patient sur deux aura besoin d'une aide technique à la marche à 3 ans du début des premiers signes moteurs. A 5 ans d'évolutions, ils sont 60% à se déplacer en fauteuil roulant (7).

La survie moyenne est de 6 à 10 ans après le début des premiers symptômes (4,7,8,11). Les études de cohortes historiques prospectives multicentriques européennes (EMSA-SG) et américaines (NAMSA-SG) rapportent ainsi une médiane de survie de 9,8 ans entre les premiers symptômes et le décès (4,8). Dans la majorité des cas, les patients présentant une AMS décèdent des suites d'une bronchopneumopathie, d'un sepsis à point de départ urinaire ou d'une mort subite (8,12). Ces morts subites, sont définie comme le décès brutal et inattendu d'un patient auparavant stable, sans cause évidente retrouvée lors de l'autopsie. Elles surviennent plus fréquemment la nuit et pourraient être le résultat de l'installation brutale d'une paralysie bilatérale des cordes vocales ou d'un dysfonctionnement des centres cardiorespiratoires du tronc cérébral (7).

1.3.2 Facteurs influençant le rythme de progression de la maladie

La rapidité de la progression clinique varie entre les patients et ainsi la durée d'évolution pourrait s'étendre de 2 à 20 ans après le diagnostic (13). Dans la majorité des études, la progression de la maladie est évaluée au moyen de l'Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS), une échelle clinique validée comportant quatre parties (14) (se référer à la partie *Matériels et méthodes*). La majorité des facteurs influençant la progression de la maladie demeurent encore à ce jour débattus.

Presque toutes les études de cohortes ont rapporté un lien entre la survenue précoce d'une dysautonomie sévère et une progression plus rapide de la maladie (13).

La durée entre les premiers symptômes et la première consultation semble aussi refléter l'agressivité de la maladie. Ainsi, dans l'étude de cohorte historique européenne (EMSA-SG), une courte durée d'évolution des symptômes à l'inclusion était un facteur prédictif de progression rapide de l'UMSARS (8). Des résultats similaires ont été rapportés plus récemment par l'équipe bordelaise, dans une étude de cohorte prospective monocentrique suivant plus de 250 patients sur 10 ans : à niveau de retentissement fonctionnel égal (évalué

par l'UMSARS), plus la durée d'évolution des symptômes avant la première visite était courte, et plus le risque de décès était important (15).

L'absence de réponse à la Levodopa a aussi été proposée comme marqueur prédictif d'une progression plus rapide de la maladie (8). Par ailleurs, une étude récente de 2019, réalisée chez des patients présentant une AMS-P, a démontré que la présence d'anomalies sur l'IRM structurelle évocatrices du diagnostic d'AMS était associée à une progression clinique plus rapide de la maladie (16).

Cependant, dans cette maladie au pronostic sombre et dont le décès est rapide, la progression de la maladie et la survie sont étroitement liées et sont difficilement évaluables de manière dissociée.

1.3.3 Facteurs influençant la survie

Différents facteurs diminuant la survie ont été proposés, mais peu d'entre eux font consensus dans la communauté scientifique. Ainsi, l'impact de l'âge au début de la maladie, du genre, du phénotype AMS-P, et d'une dysautonomie précoce et sévère est souvent discuté, mais les résultats des différentes études restent contradictoires (7,8,15). Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer ces contradictions : l'hétérogénéité des populations incluses les études publiées avant les critères révisés de 2008, le faible nombre de patients inclus, une durée de suivi courte, la grande variabilité de la progression de la maladie entre les sujets...

Dans la cohorte historique américaine NAMSA-SG, où seuls les cas « probables » ont été inclus, l'histoire naturelle de la maladie semble similaire entre les patients AMS-P et AMS-C (4). De manière concordante, dans la cohorte bordelaise, bien que le phénotype AMS-P soit associé à un niveau de retentissement fonctionnel plus élevé que le phénotype AMS-C, le taux de progression de la maladie et le risque de décès était similaire entre les deux groupes (15).

Dans la cohorte historique américaine NAMSA-SG, la survenue d'une dysautonomie sévère et symptomatique à l'inclusion a été retenue comme le principal facteur de mauvais pronostic, associé à une réduction de la médiane de survie de 2,3 ans (4).

Une étude de cohorte rétrospective réalisée à la Mayo Clinic auprès de 685 patients a démontré que les facteurs suivant étaient associés à une survie statistiquement plus courte : la survenue de chutes précoces (moins de 3 ans après le début des symptômes), la présence de symptômes vésico-sphinctériens, la nécessité de sondages vésicaux moins de 3 ans après le début des symptômes, la survenue d'une intolérance à l'orthostatisme moins de 1 an après le début des symptômes, un âge de début tardif, et la sévérité de la dysautonomie mesurée par une échelle validée (le CASS : Composite Autonomic Severity Scale) (11).

De manière notable, au sein de la cohorte bordelaise, les facteurs les mieux associés à un risque de décès n'étaient pas les caractéristiques des sujets à l'inclusion (hormis le degré de certitude du diagnostic probable vs possible), mais plutôt la progression clinique au cours du temps (mesurée par l'UMSARS). La progression de la dysautonomie au cours du suivi semblait aussi associée à un risque accru de décès, en particulier la sévérité de l'HTO et un niveau plus élevé de pression artérielle diastolique (PAD) couchée (15).

Peu de facteurs protecteurs ont été avancés. A niveau de retentissement fonctionnel égal, les femmes pourraient avoir une survie plus prolongée que les hommes (11,15). Une longue durée d'évolution des symptômes avant la première visite a aussi été proposé comme un facteur de meilleur pronostic (15).

L'étude de la progression et de la survie de l'AMS reste une démarche essentielle pour mieux appréhender son histoire naturelle. Une définition précise des différents facteurs pronostiques est par ailleurs indispensable pour concevoir des essais cliniques étudiant l'efficacité de traitements ralentissant la progression de la maladie.

2. Modifications anatomiques dans l'AMS

2.1 Physiopathologie

La physiopathologie qui sous-tend le développement de l'AMS reste à ce jour débattue. Sur le plan histologique, cette maladie est caractérisée par la présence d'inclusions cytoplasmiques contenant une alpha-synucléine anormalement repliée. Ces inclusions ont la particularité d'être argyrophiles (*Figure 1*). Elles prédominent dans le cytoplasme des oligodendrocytes, cellules gliales impliquées dans la formation de la gaine de myéline et ainsi dans le maintien de l'intégrité axonale. Elles ont donc été nommées GCIs (oligodendroGlia's Cytoplasmic Inclusions) (6,13,17,18).

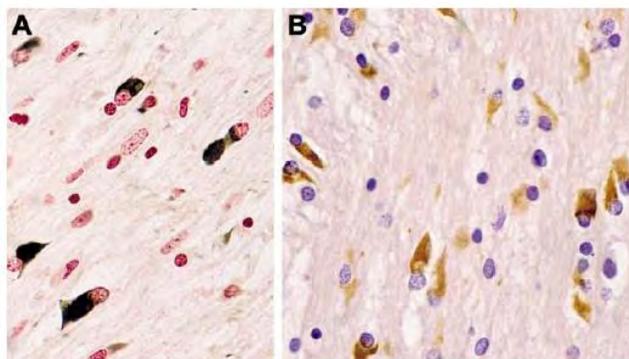


Figure 1 : Inclusions gliales cytoplasmiques dans l'AMS (grossissement x 4000, coloration argentique Gallyas). **A** : globus pallidus ; **B** : pont. D'après Jellinger et al., 2014(19).

La maladie débiterait par la précipitation dans le cytoplasme des oligodendrocytes, de la phosphoprotéine 25-alpha, impliquée dans la stabilisation de la gaine de myéline. Ces inclusions de phosphoprotéine 25-alpha semblent précéder la survenue d'agrégats d'alpha-synucléine pathologique (6). Cependant, le *primum movens* à l'origine du déclenchement de la cascade physiopathologique de l'AMS demeure à ce jour inconnu (6). La *Figure 2*, synthétise les mécanismes supposés de la cascade physiopathologique de l'AMS.

Il semble que l'alpha-synucléine toxique soit produite par les oligodendrocytes eux-mêmes, bien qu'il soit aussi possible que celle-ci soit importée dans le cytoplasme à partir du milieu extra-cellulaire par des mécanismes d'endocytose ou de diffusion transmembranaire passive (13). La propagation d'alpha-synucléine anormale de cellule à cellule a été démontrée tant *in vitro* qu'*in vivo*, suggérant une transmission trans-synaptique, de proche en proche, selon un modèle qui pourrait être similaire à celui du prion (6,13).

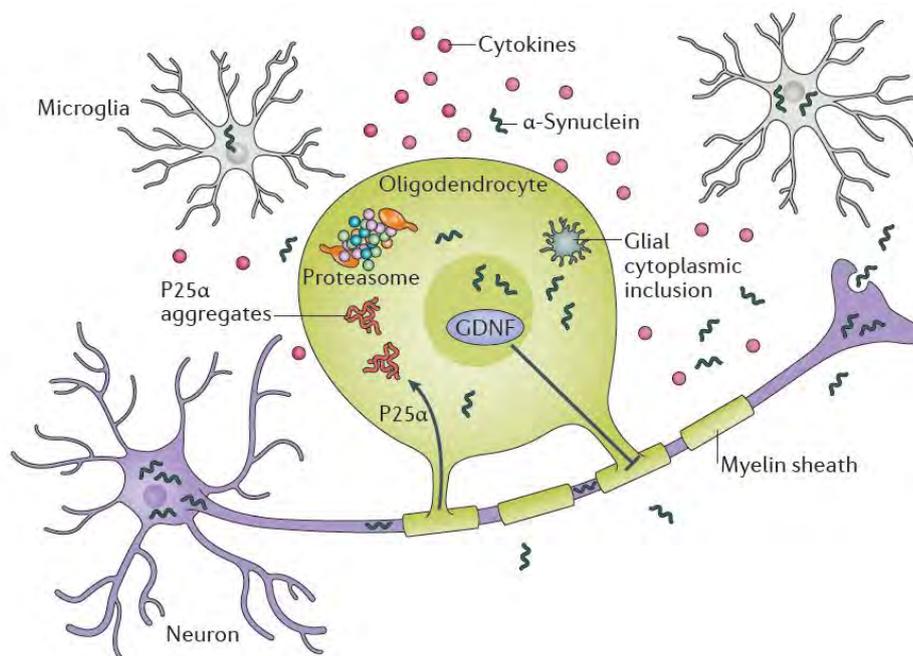


Figure 2 : Eléments clés de la cascade physiopathologique supposée de l'AMS, d'après Krismer et al. 2017 (6). GDNF : facteur neurotrophe dérivé de la glie (glial cell-line derived neurotrophic factor), myelin sheath : gaine de myéline, p25α : phosphoprotéine 25-alpha, α-synucléine : alpha-synucléine.

La propagation d'alpha-synucléine anormale a deux conséquences principales : la formation d'inclusion neuronales cytoplasmiques ou nucléaires, et l'installation d'un état pro-inflammatoire responsable d'une activation permanente de la microglie et des astrocytes (13). Ces deux éléments aboutiraient à la mort neuronale, puis ce mécanisme s'auto-entretiendrait dans un cercle vicieux (7,13). A terme, l'accumulation d'alpha-synucléine anormale pourrait donc être responsable d'une perte du support trophique des neurones, d'une inflammation permanente et délétère, ainsi que d'altérations dans le fonctionnement neuronal évoluant progressivement vers la mort neuronale dans trois régions clés : la voie nigro-striée, la voie olivo-ponto-cérébelleuse et dans certaines structures centrales du

système nerveux autonome (7). A noter, qu'en comparaison à la perte neuronale induite par la propagation d'alpha-synucléine toxique, la réduction du nombre d'oligodendrocytes est modeste (13).

Les agrégats d'alpha-synucléines retrouvés dans l'AMS ont des propriétés biochimiques et une conformation différente de celles des agrégats de la maladie de Parkinson ou de la démence à Corps de Lewy, et il semble que leur capacité de propagation soit plus importante (13).

2.2 Informations apportées par l'IRM cérébrale conventionnelle

2.2.1 Apports de l'IRM cérébrale conventionnelle dans le diagnostic

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale conventionnelle est un outil fiable et largement disponible permettant d'aider à distinguer l'AMS des autres causes de syndrome parkinsonien et d'ataxie cérébelleuse. Ainsi, plusieurs résultats caractéristiques sur l'IRM cérébrale ont été incorporés dans la dernière version des critères diagnostiques (3). Cependant, si la spécificité de ces signes est forte, leur sensibilité pour détecter l'AMS par rapport aux autres syndromes parkinsoniens, ataxies cérébelleuses ou aux contrôles sains est inconstante, voire imparfaite, surtout aux stades précoces de la maladie (20). En effet, l'IRM cérébrale peut être normale dans l'atrophie multi-systématisée, en particulier au début de l'évolution (17).

2.2.1.1 *Anomalies observées à l'étage sous-tentorial chez les patients AMS*

A l'étage sous-tentorial, l'IRM structurelle peut révéler une atrophie du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux moyens et du cervelet. La sensibilité de l'atrophie des pédoncules cérébelleux moyens varie selon les études de 75 à 100% et la spécificité de 82 à 87% (21). La sensibilité de l'atrophie du tronc cérébral serait de 100% pour une spécificité de 82% (22).

Des hypersignaux sur les séquences pondérées T2 du pont, du pédoncule cérébelleux moyen et du cervelet ont été rapportés. La sensibilité des hyperintensités des pédoncules cérébelleux moyens serait de 85% et la spécificité de 100% (22). Ces hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens ont aussi été observés dans le syndrome de tremblement-ataxie lié à la prémutation de l'X fragile (FXTAS), la maladie de Wilson, la sclérose en plaques, ou encore certains accidents vasculaires ischémiques (23).

En particulier, le pont peut être le siège d'un hypersignal en croix traduisant une dégénérescence des fibres ponto-cérébelleuses épargnant le tractus cortico-spinal : il s'agit du fameux signe de la « croix pontique » (appelé « hot cross-bun sign » en anglais) (*Figure 3*) (21,22). Cet hypersignal pontique a aussi été décrit dans certaines ataxies spinocérébelleuses (SCA 2, 3, 7, 8) (23). Ainsi, la sensibilité du signe de la croix pontique varierait de 50 à 97% selon les études pour une spécificité de 100% (21).

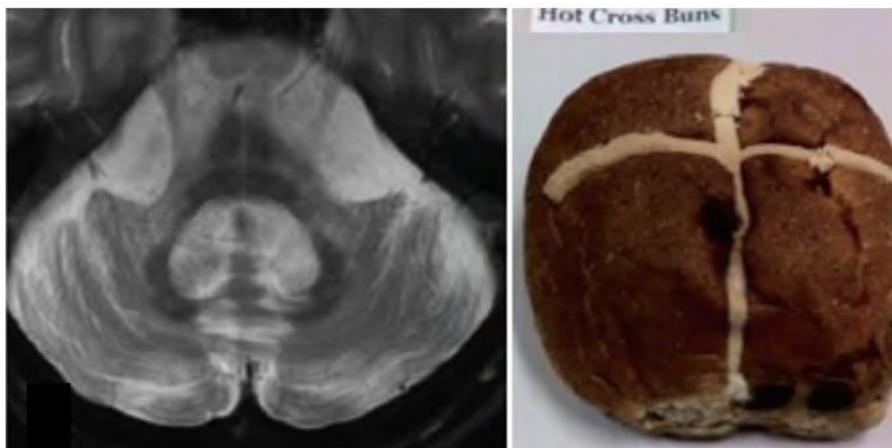


Figure 3 : Signe de la croix pontique ("hot cross bun sign"), hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens et atrophie du pont, des pédoncules cérébelleux moyens et des hémisphères cérébelleux, sur une séquence pondérée T2. D'après Watanabee et al 2018 (23).

2.2.1.2 Anomalies observées à l'étage sus-tentorial chez les patients AMS

A l'étage sus-tentorial, la majorité des signes se concentrent sur les putamens dont la partie postérieure peut ainsi être le siège d'une atrophie. La sensibilité de l'atrophie du putamen varie entre 43 et 83% selon les études et sa spécificité serait de l'ordre de 100%, permettant de distinguer de manière efficace l'AMS-P de la maladie de Parkinson (21).

Les séquences pondérées T2 révèlent parfois un hyposignal de la partie postérieure des putamens. Dans certains cas, cette hypo-intensité est bordée d'un signal hyperintense linéaire sur les séquences T2 et T2*, on parle alors de « putaminal rim sign » (*Figure 4*) (21,22). Sa sensibilité varie entre 36 et 80% et sa spécificité est de 100% (21). Cependant, il semble que cette image soit aussi retrouvée chez certains patients présentant une maladie de Parkinson. Enfin, il est à noter qu'elle peut être normale et non spécifique lorsqu'une IRM 3.0 Tesla est utilisée (21).

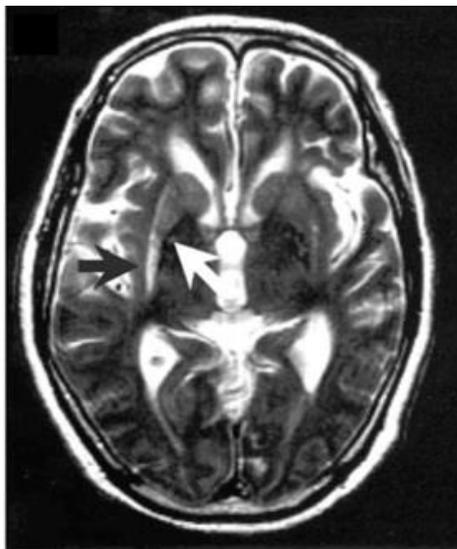


Figure 4 : Liseré hyperintense sur le bord externe du putamen droit (« putaminal rim », flèche noire) et hypo-intensité et atrophie du putamen droit (flèche blanche), sur une séquence pondérée T2 obtenue grâce à une IRM 1,5 Tesla. D'après Lee et al., 2004 (20).

Ces anomalies précédemment décrites peuvent être retrouvés chez tous les patients souffrant d'atrophie multi-systématisée quel que soit leur phénotype (22). Cependant, les anomalies sus-tentorielles sont plus spécifiques de l'AMS-P et inversement, les anomalies sous-tentorielles plus spécifiques de l'AMS-C.

2.2.2 L'IRM cérébrale conventionnelle permet-elle l'évaluation de la progression de la maladie ?

En 2002, Horimoto et ses collaborateurs font état de profils de progression différents sur l'IRM conventionnelle selon le phénotype moteur prédominant, chez des patients classés AMS probable avec les critères diagnostiques de l'époque. Ainsi, les patients AMS-P présentaient des modifications des putamens plus précoces que les patients AMS-C : le « putaminal rim sign » pourrait ainsi être détecté entre 3 et 6 ans après le début des signes parkinsoniens (24). En parallèle, chez les patients AMS-C, le signe de la croix pontique était visible dans les 5 ans qui suivent le début des symptômes, alors qu'il apparaissait plus tardivement chez les patients AMS-P (24). De manière concordante, il a été avancé plus récemment que le signe de la croix pontique pourrait être observé chez près de 60% des patients présentant une AMS-C après 2 ans d'évolution de l'ataxie (23).

Les anomalies sus ou sous-tentorielles mises en évidence par l'IRM cérébrale conventionnelle pourraient ainsi être le **reflet de la dégénérescence des voies nigro-striées et olivo-ponto-cérébelleuse.**

Une étude de 2019, a démontré que la présence d'anomalies sur l'IRM structurelle compatibles avec le diagnostic d'atrophie multi-systématisée était associée à une progression clinique plus rapide (évaluée par l'UMSARS et un score global d'impression

d'amélioration, CGI-I). Il s'agit d'une analyse post-hoc réalisée chez des patients présentant une AMS-P probable ou possible, suivis de manière prospective dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé étudiant l'effet de la Rasagiline. Les anomalies retenues étaient : l'atrophie du putamen, du pont, du cervelet et du pédoncule cérébelleux moyen, la présence d'un liseré putaminal hyperintense et le signe de la croix pontique (16). De manière intéressante, l'ensemble des patients inclus dans cette étude étaient considérés comme étant au début de la maladie (moins de trois ans d'évolution après le diagnostic) et n'avaient pas encore une atteinte clinique sévère (exclusion en cas d'HTO sévère symptomatique, troubles du langage, troubles de la déglutition, troubles de la marche ou plus d'une chute par semaine).

Ainsi, la présence d'anomalies visibles sur l'IRM cérébrale conventionnelle dans les 3 ans après le diagnostic, chez des patients ne présentant pas encore une atteinte clinique sévère, pourrait **indiquer une maladie plus agressive**.

2.3 Evaluation de l'atrophie et de la perte neuronale chez les patients AMS

2.3.1 Etudes anatomo-pathologiques

Les études anatomopathologiques post-mortem réalisées avant l'avènement de l'IRM cérébrale, ont démontré une variabilité considérable de la distribution et de la sévérité de la perte neuronale entre les patients (25).

L'analyse macroscopique des cerveaux de patients présentant une AMS révèle différents degrés d'atrophie prédominant au niveau de la substance blanche cérébelleuse, du pédoncule cérébelleux moyen, de la base du pont, de la moelle allongée, et de la région postéro-latérale des putamens. En l'absence de comorbidités, le néocortex et les structures du système limbique étaient le plus souvent intactes (26).

En 1997, dans une revue de plus de 200 cas publiés d'AMS certaine, Wenning et ses collaborateurs démontrent que dans la majorité des cas, une dégénérescence neuronale est observée à la fois dans la voie nigro-striée et le réseau olivo-ponto-cérébelleux, à différents degrés en fonction du phénotype clinique. La sévérité de la perte neuronale et de la gliose au sein du putamen, globus pallidus et de la substance noire était corrélée à l'akinésie. A l'inverse, la perte neuronale dans le noyau olivaire inférieur, le pont, et le cervelet était associée à la présence d'une ataxie cérébelleuse (27). Cependant, pour l'ensemble des cas publiés, les inclusions gliales et la dégénérescence neuronale étaient étendues, débordant systématiquement des sites symptomatiques cliniquement (27). Si le siège de la

dégénérescence neuronale semble corrélée au phénotype clinique, son importance pourrait dépendre de la durée d'évolution de la maladie (26).

Les GCIs sont présentes de manière diffuse, avec une prédilection pour les ganglions de la base, la substance noire, le pont, le noyau olivaire inférieur et la substance blanche cérébelleuse. La densité en GCIs pourrait être corrélée avec le degré de perte neuronale et la durée de la maladie (6,26). Cependant, ces inclusions ont aussi été détectées dans des régions semblant épargnées par la perte neuronales, telles que le cortex moteur et l'aire motrice supplémentaire (6,26).

2.3.2 Mesure de l'atrophie cérébrale à partir de l'IRM

2.3.2.1 Les différentes techniques de mesures

Ces vingt dernières années ont été marquées par le développement de méthodes utilisant l'IRM cérébrale conventionnelle pour fournir une évaluation *in vivo* sensible et reproductible des volumes cérébraux. Ces méthodes sont nombreuses et complexes, et nous n'aborderons brièvement que les techniques les plus fréquemment utilisées dans la littérature. Elles peuvent être classées en trois catégories : méthodes qualitatives, quantitatives en deux dimensions et quantitatives tridimensionnelles.

- Méthodes qualitatives :

L'atrophie est évaluée à partir de la mise en évidence d'un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens contenant le liquide cérébro-spinal (LCS), ou par la reconnaissance d'une diminution de la taille de certaines structures parenchymateuses en comparaison à l'apparence attendue pour l'âge (28). Il s'agit d'une méthode facile à mettre en place, fréquemment utilisée en soin courant. Dans le cadre de la recherche, les méthodes quantitatives, plus reproductibles, sont généralement préférées.

- Méthodes quantitatives en deux dimensions :

Ces méthodes consistent à réaliser une mesure linéaire entre deux points à partir d'une seule coupe de l'image (28). L'avantage de ces techniques est leur facilité de mise en place car elles ne nécessitent pas de puissant logiciel d'analyse et peuvent même être réalisées sur des images non numérisées.

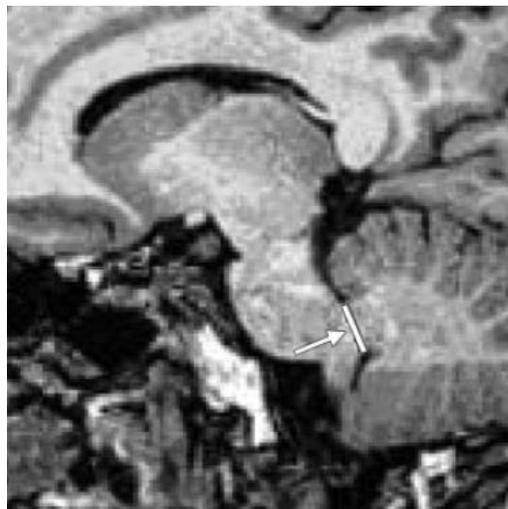


Figure 5 : Exemple de mesure manuelle de l'épaisseur du pédoncule cérébelleux moyen, à partir d'une image pondérée T1 en coupe sagittale, d'après Nicoletti et al., 2006 (29).

- Méthodes quantitatives en trois dimensions :

Les méthodes de mesures quantitatives en trois dimensions, automatisées ou semi-automatisées se distinguent des deux méthodes précédemment décrites par leur sensibilité et leur reproductibilité (28).

Les **méthodes de segmentations** permettent une quantification absolue du volume total de l'encéphale ou de certaines de ses régions. La segmentation d'une image comporte plusieurs étapes permettant d'extraire le parenchyme cérébral du volume intracrânien, puis de distinguer les différents tissus qui le composent (substance blanche, substance grise, LCS). Le plus souvent, l'intensité du signal contenu dans chaque voxel est utilisée pour classer les tissus. De nombreux algorithmes de segmentation ont ainsi été développés, permettant à partir d'acquisitions d'IRM conventionnelles en séquence pondérée T1 de classer de manière automatisée chaque voxel en prenant en compte des données anatomiques et des cartes de probabilités. Il est ensuite possible de calculer le volume de ces différents compartiments (exprimé en voxel ou en mm^3) (30).

Ces techniques sont classées selon l'importance de l'intervention à effectuer par l'opérateur en méthodes manuelles, semi-automatisées et totalement automatisées. Plus la méthode est automatisée, plus celle-ci permet de gagner en temps et en reproductibilité. Les méthodes automatisées sont les plus précises et fournissent les données les plus reproductibles (31).

Les **méthodes de recalage** (registration-based techniques en anglais) sont conçues pour le suivi longitudinal, dans le temps, des patients (28). Elles permettent la comparaison des images et ainsi l'estimation de la perte de volume cérébral. L'atrophie est de cette manière considérée comme un changement de volume. Le recalage consiste à faire

correspondre deux images d'un même patient réalisées à des moments différents, en s'affranchissant notamment des changements de position de la tête. La technique de morphométrie basée sur les voxels (voxel-based morphometry, VBM) ou la SIENA (structural image evaluation using normalisation) en sont deux exemples (31).

Les techniques disponibles pour mesurer le volume cérébral sont multiples et l'absence de méthode de référence explique en partie pourquoi les résultats des études publiées sont parfois conflictuels.

2.3.2.2 Applications dans l'AMS

- Evaluation du siège de la dégénérescence neuronale

De manière concordante avec les études anatomopathologique, certaines études ont permis de démontrer que l'atrophie des putamens et l'atrophie infratentorielle sont individualisables sur les IRM des patients AMS, indépendamment du phénotype moteur prédominant. Ainsi, l'atrophie sous-tentorielle serait présente chez 60% des patients MSA-P et concerne tous les patients AMS-C. Près d'un patient AMS-P sur quatre présente une atrophie infratentorielle sans perte évidente de volume sur la voie nigro-striée (25) : **le siège de l'atrophie visualisée sur l'IRM ne correspondrait donc pas systématiquement au phénotype moteur prédominant.**

A ce jour, l'essentiel des études publiées évaluant le volume cérébral dans l'AMS cherchent à distinguer les différents syndromes parkinsoniens entre eux afin d'affiner le diagnostic clinique. A titre d'exemple, les volumes du mésencéphale, des putamens et de la substance grise cérébelleuse semblent être les plus discriminatifs pour distinguer l'AMS, la maladie de Parkinson et la paralysie supra-nucléaire progressive. Pour la distinction entre la maladie de Parkinson et l'AMS, la précision diagnostique pourrait atteindre 100% (32). Les mesures combinées des volumes des putamens et des pédoncules cérébelleux moyens pourraient aussi être utiles pour différencier l'AMS de la maladie de Parkinson (25).

Une étude a évalué par la méthode VBM la progression de l'atrophie cérébrale sur 1 an chez 14 patients AMS-P, comparativement à 14 patients présentant une maladie de Parkinson. Il apparait que chez les patients AMS-P, la perte de volume était plus marquée dans de nombreuses structures corticales et sous-corticales. Dans certaines régions (telles que l'aire motrice supplémentaire, le gyrus frontal médial, la région orbitro-frontale, l'insula ou le cervelet) **la progression de l'atrophie semblait corrélée à la durée d'évolution de la maladie** (33).

De manière concordante, Horimoto et collaborateurs ont démontré que le taux annuel d'atrophie cérébrale chez les patients AMS (estimé à 2,5% par an sur l'ensemble de l'encéphale, ce qui était plus que pour des sujets sains du même âge) était corrélé avec la durée d'évolution de la maladie et l'âge du patient. La progression de l'atrophie semblait similaire entre les différents phénotypes (34).

Ces éléments suggèrent qu'en évaluant le degré d'atrophie de différentes régions cérébrales, l'IRM cérébrale pourrait **rendre compte du siège de la perte neuronale, mais aussi de la durée d'évolution de la maladie.**

- Evaluation de la sévérité clinique

Paviour et ses collaborateurs ont étudié les variations de volume de l'ensemble de l'encéphale et de régions d'intérêt (ces derniers étaient obtenues au moyen d'une segmentation semi-automatisée) sur une moyenne de 8 mois, chez 24 patients présentant une paralysie supra-nucléaire progressive, 11 patients AMS, 12 patients parkinsoniens et 18 contrôles sains. Les taux d'atrophie du pont étaient 20 fois plus importants chez les patients AMS-P que chez les sujets sains. Il semblait y avoir un lien entre l'accélération de l'atrophie du pont chez les patients AMS-P et l'augmentation de leur handicap moteur évalué par l'UPDRS-III (35).

Ces données suggèrent qu'il pourrait exister **un lien entre la progression de l'atrophie de certaines régions cérébrales et l'aggravation du déficit moteur chez les patients AMS.** A notre connaissance, il existe très peu d'études publiées ayant analysé le lien existant entre la sévérité de l'atrophie cérébrale et la sévérité de la dysautonomie chez les patients AMS.

En 2017, une étude volumétrique réalisée chez 41 patients AMS a évalué l'évolution de l'atrophie de l'ensemble de l'encéphale (mesurée par la méthode SIENA) en comparant les IRM réalisées à 1 an d'intervalle pour chaque patient. Il n'a pas été démontré de lien entre les taux annuels d'atrophie cérébrale et l'évolutivité clinique. Seul le score urinaire à l'inclusion (items urinaires de l'auto-questionnaire NNIPPS-scale, Natural History and Neuroprotection in Parkinson Plus Syndromes-scale) était associé à un taux de progression plus élevée de l'atrophie cérébrale (36). Les auteurs ont avancé l'hypothèse que l'existence d'une dysautonomie urinaire à l'inclusion serait un marqueur de progression rapide de la perte neuronale. Cependant, cette étude reste limitée par l'absence d'évaluation quantitative standardisée de la dysautonomie, puisque celle-ci n'a été étudiée que par des questionnaires.

Une étude publiée en 2020, réalisée chez 40 patients AMS probables et 25 contrôles appariés sur l'âge et le sexe a cherché à étudier la relation entre la dysfonction cardiaque parasymphatique (évaluée par un score calculé à partir de la moyenne des z-scores des variables suivantes : rapport de Valsalva, sensibilité du baroréflexe, coefficient de variation des intervalles RR au repos et pendant l'inspiration profonde) et le diamètre de la moelle allongée. Il a été démontré une corrélation significative entre le diamètre antéro-postérieur de la moelle allongée et la dysautonomie cardiaque parasymphatique (37). A notre connaissance, il s'agit de la seule étude publiée rapportant un lien entre l'atrophie du tronc cérébral et la dysautonomie chez les patients AMS.

3. Dysautonomie

3.1 Rappels sur l'organisation générale du système nerveux autonome

L'homéostasie est régulée de manière inconsciente par différents effecteurs sous la dépendance du système nerveux autonome ou végétatif. Les organes effecteurs du système nerveux autonome sont :

- Les muscles lisses des vaisseaux, des viscères (bronchiques, vésicaux, digestifs...), les muscles intrinsèques de l'œil (muscles de l'iris et muscle ciliaire) et le muscle cardiaque (myocarde et tissu nodal),
- Les glandes sécrétrices exocrines ou endocrines (sudoripares, lacrymales, bronchiques, salivaires...) (38).

A la différence du système somatique constitué d'un seul neurone périphérique, l'organisation du système nerveux autonome se fait en une chaîne de deux neurones (*Figure 6*). Au niveau du système nerveux central, il existe ainsi une première synapse afférente sur le premier neurone de la chaîne, appelé neurone préganglionnaire. A l'étage périphérique, ce neurone préganglionnaire réalise au sein du ganglion végétatif une synapse cholinergique (récepteur nicotinique) avec le deuxième neurone de la chaîne, appelé neurone postganglionnaire. Ce dernier fera synapse sur la cellule effectrice (39).

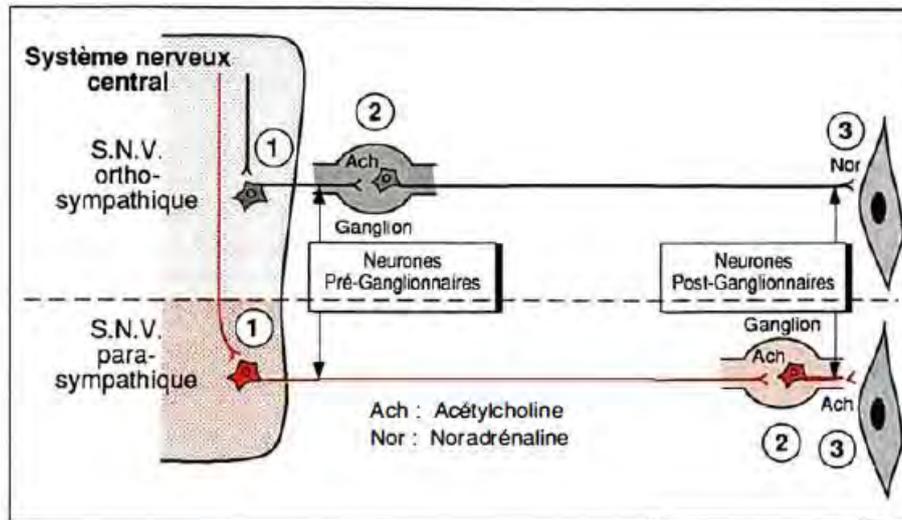


Figure 6 : Représentation schématique des neurones pré et post-ganglionnaires des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. D'après Calvino, 1990 (39).

Schématiquement, le système nerveux autonome est divisé en deux contingents dont les fonctions et l'organisation sont distinctes : le système sympathique (ou orthosympathique) et le système parasympathique. Le plus souvent ces systèmes exercent une innervation antagoniste sur les mêmes organes cibles mais il existe des exceptions à cette innervation duale et ainsi certains organes n'ont qu'une innervation sympathique, comme les cellules musculaires lisses des vaisseaux (39).

3.1.1 Système sympathique

Le neurone pré-ganglionnaire sympathique naît de la corne latérale (tractus intermédiolateralis) de la moelle thoraco-lombaire (de C8 à L2) (*Figure 7*). Son trajet est court et il fait synapse avec le neurone postganglionnaire dans la chaîne ganglionnaire paravertébrale, ou dans les ganglions cœliaque, mésentérique, pelvien. La seule exception est la terminaison directe dans la glande médullosurrénale, dont le rôle est donc celui d'un neurone post-ganglionnaire en libérant de l'adrénaline et de la noradrénaline directement dans le sang. L'information est ensuite relayée par le neurone postganglionnaire dont trajet est long, et qui se termine dans l'organe effecteur (40).

Le neurotransmetteur en jeu dans la synapse ganglionnaire est l'acétylcholine, se fixant au récepteur nicotinique. Le neurotransmetteur entre le neurone postganglionnaire et l'effecteur est la noradrénaline, à l'exception des fibres destinées aux glandes sudoripares et des vaisseaux vasodilatateurs cutanés qui sont cholinergiques. La noradrénaline se fixe sur des récepteurs de type alpha et beta-adrénergiques (38).

De manière schématique, le système nerveux sympathique est impliqué dans les réactions d'alerte et d'urgence et permet de préparer l'action (réaction « fight or flight »). Il s'agit d'un système ergotrope (38).

3.1.2 Système parasympathique

Le neurone préganglionnaire parasympathique naît dans le tronc cérébral ou de la corne latérale de la moelle sacrée (de S2 à S4) (*Figure 7*). Au sein du tronc cérébral, quatre noyaux sont impliqués dans la réponse parasympathique :

- Les noyaux oculomoteurs accessoires de la IIIe paire crânienne, innervant le muscle ciliaire et le sphincter pupillaire,
- Le noyau salivaire supérieur du VII donne des efférences pour la glande lacrymale, la muqueuse nasale, les glandes salivaires sous maxillaire et sublinguale,
- Le noyau salivaire inférieur du IX innerve la glande parotide,
- Le noyau dorsal du nerf Vague, Xe paire crânienne, projette un long axone préganglionnaire se terminant dans divers ganglions thoraciques et abdominaux. Le neurone postganglionnaire est court et innerve le cœur de nombreux viscères du tube digestif ou abdominaux (40).

Le neurone préganglionnaire parasympathique est long et fait synapse au neurone postganglionnaire dans un ganglion au contact de l'organe cible. Ainsi, à la différence du système nerveux sympathique, le système nerveux parasympathique permet une réponse spécifique et précise, localisée à un organe.

Le neurotransmetteur impliqué dans les synapses parasympathiques est l'acétylcholine. Dans les ganglions, l'acétylcholine se fixe sur un récepteur post-synaptique nicotinique, à l'instar du système sympathique. L'acétylcholine libérée par le neurone post-ganglionnaire se fixe sur les récepteurs muscariniques des organes effecteurs (38).

Le système nerveux parasympathique est un système conservateur, il permet la récupération et l'entretien des ressources énergétiques dans les situations de repos. On parle de système trophotrope (38).

3.1.3 Organisation fonctionnelle du système nerveux autonome

Classiquement l'organisation fonctionnelle du système nerveux autonome est présentée comme celle d'un système binaire. Cette vision schématique et un peu simpliste ne permet pas de rendre compte avec finesse de la manière dont les systèmes sympathique et parasympathique participent à la régulation de l'activité végétative, mais a l'avantage d'offrir une vision globale de son fonctionnement (40) (*Figure 7 et Tableau 2*).

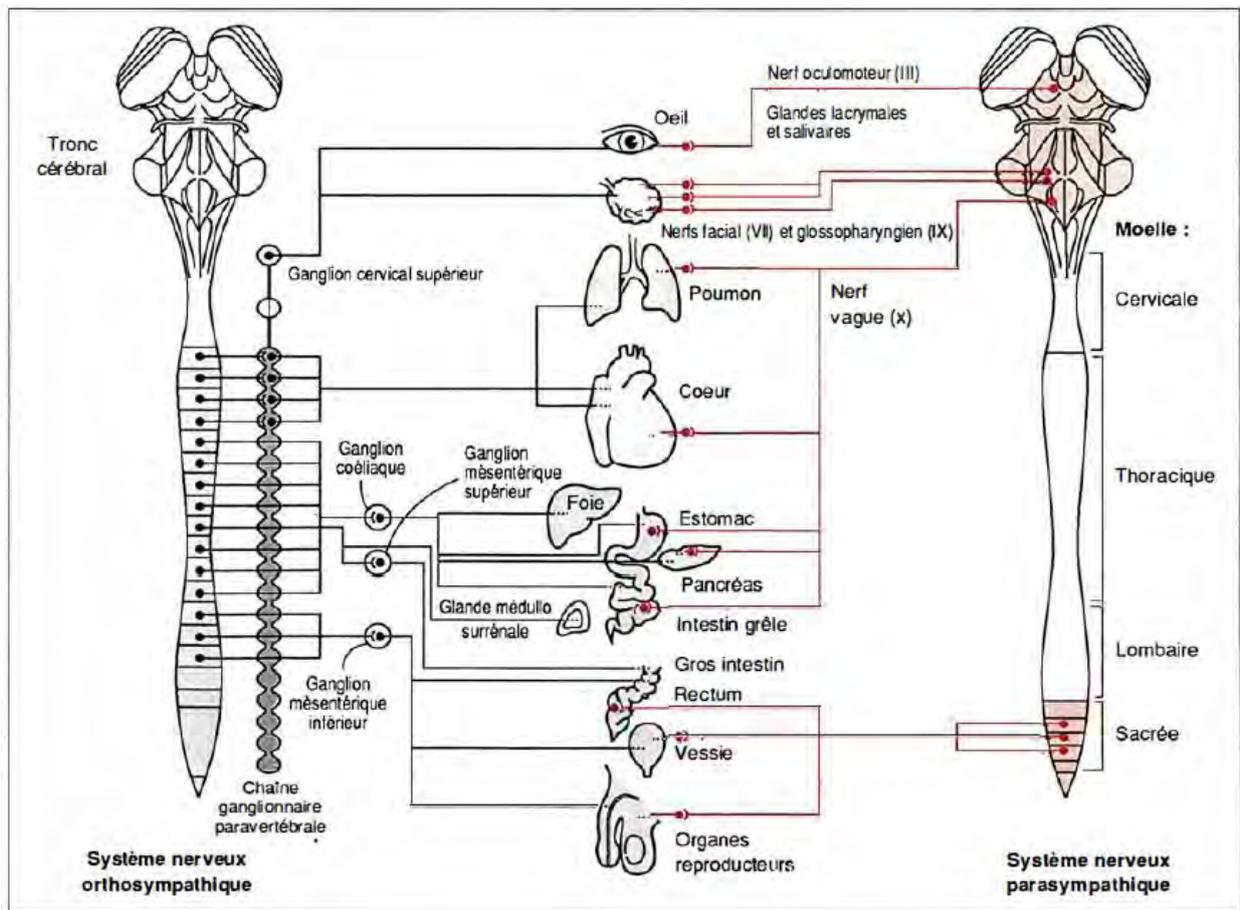


Figure 7 : Organisation générale du système nerveux autonome sur les principaux organes effecteurs. D'après Calvino, 1990.

Effecteur	Récepteur sympathique sur l'organe cible	Stimulation sympathique	Stimulation parasympathique
Œil			
<i>Muscle radial de l'iris</i>	α_1	Contraction (dilatation de la pupille : mydriase)	-
<i>Sphincter de l'iris</i>		-	Contraction (constriction de la pupille : myosis)
<i>Muscle ciliaire</i>	β_2	Relaxation pour la vision de loin	Contraction pour la vision de près
Cœur			
	β_1, β_2	- Accélération de la fréquence cardiaque, - Augmentation de la force de contraction, - Augmentation de la vitesse de conduction	- Ralentissement de la fréquence cardiaque - Diminution de la vitesse de conduction
Artères			
<i>Peau</i>	α_1	Forte constriction	-
<i>Viscères abdominaux</i>			
<i>Rein</i>			
<i>Muscle squelettique</i>	α_1, β_2	Faible constriction	
Poumons			
<i>Voies aériennes</i>	β_2	Bronchodilatation	Bronchoconstriction
<i>Glandes</i>	α_1, β_2	Diminution des sécrétions	Augmentation des sécrétions
Foie			
	α_1, β_2	Glycogénolyse, Glycogénogenèse	-
Tissu adipeux			
	α_1, β_1	Lipolyse	-
Glandes sudoripares			
	Muscarinique, α_1	Sueurs	-
Muscles piloérecteurs			
	α_1	Contraction (chair de poule)	-
Médullo-surrénale			
	Nicotinique	Favorise la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline	-
Glandes salivaires			
	α_1, β_2	Faible sécrétion de salive	- Forte sécrétion de salive, - sécrétion d'amylase
Estomac			
<i>Motilité</i>	α_1, β_2	Diminuée	Augmentée
<i>Sphincters</i>	α_1	Contraction	Relaxation
<i>Sécrétion</i>		-	Stimulation
Intestins			
<i>Motilité</i>	α_1, β_2	Diminuée	Augmentée
<i>Sphincters</i>	α_1	Contraction	Relaxation
<i>Sécrétions</i>		-	Stimulation
Pancréas			
<i>Exocrine (lipase, amylase...)</i>	α_1, β	Diminution de la sécrétion enzymatique	Augmentation de la sécrétion enzymatique
<i>Endocrine (insuline)</i>	α_1, β	Diminution de la sécrétion d'insuline	Augmentation de la sécrétion d'insuline
Vessie			
<i>Détrusor</i>	β_2	Relaxation	Contraction
<i>Sphincter urétral</i>	β_2	Contraction	Relaxation
Rein			
	β_1	Augmentation de la sécrétion de Rénine	

Tableau 2 : Effet des activités sympathiques et parasympathiques sur les principaux organes effecteurs, d'après McCorry, s. d., 2006 (41).

3.2 Contrôle du système nerveux autonome par le tronc cérébral

L'activité des neurones préganglionnaires du système nerveux autonome dépend à la fois de commandes réflexes et d'information provenant de structures encéphaliques (appelée voies ou contrôles descendants) (*Figure 8*).

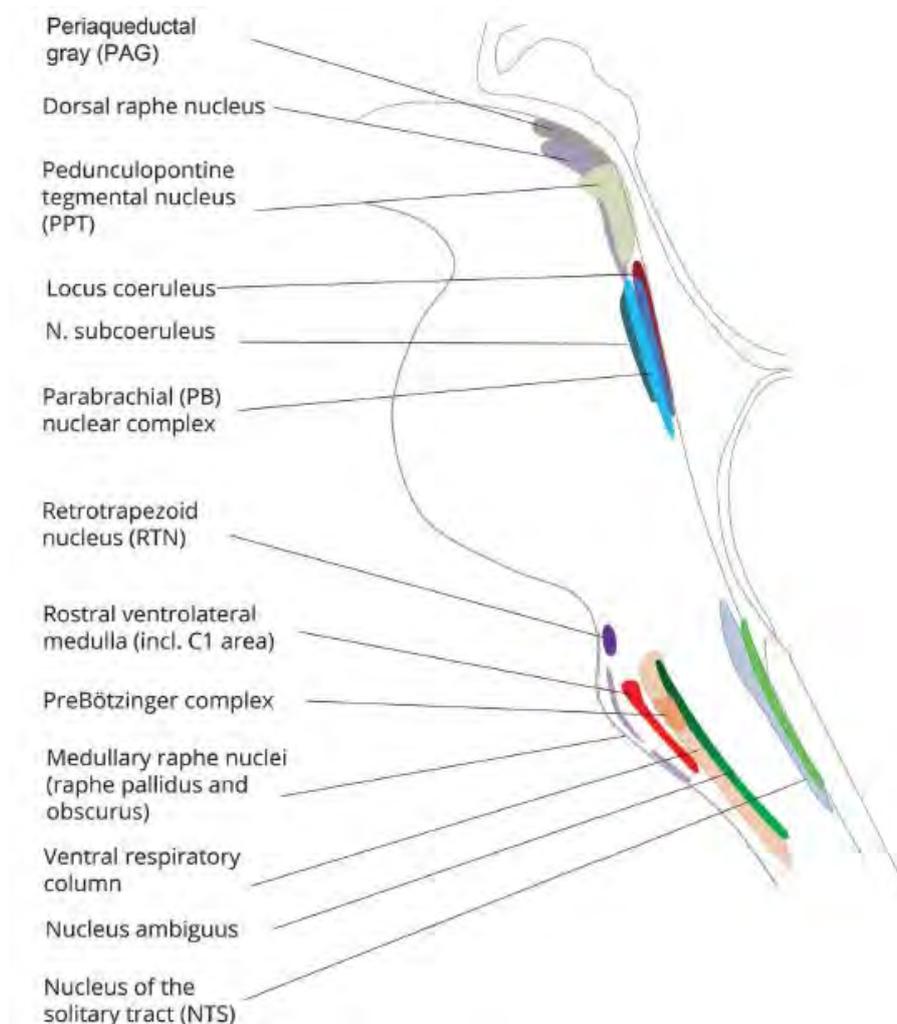


Figure 8 : Structures du tronc cérébral participant au cycle veille-sommeil, à la régulation cardiovasculaire et à la respiration. D'après Benarroch, 2018.

Dans cette partie, nous allons aborder les différentes structures du tronc cérébral qui participent à la régulation du système nerveux autonome. Nous ne discuterons pas le rôle des structures sus-tentorielles (thalamus, l'insula, l'amygdale et cortex cingulaire antérieur...) régulant le système nerveux autonome, car il ne s'intègre pas à notre problématique.

3.2.1 Régulation de la pression artérielle

La pression artérielle est définie comme la force exercée par le sang sur la paroi des artères, elle est exprimée en millimètre de mercure (mmHg). Elle dépend du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques. Elle oscille de manière synchrone avec les contractions cardiaques. Ses valeurs varient ainsi autour d'une pression artérielle moyenne ou PAM, la valeur maximale étant appelée pression artérielle systolique (PAS) et la valeur

minimale pression artérielle diastolique (PAD). Il existe trois niveaux de régulation de la pression artérielle (42):

- Régulation à court terme, par le biais des barorécepteurs et des chémorécepteurs, et sous la dépendance du système nerveux autonome, à laquelle nous allons particulièrement nous intéresser,
- Régulation à moyen terme au moyen du système rénine-angiotensine, de l'aldostérone, de la vasopressine (hormone antidiurétique ADH), et du facteur atrial natriurétique,
- Et enfin, une régulation rénale à plus long terme.

3.2.1.1 Les mécanorécepteurs

Deux types de mécanorécepteurs périphériques sont impliqués dans la régulation de la pression artérielle (43):

- Les **tensorécepteurs à haute pression**, situés au niveau du sinus carotidien et de la crosse de l'aorte. Ce sont des mécanorécepteurs sensibles aux variations de distension de la paroi artérielle, ils sont directement impliqués dans l'arc baroréflexe. Ils envoient des afférences vers le noyau du tractus solitaire (**NTS**) situé dans le tronc cérébral via le nerf de Hering qui emprunte le trajet du nerf glosso-pharyngien (IX^e paire crânienne) et le nerf de Ludwig-Cyon qui suit le trajet du nerf vague (X^e paire crânienne),
- Les **tensorécepteurs à basse pression**, situés au niveau de la paroi des auricules et des ventricules cardiaques, ainsi que des artères pulmonaires. Ils sont impliqués dans la régulation à moyen et long terme de la pression artérielle en influençant la libération d'ADH et de rénine.

3.2.1.2 Les centres du tronc cérébral régulant de la pression artérielle

Le NTS joue ainsi un rôle clef dans la régulation cardiovasculaire. Il est situé dans le bulbe, sous le plancher du IV^e ventricule. Il reçoit des afférences périphériques frénatrices provenant de l'arc baroréflexe (IX^e et X^e paires crâniennes) et centrales provenant de l'hypothalamus (43). Le **NTS** envoie des projections vers trois structures principales impliquées dans la régulation cardiovasculaire (44) :

- Le **noyau Ambigu**, moteur, commun aux nerfs crâniens destinés aux muscles du larynx et du pharynx (IX, X et XI). Sa portion ventrolatérale donne naissance à un neurone vagal préganglionnaire parasympathique qui est impliqué dans la régulation de la fréquence cardiaque,

- Le **noyau dorsal du vague**, moteur et point de départ du neurone préganglionnaire parasympathique : son rôle dans la régulation cardiovasculaire est modeste (45),
- La région caudale ventrolatérale de la moelle allongée (en anglais : caudal ventrolateral medulla ou **CVLM**), regroupant des neurones GABAergiques inhibiteurs.

Cette **CVLM** relaie les informations concernant les barorécepteurs artériels qu'elle reçoit par le **NTS** à une structure sympathique : la région rostrale ventrolatérale de la moelle allongée (en anglais : rostral ventrolateral medulla ou **RVLM**). La **CVLM exerce un rôle modulateur (inhibiteur) sur la RVLM**. Enfin, la CVLM possède un groupe de neurones sécrétant de la noradrénaline, appelé le groupe A1 (45).

La **RVLM** regroupe des neurones Glutamatergiques qui exercent une action excitatrice sur le neurone sympathique préganglionnaire situé dans la colonne intermedio-latérale de la moelle. Il existe au sein du RVLM un groupe de neurones C1 synthétisant de l'adrénaline (45).

La substance grise périaqueducale (en anglais : periaqueductal gray, **PAG**) est située au niveau du tegmentum du mésencéphale. Elle est composée de plusieurs colonnes longitudinales impliquées dans de nombreuses fonctions du système nerveux autonome. En particulier, elle a un rôle primordial dans l'éveil et la régulation du sommeil paradoxal. La substance grise périaqueducale exerce avec l'hypothalamus une action anticipatrice sur la régulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, via ses projections sur la **RVLM** et le **noyau Ambigu** (45).

3.2.1.3 Le baroréflexe

Le baroréflexe (du grec baros : gravité, pesanteur), est un mécanisme de rétrocontrôle biologique très sensible permettant la régulation rapide et à court terme de la pression artérielle. Il est notamment mis en jeu lors du passage à l'orthostatisme. En effet, lors du passage à la position debout, la pesanteur provoque redistribution du volume sanguin vers les membres inférieurs. En l'absence de compensation, la pression artérielle chuterait de 30% (46).

Le baroréflexe possède une valeur de référence, ou une valeur de pression artérielle à maintenir, qui varie au cours de l'activité et du nyctémère (42). En cas de **baisse de la pression artérielle**, par exemple lors du passage à l'orthostatisme, la stimulation des mécanorécepteurs à haute pression situés au niveau du sinus carotidien et de la crosse aortique diminue. Les nerfs afférents d'Hering et de Ludwig-Cyon exercent ainsi une **activité frénatrice sur le NTS**, permettant (*Figure 9*) :

- **L'inhibition du noyau Ambigu et du noyau moteur du Vague aboutissant à une diminution du tonus vagal** : la fréquence cardiaque s'accélère,

- **La levée d'inhibition de la RVLM, permettant la libération de l'activité sympathique** : les résistances vasculaires augmentent par vasoconstriction et l'inotropisme cardiaque augmente.

L'augmentation de la fréquence cardiaque et des résistances vasculaires permet ainsi le maintien de la pression artérielle à une valeur normale.

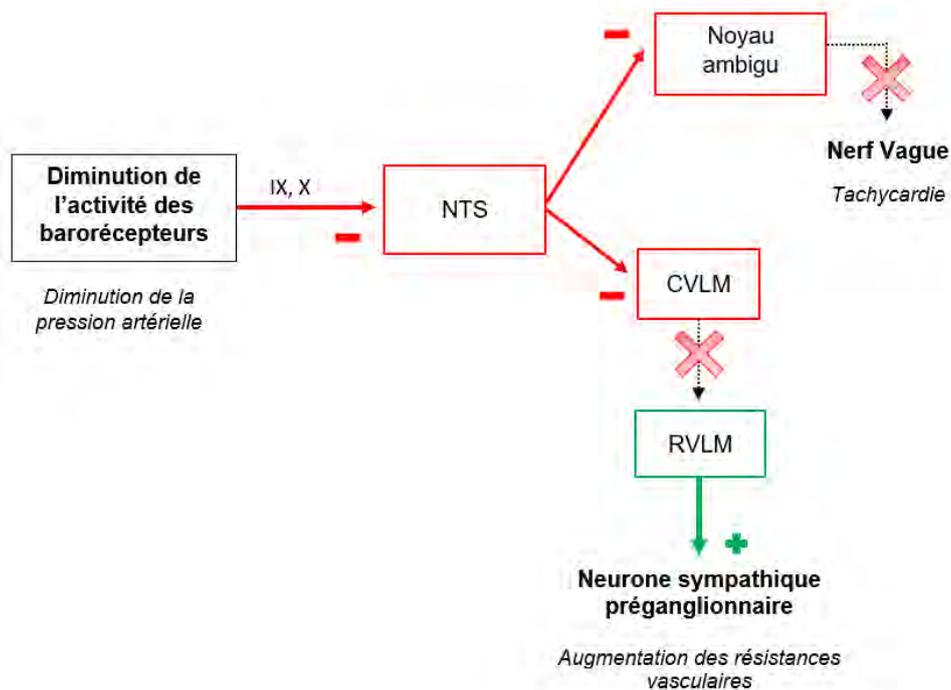


Figure 9 : Proposition de représentation schématique de l'adaptation du Baroréflexe lors du passage à l'orthostatisme.

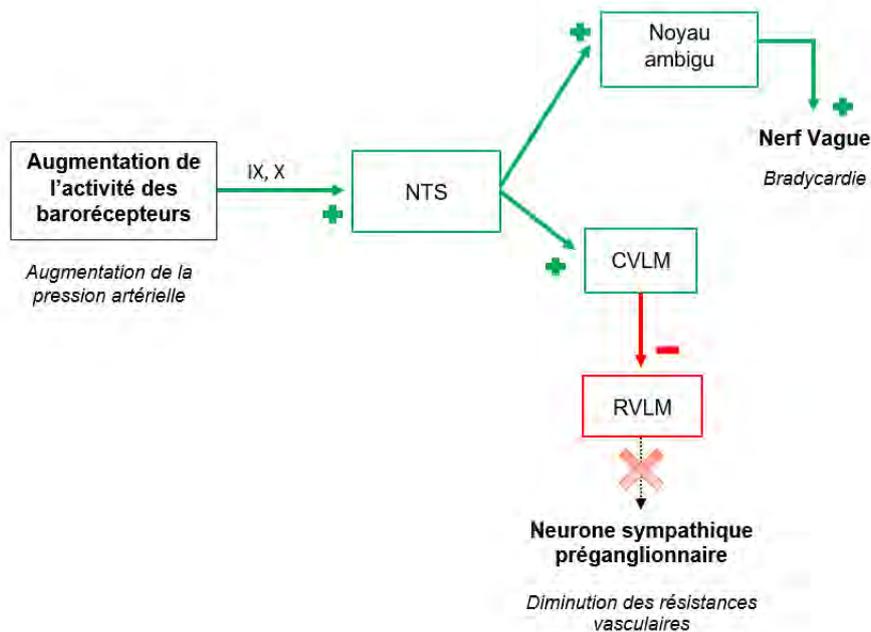


Figure 10 : Proposition de représentation schématique du fonctionnement du Baroréflexe en cas d'augmentation de la pression artérielle.

3.2.1.4 Rôle des chémorécepteurs

Les chémorécepteurs sont principalement impliqués dans la régulation de la fonction respiratoire, mais ils participent aussi à la régulation à court terme de la pression artérielle. Ils sont de deux type :

- Les **chémorécepteurs à l'hypoxie** sont des corpuscules situés au niveau des bifurcations carotidiennes et de la paroi aortique. Ils sont activés lorsque la pression artérielle en O₂ est inférieure à 60 mmHg. Ils envoient des afférences au **NTS**,
- Les chémorécepteurs à l'hypercapnie sont situés dans le tronc cérébral, ils jouent un rôle mineur dans le contrôle de la pression artérielle en condition physiologique.

De manière schématique, **l'activation des chémorécepteurs artériels à l'hypoxie** est responsable d'une **activation du NTS** qui provoque la réponse suivante (47) :

- La stimulation de la ventilation,
- Une vasoconstriction périphérique et splanchnique d'origine sympathique permettant la diminution du débit sanguin périphérique et diminuant ainsi la consommation en oxygène,
- Une bradycardie par augmentation du tonus vagal permettant de diminuer la consommation du myocarde en oxygène.

3.2.2 Régulation de la fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque est définie par le nombre de battements cardiaques survenant en 1 minute. Chez le sujet sain, chaque battement cardiaque est initié par le nœud sino-atrial situé dans la paroi postérieure de l'oreillette droite : on parle de rythme sinusal. Le cœur possède en effet une activité pacemaker assurée par des cardiomyocytes spécialisés formant un tissu de conduction intrinsèque dont le nœud sino-atrial, le nœud atrio-ventriculaire, le faisceau de His et les fibres de Purkinje font partie. L'autorythmicité cardiaque dépend ainsi de la genèse par le nœud sino-atrial d'un potentiel d'action périodique, de fréquence stable, se propageant ensuite de proche en proche au sein du tissu de conduction.

Cependant, le rythme cardiaque est en permanence modulé par des facteurs extrinsèques pour permettre une adaptation à l'activité, les émotions, la posture... On parle de variabilité du rythme cardiaque (en anglais heart rate variability, **HRV**), définie comme la

variation du temps séparant deux battement normaux (correspondant à l'intervalle RR sur l'ECG) (voir *Figure 11*).

On distingue la variabilité à court terme, se mettant en place en quelques secondes à quelques heures, principalement sous la dépendance du système nerveux autonome, et la variabilité à long terme. Il est ainsi possible de considérer la variabilité de la fréquence cardiaque (comme celle de la pression artérielle, d'ailleurs), comme un ensemble de fluctuations, ou d'oscillations, de survenue plus ou moins rapide (43) (voir *Figures 11 et 12*).

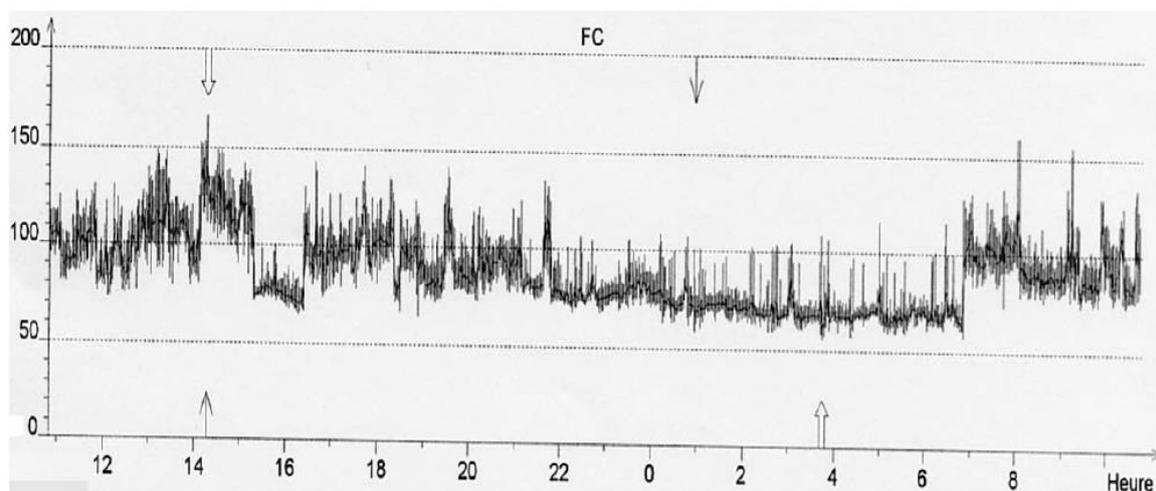


Figure 11 : Exemple de variabilité du rythme cardiaque en fonction du temps, mesurée au moyen d'un holter ECG sur 24 heures, chez un volontaire sain. L'axe des abscisses représente le temps en heures, et l'axe des ordonnées représente la fréquence cardiaque en battement par minute. Notez par exemple, le ralentissement de la fréquence cardiaque la nuit. D'après Souza Neto, Neidecker, et Lehot 2003 (43).

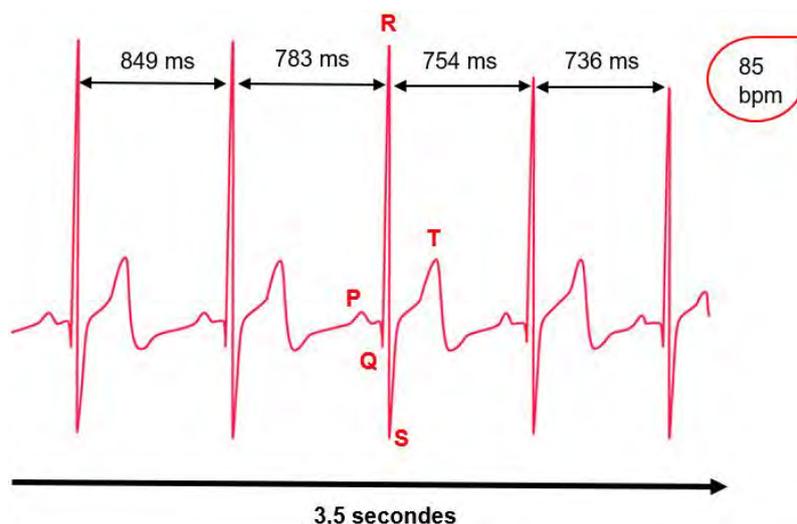


Figure 12 : Schéma d'un exemple de variabilité du rythme cardiaque à court terme. bpm : battements par minute

Ainsi, le rythme, mais aussi l'excitabilité et la force de contraction cardiaques sont régulées par le système nerveux autonome via un réseau complexe de neurones regroupés au sein du plexus ganglionnaire cardiaque intrinsèque :

- Le **contingent sympathique** naît de la colonne intermédio-latérale de la moelle cervico-thoracique, et est soumis à une activation tonique de la **RVLM**. Celle-ci est activée par le stress psychologique, la douleur, l'hypovolémie ou encore l'hypoglycémie. Elle est inhibée par le baroréflexe via le **NTS** et la **CVLM** (48).
- Les **neurones préganglionnaires parasympathiques** naissent du **noyau Ambigu** et à moindre mesure du noyau dorsal moteur du X puis cheminent au sein du nerf vague.

La **RVLM**, le **noyau Ambigu** et le noyau dorsal du X reçoivent des projections provenant de différentes régions sus-tentorielles, dont l'insula, le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale, et plusieurs noyaux hypothalamiques. Ces afférences sont directes ou se font après un relais par la **PAG** (48).

Les afférences d'origine cardiaque sont de deux types. Les premières cheminent dans les nerfs spinaux et projettent notamment sur le thalamus, le noyau parabrachial, la **PAG**. D'autres afférences sont impliquées dans le baroréflexe et se joignent aux informations provenant des barorécepteurs carotidiens, empruntent le trajet du nerf vague, puis projettent sur le **NTS** (*Figure 13*).

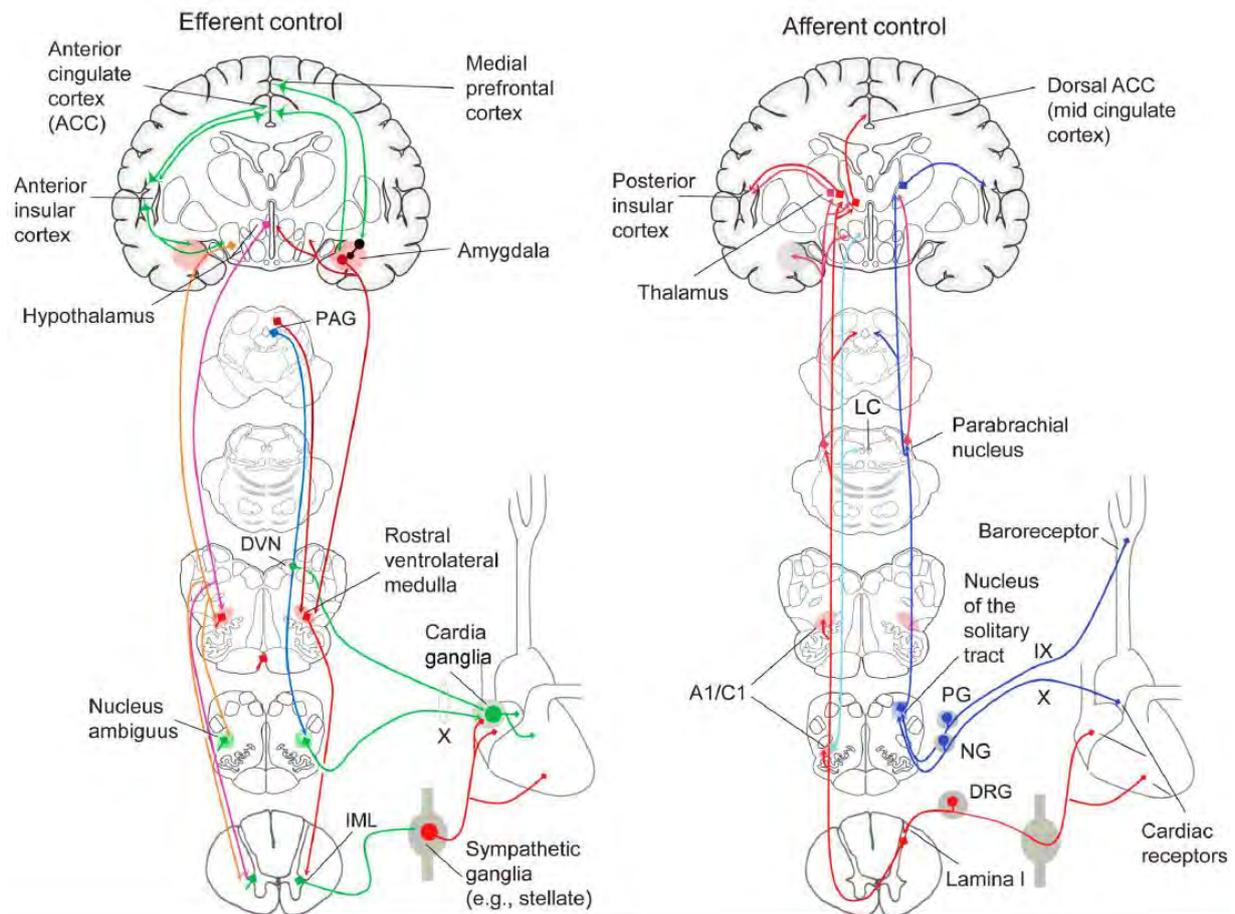


Figure 13 : Contrôle nerveux afférent et efférent de la fonction cardiaque, d'après Palma et Benarroch, 2014. PAG : substance grise périaqueducale, DVN : noyau dorsal du vague (moteur), LC : locus coeruleus, IML : colonne intermedio-latérale.

3.2.3 Régulation de la ventilation

La respiration permet les échanges gazeux indispensables à vie en assurant la convection de l'air à travers les voies aériennes supérieures jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Les différentes étapes de la respiration (inspiration, expiration et post-expiration) sont assurées par les muscles respiratoires dont l'activité doit être maintenue au long de l'existence, et doit varier en fonction des conditions (effort, parole, émotion, sommeil etc...).

La commande des muscles respiratoires est extrinsèque et provient du système nerveux central. On distingue une commande automatique, inconsciente, qui naît dans la partie distale du tronc cérébral et une modulation volontaire permettant d'ajuster la respiration aux émotions et à l'activité (49).

Les différents mécanismes sous-tendant la régulation centrale de la respiration sont moins bien élucidés que les mécanismes régulant le système cardiovasculaire et sont encore à ce jour soumis à beaucoup de controverses.

3.2.3.1 *Afférences métaboliques et mécaniques périphériques et centrales*

Les chémorécepteurs à l'hypoxie sont principalement situés dans les parois des artères carotide et de l'aorte (cf. 3.2.1.4). En complément, il existe des chémorécepteurs à l'hypercapnie localisés principalement au sein du système nerveux central. Ainsi, plusieurs groupes de neurones sensibles aux variations du pH dans le liquide céphalo-spinal (reflet de la concentration sanguine en CO₂, ou capnie) sont disséminés tout au long du tronc cérébral. Les concentrations de ces neurones sensibles aux variations de pH semblent particulièrement abondantes au sein du noyau Raphé bulbaire et du noyau rétrotrapézoïde (en anglais : *retrotrapezoide nucleus*, **RTN**) (49–51). Les neurones serotoninergiques du noyau du Raphé ont une sensibilité intrinsèque au CO₂ et émettent des projections sur des motoneurones respiratoires dont le nerf phrénique (52).

3.2.3.2 *Genèse du rythme respiratoire : le complexe pré-Bötzinger et le groupe para-facial*

Le contrôle du rythme respiratoire et de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie implique un réseau complexe de neurones intégrés dans le pont et la moelle allongée (50,53). Contrairement à la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire n'est pas produite par une population homogène de cellules « *pace-maker* » (54). Deux oscillateurs sont ainsi distingués : le groupe para-facial et le complexe pré-Bötzinger.

Le complexe pré-Bötzinger (**Pré-BötC**) est une petite formation bilatérale située au sein de la formation réticulée de la moelle allongée, en avant du noyau Ambigu (54). Depuis sa découverte en 1991 par Smith JC et al., de nombreuses études ont souligné son rôle primordial dans la genèse d'un « *burst* » ou dépolarisation inspiratoire et dans l'activité rythmique de la respiration (50,55,56). Ces neurones sont couplés fonctionnellement à différentes structures respiratoires du tronc cérébral, parmi lesquelles les autres complexes du groupe respiratoire ventrolatéral (en anglais : *ventrolateral respiratory group*, **VRG**), le noyau rétrotrapézoïde (en anglais : *retrotrapezoide nucleus*, **RTN**), le groupe respiratoire para-facial (en anglais : *parafacial respiratory group*, **pFRG**), le noyau para-brachial (**PB**), le noyau de Kolliker-Fuse (**KF**) et enfin la **PAG** (45,54).

Le **pFRG** doit son nom à sa localisation à proximité du noyau du nerf facial (VII^e paire crânienne). Différentes études ont montré que ce complexe se recouvrait au moins

partiellement avec le RTN (54,56), c'est pourquoi on choisit le plus souvent de se référer à un seul et même complexe **pFRG-RTN**. En l'état actuel des connaissances, le complexe **pFRG-RTN** est supposé jouer un rôle important dans la régulation du rythme respiratoire. Il regroupe en particulier des neurones à activité pré-inspiratoire, semblant favoriser la transition vers l'inspiration (45,54,56).

L'activité de ces deux centres oscillateurs que sont le **préBötC** et le **pFRG-RTN** est modulée de façon complexe par différentes structures localisées au bas du tronc cérébral dont le pont et le complexe de Bötzing (BötC) (54).

3.2.3.3 Autres groupes respiratoires du tronc cérébral

Les différents centres respiratoires du tronc cérébral sont classés en trois groupes anatomiquement distincts (*Figure 14*).

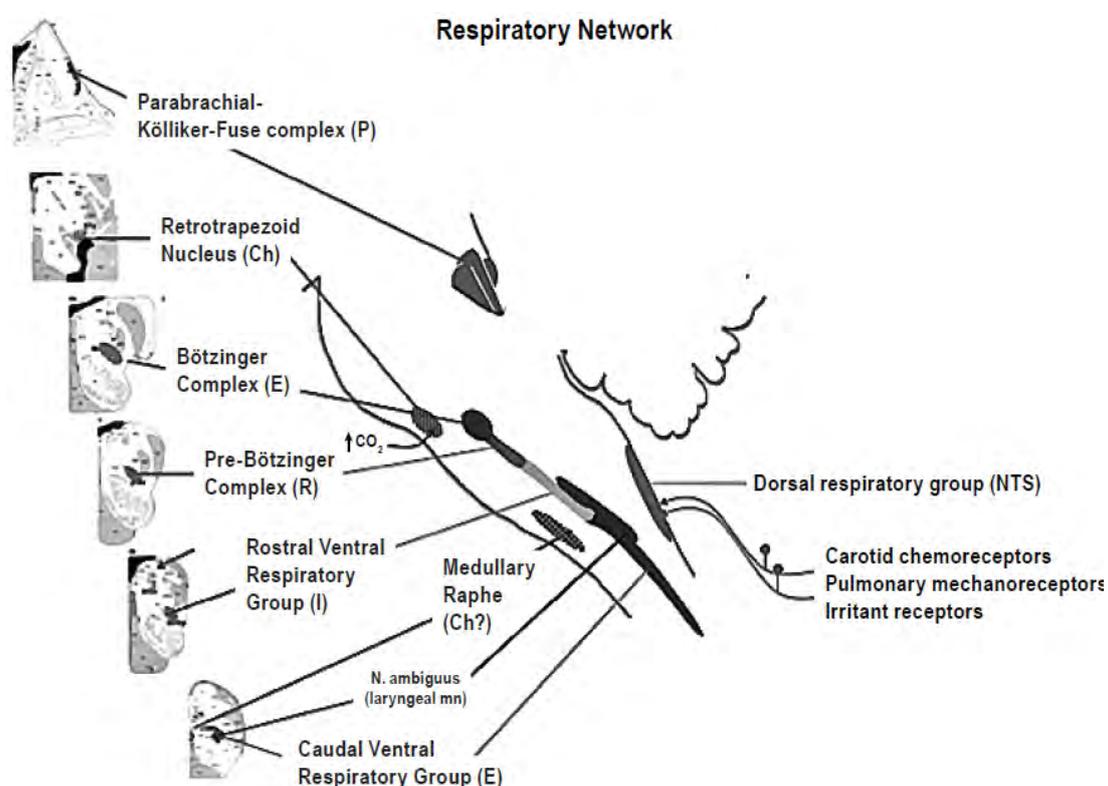


Figure 14 : régions du tronc cérébral participant à la régulation automatique de la respiration, d'après Presti et al., 2014. Leurs fonctions supposées sont précisées entre parenthèses : P : pneumotaxis, Ch : chémosensibilité, E : expiration, R : rythmogenèse, I : inspiration, NTS : noyau du tractus solitaire.

Le groupe pontique respiratoire regroupe le noyau de Kölliker-Fuse (**KF**) et le noyau para-brachial (**PB**). Il est considéré comme le centre pneumotaxique, limitant l'inspiration et facilitant la transition vers l'expiration (50,54).

Le groupe respiratoire dorsal est situé **au sein du NTS**. Il pourrait jouer un rôle dans les réflexes d'éternement, de toux et de vomissements, en intégrant les informations provenant des chémorécepteurs artériels à l'hypoxie, des mécanorécepteurs pulmonaires et du nerf trijumeau (50). Le **NTS** participe ainsi activement à la protection des voies aériennes supérieures pendant la respiration (45). Ainsi, **l'intégration par le NTS de l'activation des chémorécepteurs périphériques provoquée par une hypoxie permet la stimulation de la respiration, une vasoconstriction sympathique et la diminution de la fréquence cardiaque.**

Le groupe respiratoire ventrolatéral (VRG), semble en partie impliqué dans la commande des muscles respiratoires (50). Il regroupe de nombreux noyaux, parmi lesquels : le **BötC**, le **pré-BötC**, le noyau ambigu, le noyau rostral du VRG et le noyau caudal du VRG.

Ces différents centres respiratoires du tronc cérébral forment donc un réseau complexe et encore partiellement compris. Leur activité est modulée par des informations concernant le pH du LCS, l'hypercapnie ou l'hypoxie. A cela s'ajoute un contrôle supra-pontique de la respiration permettant de modifier la ventilation selon les émotions ou la volonté (49).

3.2.4 Régulation vésico-sphinctérienne

Le contrôle vésico-sphinctérien normal a pour objectif le stockage de l'urine produite continuellement par les reins, puis son élimination volontaire lorsque les conditions le permettent. Le cycle mictionnel est ainsi divisé en deux phases : la phase de remplissage (de stockage) pendant laquelle la vessie se laisse passivement distendre à basse pression et retient les urines sans fuite, puis la phase de vidange (la miction) durant laquelle les urines sont émises volontairement et en totalité.

Les **nerfs hypogastriques**, appartenant au contingent sympathique, naissent dans la colonne intermedio-latérale de la moelle thoraco-lombaire (T10-L1) et favorisent la continence au moment de la phase de remplissage. Leur action sur les récepteurs béta-adrénergiques provoque une relaxation du détrusor et une contraction du muscle lisse du col vésical et de l'urètre. En parallèle, la contraction du sphincter strié urétral (sphincter externe) est régie par les **nerfs pudendaux**, somatiques, qui naissent au niveau de la corne ventrale de la moelle sacrée (S2-S4) où ils composent le noyau d'Onuf.

Les **nerfs pelviens parasympathiques**, prennent leur origine au sein de la colonne intermedio-latérale de la moelle sacrée (S2-S4). Leur stimulation sur les récepteurs muscariniques du détrusor déclenche la contraction vésicale.

Différentes structures cérébrales sont impliquées dans la régulation vésico-sphinctérienne. Elles reçoivent des informations sensorielles afférentes (volume et distension vésicale, informations thermo-algiques concernant la vessie et l'urètre) provenant des nerfs hypogastriques, pudendaux et pelviens. Elles coordonnent ensuite le réflexe de miction en permettant une contraction vésicale concomitante du relâchement sphinctérien.

La **PAG** participe à la régulation de la fonction vésicale. Sa partie ventrolatérale reçoit des informations afférentes provenant des organes pelviens puis les transmet au centre pontique de la miction. Elle intègre aussi des informations provenant de centres supérieurs (cortex préfrontal, thalamus, insula...) (52).

Au sein de la partie dorsolatérale du pont, le **centre pontique de la miction** regroupe :

- La région M (pour médiale), aussi appelée noyau de Barrington, qui envoie des projections descendantes activant les neurones sacrés parasympathiques préganglionnaires responsables de la contraction du détrusor. Il s'agirait de la voie efférente finale du réflexe de miction.
- La région L (pour latérale) qui exerce une influence excitatrice sur les motoneurones pudendaux du noyau d'Onuf, innervant le sphincter externe de la vessie (plancher pelvien) et le sphincter strié urétral. Pour certains auteurs, cette région constitue le centre de continence du tronc cérébral (57).

Les informations afférentes provenant de la moelle sacrée ou thoraco-lombaire ne parviennent pas directement au centre pontique de la miction et transitent d'abord par la substance grise périaqueducule (PAG). Ce centre pontique de la miction joue un rôle clef dans la coordination du réflexe de miction en permettant une contraction vésicale concomitante au relâchement du sphincter externe par inhibition du noyau d'Onuf.

3.2.5 Régulation sudorale

La thermorégulation a pour objectif de maintenir une température corporelle à 37°C, afin de garantir un déroulement optimal de différentes fonctions biologiques (telles que les réactions enzymatiques). Les deux réponses principales face au réchauffement sont :

- La vasodilatation des petits vaisseaux cutanés visant à augmenter l'apport de chaleur à la peau, sous la dépendance sympathique,
- La production de sueur, puis son évaporation, sous la dépendance sympathique et médiée par l'acétylcholine.

L'hypothalamus antérieur est le centre thermorégulateur. Il intègre des signaux afférents provenant de thermorécepteurs à la fois périphériques et viscéraux. Il envoie des afférences

somatiques à destination des muscles squelettiques (pour augmenter ainsi la contraction musculaire et créer un frisson) et active les fibres sympathiques (58).

On distingue trois types de glandes sudoripares : eccrines, apocrines et mixtes. Les glandes eccrines sont innervées par des fibres sympathiques post-ganglionnaires amyéliniques (fibres C). Le front, les paumes et plantes des mains et des pieds sont les régions présentant la plus forte densité de glandes sudoripares eccrines (58).

Actuellement, nous disposons de tests d'exploration de la fonction sudorale permettant d'étudier les fibres sympathiques pré et/ou postganglionnaires (58).

3.3 Dysautonomie dans l'AMS

La dysautonomie occupe une place centrale dans le diagnostic d'AMS. Elle est souvent précoce, sévère et prédomine sur les sphères cardiovasculaire et urinaire (7). **Le mécanisme de cette dysautonomie semble dépendre principalement de la dégénérescence des neurones préganglionnaires parasymphatiques et sympathiques, situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière (52).**

Ce modèle, bien que communément admis dans la communauté scientifique a récemment été remis en cause après la mise en évidence d'une dénervation sympathique cardiaque post-ganglionnaire chez certains patients (13). Supportant cette idée, une diminution de la fixation myocardique de [123I]-meta-iodobenzylguanidine (MIBG), analogue moléculaire de la noradrénaline et marqueur de l'innervation sympathique post-ganglionnaire cardiaque, a été rapportée chez un tiers des patient présentant AMS et ce quelle que soit la sévérité ou la durée d'évolution de la maladie (59). Ces résultats pourraient remettre en cause ce modèle de dysautonomie limitée au système nerveux central et aux neurones préganglionnaires.

3.3.1 Hypotension orthostatique

L'HTO est le symptôme de dysautonomie cardiovasculaire le plus fréquent chez les patients présentant une AMS. Elle pourrait toucher près de 43% des patients dès le début de la maladie (60–62). Elle peut se traduire cliniquement par des syncopes, des vertiges posturaux, des douleurs du cou et des épaules, ou bien être totalement asymptomatique (61). L'HTO peut engendrer une invalidité importante en empêchant les activités de la vie quotidienne qui nécessitent de marcher ou d'être debout. Elle augmente le risque de chutes et des comorbidités qui en découlent (63).

La dégénérescence de la RVLM, et ainsi la mise en défaut du baroréflexe explique au moins en partie l'hypotension orthostatique chez ces patients (52). De manière

notable, des études post-mortem ont démontré que la perte du groupe C1 de neurones adrénergiques est nettement plus marquée chez les patients présentant une AMS par rapport aux patients souffrant de maladie de Parkinson (47). La perte des neurones de la **RVLM** pourrait entraîner une diminution du tonus excitateur exercé sur les neurones sympathiques préganglionnaires situé dans la colonne intermedio-latérale de la moelle, et participer à l'inefficacité de la réponse vasoconstrictrice du baroréflexe à l'orthostatisme (52).

Enfin, il existe une accumulation marquée d'alpha-synucléine dans la **PAG** qui pourrait contribuer à la dysfonction cardiovasculaire (52).

3.3.2 Hypertension artérielle de décubitus

L'hypertension artérielle (HTA) de décubitus pourrait toucher près de 35% des patients AMS et serait plus fréquente et volontiers plus sévère chez les patients présentant une HTO (63,64). Elle ne semble pas être uniquement expliquée par un effet indésirable des thérapeutiques utilisées pour lutter contre l'HTO (tels que la Midodrine), car elle survient aussi chez les patients non traités (64).

Au début de la maladie, la dégénérescence neuronale intéresse de manière sélective les fibres préganglionnaires mais les fibres adrénergiques postganglionnaires restent intactes (65). Il persiste donc un **tonus sympathique résiduel insuffisamment modulé par le baroréflexe ou les noyaux autonomes du tronc cérébral**. La diminution des concentrations endogènes de noradrénaline et d'adrénaline secondaire à la dégénérescence des fibres préganglionnaires sympathique, engendre une augmentation des récepteurs post-synaptiques adrénergiques. L'administration d'agonistes adrénergiques exogènes provoque une réponse exagérée chez les patients présentant une AMS, avec une augmentation de la pression artérielle systolique pouvant être jusqu'à 10 fois supérieure par rapport à celle provoquée chez les sujets sains (65). Ce phénomène est appelé **hypersensibilité de dénervation** (64,65).

L'HTA de décubitus pourrait ainsi être secondaire à une activité sympathique résiduelle, insuffisamment contrebalancée par un baroréflexe défectueux, et potentialisée par une hypersensibilité des récepteurs alpha-adrénergiques post-synaptiques vasculaires.

3.3.3 Diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque

Il existe chez certains patients présentant une AMS une **perte des neurones cholinergiques parasymphatiques situés au sein de la portion ventrolatérale du noyau Ambigu**. Ces neurones projettent sur le sinus nodal et participent ainsi au contrôle vagal de

la fréquence cardiaque. Cette dénervation pourrait avoir un rôle dans le défaut de modulation de la fréquence cardiaque en fonction de la respiration qui existe chez ces patients (47,52).

3.3.4 Troubles vésico-sphinctériens

Les troubles vésico-sphinctériens sont fréquents et précoces dans l'AMS. Selon une étude de 2000 réalisée auprès de 121 patients par Sakakibara et son équipe, ils pourraient toucher jusqu'à 96% des sujets et être ainsi plus fréquents que les symptômes en lien avec une HTO. La plainte la plus souvent rapportée est la difficulté de vidange vésicale (79%), devant les urgencies (63%) et la rétention chronique d'urines nettement plus rare (8%) (62).

Dans 60% des cas, les troubles vésico-sphinctériens débutent avant les signes moteurs, et en moyenne ils sont présents 4 ans avant que le diagnostic ne soit posé (60). Ils sont plus fréquents et plus sévères que dans la maladie de Parkinson. Les études urodynamiques rapportent dans près de 70% des cas une hypocontractilité détrusorienne et dans 30% des cas une hyperactivité détrusorienne (57).

Parmi les alpha-synucléopathies, la dysfonction érectile serait un signe fort orientant vers une AMS (66). Il n'existe pas de critère équivalent de dysfonction sexuelle chez les femmes. Néanmoins, à notre connaissance, une seule étude a permis de montrer une diminution de la sensibilité périnéale chez 47% des patientes (67).

L'hypocontractilité vésicale semble être expliquée par la dégénérescence des fibres sacrées parasympathiques préganglionnaires innervant le détrusor (44,57). Par ailleurs, il a été rapporté chez les patients présentant une atrophie multi-systématisée une perte neuronale au sein du noyau d'Onuf, expliquant la faiblesse du sphincter strié et les tracés de dénervation mis en évidence par les électromyogrammes périnéaux (44,52,68).

Enfin, il existe une perte de certains neurones du centre pontique de la miction (région M) et de certaines régions de la **PAG** pourraient participer à la perte du réflexe de miction et à la dyssynergie vésico-sphinctérienne (52). Le mécanisme qui sous-tend l'hyperactivité détrusorienne reste à ce jour inconnu et est possiblement d'origine multifactorielle (44).

3.3.5 Troubles respiratoires

Les troubles respiratoires dans l'AMS sont variés et peu d'études bien construites ont été publiées à ce sujet. L'un des troubles respiratoires les plus fréquents est la survenue d'un stridor inspiratoire, pouvant toucher jusqu'à 50% des patients, plus fréquemment dans les maladies avancées (7). Le mécanisme physiopathologique de ce stridor reste débattu. Deux grandes hypothèses sont avancées. Il pourrait être le résultat d'un spasme des abducteurs laryngés ou d'une dystonie des cordes vocales (61). Il existe une controverse sur le rôle de

la dénervation des motoneurones au sein du noyau dorsal moteur du Vague et du noyau Ambigu dans le défaut de contrôle de l'activité des muscles laryngés lors de l'inspiration (52).

Par ailleurs, nombre de patients présentant une AMS souffrent de troubles respiratoires au cours du sommeil, au premier rang desquels se trouve le stridor nocturne. Les apnées centrales sont moins fréquentes, survenant dans 40% des cas, elles sont aussi plus tardives dans l'évolution de la maladie (7,61). Le mécanisme physiopathologique sous-tendant les apnées centrales pendant le sommeil est imparfaitement élucidé. L'hypothèse d'une chemosensibilité centrale défectueuse est généralement avancée car il existe une perte des neurones sérotoninergiques sensibles au CO₂ situés dans les noyaux du Raphé bulbaire (50,53). Cette hypothèse est renforcée par la démonstration d'une déplétion plus sévère de ces neurones sérotoninergiques parmi les patients présentant une AMS décédés d'une mort subite au cours du sommeil (69).

Enfin, certains patients présentant une AMS souffrent de troubles du rythme respiratoire. Il existe une perte neuronale prouvée dans le Pré-BötC chez ces patients. La perte de ces neurones reconnus comme essentiels dans la genèse de l'inspiration et dans l'alternance inspiration-expiration semble participer directement à ces troubles respiratoires (47,52,53).

3.3.6 Troubles sudoraux

Les patients présentant une AMS rapportent rarement une gêne concernant leur sudation. Ainsi, une étude de 2017 réalisée auprès de 232 patients AMS, souligne que seuls 16% des patients décrivaient de tels symptômes (70). La plainte la plus fréquente est celle d'une diminution de la transpiration (70), pouvant être responsable d'une intolérance à la chaleur (58). Plus rarement, certains patients rapportent une sensation de sudation excessive dans les environnements chauds (58,70). Cette dysfonction sudorale peut être responsable d'un retentissement sur la qualité de vie, par la mise en place de conduites d'évitement en raison de l'embarras social qu'une sudation importante peut représenter.

Il existe donc chez les patients présentant une AMS des troubles sudoraux, que les auteurs rattachent le plus souvent à une dysfonction sympathique préganglionnaire (11). Cependant, une étude de 2014 évaluant à partir d'une biopsie cutanée la densité nerveuse des glandes sudoripares chez les patients AMS, suggère **la participation d'une atteinte post-ganglionnaire** (71). Depuis, d'autres études sont venues supporter cette hypothèse. Ainsi, le Test Quantitatif du Réflexe Axonal Sudomoteur (QSART, Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test), montrerait une diminution du volume de sueur sécrétée chez 59% des patients AMS après plusieurs années d'évolution (70). Le QSART mesure le volume de

sueur sécrétée en réponse à une activation antidromique des fibres sympathiques post-ganglionnaires innervant les glandes sudoripares. Cette technique repose sur la survenue d'un réflexe d'axone, en réponse à l'application cutanée d'acétylcholine (méthode d'iontophorèse). **Cette dysfonction sudorale post-ganglionnaire serait de plus en plus fréquente au cours de la maladie (58).**

Structure	MSA	PD/DLB	PAF
Hypothalamus	++	+	-
Periaqueductal gray	++	+	-
Ventrolateral medulla	+++	+	-
Medullary raphe	++	+	-
Dorsal motor nucleus of vagus	++	+++	-
Nucleus ambiguus	++	+	-
Pontine micturition center	++	-	-
Sacral preganglionic neurons	+	+	-
Onuf nucleus	++	+	-

Tableau 3 : Principales régions cérébrales impliquées dans la régulation autonome atteintes dans les différentes alfa-synucléopathies, d'après Coon et al., 2018. PD/DLB : maladie de parkinson / démence à corps de Lewy, PAF : pure Autonomic faillure.

Chez les patients présentant une atrophie multi-systématisée, l'atteinte du système nerveux autonome prédomine au niveau de la RVLM, la CVLM, de l'hypothalamus et des neurones préganglionnaires (Tableau 3 et Figure 15) (52). Des inclusions cytoplasmiques d'alfa-synucléine ont été par ailleurs mises en évidence au sein du noyau d'Onuf chez ces patients (72).

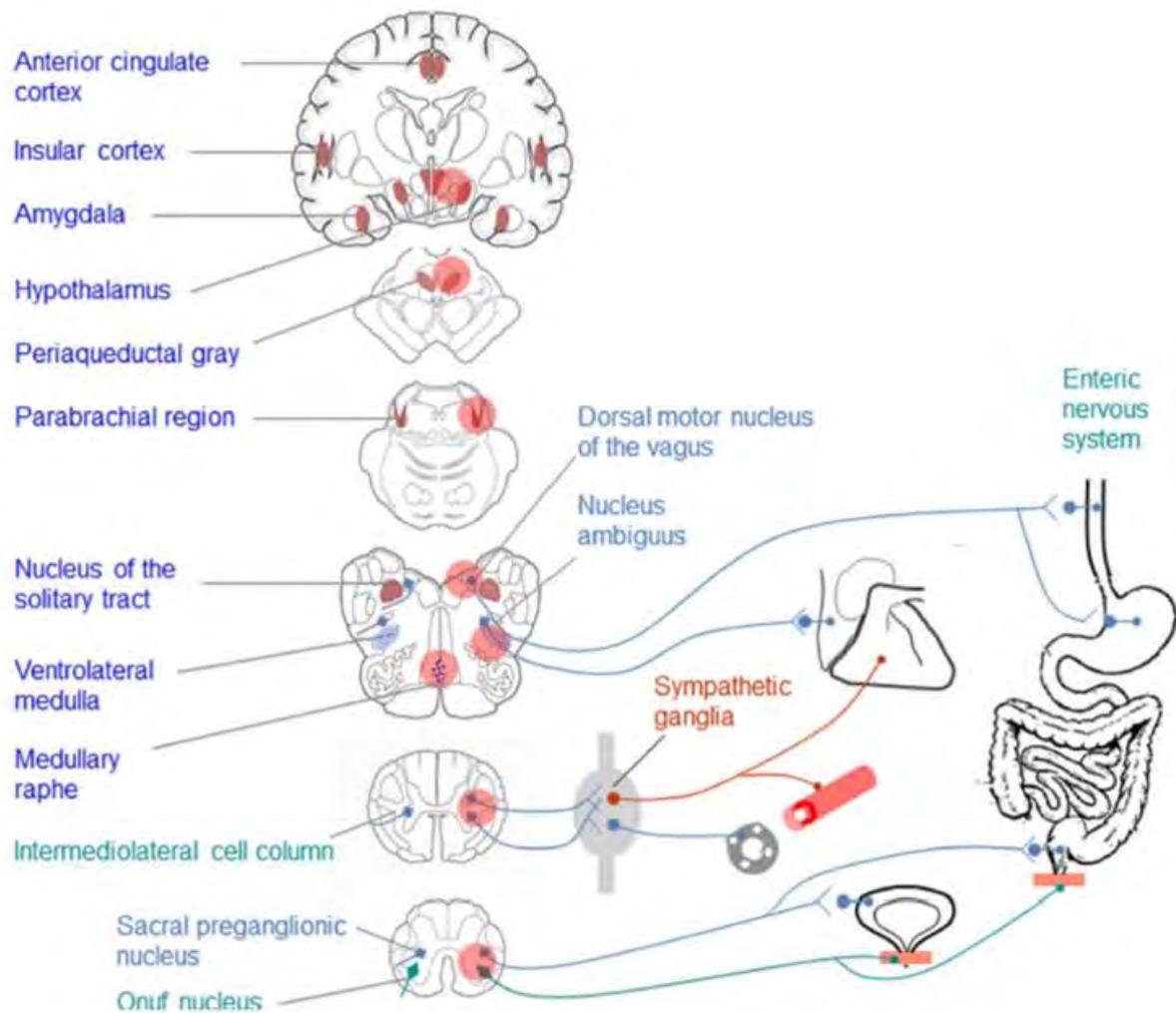


Figure 15 : Principales atteintes centrales et périphériques du système nerveux autonome dans l'atrophie multi-systématisée, d'après Coon et al., 2018. Les zones cerclées en rouge représentent les sites d'accumulation d'alfa-synucléine ou de perte neuronale (ou des deux).

II – Objectifs de l'étude

Les mécanismes supposés de la physiopathologie de la dysautonomie dans l'AMS sont divers mais ont en commun d'intéresser différentes structures du tronc cérébral. En posant l'hypothèse que la perte neuronale au sein de ces différentes structures est suffisamment importante pour être responsable d'une atrophie focalisée, on peut se poser les questions suivantes :

- Une atrophie marquée du mésencéphale (**PAG**) et de la moelle allongée (**RVLM, CVLM, noyau Ambigu**) est-elle associée à une dysautonomie cardio-vasculaire sévère ?
- Une atrophie marquée du mésencéphale (**PAG**) et du pont (**centre pontique de la miction**) est-elle associée à une dysautonomie vésico-sphinctérienne sévère ?
- Une atrophie marquée de la moelle allongée (**Pré-BötC, noyau dorsal moteur du Vague, noyau Ambigu, noyaux du Raphé bulbaire**) est-elle associée à une dysautonomie respiratoire sévère ?

En somme, le degré et le siège de l'atrophie du tronc cérébral est-il un marqueur de la sévérité de la dysautonomie ?

En conclusion, notre hypothèse est celle d'un lien entre la sévérité de l'atrophie du tronc cérébral, en particulier de la moelle allongée, et la sévérité de la dysautonomie.

L'objectif principal de cette étude est donc d'étudier le lien entre différentes variables de dysautonomie et le volume du tronc cérébral évalué au moyen de l'IRM cérébrale. L'objectif secondaire est d'évaluer si le volume des autres régions fortement impliquées dans le processus neurodégénératif (putamens et cervelet) est associé aux marqueurs de dysautonomie.

III – Matériels et méthodes

1. Protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au sein du Centre de Référence Atrophie Multisystématisée, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Pierre Paul Riquet de Toulouse. La cohorte des patients suivis au centre de référence AMS a bénéficié d'un avis favorable du comité d'éthique et a été enregistrée par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté) (CNIL, n° 1 338 780 ; CCTIRS, n° 10.065).

L'ensemble des patients ont réalisé les différents examens du système nerveux autonome au laboratoire d'explorations neurophysiologiques de l'hôpital Pierre Paul Riquet, dans le cadre du soin courant. Les IRM cérébrales ont été effectuées dans les services de neuroradiologie des CHU Purpan et Rangueil dans le cadre du soin courant, ou à l'unité UPS UMR1214 ToNIC de l'INSERM, à Toulouse, lors de la participation aux des études SYMPATH ou MULTIPAMS.

L'étude SYMPATH vise à évaluer la tolérance, l'immunogénicité, et l'activité thérapeutique de nouveaux vaccins ciblant la protéine alpha-synucléine (AFFITOPE® PD01A et PD03A), chez des patients atteints d'une AMS débutante. Il s'agit d'une étude de Phase 1 multicentrique européenne (Autriche, Allemagne, France) débutée le 1^e octobre 2013 et achevée le 18 avril 2017, réalisée en double aveugle, randomisée versus placebo en groupes parallèles.

L'étude MULTIPAMS est une étude monocentrique prospective, débutée en janvier 2013 et réalisée au sein du CIC (Centre d'Investigation Clinique) des Hôpitaux de Toulouse, du Centre de Référence AMS et du Centre Expert Parkinson, au CHU Pierre Paul Riquet de Toulouse. L'objectif principal de cette étude était d'utiliser l'IRM multimodale pour identifier les différences permettant de distinguer trois groupes de sujets appariés présentant une AMS, une maladie de Parkinson et des contrôles sains (73).

Cette étude n'aurait pas pu être réalisée sans l'aide des services suivants :

- Pour le recrutement des patients AMS : le Centre de Référence Atrophie Multisystématisée ;
- Pour la réalisation des examens d'exploration du système nerveux autonome (SNA) et la cotation des différentes échelles cliniques : le service d'explorations neurophysiologiques de l'Hôpital Pierre Paul Riquet au CHU de Toulouse ;

- Pour la réalisation des IRM cérébrales dans le cadre du soin courant : le service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique de l'Hôpital Pierre Paul Riquet au CHU de Toulouse ;
- Pour l'accès aux données d'IRM cérébrales recueillies dans le cadre des protocoles SYMPATH et MULTIPAM : le centre d'investigation clinique (CIC) du CHU Purpan et l'unité UPS UMR1214 ToNIC de l'INSERM à Toulouse.

2. Sélection des patients

2.1 Critères d'inclusion

Tous les patients ayant consulté au Centre de Référence AMS du CHU de Toulouse, présentant une AMS classée comme probable ou possible selon les critères diagnostics de 2008 (3) , étaient inclus s'ils remplissaient les critères d'inclusion suivant :

- Réalisation d'une IRM cérébrale :
 - Dans les services de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique des CHU Ranguel ou Purpan dans le cadre du soin courant,
 - Ou à l'unité UPS UMR1214 ToNIC de l'INSERM dans le cadre de la participation aux études SYMPATH et MultiPAMS ;
- Evaluation de la sévérité clinique par le score UMSARS I, II, III ou IV dans un délai de moins de 8 mois révolus par rapport à l'IRM cérébrale ;
- Et réalisation d'au moins une exploration du SNA (exploration cardiovasculaire et exploration de la fonction sudorale) au sein du service d'explorations neurophysiologiques de l'Hôpital Pierre Paul Riquet.

2.2 Critères d'exclusions

Etaient exclus de l'étude :

- Les patients ne remplissant pas les critères d'inclusions,
- Les patients dont l'évolution de la maladie orientait vers un diagnostic alternatif,
- Les patients pour lesquels il n'a pas été possible de récupérer les données de l'IRM cérébrale.

3. Recueil de données

Le recueil des données cliniques a été réalisé entre Novembre 2019 et Juillet 2020 à partir des dossiers informatisés des patients.

3.1 Recueil des données cliniques

Le recueil de l'ensemble des données cliniques a été effectué au moyen de la base de données du centre de référence AMS et des données du logiciel informatique de gestion des dossiers patients du CHU de Toulouse (logiciel ORBIS, AGFA Healthcare, Mortsel, Belgique). Les données suivantes ont été recueillies :

- Sexe,
- Age au moment des examens,
- Année du début des symptômes,
- Année du diagnostic,
- Délai entre le début des symptômes et le diagnostic,
- Durée d'évolution de la maladie au moment de l'IRM,
- Diagnostic final retenu : AMS possible ou probable,
- Phénotype prédominant parkinsonien ou cérébelleux,
- Résultats des tests d'exploration de la variabilité de la fréquence cardiaque,
- Résultat et détails de l'exploration cardiovasculaire du SNA par les tests et le score global d'Ewing ainsi que son interprétation,
- Résultats de l'étude de la réponse sudorale (Sudoscan),
- Prise de traitement anti-hypertenseurs, anti-hypotenseurs au moment de la réalisation des tests d'exploration du SNA,
- Prise de traitements antiparkinsoniens au moment de la réalisation des tests d'exploration du SNA : L-Dopa, agonistes dopaminergiques, Amantadine, inhibiteurs de la Catechol-O-Méthyltransférase (COMT) ou de la Monoamine Oxydase-B (IMAO-B),
- Scores UMSARS I, II, III et IV,
- Score SCOPA-AUT,
- Décès et date du décès.

3.2 Recueil des données d'imagerie

Le recueil des données des IRM cérébrales réalisées au CHU de Toulouse a été réalisé en utilisant le logiciel informatique de traitement d'images du CHU (PACS (Picture Archiving and Communication System) Change Healthcare Radiology Solutions, Change Healthcare, Nashville, Tennessee, USA). Les données des séquence pondérée 3DT1 ont été recueillies au format DICOM (Digital Imaging COmmunication in Medicine).

Pour les imageries réalisées à l'unité UPS UMR1214 ToNIC de l'INSERM, les données des séquences pondérées T1 étaient récupérées au format DICOM à partir des fichiers des études SYMPATH et MultiPAMS.

4. Matériels de l'étude

4.1 Explorations du système nerveux autonome

4.1.1 Tests cardiovasculaires

L'enregistrement des tests cardio-vasculaires du SNA repose sur la combinaison de trois mesures simultanées (voir *Figure 16*) :

- L'enregistrement en continu de la pression artérielle par photopléthysmographie digitale par Nexfin (BMEYE, Amsterdam, Pays-Bas) ou NOVA (Finapres Medical System FMS, DEMCON, Enschede, Pays-Bas),
- L'enregistrement ECG continu pour le calcul des intervalles RR,
- L'enregistrement de la pression artérielle humérale toutes les minutes par méthode sphygmomanométrique (Dynamap) pendant les tests orthostatiques.

Les valeurs de pression artérielle et de fréquence cardiaque recueillies les 5 dernières minutes de repos étaient considérées comme les mesures de référence.

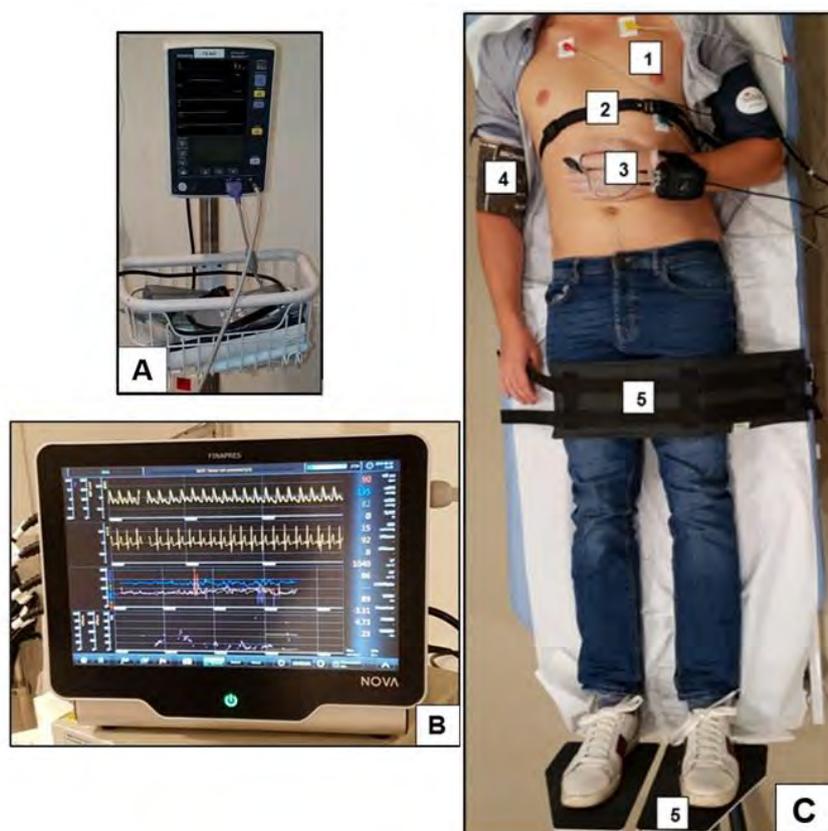


Figure 16 : Matériel utilisé dans notre centre pour la réalisation des tests cardio-vasculaires d'exploration du SNA. **A** : tensiomètre Dynamap. **B** : écran d'interface NOVA. **C** : installation du patient avec 1 : électrodes ECG, 2 : ceinture diaphragmatique, 3 : photopléthysmographe, 4 : brassard du tensiomètre, 5 : table basculante.

Le fonctionnement du baroréflexe et les réponses sympathiques et parasympathiques étaient évaluées par les variations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle au cours des tests suivants, décrits initialement par Ewing en 1980 (74) :

- Test d'orthostatisme passif (ou Tilt-test : test sur table basculante) : le sujet est positionné sur une table basculante et progressivement verticalisé de la position allongée jusqu'à $+70 - 80^\circ$ pendant 10 minutes si la tolérance clinique est bonne. Les variations de la pression artérielle au cours de cette manœuvre sont **sous la dépendance sympathique**.
- Test d'orthostatisme actif (ou Stand test : test de levé dynamique) : le sujet se lève en moins de 5 secondes et maintient la station debout pendant 5 à 10 minutes. Les variations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont étudiées. Concernant les variations de fréquence cardiaque :
 - De manière physiologique, la fréquence cardiaque s'accélère immédiatement après le passage à l'orthostatisme. Cette accélération serait maximale au 15^e battement cardiaque après le levé. Par convention, on note RR_{15} cet intervalle RR le plus court après le passage à l'orthostatisme,
 - Il existe ensuite un ralentissement relatif de la fréquence cardiaque, dont le nadir se situe approximativement au moment du 30^e battement cardiaque suivant le levé : cette fréquence minimale est donc notée RR_{30} ,
 - Le rapport RR_{30}/RR_{15} permet d'estimer **l'intégrité de la réponse parasympathique et sympathique**.
- Variations du rythme cardiaque lors de la respiration profonde (épreuve de ventilation contrôlée) : le sujet respire profondément à 6 cycles/minutes pendant 1 minute. Cette épreuve permet l'étude de l'arythmie sinusale respiratoire. Ainsi, de manière physiologique :
 - Il existe une bradycardie relative pendant l'expiration par augmentation de l'activité cardio-vagale (48) et on note $RR_{\text{expiration}}$ la fréquence cardiaque minimale lors de l'expiration,
 - A l'inverse, il existe une tachycardie relative pendant l'inspiration et on note $RR_{\text{inspiration}}$ la fréquence cardiaque maximale lors de l'inspiration,
 - La différence $RR_{\text{inspiration}} - RR_{\text{expiration}}$ est un marqueur de **l'intégrité de la réponse vagale**.
- Epreuve de contraction isométrique de l'avant-bras (ou Hand-grip) : le sujet exerce une contraction isométrique de la main sur un dynamomètre, bras tendu. Une contraction à 30% de la force maximale doit être maintenue pendant 3 minutes.

L'élévation de la pression artérielle qui en découle en condition physiologique est **sous la dépendance sympathique.**

- Manœuvre de Valsalva : cette manœuvre a été décrite en 1704 par Antonio Maria Valsalva et permet d'évaluer spécifiquement l'intégrité du baroréflexe. Le sujet réalise une expiration à glotte fermée à 40 mmHg pendant 10 secondes. On distingue quatre phases pendant la manœuvre (*Figure 17*) :
 - **Phase I** : le patient débute la manœuvre et provoque ainsi une élévation de la pression intrathoracique et intra-abdominale responsable d'une majoration transitoire du retour veineux. La pression artérielle augmente et stimule les mécanorécepteurs à haute pression situés au niveau du sinus carotidien et de la crosse aortique. En réponse, la fréquence cardiaque se ralentit sous la médiation du nerf Vague ;
 - **Phase II** : le maintien d'une pression intrathoracique élevée engendre la diminution progressive du retour veineux dans l'oreillette droite. La pression artérielle systémique s'infléchit alors. Les mécanorécepteurs à haute pression sont moins stimulés et il existe alors une accélération compensatrice de la fréquence cardiaque par diminution de l'activité vagale. En parallèle, une vasoconstriction sous la dépendance sympathique se met en place pour augmenter les résistances vasculaires périphériques ;
 - **Phase III** : le sujet arrête la manœuvre. La pression intrathoracique diminue brutalement engendrant une nouvelle chute de la pression artérielle. La fréquence cardiaque continue de s'accélérer ;
 - **Phase IV** : la pression intrathoracique est revenue à sa valeur d'équilibre permettant de rétablir le retour veineux dans l'oreillette droite. L'action conjointe de la vasoconstriction et de la tachycardie engendre alors un rebond de la pression artérielle. Il s'en suit une bradycardie réflexe avant que ces deux paramètres ne soient rétablis à leur niveau de départ.

Le dysfonctionnement du baroréflexe peut être évalué pendant la phase IIb (chute de la pression artérielle trop importante et défaut d'accélération de la fréquence cardiaque) et la phase IVb (pas de rebond de la pression artérielle, pas de bradycardie réflexe) de cette manœuvre.

Le rapport de Valsalva est calculé en rapportant l'intervalle RR le plus long à la fin de la manœuvre (reflet de la bradycardie réflexe au cours de la phase IV) sur l'intervalle RR le plus court pendant la manœuvre (reflet de la tachycardie pendant la phase II). Il s'agit d'un marqueur essentiellement parasympathique.

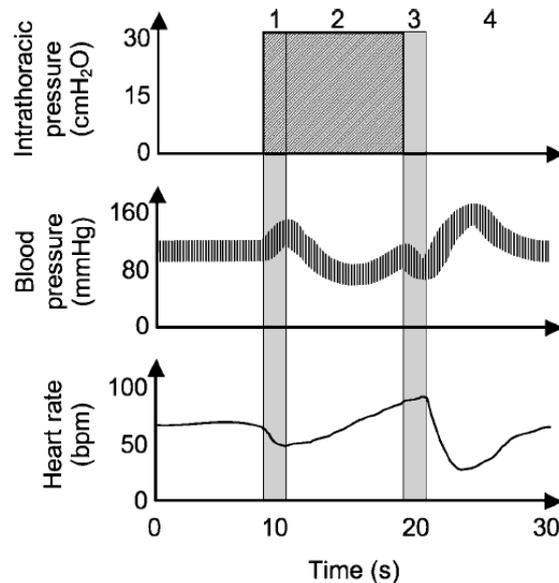


Figure 17 : Représentation schématique des variations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque au cours des différentes phases de la manœuvre de Valsalva. D'après, Cross et Plunkett, Cambridge University Press. Time : temps en secondes, Heart rate : fréquence cardiaque en battement par minute, Blood pressure : pression artérielle en mmHg, Intrathoracic pressure : pression intrathoracique en cmH₂O.

L'ensemble des valeurs de fréquence cardiaque et de pression artérielle enregistrées étaient interprétées avec les normes de notre laboratoire, similaires à celles rapportées par Low et Benarroch (75).

Le score d'Ewing a été initialement développé pour estimer le degré d'atteinte du système nerveux autonome dans la neuropathie diabétique (74). Il est aujourd'hui largement utilisé pour étudier de manière plus globale la dysautonomie cardiovasculaire. Ce score était calculé à partir de la somme des résultats obtenus pour 5 tests d'exploration du fonctionnement de reflexes cardiovasculaires :

- Deux tests évaluant le fonctionnement sympathique :
 - L'adaptation de la pression artérielle à l'orthostatisme,
 - L'augmentation de la pression artérielle diastolique lors de la contraction isométrique de l'avant-bras,
- Trois tests évaluant une réponse à prédominance parasympathique :
 - Le rapport RR_{30} / RR_{15} ,
 - Le rapport de Valsalva,
 - La différence $RR_{\text{inspiration}} - RR_{\text{expiration}}$. Seul le test de respiration profonde évaluait spécifiquement la réponse parasympathique.

Un test normal était côté 0, un test intermédiaire était côté 0,5 et un test pathologique était côté 1. Le score d'Ewing variait ainsi entre 0 et 5. Un score compris entre 0 et 0,5 était considéré comme non pathologique et un score supérieur ou égal à 2 était considéré comme pathologique. Entre 1 et 1,5, le score était en faveur d'une dysautonomie débutante.

4.1.2 Etudes de la variabilité de la fréquence cardiaque

L'enregistrement en continu de la fréquence cardiaque était réalisé au moyen d'un enregistrement d'un signal ECG continu, analysé par le logiciel LabChart 7.0 (ADInstruments, Dunedin, Nouvelle-Zélande) classiquement sur des échantillons de 5 minutes.

Un signal est une fonction mathématique permettant de représenter l'évolution d'une grandeur (par exemple la taille de l'intervalle RR) en fonction d'une variable (par exemple le temps). A partir de cet enregistrement ECG continu, nous obtenions donc un signal de la variation de la fréquence cardiaque (ou des intervalles RR) en fonction du temps. Ce signal était ensuite traité par le logiciel LabChart permettant au moyen d'algorithmes de repérer chaque R et d'obtenir la durée de l'intervalle RR battement par battement. Cet intervalle est parfois noté NN car seuls les battements sinusaux (dits « normaux ») sont considérés et les extrasystoles sont exclues de l'analyse. Les séries obtenues étaient ensuite filtrées afin d'éliminer d'éventuelles valeurs aberrantes (43).

Il existe deux grandes méthodes d'analyses statistiques de la variabilité de la fréquence cardiaque (**HRV**) (43):

- Analyses dans le domaine temporel : plusieurs calculs simples peuvent être réalisés pour évaluer la dispersion temporelle de la variable intervalle RR. Nous ne décrivons que les paramètres que nous avons étudiés dans cette étude :
 - **SDNN** : écart-type (déviations-standard) des intervalles RR, permettant de rendre compte de la dispersion des valeurs autour de la moyenne. Plus l'écart-type est proche de 0 et plus données sont resserrées autour de la moyenne. Le SDNN est ainsi le reflet de la variabilité globale des intervalles RR au cours du temps ;
 - **rMSSD** (Root Mean Square of the Successive Difference) : racine carrée des différences au carré des intervalles RR successifs rendant compte d'une variabilité à haute fréquence **d'origine parasympathique**, modulée par la respiration.
- Analyses dans le domaine fréquentiel : la fréquence cardiaque fluctue au cours du temps, de manière plus ou moins rapide, ce qui se traduit sur le signal ECG par des oscillations. Grâce à la transformée de Fourier, il est possible de décomposer le signal ECG en une somme d'ondes sinusoïdales périodiques, chacune définie par la forme, l'amplitude et la fréquence de ses oscillations. La fréquence est le nombre d'oscillations survenant en une seconde et est exprimée en Hertz (Hz). La transformation de Fourier du signal ECG permet d'en obtenir le spectre en le

décomposant en différentes fréquences. La *Figure 18* montre une représentation spectrale schématisée des différentes fréquences composant les oscillations du signal ECG chez un individu sain, d'après la Task Force of the European society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (43,76), distingue :

- **Les hautes fréquences** (high frequencies, **HF**) comprises entre 0,15 et 0,4 Hz reflétant des variations rapides de la fréquence cardiaque. Celles-ci sont synchronisées sur la fréquence respiratoire et rendent compte de l'arythmie sinusale respiratoire. Elles sont sous la **dépendance parasympathique** (76);
- **Les basses fréquences** (low frequencies, **LF**) comprises entre 0,04 Hz et 0,15 Hz, reflétant des variations de la fréquence cardiaque se faisant plus lentement (toutes les 6 à 25 secondes). Ces variations semblent être simultanément sous la **dépendance sympathique** (adaptation à l'orthostatisme ou au stress mental par exemple) **et parasympathique** (rétrocontrôle du baroréflexe)(76) ;
- Dans cette étude, nous n'avons pas étudié les **ultra-basses fréquences** (ultra-low frequencies, **ULF**) reflétant des variations particulièrement lentes (sur plus de 5 heures) de la fréquence cardiaque, analysables uniquement sur des enregistrements de longue durée (par exemple Holter ECG de 24 heures) (43). Elles rendent essentiellement compte d'une adaptation de la fréquence cardiaque aux rythmes circadiens. De même, les **très basses fréquences** (very-low frequencies, **VLF**) survenant à 0,003 – 0,04 Hz et secondaires à des modulations thermiques (accélération de la fréquence cardiaque en cas de fièvre par exemple) et endocriniennes (thyroxine, système rénine-angiotensine II, stéroïdes...) (76) n'ont pas été analysées.

De manière intéressante et pas encore totalement élucidée, les changements dans l'activité cardiaque induits par le système nerveux parasympathique se font de manière plus rapide que les effets du système sympathique. En conséquence, le système nerveux sympathique ne peut qu'induire des changements de fréquence cardiaque à basse fréquence, alors que le système nerveux parasympathique est responsable d'une modulation à la fois à haute et à basse fréquence (76).

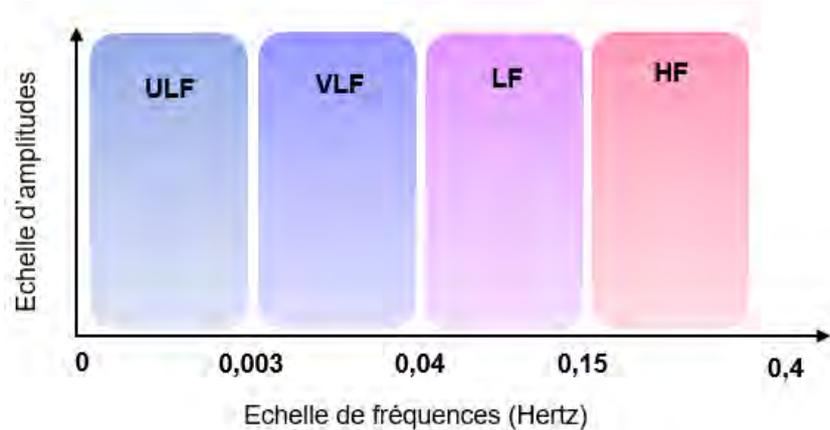


Figure 18 : Représentation spectrale schématique des différentes fréquences composant les oscillations du signal ECG chez un individu sain.

4.1.3 Evaluation de la fonction sudorale : le Sudoscan

La mesure de la fonction sudorale, ou sudorimétrie, était réalisée au moyen du Sudoscan (Impeto Medical, Paris, France), par le biais de l'étude de la conductance électrochimique de la peau des mains et des pieds. La conductance est définie comme la capacité d'un tissu ou d'une solution à conduire le courant électrique (sous la forme d'ions) : c'est donc l'inverse de la résistance. Elle est exprimée en Siemens (S).

Il s'agit d'une méthode simple, rapide et reproductible (58). Le patient place les paumes de ses mains et ses plantes de pieds sur de larges électrodes d'acier sur lesquelles est appliqué un courant continu de faible voltage (compris entre 1 et 4 V), indolore (*Figure 19*). Les électrodes latéralisées à droite et à gauche servent alternativement de cathode ou d'anode. L'ensemble de la manœuvre dure moins de 3 minutes (77).



Figure 19 : Installation du patient pour la réalisation du Sudoscan.

Les glandes sudoripares, situées dans le tissu sous-cutané ou dans le derme, peuvent transmettre le courant à la surface de la peau sous la forme d'ions chlorures, via les canaux sudoripares, selon un mécanisme d'iontophorèse inverse. Ce courant d'ions chlorure ainsi généré par la charge appliquée par les électrodes est quantifié et mesuré en microSiemens (μS). **Il reflète le fonctionnement des glandes sudoripares et informe ainsi sur**

l'intégrité de leur innervation par les petites fibres C amyéliniques sympathiques (cholinergiques).

La conductance électrochimique cutanée (CEC) était considérée comme anormale si elle était en dessous de 70 μ S au niveau des plantes de pieds et en dessous de 60 μ S pour les paumes des mains. Ces valeurs ont été obtenues à partir d'une large cohorte d'individus sains (77). Cette technique a démontré son utilité dans la détection des neuropathies des petites fibres et des neuropathies autonomes chez les patients diabétiques (78).

4.1.4 Evaluation des symptômes liés à la dysautonomie : score SCOPA-AUT

Le score SCOPA-AUT (SCales for Outcomes in Parkinson's disease – AUTonomic dysfunction) est un auto-questionnaire développé en 2004 pour évaluer les symptômes en lien avec la dysautonomie chez les patients présentant une maladie de Parkinson et une AMS (79). Cette échelle comporte 25 questions étudiant les domaines suivants (cf. *Annexes*) :

- La sphère gastro-intestinale (7 questions),
- La sphère urinaire (6 questions),
- La sphère cardio-vasculaire (3 questions),
- La fonction sudorale et la thermorégulation (4 questions),
- Le réflexe photomoteur (1 question),
- La sphère sexuelle (2 questions distinctes pour les hommes et les femmes).

Chaque item de dysautonomie est évalué en termes de fréquence sur le dernier mois (sauf pour l'item syncope qui porte sur les 6 derniers mois) avec 4 options proposées : jamais (coté 0), parfois, régulièrement ou souvent (côté 3). La dernière question est une question fermée, portant sur la prise de traitement sur le dernier mois.

4.2 Evaluation du retentissement clinique

Le retentissement clinique a été évalué au moyen de l'échelle UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale), développée en 2004 (14). Il s'agit d'une échelle reproductible et fiable permettant une évaluation clinique semi-quantitative des patients présentant une AMS. Cette hétéroévaluation en anglais comporte quatre parties (cf. *Annexes*) :

- UMSARS I (Historical Review) : comportant 12 items évaluant le retentissement fonctionnel de la maladie dans les activités de la vie quotidienne (parler, couper les aliments, écrire, s'habiller, assurer l'hygiène...) ainsi que la sévérité de certains symptômes non moteurs (symptômes orthostatiques, dysfonction urinaire ou

sexuelle...) au cours de deux semaines précédentes. Chaque item est coté de 0 (normal) à 4 (gêne fonctionnelle la plus importante). Le score maximal est de 48 points.

- UMSARS II (Motor examination) : composée de 14 items fondés sur l'examen neurologique et évaluant le handicap moteur, indépendamment du phénotype moteur prédominant (parkinsonien ou cérébelleux). Pour les items impliquant l'évaluation d'un membre, seul le membre le plus atteint était évalué. Chaque item est coté de 0 (pas de retentissement) à 4 (retentissement sévère). Le score maximal est de 56 points.
- UMSARS III (Autonomic examination) : la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont mesurées après deux minutes de repos allongé, puis après deux minutes d'orthostatisme. La présence de symptômes à l'orthostatisme est notée.
- UMSARS IV (Global disability scale) : il s'agit d'une échelle de handicap global s'inspirant de l'échelle Hoehn and Yahr utilisée dans la maladie de Parkinson. Elle varie de 1 (complètement indépendant) à 5 (totalement dépendant, alité).

Afin d'avoir une évaluation du retentissement clinique global, reflétant à la fois le retentissement fonctionnel et le handicap moteur, nous avons additionné les scores UMSARS I et II. Le score UMSARS I+II ainsi obtenu s'échelonne de 0 à 104. Plus ce score est élevé et plus le retentissement clinique est important.

4.3 Acquisition et traitement de l'imagerie cérébrale

4.3.1 Acquisition des images

Les imageries cérébrales étaient réalisées dans le cadre du soin courant au sein de services de service de neuroradiologie diagnostique et thérapeutique de l'Hôpital Pierre Paul Riquet ou de l'Hôpital Rangueil à Toulouse. Les machines utilisées étaient des IRM 3 Tesla de marque Philips (Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Pays-Bas) et Siemens (Siemens, Munich, Allemagne).

Les imageries cérébrales réalisées dans le cadre des protocoles de recherche SYMPATH et MULTIPAMS étaient effectuées à l'unité UPS UMR1214 ToNIC de l'INSERM sur une IRM 3 Tesla de marque Phillips. Les paramètres d'acquisition étaient les suivants : résolution en mm : 1.00 / 1.00 /1.00, contraste : T1, scan mode : 3D.

4.3.2 Traitement volumétrique des images

Les acquisitions (ou images) T1 obtenues par les IRM cérébrales forment un volume 3D de données dont chaque élément est appelé voxel (volume element). On appelle segmentation l'opération visant à fournir une interprétation de chacun des voxels composant une image structurale, en leur attribuant un label anatomique. On distingue ainsi :

- La segmentation des tissus, qui vise à décrire la matière contenue dans chaque voxel. Ainsi, l'encéphale est étiqueté en trois matières : la substance blanche, la substance grise et le LCS ;
- La segmentation en structures, plus complexe. Celle-ci permet de décrire l'appartenance d'un voxel à une région anatomique connue et référencée dans un atlas.

Le traitement volumétrique des images des IRM cérébrales a été réalisé au sein de l'unité UPS UMR1214 ToNIC de l'INSERM à Toulouse par le Dr Patrice Péran. Les estimations de volume de l'ensemble de l'encéphale et de régions d'intérêt ont été générées automatiquement à partir des données d'images structurales T1 au moyen du logiciel FreeSurfer (version 7.0.0) (80). Une segmentation automatique de différentes structures dont les putamens, le mésencéphale, le pont, le bulbe et le cervelet a été effectuée (*Figure 20*). Une inspection visuelle de ces segmentations a été réalisée par deux évaluateurs indépendants (Patrice Péran et Claire Georges) afin de vérifier la segmentation automatique.

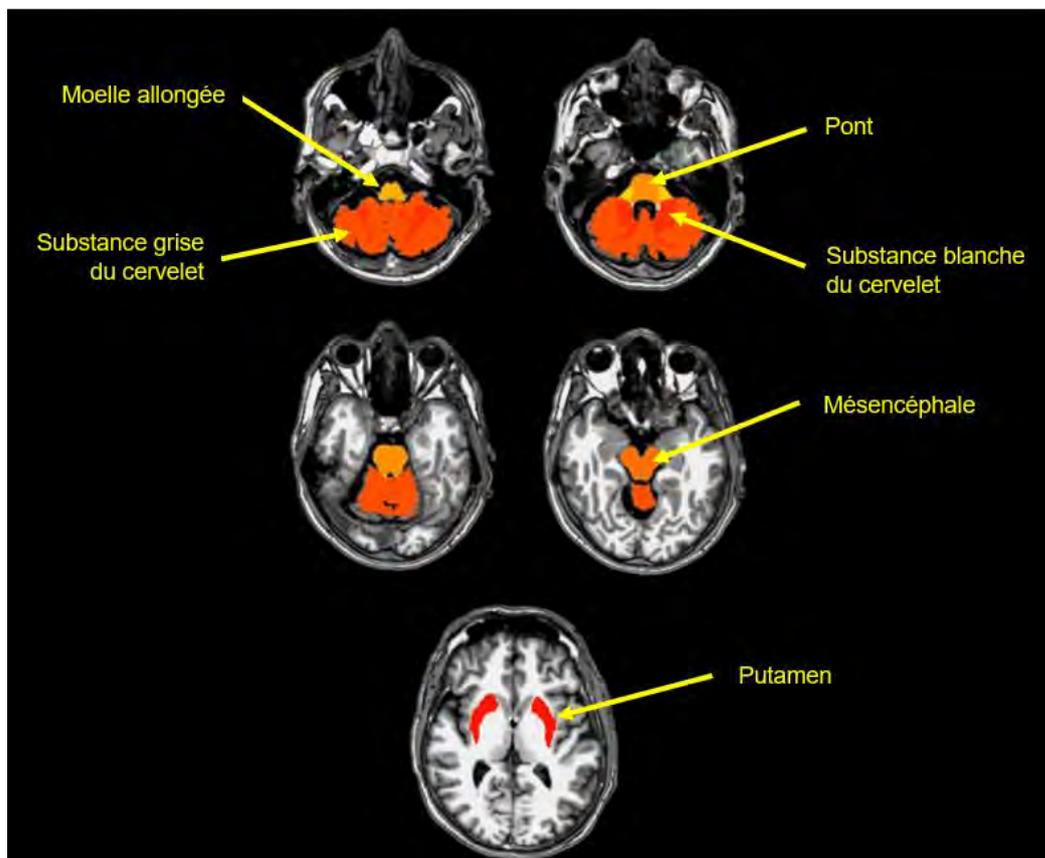


Figure 20 : Exemple d'acquisition pondérée 3DT1 d'un patient, sur laquelle sont superposées les segmentations automatisées des structures d'intérêt.

Les volumes ont ensuite été calculés pour de chacune des structures suivantes : putamen droit et gauche, mésencéphale, pont, moelle allongée, tronc cérébral dans son ensemble, substance blanche de l'hémisphère cérébelleux droit et gauche, substance grise de l'hémisphère cérébelleux droit et gauche. Afin de permettre les comparaisons entre les sujets, chacun de ces volumes a été rapporté sur le volume intracrânien total pour chaque individu, permettant ainsi d'obtenir un volume normalisé (exprimé en pourcentage du volume intracrânien total).

La recherche de valeurs aberrantes parmi ces volumes d'intérêt a été réalisée dans un second temps par l'étude de différents paramètres de statistique descriptive (moyenne et écart-type, représentation graphique par histogramme). Les données étaient considérées comme aberrantes si elles n'étaient pas comprises dans l'intervalle suivant [*moyenne* ± 2 *écart-type*]. Nous avons ainsi identifié 11 valeurs aberrantes sur l'ensemble des 979 volumes obtenus. Pour chacune d'entre elles, une vérification manuelle visuelle de la segmentation a été réalisée par Patrice Péran. Finalement, toutes les données aberrantes ont été conservées dans les analyses statistiques car nous n'avons pas d'argument pour considérer qu'elles étaient liées à une erreur de mesure. La présence de telles données peut s'expliquer en partie par la distribution non normale de ces volumes d'intérêt au sein de notre population.

5. Critères utilisés dans cette étude

5.1 Caractérisation clinique

Dans cette étude, nous avons utilisé les critères diagnostiques de l'AMS révisés en 2008 lors de la seconde conférence de consensus (3). Le syndrome parkinsonien était défini par une bradykinésie associée à au moins un des signes suivants : tremblement de repos, rigidité ou instabilité posturale. Le syndrome cérébelleux était défini comme une ataxie à la marche, associée à une dysarthrie cérébelleuse, une dysmétrie ou un trouble oculomoteur cérébelleux. Les patients étaient classés AMS-P si le phénotype parkinsonien était prédominant, à l'inverse, ils étaient classés AMS-C si le phénotype cérébelleux était au premier plan.

Le début de la maladie était défini comme l'année de survenue des premiers symptômes moteurs (appartenant au syndrome parkinsonien ou cérébelleux) ou d'une dysautonomie caractérisée par une HTO ou des troubles vésico-sphinctériens après exclusion des diagnostics différentiels extra-neurologiques. Le plus souvent, cette information était obtenue lors de la première consultation.

La durée des symptômes (durée de la maladie) était définie comme le nombre d'années d'évolution des symptômes au moment de l'IRM cérébrale, c'est à dire le délai entre le début de la maladie et l'année de réalisation de l'examen.

Les données concernant le décès étaient recueillies au cours du suivi dans le cadre du soin courant. Nous avons défini la durée de survie comme le nombre d'années séparant l'année des premiers symptômes et celle du début de l'étude (2020) si les patients étaient encore en vie. Dans le cas où le patient était décédé au moment de l'étude, la durée de la maladie était définie par le délai entre le début de la maladie et l'année de décès.

5.2 Critères paracliniques

L'hypotension orthostatique était définie, conformément aux critères définis en 1996 par l'American Autonomic Society et l'American Academy of Neurology (81), par une baisse persistante de la PAS d'au moins 20 mmHg et/ou une baisse de la PAD d'au moins 10 mmHg lors du passage à l'orthostatisme. Lorsque la baisse de la PAS était supérieure à 30 mmHg et/ou la baisse de la PAS supérieure à 15 mmHg, l'HTO était caractérisée comme sévère.

L'HTA de décubitus était définie comme une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg ou une PAD supérieure ou égale à 90 mm Hg après au moins 5 minutes de repos en position allongée (82).

Le terme explorations du SNA se référait aux trois examens suivants :

- Les tests cardio-vasculaires composant le score d'Ewing,
- L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque,
- L'évaluation de la fonction sudorale par le Sudoscan.

6. Méthodes d'analyses statistiques

6.1 Analyses de statistiques descriptives

La première partie de notre analyse statistique s'est appliquée à décrire la population de notre étude. Pour les variables qualitatives, nous avons estimé les moyennes, écart-types et étendues. Les variables quantitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

Les comparaisons entre les groupes (AMS-P et AMS-C) ont été réalisées en utilisant le test du Chi² ou le test exact de Fischer (si certains effectifs étaient inférieurs à 5) pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Ces analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R. version 3.6.2. Pour l'ensemble de ces tests, le seuil de significativité retenu était de 0,05 ($p < 0,05$).

A visée descriptive, nous avons comparé les volumes des régions d'intérêt de notre population aux volumes de 26 sujets sains issus de l'étude MULTIPAMS. Ces sujets étaient droitiers et appariés aux patients AMS et Parkinsoniens de l'étude pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.

6.2 Analyses de corrélations

Ces analyses statistiques ont été réalisées par Marc Kermorgant, attaché de recherche clinique au CHU de Toulouse, à l'aide du logiciel GraphPad Prism 8.3.0. Pour l'ensemble de ces tests, le seuil de significativité retenu était de 0,05 ($p < 0,05$).

6.2.1 Régressions linéaires

Nous avons ainsi cherché à savoir s'il existait une association statistique entre les volumes des régions d'intérêt et les différents paramètres de dysautonomie. Nous avons ainsi réalisé des régressions linéaires :

- Variables expliquées : volumes normalisés des régions suivantes : tronc cérébral, mésencéphale, pont, bulbe, putamens droit et gauche, substance blanche et grise des hémisphères cérébelleux droit et gauche ;
- Variables explicatives :

- Marqueurs de **dysfonction sympathique** : PAS et PAD au décubitus évaluées par l'UMSARS III, chute maximale de la PAS et PAD lors du passage à l'orthostatisme évaluée par l'UMSARS III,
- Marqueurs de **dysautonomie globale** : score SCOPA-AUT,
- Marqueurs de **sévérité** clinique : score UMSARS I + II,
- Marqueurs d'**évolution** de la maladie : durée des symptômes au moment de l'IRM, durée de survie, décès,
- Phénotype moteur prédominant,
- Marqueurs **épidémiologiques** : âge, sexe.

Au préalable, nous avons réalisé les tests d'Agostino & Pearson et de Shapiro-Wilk afin de déterminer la distribution de chacune de nos variables dans notre population. Pour les variables suivant une loi normale nous avons utilisé le test de corrélation de Pearson. Pour toutes les autres variables, nous avons utilisé le test non paramétrique de Spearman.

6.2.2 Analyses de sous-groupe

Nous avons effectué une analyse de sous-groupe sur 65 patients ayant réalisé l'exploration du SNA à moins de 6 mois révolus de l'IRM cérébrale, afin d'approcher au mieux l'état de la dysautonomie au moment de l'imagerie. Nous avons renouvelé les régressions logistiques précédemment décrites en incluant les variables explicatives suivantes :

- Marqueurs de **dysfonction parasympathique** : SDNN, rMSSD, HF, $RR_{\text{inspiration}} - RR_{\text{expiration}}$, rapport RR_{30} / RR_{15} ,
- Marqueurs de **dysfonction sympathique** : LF, chute maximale de la PAS et PAD lors du Tilt-test, valeur de la variation de la PAS au cours des phases IIb et IVb de la manœuvre de Valsalva,
- Marqueurs de **dysautonomie globale** : score d'Ewing,
- Marqueurs de dysautonomie de la **fonction sudorale sympathique** spécifique : conductance moyenne des pieds et des mains.

Les tests d'Agostino & Pearson et de Shapiro-Wilk ont été réalisés pour connaître la distribution de chacune des variables dans cette population de 65 patients. Le test de corrélation de Pearson a été réalisé pour les variables suivant une loi normale, et test de Spearman a été réalisé pour les variables ne suivant pas une loi normale.

6.2.3 Ajustements par la méthode des moindres carrés

Afin de confirmer les résultats des analyses univariées, nous avons élaboré un modèle de régression multiple en utilisant la méthode des moindres carrés :

- Variables expliquées : volumes normalisés des régions suivantes : tronc cérébral, mésencéphale, pont, bulbe, putamens droit et gauche, substance blanche et grise des hémisphères cérébelleux droit et gauche ;
- Variables explicatives : PAS au décubitus (UMSARS III), chute maximale de la PAS lors du passage à l'orthostatisme (UMSARS III),
- Variables d'ajustement : diagnostic (AMS probable ou possible), phénotype moteur (AMS-P ou AMS-C), âge, durée des symptômes au moment de l'IRM cérébrale, score UMSARS I+II.

Une analyse multivariée a aussi été réalisée dans le sous-groupe des 65 patients pour lesquels nous disposons d'une exploration du SNA à moins de 6 mois révolus de l'IRM cérébrale. En utilisant la méthode des moindres carrés, nous avons retenu le modèle de régression multiple suivant :

- Variables expliquées : volumes normalisés des régions suivantes : tronc cérébral, mésencéphale, pont, bulbe, putamens droit et gauche, substance blanche et grise des hémisphères cérébelleux droit et gauche ;
- Variables explicatives :
 - PAS au décubitus (UMSARS III),
 - Chute maximale de la PAS lors du passage à l'orthostatisme (UMSARS III),
 - Chute maximale de la PAS lors du Tilt-test,
 - Chute maximale de la PAS lors de la phase IIb de la manœuvre de Valsalva
 - $RR_{\text{inspiration}} - RR_{\text{expiration}}$ lors de la respiration profonde,
 - Conductance cutanée moyenne des mains ;
- Variables d'ajustement : diagnostic (AMS probable ou possible), phénotype moteur (AMS-P ou AMS-C), âge, durée des symptômes au moment de l'IRM cérébrale, score UMSARS I+II.

Concernant le choix des variables explicatives utilisées dans les modèles multivariés, nous avons conservé les variables pour lesquelles une corrélation significative avait été mise en évidence en analyse univariée, auxquelles nous avons ajouté quelques variables étudiant d'autres domaines complémentaires.

IV– Résultats

1. Description de la population de l'étude

Au total, 89 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 21), dont 62 patients AMS-P (69,7%) et 27 AMS-C (30,3%).

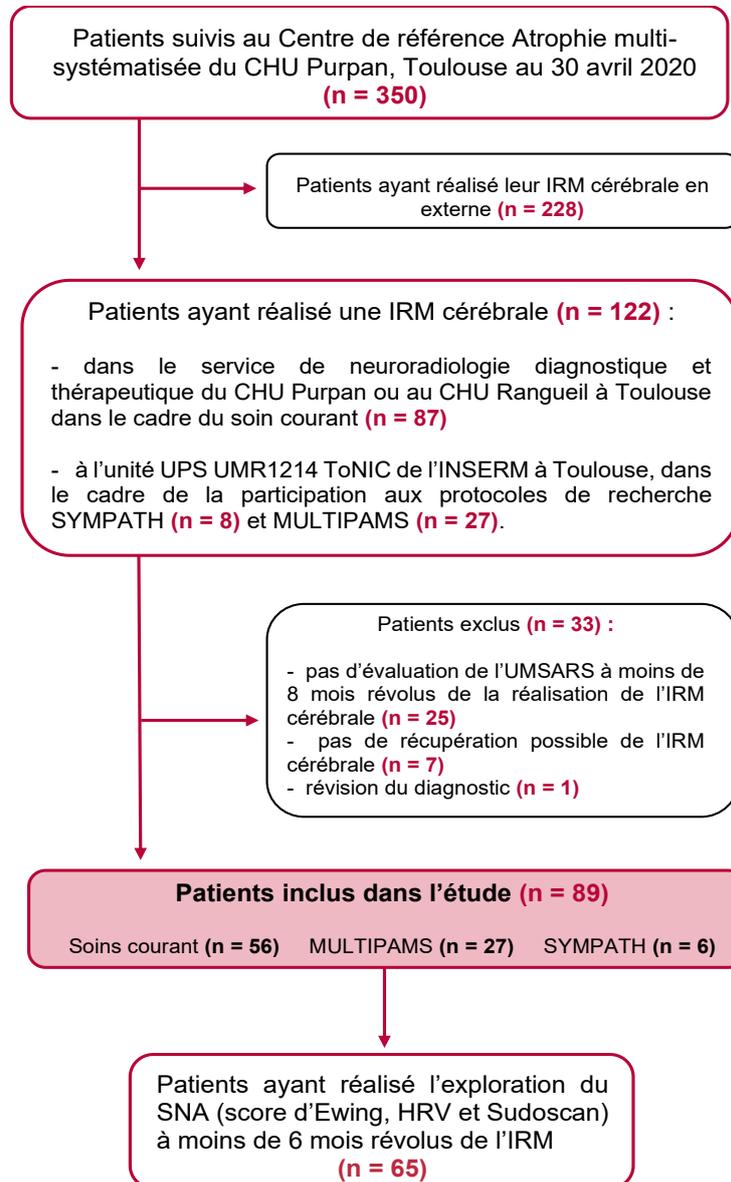


Figure 21 : Diagramme de flux de notre étude.

1.1 Caractéristiques générales

Notre population était composée à 60,7% de femmes, d'âge moyen 68 ± 8 ans (étendue 49 à 84 ans). Elle comportait 65 patients (73%) classés AMS probable et 24 patients (27%) classés AMS possible. La proportion de patients classés AMS possible était

significativement plus élevée parmi ceux présentant le phénotype cérébelleux prédominant ($p = 0,014$) à 44,4% contre 19,4% dans le groupe AMS-P.

	Population totale (n = 89)	AMS – P (n = 62)	AMS – C (n = 27)	Comparaison p value
Age (années)	67,5 ± 8,0 (49 – 84)	68,0 ± 8,9 (49 – 84)	65,7 ± 7,6 (53 – 78)	0,334 ‡
Genre :				
Féminin	54 (60,7%)	34 (54,8%)	20 (74,0%)	0,087 †
Masculin	35 (39,3%)	28 (45,2%)	7 (25,9%)	
Diagnostic :				
AMS possible	24 (27,0%)	12 (19,4%)	12 (44,4%)	0,014 †
AMS probable	65 (73,0%)	50 (80,6%)	15 (55,6%)	
Nombre d'années d'évolution des symptômes (années)	4,5 ± 2,0 (0 – 9)	4,7 ± 2,0 (0 – 8)	3,9 ± 2,0 (0 – 9)	0,085 ‡
Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic (années)	3,6 ± 1,9 (0 – 8)	3,9 ± 2,0 (0 – 8)	2,9 ± 1,9 (0 – 7)	0,029 ‡
Age au diagnostic (années)	63,0 ± 8,0 (47 – 80)	63,3 ± 8,4 (47 – 80)	62,4 ± 7,3 (51 – 75)	0,681 ‡
Délais entre le diagnostic et l'IRM (années)	1,07 ± 1,21 (0 – 5)	0,97 ± 1,12 (0 – 4)	1,30 ± 1,41 (0 – 5)	0,343 ‡

Tableau 4 : Caractéristiques générales de notre population. La moyenne, la déviation standard et l'étendue sont exprimées pour chaque variable quantitative ; l'effectif et le pourcentage sont exprimés pour les variables qualitatives. Comparaisons entre le groupe AMS-P et AMS-C : test du Chi2 †; test de Wilcoxon-Mann-Whitney ‡.

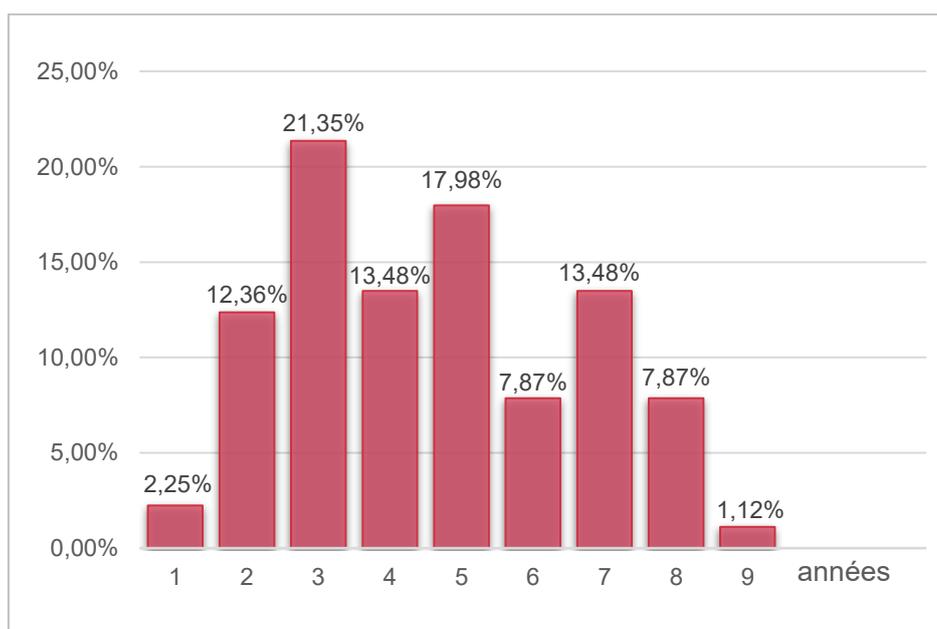


Figure 22 : Histogramme représentant le nombre d'années d'évolution des symptômes au moment de la réalisation de l'IRM cérébrale dans notre population. Notez les deux pics de fréquence à 3 et 5 ans.

La durée moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic d'AMS était de $3,6 \pm 1,9$ ans. Ce délai était significativement plus court pour les patients AMS-C par rapport aux patients AMS-P ($p = 0,029$), avec une durée d'évolution de $2,9 \pm 1,9$ ans.

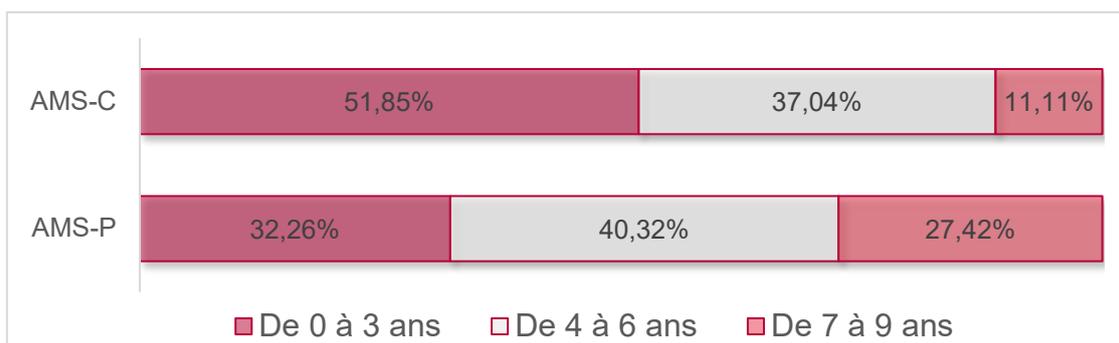


Figure 23 : Nombres d'années d'évolution des symptômes au moment de la réalisation de l'IRM cérébrale dans les groupes AMS-P ($n = 62$) et AMS-C ($n = 27$).

Au moment de la réalisation de l'IRM cérébrale, la durée moyenne d'évolution des symptômes était de $4,5 \pm 2,0$ ans (0 – 9 ans). L'IRM cérébrale était en moyenne réalisée $1,07 \pm 1,21$ ans (0 – 5 ans) après le diagnostic. Ce délai était similaire dans les groupes issus du soin courant ($0,77 \pm 1,06$ ans) ou des études MULTIPAMS ($1,74 \pm 1,38$ ans) et SYMPATH ($0,83 \pm 0,41$ ans).

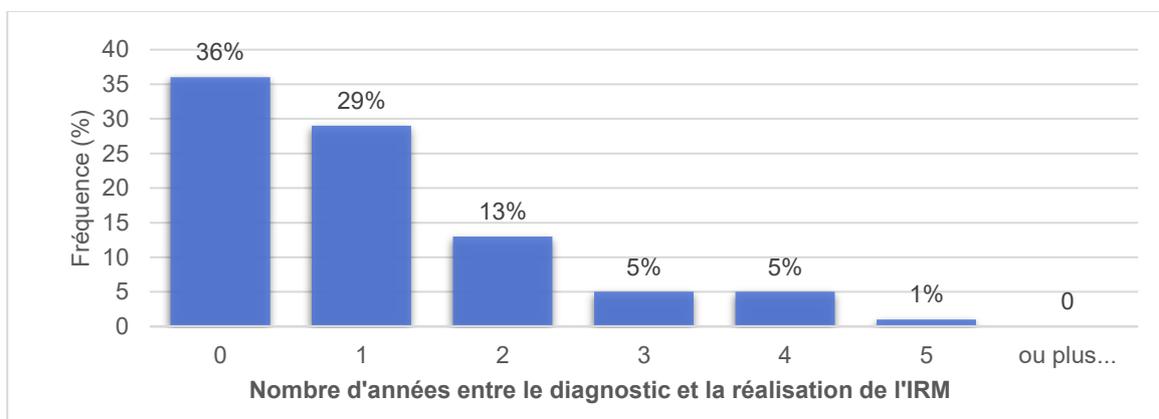


Figure 24 : Histogramme représentant le nombre d'années séparant le diagnostic d'AMS et la réalisation de l'IRM cérébrale dans notre population.

1.2 Retentissement clinique

Les scores UMSARS II et UMSARS I ont pu être obtenus respectivement pour 89 et 85 patients. Le délai moyen entre la réalisation de ces scores et l'IRM cérébrale était de $1,6 \pm 2,43$ mois (0 – 8). Le score UMSARS I+II moyen était de $49,75 \pm 15,8$ (22 – 92) chez les patients AMS-P et $44,85 \pm 13,3$ (15 - 75) chez les patients AMS-C, sans différence significative.

	Population totale (n = 89)	AMS – P (n = 62)	AMS – C (n = 27)	Comparaison <i>p</i>
Délai entre les examens (mois)				
Délai entre l'IRM et la réalisation de l'UMSARS	1,6 ± 2,4 (0 - 8)	1,76 ± 2,5 (0 - 8)	1,37 ± 2,3 (0 - 7)	0,640 †
UMSARS I	n = 85	n = 59	n = 26	
Score moyen	22,4 ± 7,3 (5 – 43)	22,8 ± 7,3 (11 – 43)	21,3 ± 7,3 (5 – 37)	0,580 †
UMSARS II	n = 89	n = 62	n = 27	
Score moyen	26,0 ± 8,5 (7 – 49)	27,1 ± 9,1 (10 – 49)	23,7 ± 6,3 (7 – 38)	0,110 †
UMSARS III	n = 75	n = 51	n = 24	
HTA de décubitus	28 (33,33%)	21 (41,18%)	7 (29,17%)	0,316 †
Hypotension orthostatique	17 (22,66%)	9 (17,65%)	8 (33,33%)	
Hypotension orthostatique sévère	33 (44%)	26 (50,98%)	7 (29,17%)	0,156 †
Pas d'hypotension orthostatique	25 (33,33%)	16 (31,37%)	9 (37,50%)	
UMSARS IV	n = 85	n = 59	n = 26	
1	9 (10,6%)	6 (10,2%)	3 (11,5%)	
2	46 (54,1%)	29 (49,2%)	17 (65,4%)	
3	11 (12,9%)	8 (13,6%)	3 (11,5%)	0,580 ‡
4	18 (21,2%)	15 (25,4%)	3 (11,5%)	
5	1 (1,2%)	1 (1,7%)	0	

Tableau 5 : Résultats des scores UMSARS dans notre population. Comparaisons entre le groupe AMS-P et AMS-C : test du Chi2 †, test exact de Fisher ‡, test de Wilcoxon-Mann-Whitney ‡.

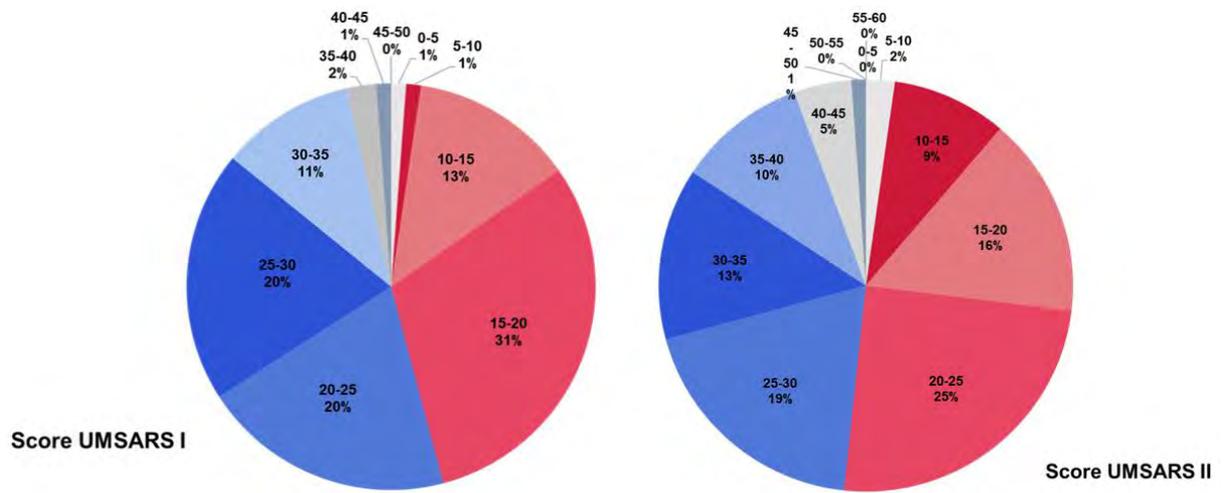


Figure 25 : Répartition des valeurs des scores UMSARS I et II dans notre population.

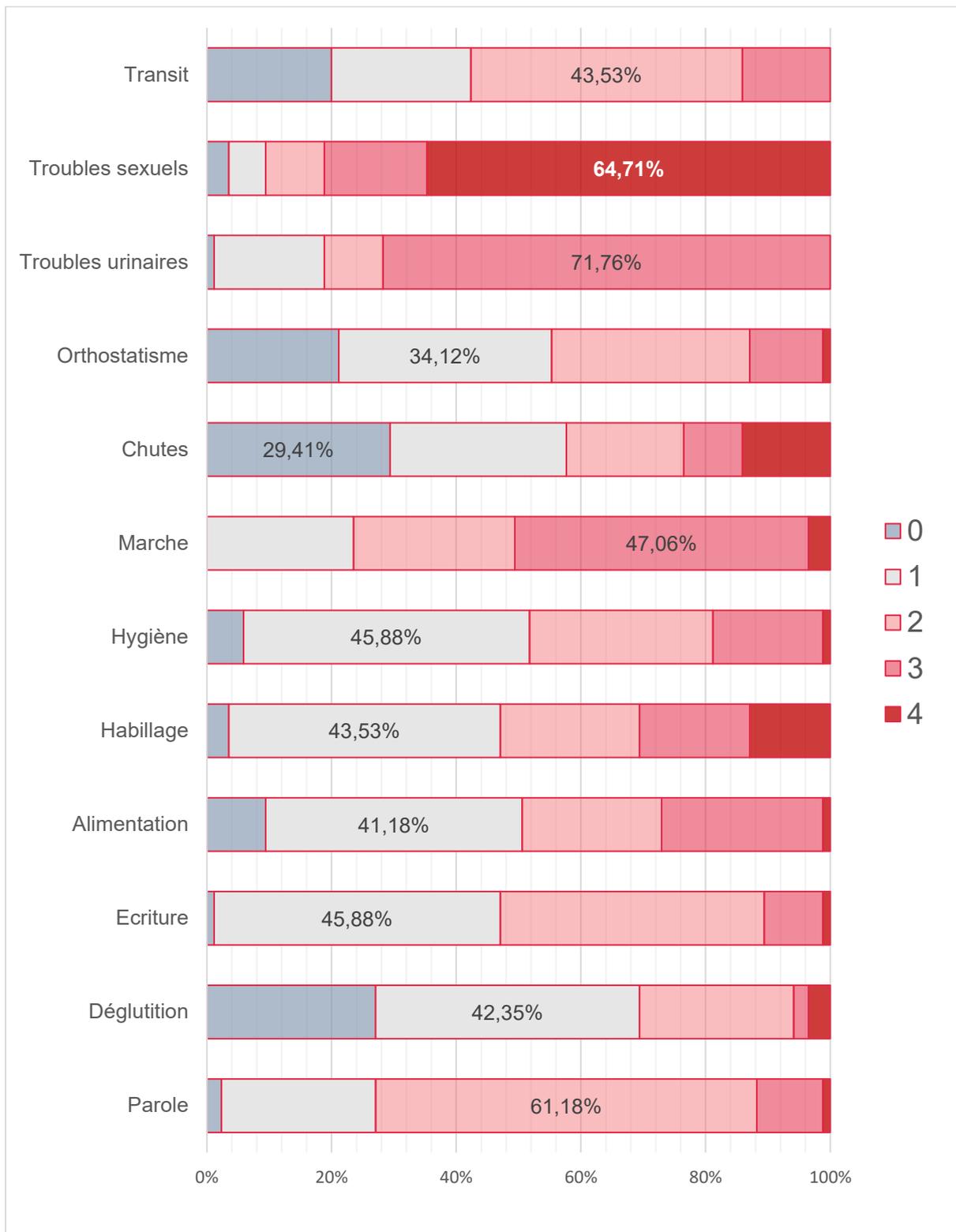


Figure 26 : Répartition des scores obtenus pour chaque fonction évaluée par l'UMSARS I dans la population totale. Pour plus de clarté, seule la proportion du score le plus représentée a été indiquée. Notez que le retentissement fonctionnel était le plus important pour les troubles sexuels (64,7% de la population présentait une gêne fonctionnelle importante), devant les troubles urinaires.

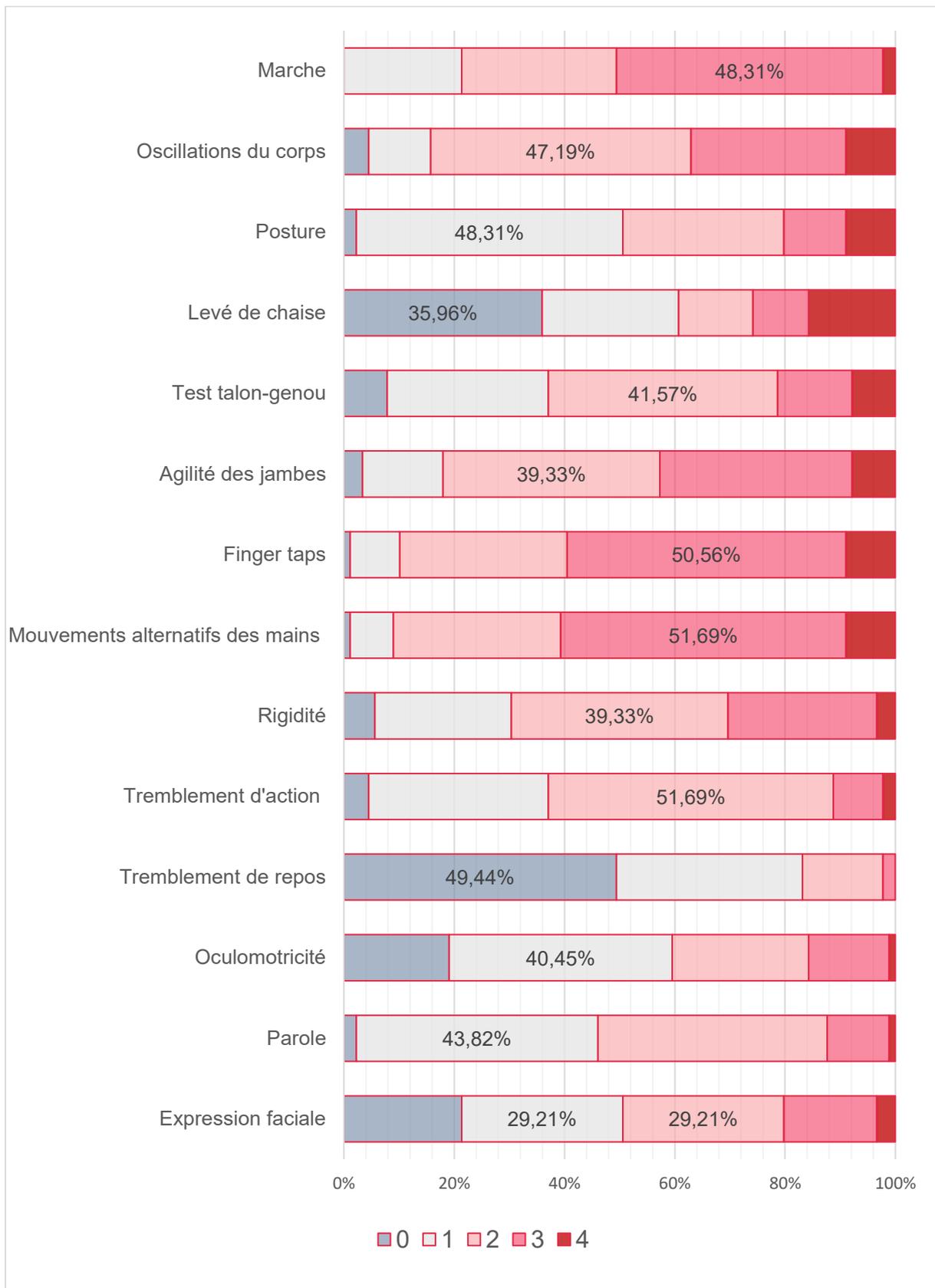


Figure 27 : Répartition des scores obtenus pour chaque élément de l'examen clinique évalué par l'UMSARS II dans la population totale. Pour plus de clarté, seule la proportion du score le plus représenté a été indiquée. Notez que le retentissement moteur était le plus important pour les mouvements alternatifs des mains ou l'épreuve de finger taps.

1.3 Sévérité de la dysautonomie

Une exploration de la dysautonomie cardio-vasculaire par les tests et score d'Ewing était disponible chez 85 de nos patients. L'étude des paramètres du HRV était disponible pour 76 d'entre eux. 79 de nos patients avaient réalisé une évaluation de la fonction sudorale par Sudoscan. Le délai moyen entre la réalisation de l'exploration du système nerveux autonome et l'IRM cérébrale était de $5,2 \pm 9,2$ mois (0 – 48 mois).

	Population totale (n = 89)	AMS – P (n = 62)	AMS – C (n = 27)	Comparaison p
Délai entre les examens (mois)				
Délais entre l'IRM et l'exploration du SNA	5,2 ± 9,2 (0 - 48)	4,8 ± 8,6 (0 - 36)	5,9 ± 10,6 (0 - 48)	0,520 †
Score d'Ewing	n = 85	n = 58	n = 27	
Score moyen	3,01 ± 1,45	3,19 ± 1,40	2,61 ± 1,52	0,090 †
Score normal	8 (9,41%)	5 (8,62%)	3 (11,11%)	0,190 ‡
Dysautonomie débutante	11 (12,94%)	5 (8,62%)	6 (22,22%)	
Score pathologique	66 (77,65%)	48 (82,76%)	18 (66,66%)	
Sudoscan	n = 79	n = 55	n = 24	
Conductance cutanée mains (μS)	53,27 ± 18,9 (4 – 89)	52,77 ± 20,6 (4 – 89)	54,44 ± 14,5 (14- 81)	0,869 †
Conductance cutanée pieds (μS)	61,25 ± 20,4 (7 – 89,5)	60,05 ± 20,9 (7 – 89,5)	64,04 ± 19,5 (9,5 – 88)	0,452 †
SCOPA-AUT	n = 74	n = 52	n = 22	
Score moyen	24,76 ± 8,81 (8 – 44)	25,0 ± 8,50 (8 – 43)	24,18 ± 9,72 (8 – 44)	0,445 †
Traitements	n = 45	n = 28	n = 17	
Anti-hypertenseurs	5 (11,11%)	3 (10,71%)	2 (11,76%)	1 ‡
Anti-hypotenseurs	14 (31,11%)	11 (39,29%)	3 (17,65%)	0,128 †
Antiparkinsoniens	35 (77,78%)	27 (96,43%)	8 (47,05%)	< 0,001 ‡

Tableau 6 : Résultat des explorations du système nerveux autonome dans notre population. Comparaisons entre les groupes AMS-P et AMS-C : test du Chi2 †, test exact de Fisher ‡, test de Wilcoxon-Mann-Whitney ‡.

Les conductances cutanées moyennes ne différaient pas significativement entre les patients AMS-P et AMS-C ($p = 0,869$ aux mains et $p = 0,452$ aux pieds). La conductance cutanée était anormale dans 63,29% des cas, de manière homogène entre les paumes des mains et les plantes des pieds.

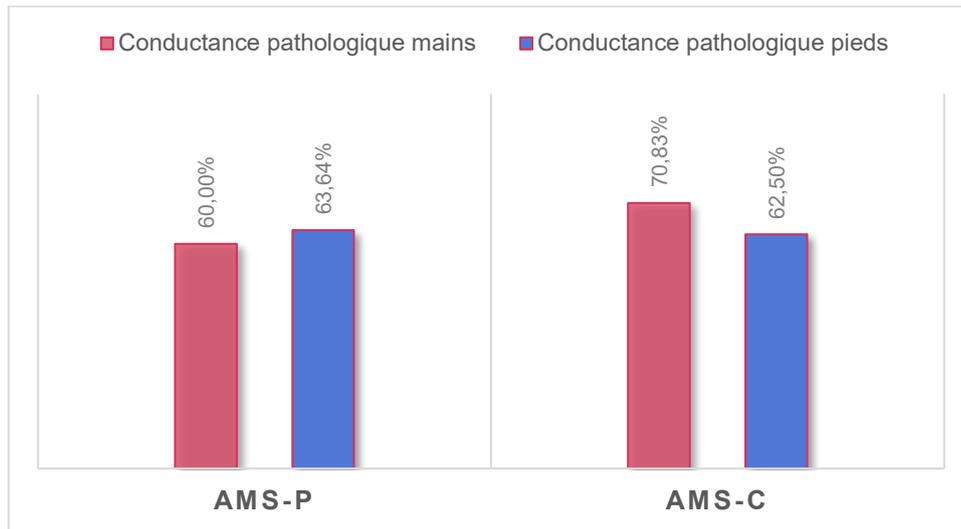


Figure 228 : Proportion de conductance cutanée pathologique, évaluée au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds par Sudoscan, chez les patients AMS-P et AMS-C.

66,7% de nos patients présentait une HTO (voir *tableau 5*), et ils étaient une majorité (33 patients, soit 66% des patients présentant une HTO) à présenter une HTO sévère.

28 (33,3%) patients présentaient une HTA de décubitus. Près de la moitié (46%, soit 23 patients) des patients présentant une HTO présentaient aussi une HTA de décubitus. Parmi les patients ne présentant pas d'HTO, 5 patients (20%) présentaient une HTA de décubitus. Les patients présentant une HTA de décubitus avaient 3,4 fois plus de chance de présenter une HTO (OR = 3,4).

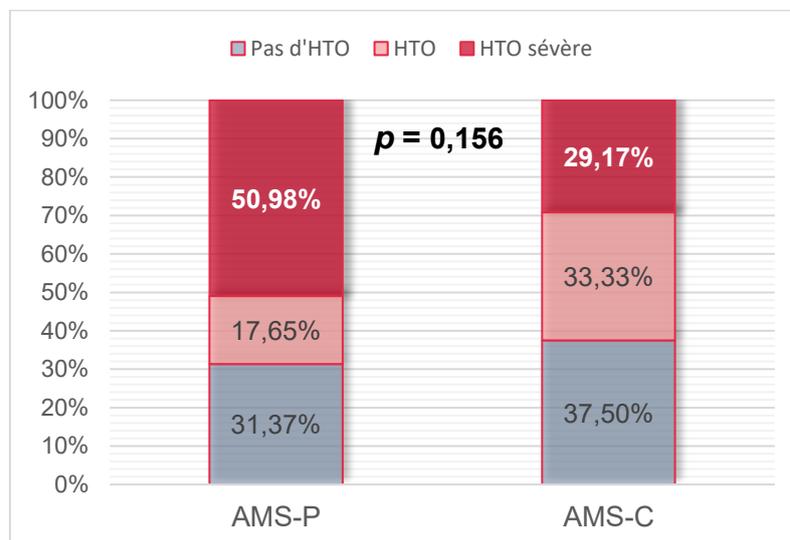


Figure 29 : Variations de la pression artérielle à l'orthostatisme, évaluée par l'UMSARS III, dans les groupes AMS-P et AMS-C.

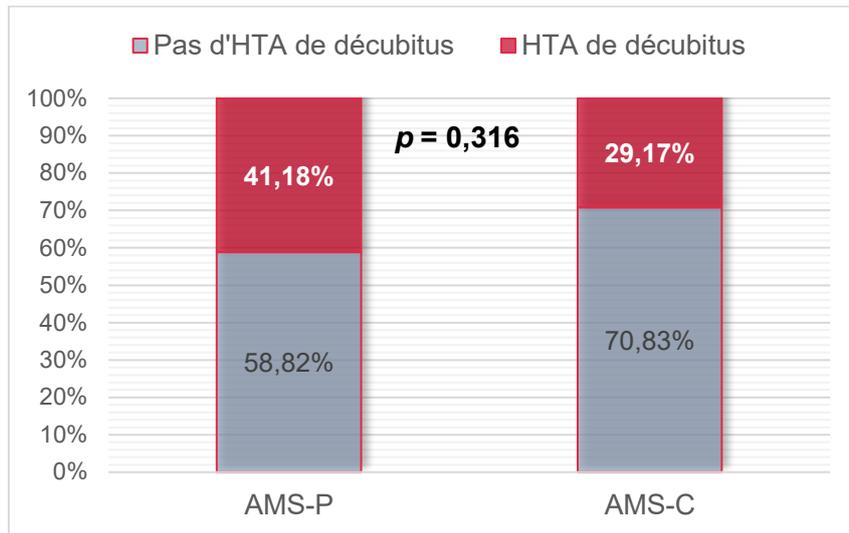


Figure 30 : Proportion de patients présentant une hypertension artérielle de décubitus, évaluée par l'UMSARS III, dans les groupes AMS-P et AMS-C.

Le score d'Ewing moyen était de $3 \pm 1,5$, ce qui est en faveur d'une dysautonomie cardio-vasculaire sévère. Ce score était pathologique chez 67% des patients AMS-C et 83% des patients AMS-P, sans différence significative.

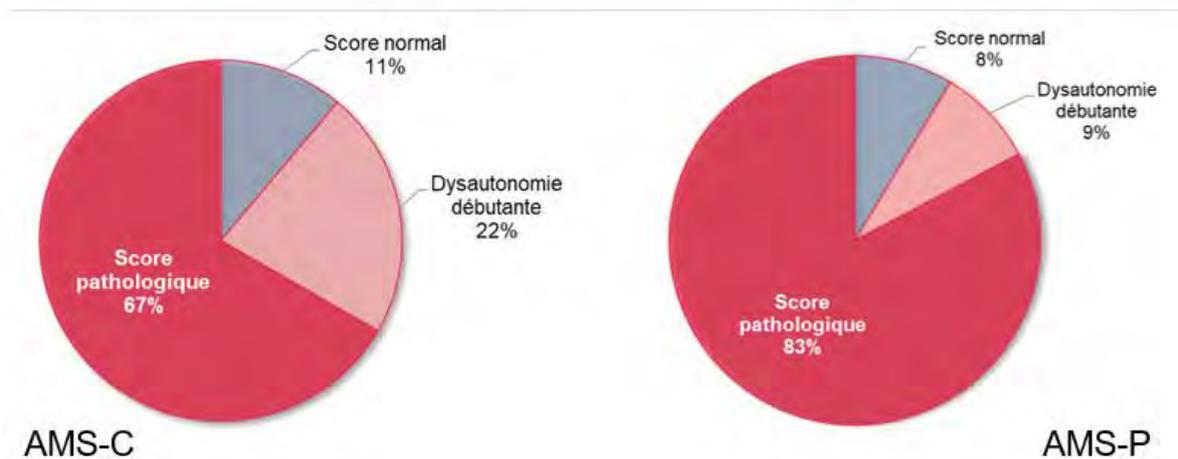


Figure 31 : Résultat du score d'Ewing dans les groupes AMS-C et AMS-P.

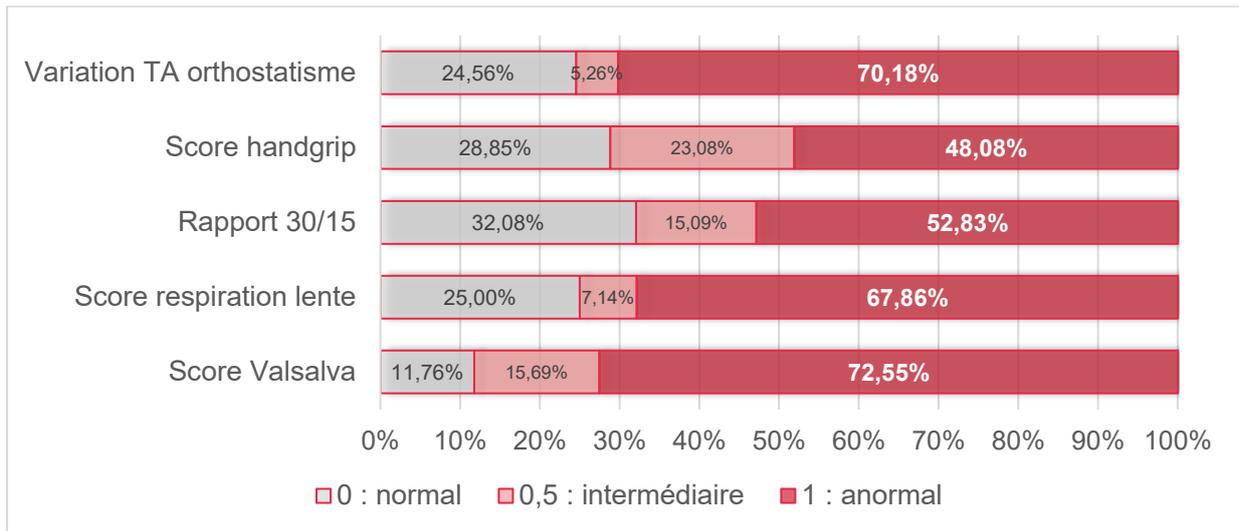


Figure 32 : Détails des résultats des différents tests composant le score d'Ewing chez les patients AMS-P.

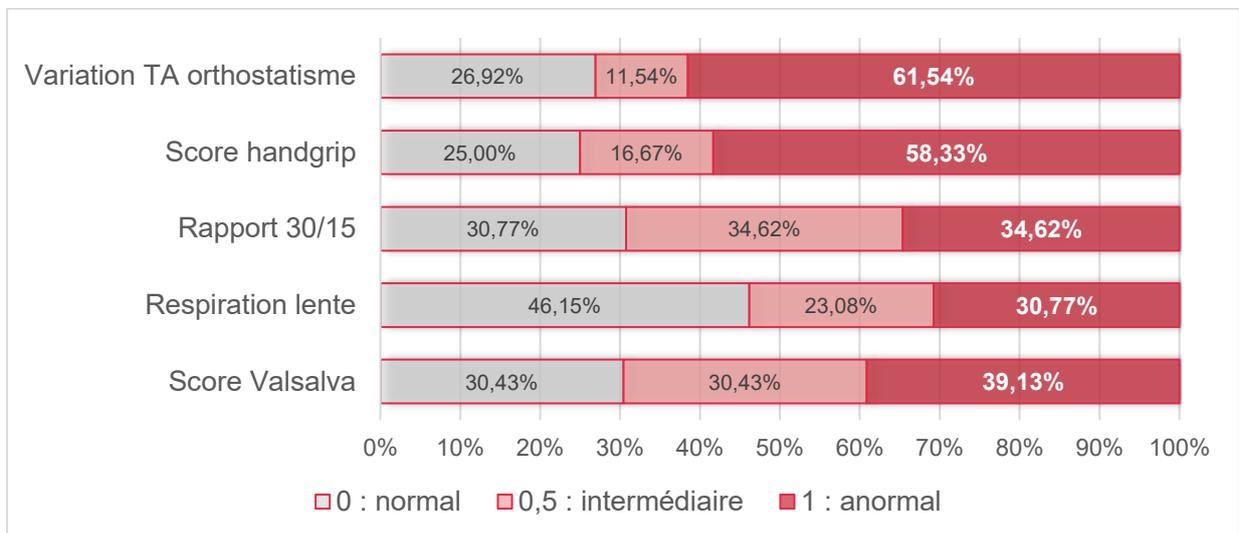


Figure 33 : Détails des résultats des différents tests composant le score d'Ewing chez les patients AMS-P.

Les informations concernant les traitements pris au moment de l'exploration du SNA étaient disponibles pour 45 patients (50,6%). Un seul patient prenait à la fois un traitement anti-hypertenseur et anti-hypotenseur.

14 patients suivaient un traitement anti-hypotenseur. Parmi les traitements anti-hypotenseurs, la Midodrine était la molécule la plus utilisée (9 patients) devant la Fludrocortisone (7 patients), puis la Dihydroergotamine (1 patiente). 3 patients suivaient une association de 2 traitements anti-hypotenseurs, et 1 patiente avait une trithérapie. Les patients prenant un traitement anti-hypotenseur étaient significativement plus hypertendus aux décubitus (*Figure 34*).

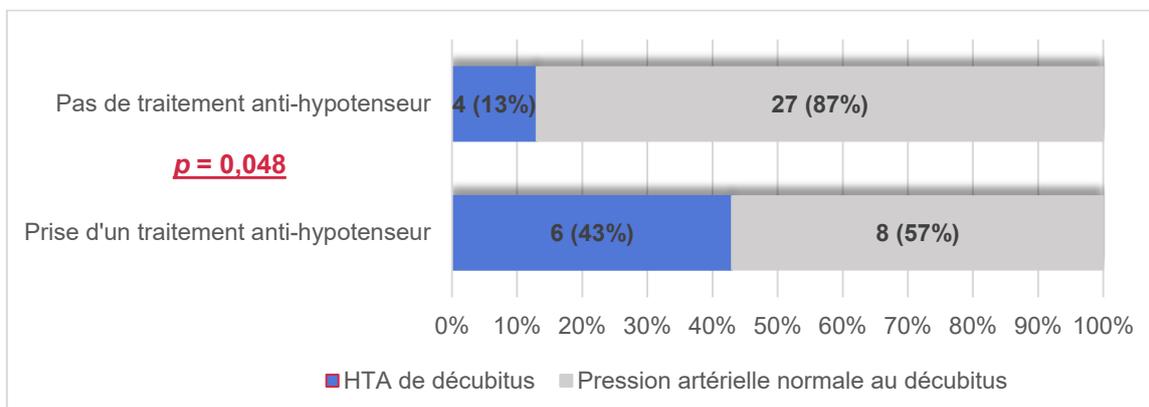


Figure 34 : Proportion de patients présentant une HTA de décubitus parmi les patients prenant un traitement anti-hypotenseur (n = 6) et ceux ne prenant pas de traitement anti-hypotenseur (n = 4). Ces données concernent le groupe de 45 patients pour qui nous disposons des traitements pris au moment de l'exploration du SNA.

Seuls 5 patients prenaient un traitement anti-hypertenseur, et parmi eux 3 présentaient une HTO (Figure 35).

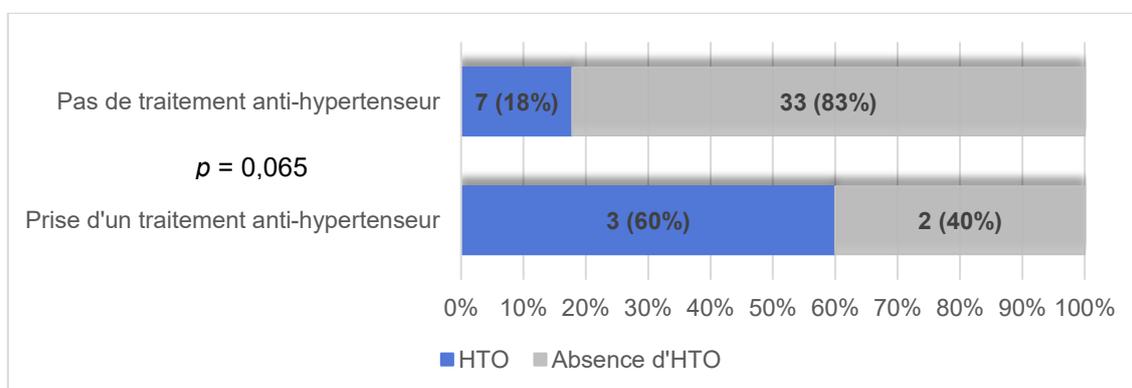


Figure 35 : Proportion de patients présentant une HTO parmi les patients prenant un traitement anti-hypertenseur (n = 3) et ceux ne prenant pas de traitement anti-hypertenseur (n = 7). Ces données concernent le groupe de 45 patients pour qui nous disposons des traitements pris au moment de l'exploration du SNA.

Il y avait significativement plus de patients prenant un traitement antiparkinsonien dans le groupe AMS-P (96,43%) que dans le groupe AMS-C (47,05%). 6 patients suivaient une bithérapie (1 patient AMS-C et 5 patients AMS-P).

	Population totale (n = 45)	AMS – P (n = 28)	AMS – C (n = 17)	Comparaison p
<i>L-dopa</i>	34 (75,55%)	26 (92,86%)	8 (47,06%)	$< 0,001$ †
<i>Agoniste dopaminergique</i>	5 (11,11%)	4 (14,29%)	1 (5,89%)	0,635 ‡
<i>Amantadine</i>	2 (4,44%)	2 (7,14%)	0	0,519 ‡
<i>IMAO-B</i>	2 (4,44%)	2 (7,14%)	0	0,519 ‡

Tableau 7 : Ensemble des traitements anti-parkinsoniens au moment de l'exploration du système nerveux autonome. Comparaisons entre les groupes AMS-P et AMS-C : test du Chi2 †, test exact de Fisher ‡.

1.4 Données concernant la survie

Au cours du suivi, 42 patients (47,2%) sont décédés : 33 patients AMS-P (53,2 %) et 9 patients AMS-C (33,3%). La durée moyenne de survie était de 7,82 années \pm 2,57 (2 – 15 ans). La durée de survie était similaire entre les deux groupes : 7,44 \pm 2,63 ans (4 – 14 ans) chez les patients AMS-C contre 7,35 \pm 2,56 ans (2 – 15 ans) chez les patients AMS-P ($p = 0,880$).

1.5 Caractéristique du sous-groupe de patients ayant réalisé l'exploration du SNA à moins de 6 mois révolus de l'IRM

65 patients avaient réalisé une exploration du SNA à moins de 6 mois révolus de l'IRM cérébrale, dont 18 patients AMS-C (28%) et 47 patients AMS-P (72%). Parmi eux, on dénombrait 42 femmes (75%). L'âge moyen était de 66,9 \pm 8,0 ans (54 – 84 ans). La durée moyenne d'évolution des symptômes était de 4,4 \pm 1,96 ans (1 – 9 ans). Le score UMSARS I moyen était de 23,2 \pm 7,2 (8 – 43). Le score UMSARS II moyen était de 26,3 \pm 8,4 (7 – 49).

Les informations concernant les traitements pris au moment de l'exploration du système nerveux autonome étaient connues pour 29 patients (45%). On dénombrait 7 patients (24%) prenant un ou plusieurs traitement(s) anti-hypotenseur(s) et 3 patients (10%) prenant un traitement anti-hypertenseur. 24 patients (83%) suivaient un traitement antiparkinsonien.

1.6 Données de volumétries

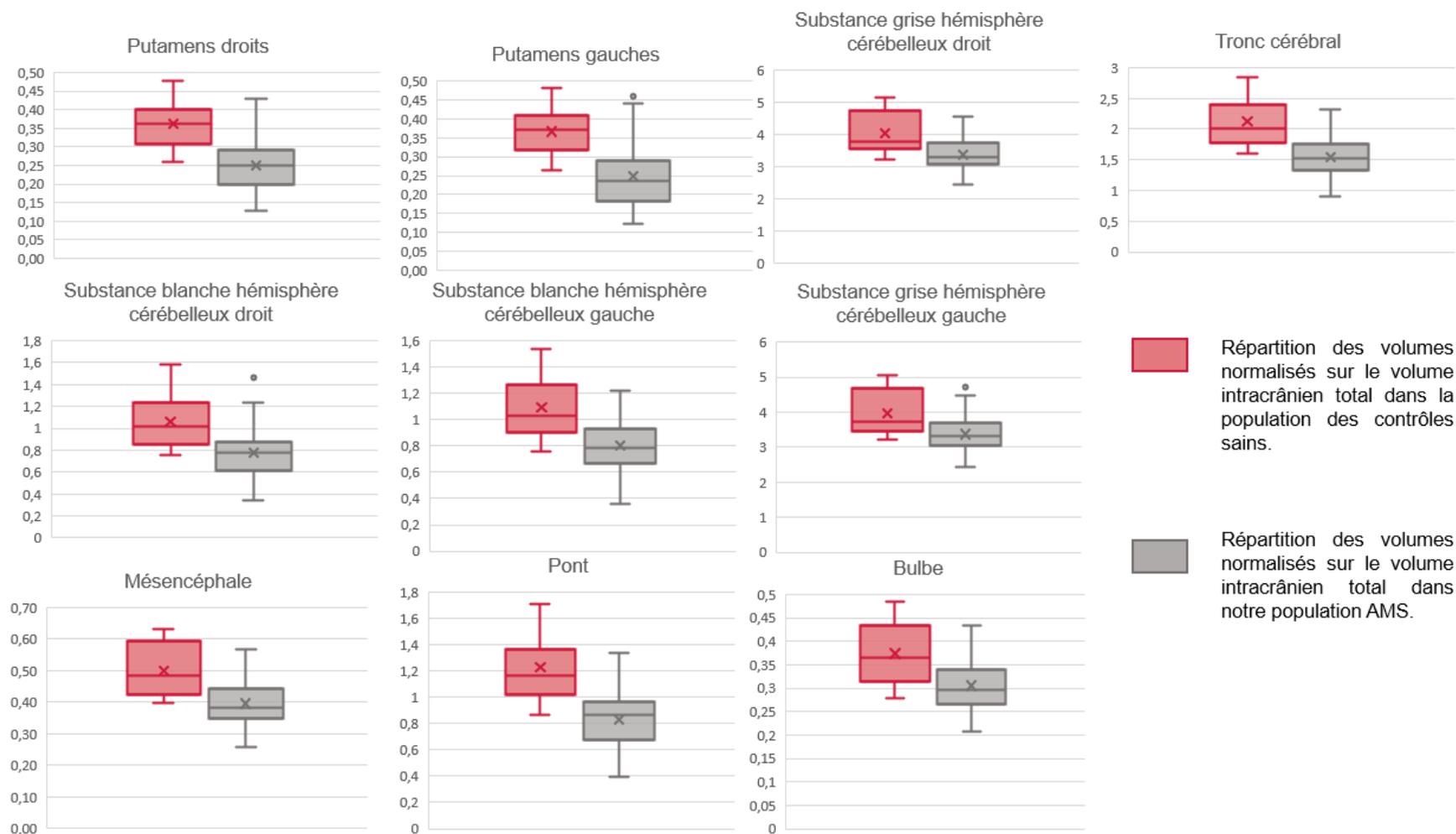


Figure 37 : Répartition des différents volumes de chaque région d'intérêt, normalisés sur volume intracrânien total, dans notre population en comparaison à un groupe de 26 sujets sains issus de l'étude MULTIPAMS, d'âge moyen $66 \pm 4,9$ ans. Les volumes sont exprimés en proportion du volume intracrânien total (%). Pour chaque variable sont indiqués : la moyenne, la médiane, l'intervalle interquartile ainsi que l'étendue.

2. Analyses des facteurs associés aux volumes des régions d'intérêt

2.1 Analyses univariées

La valeur de la **PAS au décubitus** (évaluée par l'UMSARS III) était significativement corrélée avec les volumes du tronc cérébral ($r = 0,264$, $p = 0,024$), du mésencéphale ($r = 0,250$, $p = 0,033$) et de la substance grise de l'hémisphère cérébelleux droit ($r = 0,249$, $p = 0,034$). Il existait une tendance similaire avec la substance grise de l'hémisphère cérébelleux gauche ($r = 0,214$, $p = 0,069$). Les représentations graphiques des droites de régression linéaires sont disponibles dans la *Figure 37*.

Il n'existait d'association significative avec la valeur de la PAD au décubitus. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la variation de la PAS ou PAD lors du passage à l'orthostatisme (évaluée par l'UMSARS III) et les différents volumes d'intérêt.

La valeur du score SCOPA-AUT n'était pas significativement corrélée avec les volumes étudiés dans notre population.

La valeur du **score UMSARS I+II** était inversement proportionnelle au volume des putamens, de manière similaire à droite ($r = - 0,341$, $p = 0,001$) et à gauche ($r = - 0,37$, $p < 0,001$). La *Figure 38* représente les droites de régression linéaire pour ces associations.

Dans le groupe de patients AMS-C, il existait une corrélation inverse entre la valeur du score UMSARS I+II et le volume de la substance blanche de l'hémisphère cérébelleux droit ($r = - 0,411$, $p = 0,037$). Cependant, il n'y avait pas d'association significative avec le volume de la substance blanche de l'hémisphère cérébelleux gauche, ni avec le volume du cortex cérébelleux.

La **durée des symptômes** au moment de la réalisation de l'IRM cérébrale était significativement corrélée au volume du mésencéphale ($r = 0,0225$, $p = 0,034$). En revanche, il n'y avait pas d'association entre l'âge au moment de la réalisation de l'IRM et les volumes étudiés.

La **durée de survie** était significativement corrélée avec les volumes du mésencéphale ($r = 0,243$, $p = 0,022$), du putamen droit ($r = 0,286$, $p = 0,007$) et gauche ($r = 0,290$, $p = 0,006$).

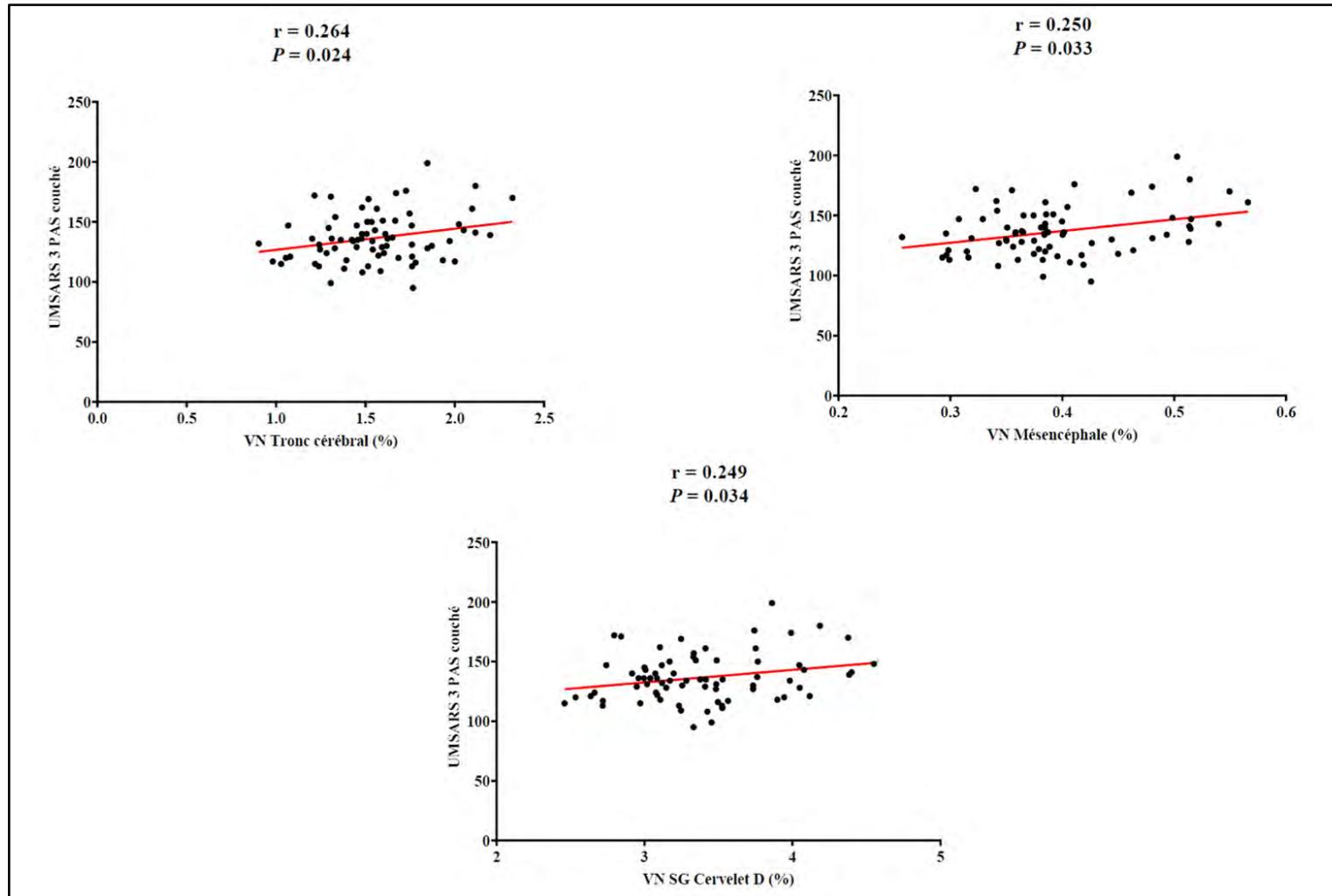


Figure 38 : Droites de régressions linéaires exprimant la variation de la PAS couchée (évaluée par l'UMSARS III) en fonction des volumes du tronc cérébral, du mésencéphale et de la substance grise cérébelleuse. Pour chacune d'elles, sont exprimés le p -value et le coefficient de corrélation (r). VN : volume normalisé (exprimé en pourcentage du volume intracrânien total), SG : substance grise, D : droite.

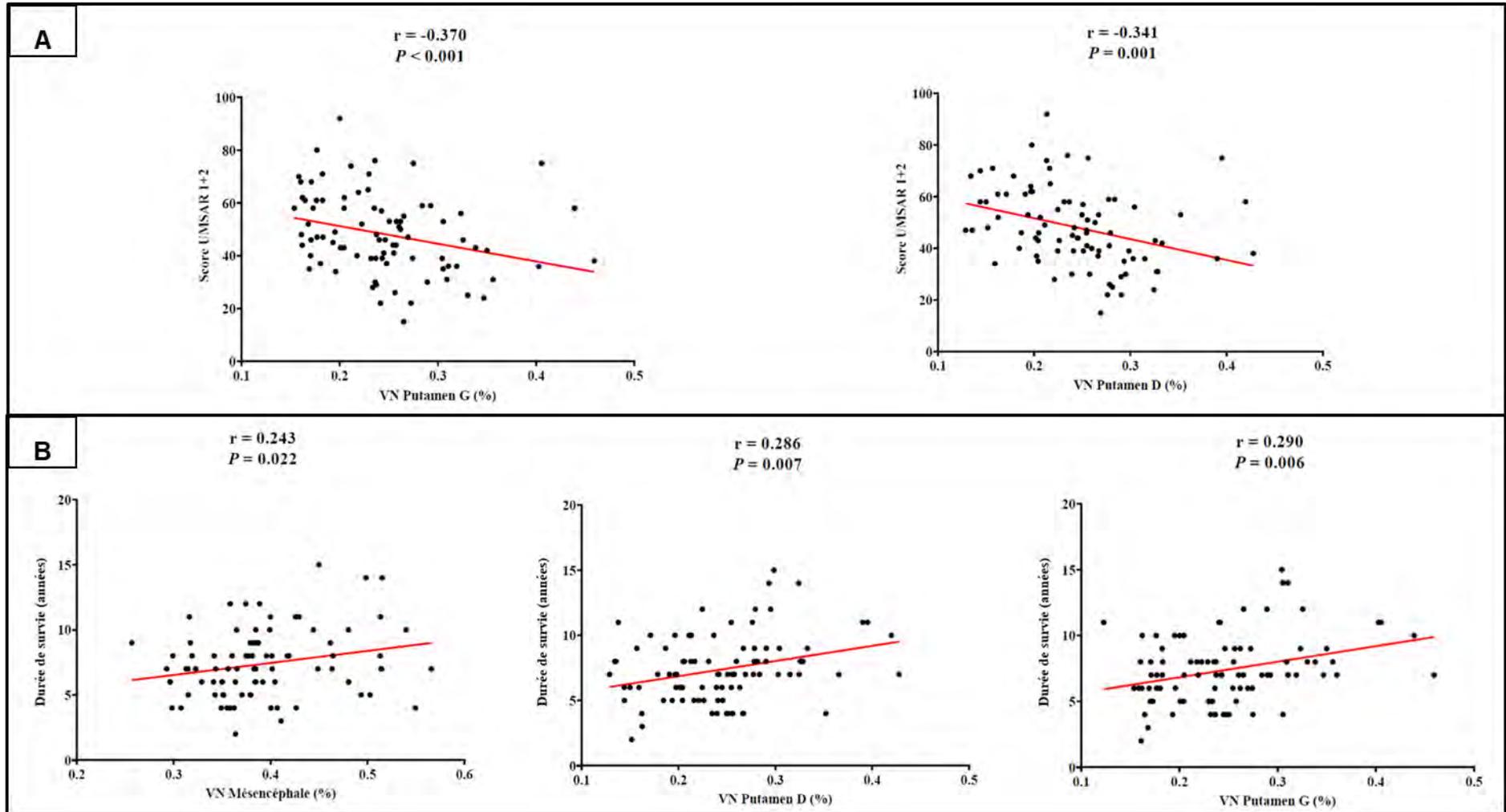


Figure 39 : Droites de régressions linéaires exprimant : **A** : la sévérité clinique (évalué par le score UMSARS I+II) en fonction des volumes des putamens ; **B** : la durée de survie en fonction des volumes du mésencéphale et des putamens. Seules les corrélations significatives sont représentées. Pour chacune d'elles, sont exprimés le p -value et le coefficient de corrélation (r). VN : volume normalisé (exprimé en pourcentage du volume intracrânien total), D : droit, G : gauche.

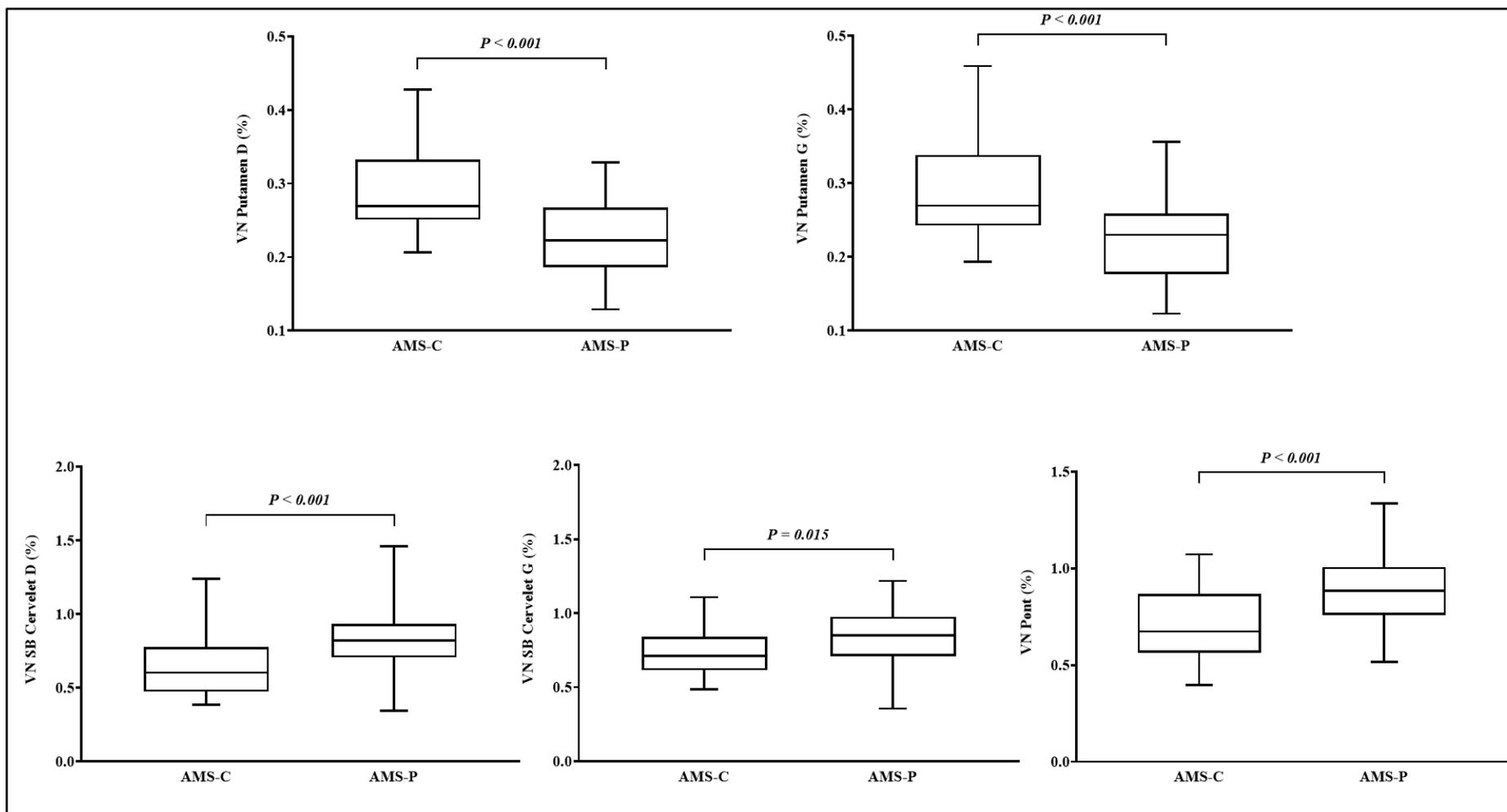


Figure 40 : Répartition des volumes normalisés des putamens, substance blanche cérébelleuse et du pont, en fonction du phénotype moteur prédominant. Les volumes normalisés sont exprimés en proportion du volume intracrânien total (%). Pour chaque volume sont exprimés : la médiane, l'intervalle interquartile ainsi que l'étendue. Les comparaisons ont été réalisées avec un test t non apparié si les variables suivaient une loi Normale, ou un test de Mann-Whitney le cas échéant. VN : volume normalisé, D : droit, G : gauche, SB : substance blanche.

2.2 Analyses multivariées

	VN tronc cérébral	VN bulbe	VN pont	VN mésencéphale	VN putamen droit	VN putamen gauche	VN SB cervelet droit	VN SB cervelet gauche	VN SG cervelet droit	VN SG cervelet gauche
AMS-P	0,002	0,630	< 0,0001	0,649	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,003	0,079	0,259
Age au moment de l'IRM	0,175	0,012	0,501	0,068	0,506	0,125	0,957	0,993	0,173	0,120
Durée des symptômes au moment de l'IRM	0,278	0,031	0,077	0,037	0,033	0,034	0,042	0,068	0,058	0,583
Score UMSARS I+II	0,385	0,874	0,161	0,830	0,027	0,076	0,280	0,282	0,510	0,564
ΔPAS orthostatisme	0,307	0,542	0,258	0,469	0,318	0,386	0,369	0,342	0,306	0,131
PAS couchée	0,004	0,005	0,015	0,001	0,015	0,009	0,659	0,936	0,014	0,012

Tableau 8 : Représentation des résultats des analyses multivariées réalisées pour chaque région d'intérêt. Les p -values sont représentées pour chaque association. Les couleurs indiquent le sens de l'association significative entre la variable explicative ou d'ajustement, et le volume d'intérêt. VN : volume normalisé, SB : substance blanche, SG : substance grise, Δ : variation.

La valeur de la **PAS couchée** était **significativement et indépendamment corrélée aux volumes des différentes structures composant le tronc cérébral** (bulbe ($p = 0,005$), pont ($p = 0,015$), et mésencéphale ($p = 0,001$)), **des putamens** ($p = 0,015$ à droite et $p = 0,009$ à gauche) **et de la substance grise cérébelleuse** ($p = 0,014$ à droite et $p = 0,012$ à gauche). Autrement dit, plus la valeur de la PAS au décubitus était élevée et plus les volumes de ces structures étaient importants. En revanche, il n'y avait pas de corrélation significative entre la diminution de la PAS à l'orthostatisme et les volumes étudiés.

De manière plus surprenante, il existait en analyse multivariée une corrélation positive entre la **durée des symptômes au moment de l'IRM et les volumes des putamens** ($p = 0,033$ à droite et $p = 0,034$ à gauche), **du mésencéphale** ($p = 0,037$), et **du bulbe** ($p = 0,031$). Il existait une relation à la limite de significativité avec la substance blanche cérébelleuse droite ($p = 0,042$). Ainsi, plus la durée d'évolution de la maladie était longue et plus les volumes de ces régions étaient importants.

Seul le volume du bulbe était inversement proportionnel à l'âge du patient au moment de l'IRM cérébrale ($p = 0,012$).

D'autre part, cette analyse multivariée atteste d'une **corrélation inverse, indépendante, entre le phénotype AMS-P et les volumes des putamens** droit ($p < 0,0001$) et gauche ($p < 0,0001$). A l'inverse, ce phénotype était positivement associé aux volumes du pont ($p < 0,0001$), du tronc cérébral dans son ensemble ($p = 0,002$) et à la substance blanche cérébelleuse ($p < 0,0001$ à droite et $p = 0,003$ à gauche). En d'autres termes, l'atrophie des putamens était significativement plus marquée chez les patients AMS-P que chez les patients AMS-C. Comparativement au phénotype AMS-P, le phénotype AMS-C était associé une atrophie plus marquée du pont, du tronc cérébral sans son ensemble et de la substance blanche cérébelleuse.

Enfin, il existait une relation inversement proportionnelle entre le **score UMSARS I+II** et le volume du putamen droit ($p = 0,027$). Il n'a pas été mise en évidence d'association similaire avec les autres volumes étudiés.

	PAS couchée		Variation de la PAS à l'orthostatisme		Coefficient de détermination (R ² ajusté)
	Régression linéaire (r)	Régression linéaire ajustée* (β)	Régression linéaire (r)	Régression linéaire ajustée* (β)	
VN tronc cérébral	0,264 <u>p = 0,024</u>	0,0065 [0,0022 ; 0,0109] <u>p = 0,004</u>	-0,077 p = 0,472	0,0020 [-0,0019 ; 0,0058] p = 0,3069	0,164
VN bulbe	0,173 p = 0,144	0,0012 [0,0004 ; 0,0020] <u>p = 0,005</u>	-0,116 p = 0,280	0,0002 [0,0005 ; 0,0009] p = 0,542	0,115
VN pont	0,200 p = 0,090	0,0036 [0,0007 ; 0,0064] <u>p = 0,015</u>	-0,036 p = 0,735	0,0014 [-0,0011 ; 0,0040] p = 0,2575	0,257
VN mésencéphale	0,250 <u>p = 0,033</u>	0,0017 [0,0007 ; 0,0027] <u>p = 0,001</u>	-0,140 p = 0,191	0,0003 [-0,0006 ; 0,0012] p = 0,496	0,118
VN putamen droit	0,164 p = 0,166	0,0010 [0,0002 ; 0,0018] <u>p = 0,015</u>	0,145 p = 0,175	0,0004 [-0,0004 ; 0,0011] p = 0,318	0,377
VN putamen gauche	0,139 p = 0,241	0,0012 [0,0003 ; 0,0020] <u>p = 0,009</u>	0,146 p = 0,171	0,0003 [-0,0004 ; 0,0011] p = 0,386	0,334
VN SB cervelet droit	-0,093 p = 0,434	-0,0007 [-0,0037 ; 0,0023] p = 0,659	0,097 p = 0,368	0,0012 [-0,0014 ; 0,0038] p = 0,369	0,228
VN SB cervelet gauche	-0,085 p = 0,476	-0,0001 [-0,0029 ; 0,0027] p = 0,936	0,109 p = 0,308	0,0012 [-0,0013 ; 0,0036] p = 0,342	0,113
VN SG cervelet droit	0,249 <u>p = 0,034</u>	0,0089 [0,0019 ; 0,0159] <u>p = 0,014</u>	-0,038 p = 0,726	0,0032 [-0,0030 ; 0,0094] p = 0,306	0,052
VN SG cervelet gauche	0,214 p = 0,069	0,0091 [0,0021 ; 0,0162] <u>p = 0,012</u>	0,047 p = 0,664	0,0048 [-0,0015 ; 0,0110] p = 0,131	0,040

Tableau 9 : Relations entre la PAS évaluée par l'UMSARS III et les volumes d'intérêt. *Ajustement sur : âge, durée d'évolution au moment de l'examen, phénotype moteur prédominant, score UMSARS I+II. Pour chaque variable, les coefficients de corrélation et leurs intervalles de confiance à 95% sont présentés. Pour chaque analyse multivariée, les coefficients de détermination (R² ajusté) ont été exprimés. VN : volume normalisé, SB : substance blanche, SG : substance grise.

2.3 Analyses complémentaires

Nous avons réalisé une analyse de sous-groupe sur 65 patients (47 AMS-P et 18 AMS-C) ayant réalisé l'exploration du SNA à moins de 6 mois révolus de l'IRM cérébrale.

2.3.1 Relations entre les marqueurs de dysautonomie et les volumes des régions d'intérêt

De manière similaire, la valeur de la **PAS au décubitus** était corrélée avec les volumes du tronc cérébral ($r = 0,357$, $p = 0,009$), mais aussi du pont ($r = 0,336$, $p = 0,014$) et de la substance grise cérébelleuse à droite ($r = 0,275$, $p = 0,047$) comme à gauche ($r = 0,271$, $p = 0,005$). En revanche, elle n'était pas corrélée avec le volume du mésencéphale dans ce groupe ($r = 0,245$, $p = 0,077$).

Il existait une association significative entre la différence $RR_{\text{inspiration}} - RR_{\text{expiration}}$ lors de l'épreuve de respiration profonde et les volumes des putamens, tant à droite ($r = 0,393$, $p = 0,001$) qu'à gauche ($r = 0,390$, $p = 0,002$).

L'importance de la **chute de la PAS à la phase IIb de la manœuvre de Valsalva** était inversement proportionnelle aux volumes de la substance blanche cérébelleuse, tant à droite ($r = 0,266$, $p = 0,042$) qu'à gauche ($r = 0,273$, $p = 0,037$). Les droites de régression linéaire pour ces associations sont représentées dans la *Figure 40*. En revanche, aucune association n'a été démontrée entre la valeur de la PAS lors de la phase IVb de la manœuvre de Valsalva et nos volumes d'intérêts.

Il existait une association significative entre la diminution de la **PAS lors du Tilt-test** et les volumes des putamens droit ($r = 0,304$, $p = 0,017$) et gauche ($r = 0,260$, $p = 0,043$). La *Figure 40* représente les droites de régression linéaires pour ces associations. Le volume du putamen droit était par ailleurs significativement associé à la chute de la PAD lors du Tilt-test ($r = 0,276$, $p = 0,031$).

Il n'y avait pas d'association significative entre les valeurs de conductances moyenne des mains et des pieds, évaluées par le Sudoscan, et les volumes d'intérêt. Il n'y avait aucune corrélation significative entre les paramètres d'étude du HRV (SDNN, RMSSD, LF, HF) et les volumes étudiés.

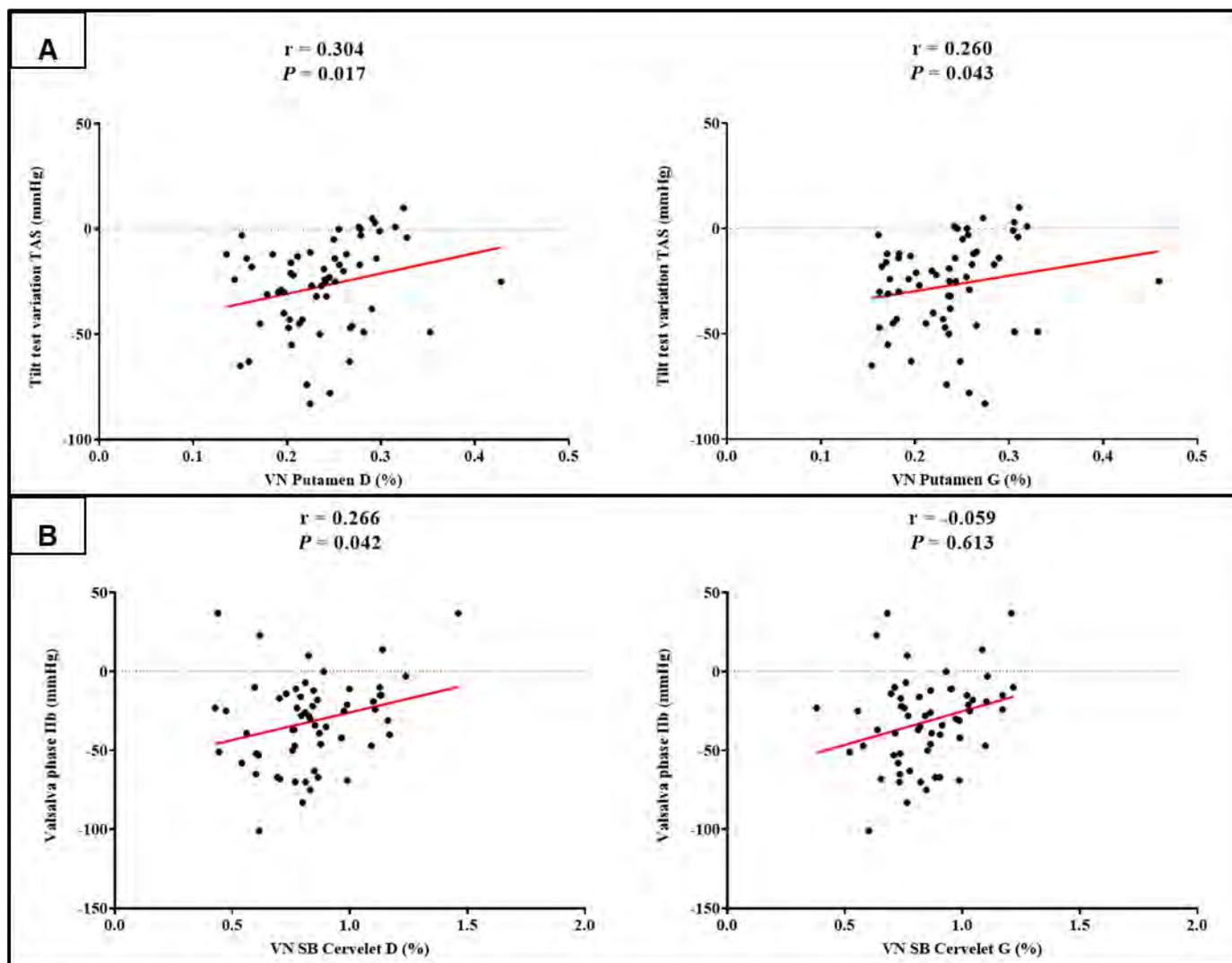


Figure 41 : Droites de régression linéaires exprimant dans le sous-groupe de 65 patients : **A** : la variation de la PAS lors du tilt-test en fonction des volumes des putamens ; **B** : la variation de la PAS lors de la phase IIb de la manœuvre de Valsalva en fonction du volume de la substance blanche cérébelleuse. Pour chacune d'elles, sont exprimés le p -value et le coefficient de corrélation (r). TAS : pression artérielle systolique, VN : volume normalisé (exprimé en pourcentage du volume intracrânien total), D : droit, G : gauche.

2.3.2 Relations entre les marqueurs de sévérité clinique et les volumes des régions d'intérêt

De manière similaire à ce que nous avons démontré lors de l'étude de l'ensemble de notre population, il existait dans ce groupe une corrélation inverse entre la valeur du **score UMSARS I+II** et les volumes des putamens, tant à droite ($r = -0,567$, $p < 0,001$) qu'à gauche ($r = -0,468$, $p < 0,001$).

2.3.3 Relations entre les marqueurs de progression clinique et les volumes des régions d'intérêt

De manière concordante avec les données obtenues dans notre population totale, il existait une association significative entre la **durée des symptômes** au moment de l'IRM et le volume du mésencéphale ($r = 0,292$, $p = 0,018$). A noter que nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre l'âge au moment de la réalisation de l'IRM cérébrale et les volumes étudiés.

2.3.4 Analyses multivariées dans le sous-groupe de patients ayant réalisé l'exploration du SNA à moins de 6 mois de l'IRM

L'analyse multivariée réalisée dans ce sous-groupe de 65 patients confirme les résultats obtenus dans notre population globale concernant la valeur de la **PAS couchée** (évaluée par l'UMSARS III). Après ajustement sur cinq facteurs confondants (diagnostic, phénotype AMS-P, âge, durée de la maladie et score UMSARS I+II), celle-ci était significativement associée aux volumes du tronc cérébral ($p = 0,004$), du bulbe ($p = 0,016$), du pont ($p = 0,003$), du mésencéphale ($p = 0,010$), et de la substance grise cérébelleuse ($p = 0,019$ à droite et $p = 0,015$ à gauche). En revanche, il n'y avait pas d'association significative avec les volumes des putamens dans ce groupe.

Cette analyse multivariée confirme par ailleurs la **corrélation positive entre la valeur de la diminution de la PAS lors de la phase IIb de la manœuvre de Valsalva et les volumes de la substance blanche cérébelleuse** tant à droite ($p = 0,004$) qu'à gauche ($p = 0,025$). Ces résultats suggèrent que plus l'atrophie de la substance blanche cérébelleuse était marquée et plus la chute de la PAS lors de la phase IIb de la manœuvre de Valsalva était anormalement marquée.

L'analyse multivariée n'a pas confirmée d'associations significative entre les volumes étudiés et la variation de la PAS lors du Tilt-test ou celle de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde.

	VN tronc cérébral	VN bulbe	VN pont	VN mésencéphale	VN putamen droit	VN putamen gauche	VN SB cervelet droit	VN SB cervelet gauche	VN SG cervelet droit	VN SG cervelet gauche
AMS probable	0,345	0,013	0,116	0,895	0,674	0,667	0,294	0,313	0,240	0,375
AMS-P	0,039	0,625	0,508	0,008	0,015	0,035	0,069	0,157	0,560	0,932
Age au moment de l'IRM	0,190	0,019	0,129	0,458	0,251	0,550	0,632	0,970	0,1058	0,0861
Durée des symptômes	0,055	0,017	0,016	0,183	0,147	0,548	0,708	0,662	0,037	0,058
Score UMSARS I+II	0,963	0,800	0,705	0,796	0,026	0,111	0,617	0,697	0,586	0,561
ΔPAS Tilt-test	0,496	0,715	0,424	0,532	0,330	0,225	0,185	0,601	0,065	0,070
ΔPAS orthostatisme	0,684	0,800	0,586	0,646	0,602	0,830	0,775	0,881	0,128	0,126
PAS couchée	0,004	0,016	0,003	0,010	0,418	0,360	0,664	0,955	0,019	0,015
ΔPAS phase IIb Valsalva	0,217	0,693	0,625	0,105	0,467	0,077	0,004	0,025	0,147	0,058
Conductance moyenne mains	0,097	0,063	0,164	0,148	0,999	0,461	0,467	0,872	0,327	0,601
ΔFC respiration profonde	0,985	0,896	0,673	0,884	0,330	0,370	0,531	0,853	0,447	0,961

Tableau 10 : Représentation des résultats des analyses multivariées réalisées pour chaque région d'intérêt dans le sous-groupe des 65 patients ayant réalisé l'exploration du SNA à moins de 6 mois de l'IRM. Les *p*-value sont représentés pour chaque association. Les couleurs indiquent le sens de l'association significative entre la variable explicative ou d'ajustement, et le volume d'intérêt. VN : volume normalisé, SB : substance blanche, SG : substance grise, Δ : variation

	PAS couchée		Variation de la PAS lors du Tilt-test		RR _{inspiration} - RR _{expiration} lors de la respiration profonde		Chute de la PAS lors de la phase IIb du Valsalva		Coefficient de détermination (R ² ajusté)
	Régression linéaire (r)	Régression linéaire ajustée* (β)	Régression linéaire (r)	Régression linéaire ajustée* (β)	Régression linéaire (r)	Régression linéaire ajustée* (β)	Régression linéaire (r)	Régression linéaire ajustée* (β)	
VN tronc cérébral	0,357 <i>p</i> = 0,009	0,0083 [0,0028 ; 0,0138] <i>p</i> = 0,004	-0,036 <i>p</i> = 0,781	-0,0026 [-0,0104 ; 0,0052] <i>p</i> = 0,496	-0,239 <i>p</i> = 0,060	0,0002 [0,0251 ; 0,0256] <i>p</i> = 0,985	0,145 <i>p</i> = 0,274	0,0026 [0,0016 ; 0,0067] 0,217 <i>p</i> = 0,217	0,187
VN bulbe	0,173 <i>p</i> = 0,144	0,0013 [0,0002 ; 0,0023] <i>p</i> = 0,016	0,039 <i>p</i> = 0,703	-0,0003 [0,0017 ; 0,0012] <i>p</i> = 0,715	-0,018 <i>p</i> = 0,887	0,0003 [0,0045 ; 0,0051] <i>p</i> = 0,896	-0,059 <i>p</i> = 0,613	1,81E-05 [0,00076 ; 0,00080] <i>p</i> = 0,963	0,104
VN pont	0,334 <i>p</i> = 0,014	0,0050 [0,0013 ; 0,0086] <i>p</i> = 0,01	-0,074 <i>p</i> = 0,572	-0,0016 [-0,0069 ; 0,0036] <i>p</i> = 0,532	-0,227 <i>p</i> = 0,073	0,0012 [-0,0016 ; 0,0182] <i>p</i> = 0,884	0,165 <i>p</i> = 0,213	0,0023 [-0,0005 ; 0,0051] <i>p</i> = 0,105	0,250
VN mésencéphale	0,245 <i>p</i> = 0,077	0,0020 [0,0007 ; 0,0033] <i>p</i> = 0,003	-0,083 <i>p</i> = 0,526	0,0007 [-0,0026 ; 0,0011] <i>p</i> = 0,424	-0,209 <i>p</i> = 0,100	-0,0012 [-0,0072 ; 0,0047] <i>p</i> = 0,673	0,030 <i>p</i> = 0,820	0,0002 [-0,0007 ; 0,0012] <i>p</i> = 0,623	0,101
VN putamen droit	-0,067 <i>p</i> = 0,634	0,0004 [-0,0006 ; 0,0014] <i>p</i> = 0,418	0,304 <i>p</i> = 0,017	0,0007 [-0,0007 ; 0,0021] <i>p</i> = 0,330	0,393 <i>p</i> = 0,001	0,0012 [-0,0034 ; 0,0057] <i>p</i> = 0,603	-0,083 <i>p</i> = 0,533	-0,0003 [-0,0010 ; 0,0005] <i>p</i> = 0,467	0,261
VN putamen gauche	-0,021 <i>p</i> = 0,880	0,0005 [-0,0005 ; 0,0015] <i>p</i> = 0,359	0,260 <i>p</i> = 0,043	0,0009 [-0,0006 ; 0,0023] <i>p</i> = 0,225	0,390 <i>p</i> = 0,002	0,0021 [-0,0026 ; 0,0067] <i>p</i> = 0,369	-0,192 <i>p</i> = 0,146	-0,0007 [-0,0014 ; 7,85E-005] <i>p</i> = 0,077	0,243
VN SB cervelet droit	0,019 <i>p</i> = 0,893	0,0009 [-0,0031 ; 0,0048] <i>p</i> = 0,637	-0,065 <i>p</i> = 0,621	-0,0038 [-0,0094 ; 0,0019] <i>p</i> = 0,185	-0,203 <i>p</i> = 0,111	0,0057 [-0,0126 ; 0,0240] <i>p</i> = 0,531	0,266 <i>p</i> = 0,042	0,0046 [0,0016 ; 0,0076] <i>p</i> = 0,004	0,198
VN SB cervelet gauche	0,035 <i>p</i> = 0,803	0,0001 [-0,0036 ; 0,0038] <i>p</i> = 0,955	0,039 <i>p</i> = 0,767	-0,0014 [-0,0066 ; 0,0037] <i>p</i> = 0,601	-0,162 <i>p</i> = 0,204	-0,0016 [-0,0185 ; 0,0154] <i>p</i> = 0,853	0,273 <i>p</i> = 0,037	0,0032 [0,0004 ; 0,0060] <i>p</i> = 0,025	0,047
VN SG cervelet droit	0,275 <i>p</i> = 0,047	0,0098 [0,0017 ; 0,0179] <i>p</i> = 0,019	-0,026 <i>p</i> = 0,844	-0,0108 [-0,0224 ; 0,0007] <i>p</i> = 0,065	-0,242 <i>p</i> = 0,056	-0,0142 [-0,0516 ; 0,0233] <i>p</i> = 0,447	0,184 <i>p</i> = 0,164	0,0045 [-0,0017 ; 0,0106] <i>p</i> = 0,147	0,068
VN SG cervelet gauche	0,271 <i>p</i> = 0,005	0,0096 [0,0020 ; 0,0171] <i>p</i> = 0,015	0,007 <i>p</i> = 0,959	-0,0100 [-0,0208 ; 0,0009] <i>p</i> = 0,07	-0,167 <i>p</i> = 0,191	0,0009 [-0,0342 ; 0,0359] <i>p</i> = 0,961	0,234 <i>p</i> = 0,075	0,0056 [-0,0002 ; 0,0113] <i>p</i> = 0,0581	0,058

Tableau 11 : Relations entre les paramètres de dysautonomie cardiovasculaire et les volumes d'intérêt dans le sous-groupe de 65 patients. *Ajustement sur : âge, durée d'évolution au moment de l'examen, phénotype moteur prédominant, score UMSARS I+II, diagnostic probable ou possible. Les coefficients de corrélation et leurs intervalles de confiance à 95% sont présentés. Pour chaque analyse multivariée, les coefficients de détermination (R² ajusté) ont été exprimés. VN : volume normalisé, SG : substance grise, SB : substance blanche.

V – Discussion

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la relation entre le volume du tronc cérébral et la dysautonomie chez les patients présentant une AMS. Pour ce faire, nous avons sélectionné les patients de notre base de données pour lesquels nous disposions d'une IRM cérébrale et pour qui une évaluation de l'UMSARS avait été réalisée à moins de 8 mois révolus de l'imagerie. Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur des paramètres de dysautonomie facilement accessibles dans la pratique courante en étudiant les données de variation de pression artérielle apportées par le score UMSARS III et l'évaluation globale de la dysautonomie par le score SCOPA-AUT. La seconde partie de notre travail était une analyse de sous-groupe réalisée chez les patients qui avaient effectué une exploration complète du SNA à moins de 6 mois révolus de l'imagerie cérébrale.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude explorant l'association entre les volumes de différentes régions cérébrales chez les patients AMS et de nombreux paramètres de dysautonomie. L'une des forces de ce travail repose sur l'évaluation de la dysautonomie chez un grand nombre de patients, au moyen d'une part, de données facilement accessibles dans la pratique courante (scores UMSARS III et SCOPA-AUT), et d'autre part d'une exploration spécialisée, standardisée, reproductible et quantitative (exploration du SNA). Les volumes des structures étudiées étaient mesurés avec précision à partir des IRM cérébrales, de manière automatisée et reproductible, permettant une comparaison fiable entre les patients.

Les différents résultats de notre étude sont discutés point par point ci-après.

1. Une population d'étude pertinente et représentative des données de la littérature

Dans la population de notre étude l'âge moyen au diagnostic était de 63,0 ans, le phénotype parkinsonien était prédominant (69,7%), le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 3,6 ans. Ces caractéristiques sont comparables aux données des principales études de cohortes publiées dans la littérature (4,8,15). **L'IRM cérébrale était réalisée en moyenne à $1,07 \pm 1,21$ ans du diagnostic et offre ainsi une estimation de l'atrophie à un stade précoce de la maladie.**

Il existait une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,65 (soit 60,7% de femmes et 39,3% d'hommes), ce qui diffère des cohortes historiques américaine NAMSA-SG et européenne EMSA-SG qui font toutes deux état d'une prédominance masculine (40% de femmes pour 60% d'hommes) (4,8). Dans la cohorte bordelaise, les deux sexes sont atteints de manière équivalente (15).

Les scores UMSARS I et II étaient, en moyenne, respectivement de 22,4 et 26,0 ce qui est en faveur d'un retentissement fonctionnel et moteur modéré. La sévérité clinique était similaire dans l'étude de cohorte américaine NAMSA-SG (4). Le score UMSARS I a permis de mettre en évidence une proportion de 71,76% souffrant d'incontinence urinaire par urgences ou d'une vidange vésicale incomplète, ce qui est concordant avec les données de la cohorte européenne (8). 64,71% de nos patients présentaient une dysfonction érectile sévère ne permettant pas de rapport sexuel, ce qui est en accord avec d'autres données de la littérature (57).

Une HTO était présente chez 66,7% de nos patients et elle était sévère pour 66% d'entre eux. En 2016, Pavy-Le-Traon *et. al* rapportent des proportions similaires dans une étude multicentrique réalisée auprès de 349 patients (63). L'UMSARS I nous apprend que 78,82% de notre population présentait des symptômes modérés à l'orthostatisme et ainsi seulement 1,18% d'entre eux rapportaient des syncopes fréquentes.

La prévalence de l'HTO ne différait pas significativement en fonction du phénotype moteur. Ces résultats vont à l'encontre des conclusions proposées par Wenning *et. al* dans une étude de 2012 réalisée auprès de 20 patients parkinsoniens, 33 patients AMS (17 AMS-P et 16 AMS-C) où ils font état d'une HTO plus fréquente et plus sévère chez les patients présentant un phénotype cérébelleux (83). Cependant, plus récemment, l'équipe bordelaise du centre de référence AMS n'a pas décrit de différence de distribution de l'HTO en fonction du phénotype moteur (15).

Un tiers des patients avaient une HTA de décubitus. Parmi les patients présentant une HTO, près de la moitié (46%) étaient hypertendus au décubitus. Ces résultats nuancent les données de Goldstein et collaborateurs obtenues auprès de 61 patients souffrant d'HTO neurogène (11 pure autonome, 51 patients parkinsoniens et 34 patients AMS), avec comparaison sur 41 volontaires sains, 12 patients intolérants à l'orthostatisme, et 32 patients suivis pour une HTA essentielle. En effet, ils rapportaient une HTA de décubitus chez chacun de leurs patients présentant une HTO neurogène, alors qu'ils n'ont pas identifié d'HTA de décubitus chez les patients ne souffrant pas d'HTO. De manière intéressante, la sévérité de l'HTA de décubitus n'était pas corrélée à la prise d'un traitement anti-hypotenseur ou dopaminergique (84).

Un traitement antiparkinsonien était prescrit pour 77,8% des patients. Dans la grande majorité des cas, il s'agissait de L-dopa (75,5%). Une proportion similaire de patients suivaient un traitement par L-dopa dans les cohortes américaine NAMS-SA-SG et européenne EMSA-SG, en raison d'une dopa-sensibilité moyenne de 3,2 ans (4,8).

Enfin, le score SCOPA-AUT moyen était de $24,8 \pm 8,8$, ce qui est comparable avec les données rapportées par Damon-Perrière et collaborateurs dans une étude monocentrique réalisée auprès de 68 patients AMS (85).

2. Une atrophie prédictive du phénotype moteur et de la sévérité clinique

2.1 Le siège de l'atrophie permet de prédire le phénotype moteur

Dans notre étude, comme attendu, le phénotype parkinsonien était significativement et indépendamment associé à une atrophie des putamens plus marquée par rapport au phénotype cérébelleux, reflétant une perte neuronale prédominante dans la voie nigro-striée. A l'inverse, en comparaison au phénotype AMS-P, **le phénotype AMS-C était significativement et indépendamment associé à une atrophie prononcée de la substance blanche cérébelleuse, mais aussi du pont et du tronc cérébral sans son ensemble**. De manière intéressante, nos résultats ont permis de souligner que le volume du cortex cérébelleux ne différait pas entre ces deux phénotypes.

Depuis des décennies, différentes études ont démontré que si la perte neuronale est diffuse dans l'AMS, elle prédomine le plus souvent dans la voie nigro-striée chez les patients AMS-P, alors qu'elle intéresse préférentiellement la voie olivo-ponto-cérébelleuse chez les patients AMS-C (6).

De manière concordante avec nos résultats, il a été démontré qu'au sein de la voie nigro-striée, le putamen, en particulier sa portion postérieure, et le noyau caudé semblent être les structures les plus touchées par la perte neuronale (19,86). Dans une moindre mesure, il a été décrit chez ces patients une perte des neurones dopaminergiques de la *pars compacta* de la substance noire ainsi qu'une dégénérescence neuronale au sein du globus pallidus et du noyau sous-thalamique (19).

Plusieurs études se sont appliquées à démontrer qu'il existe chez les patients AMS-C une atteinte diffuse de la substance blanche à la fois infra et supratentorielle (87). De manière concordante avec nos résultats, il a été rapporté chez les patients AMS-C une atteinte précoce de la substance blanche cérébelleuse (87), qui serait ainsi plus sévère que celle du cortex cérébelleux (88). Dans une étude post-mortem réalisée en 2009 auprès de 7 cas d'AMS certaine, Matsusue *et al.* soulignent que cette atteinte touche préférentiellement

les fibres cérébelleuses afférentes parmi lesquelles on distingue les fibres ponto-cérébelleuses transitant par le pédoncule cérébelleux moyen et les fibres olivo-ponto-cérébelleuses qui cheminent dans le pédoncule cérébelleux inférieur (88). Dans cette étude les lésions de la substance blanche étaient documentées à la fois par une analyse anatomopathologique et par une IRM cérébrale réalisée en post-mortem.

L'atteinte des noyaux profonds cérébelleux (Fastigiaux, Interposés et Dentelés) semble moins certaine. Des dépôts de Ferritine ont été rapportés au sein du noyau Dentelé (88), mais ses neurones et ses projections vers le thalamus semblent préservés (19).

Nos résultats, bien qu'attendus, sont importants si on considère que nos patients étaient le plus souvent évalués au début de la maladie (en moyenne l'IRM était réalisée 1 an après le diagnostic). Ils permettent de souligner que **même réalisée à un stade précoce, l'IRM cérébrale conventionnelle permet de mettre en évidence et de rendre compte du siège prédominant de la perte neuronale**. Au début de l'évolution, le siège de la dégénérescence neuronale est donc différent selon le phénotype moteur. L'atteinte de voie nigro-striée peut être évaluée par l'atrophie des putamens, alors que l'atrophie de la substance blanche cérébelleuse et du tronc cérébral rendent compte de l'atteinte de la voie olivo-ponto-cérébelleuse.

2.2 Relation entre la sévérité clinique et l'atrophie des putamens

Dans notre étude, la sévérité clinique, évaluée par le score UMSARS I+II, était significativement corrélée à l'atrophie des putamens. Nous n'avons pas trouvé d'association avec les structures ponto-cérébelleuses. Cette relation élective peut s'expliquer par la prédominance du phénotype AMS-P dans notre population, et donc d'une dégénérescence nigro-striée au premier plan. Cependant, les analyses de sous-groupe concernant les patients AMS-C n'ont pas permis de démontrer une éventuelle association entre la sévérité clinique et une atrophie ponto-cérébelleuse chez les patients AMS-C.

Après ajustement sur des facteurs confondants, les analyses multivariées ont confirmé une association indépendante et significative entre la sévérité clinique et l'atrophie du putamen droit. Cette latéralisation pourrait être le fait d'une atteinte motrice asymétrique, prédominante sur l'hémicorps gauche, mais nous ne disposons pas de cette information dans notre base de données.

Nos résultats sont concordants avec d'autres données de la littérature évaluant la relation entre la sévérité clinique et l'atteinte des putamens.

Les images pondérées en diffusion (diffusion weighted images, DWI) sont sensibles aux mouvements aléatoires (mouvements de diffusion) des molécules d'eau dans les tissus. Ces mouvements dépendent de l'architecture de chaque tissu. La perte neuronale et la gliose

sont reconnues comme responsables d'une augmentation de la diffusivité. Ainsi, une étude de 2006, réalisée auprès de 10 patients AMS-P, fait état d'une corrélation significative entre l'altération de la diffusivité des putamens et l'évolution des signes moteurs parkinsoniens (évaluée par le score UPDRS), à moins de 2 ans d'intervalle (86).

Plus récemment, il a été rapporté que l'atrophie des putamen, objectivée sur les IRM cérébrales de 17 patients AMS-P, était significativement associée à la sévérité clinique (évaluée par le score UMSARS IV) (89). L'évaluation de l'atrophie était réalisée de manière qualitative par deux radiologues qui étaient en aveugle des données cliniques.

Notre étude rapporte sur un grand nombre de patients AMS-P et C un lien direct entre la sévérité clinique et l'atrophie des putamens, évaluée de manière reproductible et automatisée. **Ces résultats suggèrent que l'atrophie des putamens pourrait être utilisée, même à un stade précoce de la maladie, pour rendre compte de la sévérité clinique.**

3. L'agressivité de la maladie pourrait être estimée par un pattern de régions les plus touchées par l'atrophie

La durée des symptômes au moment de la réalisation de l'IRM cérébrale était significativement et indépendamment corrélée aux volumes des putamens, du mésencéphale et du bulbe. Ainsi, plus la durée des symptômes au moment de la réalisation de l'IRM cérébrale était courte et plus l'atrophie des putamens, du mésencéphale et du bulbe était marquée. Cette association persistait en analyse multivariée après ajustement sur l'âge, le phénotype moteur et la sévérité clinique. Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans notre étude de sous-groupe, possiblement par manque de puissance.

La durée d'évolution des symptômes n'était pas homogène dans notre population et s'étendait de moins d'un an à 9 ans, avec deux pics de fréquence de 3 et 5 ans. A l'inverse, le délai entre le diagnostic et la réalisation de l'IRM cérébrale était plus uniforme : pour 65% de notre population cette imagerie était réalisée dans les deux ans qui ont suivi le diagnostic. En effet, dans le cadre du soin courant, l'IRM cérébrale, au même titre que les explorations du SNA, était le plus souvent prescrite à visée diagnostique.

L'étude de Foubert-Samier *et al.* publiée en 2020 suggère que le délai entre les début des symptômes et la première consultation serait le reflet de l'agressivité de la maladie : plus ce délai est court et plus le risque de décès serait important (15). Ces résultats confirment les données apportées par l'étude de la cohorte historique européenne EMSA-SG, faisant état d'une progression plus rapide de la maladie (évaluée par une estimation semestrielle du score UMSARS) lorsque la durée entre le début des symptômes et la consultation était

courte (8). **Ces données sont en faveur de l'existence de profils évolutifs distincts, avec des vitesses de progression de la maladie différentes selon les patients,** expliquant que la durée de survie puisse ainsi s'étendre de 2 à 20 ans (13). Dans notre étude, les patients pour qui l'IRM cérébrale a été réalisée tardivement par rapport au début des symptômes, ont possiblement une maladie moins agressive, responsable d'une altération fonctionnelle plus progressive.

Dans l'AMS et de manière analogue aux autres maladies neurodégénératives, on estime qu'au moment où se déclarent des premiers symptômes le processus physiopathologique est actif depuis de nombreuses années (90). Il n'existe actuellement pas de méthode permettant la détection précoce de l'agrégation d'alpha-synucléine, et donc l'appréciation du début de la maladie (91). En outre, les facteurs influençant le rythme de progression de la dégénérescence neuronale ne sont pas clairement établis.

Nos résultats doivent être confirmés par d'autres études. Il serait intéressant de pouvoir prédire l'agressivité de la maladie au moyen de l'identification d'un pattern d'atrophie sur l'IRM cérébrale réalisée au moment du diagnostic. En effet, une meilleure identification des patients « progressseurs rapides » est un prérequis indispensable pour recruter et suivre dans le temps les patients participants aux essais cliniques qui visent à évaluer l'efficacité de traitements agissants sur le cours évolutif de la maladie.

4. Une dysautonomie associée à une atrophie débordant des structures classiquement impliquées dans la régulation du système nerveux autonome

4.1 Quelles étaient les structures associées à la dysautonomie cardiovasculaire ?

Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence de relation élective entre la sévérité de la dysautonomie cardiovasculaire et les volumes du mésencéphale (**PAG**) ainsi que de la moelle allongée (**RVLM, CVLM, noyau Ambigu**).

A notre connaissance, seule une étude publiée en 2020 a démontré un lien entre la dysautonomie cardiovasculaire et l'atrophie d'une région du tronc cérébral. Dans cette étude rétrospective, réalisée auprès de 40 patients AMS probables et 25 contrôles sains, Suzuki et ses collaborateurs font état d'une corrélation significative entre la dysautonomie cardiaque parasympathique et le diamètre antéro-postérieur rostral de la moelle allongée (37). En revanche, ce diamètre n'était pas associé à la dysautonomie sympathique.

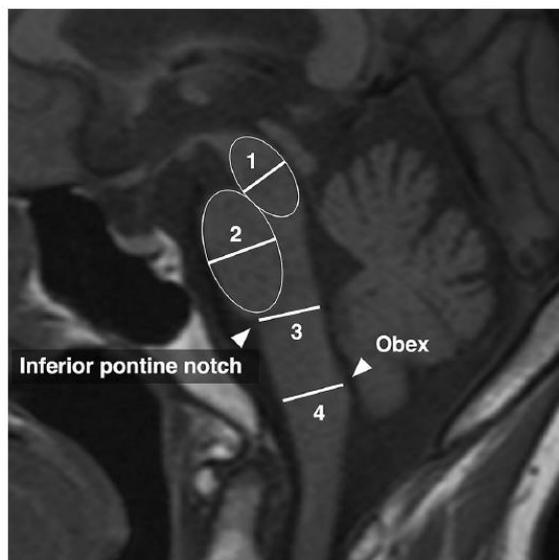


Figure 42 : Coupe sagittale d'une IRM cérébrale en séquence pondérée T1 illustrant les diamètres antéro-postérieurs étudiés par Suzuki *et al.* 1 : mésencéphale, 2 : pont, 3 : partie rostrale de la moelle allongée, 4 : partie caudale de la moelle allongée. Inferior pontine notch : encoche pontique inférieure, Obex : portion la plus caudale du IV^e ventricule. D'après Suzuki *et al*, 2020 (37).

La portion rostrale de la moelle allongée est en effet le siège de structures parasympathiques participant au baroréflexe, comme le noyau Ambigu ou le noyau dorsal moteur du nerf Vague. Cependant cette région est aussi impliquée dans la régulation cardiovasculaire sympathique, par le biais de la **RVLM**. C'est à la partie postérieure du bulbe que se situe le **NTS**, la véritable clé de voute du baroréflexe, qui intègre les informations provenant des barorécepteurs artériels et régule en retour l'activité de la **RVLM** et du noyau Ambigu.

A la différence de notre étude, Suzuki *et al.* ont opté pour une mesure quantitative en deux-dimensions de diamètres du tronc cérébral (*Figure 42*). Cette technique est moins précise et moins reproductible qu'une segmentation automatisée, mais elle a l'avantage d'être plus facilement applicable en pratique courante. Par ailleurs, les auteurs ont choisi de ne pas réaliser de normalisation des valeurs obtenues sur le volume intracranien total, ce qui est discutable, car il s'agit de la procédure standard dans ce type d'études quantitatives. Enfin, la dysfonction cardiaque parasympathique a été évaluée par un score composite, calculé à partir de la moyenne des z-scores des variables suivantes : rapport de Valsalva, sensibilité du baroréflexe, coefficient de variation des intervalles RR au repos et pendant l'inspiration profonde. Il est à noter que ce score composite n'a pas été validé par des études indépendantes.

La force de notre étude repose sur le grand nombre de sujets inclus, le choix d'une méthode de segmentation automatisée, et l'étude indépendante de plusieurs paramètres de dysautonomie validés.

4.1.1 Pression artérielle de décubitus

La valeur de la PAS couchée était indépendamment et significativement corrélée aux volumes des différentes structures composant le tronc cérébral, des putamens et de la substance grise cérébelleuse. Ainsi, moins ces structures étaient atrophiées et plus la valeur de la PAS au décubitus était élevée. De manière intéressante, cette association persistait après ajustement sur l'âge, la durée d'évolution de la maladie, la sévérité clinique et le phénotype moteur prédominant.

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer cette association. Premièrement, les conditions de réalisation de l'examen peuvent influencer la valeur de la PAS, mais elles étaient à priori toujours identiques : la mesure était réalisée après au moins 5 minutes de repos en position allongée, et après stabilisation des chiffres tensionnels. L'influence des traitements médicamenteux pouvant modifier la PAS doit ensuite être évaluée, et dans notre étude, cette information n'était disponible que pour 45 patients (50,6%). La prise d'un traitement antiparkinsonien à forte dose (en particulier L-DOPA et agonistes dopaminergiques) en cas de maladie sévère, ou de traitements anti-hypertenseur, pourrait diminuer la valeur de la PAS. A l'inverse, la fréquence de l'HTA de décubitus était significativement plus élevée chez les sujets traités par anti-hypotenseurs, généralement prescrits en cas de dysautonomie cardiovasculaire bruyante et sévère.

Par ailleurs, dans l'étude réalisée sur la cohorte bordelaise, il n'a pas été rapporté de modification significative du niveau de la pression artérielle au décubitus (évaluée par l'UMSARS III) au cours de l'évolution de la maladie (15). Cependant, dans une étude réalisée dans notre centre en 2020 sur 168 patients présentant une AMS probable ou possible et ayant réalisé au moins une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures (MAPA), nous avons mis en évidence une relation inverse entre la durée de la maladie et l'HTA de décubitus. Ainsi, chez les patients ne présentant pas d'HTA de décubitus, la durée d'évolution de la maladie au moment de la réalisation de la MAPA était significativement plus longue comparativement aux patients présentant une HTA de décubitus (résultats non publiés). L'utilisation de la MAPA est intéressante car elle permet une évaluation plus précise de la pression artérielle de décubitus, en conditions écologiques.

D'autre part, il avait été rapporté dans la cohorte bordelaise que les patients dont le diagnostic d'AMS était probable avaient un niveau de PAS au décubitus plus élevée que les patients classés AMS possible (15). De manière notable dans notre étude, après ajustement sur le diagnostic AMS probable, la valeur de la PAS au décubitus restait significativement associée aux volumes des structures composant le tronc cérébral et de la substance grise cérébelleuse, mais n'était plus corrélée aux volumes des putamens.

Dans l'AMS, contrairement à la maladie de Parkinson, de nombreuses observations sont en faveur d'une préservation relative des fibres post-ganglionnaires noradrénergiques. En effet, en position couché le taux plasmatique de noradrénaline chez les patients AMS est proche de la normale (92). Le Triméthaphan qui inhibe la transmission cholinergique dans les ganglions autonomes, induit chez les patients AMS une diminution de la pression artérielle par diminution du tonus sympathique (93).

En revanche, il existe chez les patients AMS une dégénérescence neuronale marquée dans la RVLM, la CVLM et parmi les neurones pré-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques (52). Les fibres sympathiques post-ganglionnaires ne sont ainsi plus modulées par des influx d'origine centrale et exercent pour leur propre compte un tonus sympathique résiduel, qui reste insuffisant pour maintenir une pression artérielle cible lors du passage à l'orthostatisme. En réaction à la diminution de la libération de noradrénaline par les neurones post-ganglionnaires, il existe une augmentation de l'expression des récepteurs adrénergiques vasculaires. L'augmentation de la densité des récepteurs postsynaptiques est responsable d'une réponse excessive aux différents traitements vasoactifs : on parle d'hypersensibilité de dénervation (93).

Il a été proposé que dans l'AMS, l'HTA de décubitus soit le reflet d'un tonus sympathique vasculaire anormal (84), insuffisamment modulé par le baroréflexe. Deux mécanismes intriqués pourraient expliquer ce phénomène : d'une part, la préservation relative des fibres sympathiques post-ganglionnaires, dont l'activité ne serait plus modulée par les centres du système nerveux autonome ; et d'autre part, dans une moindre mesure, d'une hypersensibilité des récepteurs adrénergiques post-synaptiques (65).

De manière intéressante, différents travaux s'intéressant à la dysfonction sudorale chez les patients AMS ont apporté des éléments en faveur d'une dégénérescence des fibres sympathiques postganglionnaires (70,71). La prévalence de cette dysfonction sudorale postganglionnaire augmenterait au cours de la maladie (58). D'autre part, une diminution de la fixation myocardique de [123I]-meta-iodobenzylguanidine (MIBG), a été identifiée chez un tiers des patient présentant AMS et ce quelle que soit la sévérité ou la durée d'évolution de la maladie (59), ce qui traduit une altération de l'innervation sympathique postganglionnaire cardiaque. **A partir de ces éléments, nous pouvons formuler l'hypothèse d'une diminution de la pression artérielle de décubitus au fil du temps, qui pourrait traduire une dégénérescence progressive des fibres sympathiques post-ganglionnaires avec l'évolution de la maladie.** On ne peut pas exclure néanmoins que la diminution du tonus sympathique vasomoteur soit d'origine centrale.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer nos résultats et en comprendre les mécanismes, en particulier préciser s'il existe une diminution du tonus sympathique avec l'évolution de la maladie.

4.1.2 Diminution de la PAS à l'orthostatisme

Il existait une association significative entre l'importance de la diminution de la PAS lors du Tilt-test et l'atrophie des putamens : plus cette dernière était marquée et plus la PAS chutait lors du test d'orthostatisme passif.

Quelques études plaident en faveur d'une participation des ganglions de la base dans le fonctionnement du système nerveux autonome. Ainsi, en 2020 Shin et ses collaborateurs ont mis en évidence que la dysfonction autonome (évaluée par un score de dysautonomie sympathique et parasympathique, le CASS) chez des patients parkinsoniens était étroitement corrélée à l'importance de la déplétion dopaminergique nigro-striée identifiée par tomographie par émission de position (TEP) au 18F-FP-CIT. Ce marqueur permet une évaluation quantitative et spécifique du transporteur pré-synaptique de la dopamine (DAT) (94).

Quelques études réalisées chez les animaux soutiennent cette hypothèse. Ainsi, la stimulation électrique ou chimique de la *pars compacta* de la substance noire chez des rats et chez des chats éveillés est responsable d'une augmentation du relargage de Dopamine dans le striatum, mais aussi d'une HTA et d'une tachycardie réactionnelles (95). Ces éléments pourraient être en faveur d'une relation entre l'activité de la voie nigro-striée et l'activité du baroréflexe.

Néanmoins, certains éléments nous amènent à relativiser ces résultats. Premièrement, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation similaire avec la mesure de la variation de la PAS lors du test d'orthostatisme actif (évalué par l'UMSARS III) ; même si nous savons toutefois que le test passif prolongé permet de sensibiliser la mise en évidence d'une HTO (63). Deuxièmement, le lien entre le volume des putamens et la valeur de la PAS lors du Tilt-test n'a pas été confirmé lors de l'analyse multivariée et pourrait donc être le reflet d'une sévérité clinique plus importante ou d'une durée d'évolution plus longue, ces deux éléments étant en faveur d'une charge lésionnelle plus grande. L'autre hypothèse serait que cette association soit indirectement expliquée par la prédominance du phénotype parkinsonien dans notre population. En effet, parmi les 45 patients pour qui nous disposons de données concernant les traitements en cours au moment de la réalisation de l'exploration SNA, presque tous les patients AMS-P (96,4%) suivaient un traitement par Levodopa, qui pourrait par ses propriétés vasopressives favoriser la prévalence de l'HTO (96). Cette hypothèse devra être vérifiée par d'autres travaux comportant des analyses multivariées avec un ajustement de la PAS à l'orthostatisme sur la prise de traitement dopaminergique.

4.1.3 Chute exagérée de la PAS lors de la phase IIb de la manœuvre de Valsalva

Chez les patients présentant une AMS, il existe lors de la manœuvre de Valsalva un effondrement marqué de la pression artérielle en phase IIb, suivie d'une augmentation insuffisante de la pression artérielle lors de la phase IV, secondaires à un défaut d'activation du tonus sympathique. **Dans notre étude, plus la chute de la PAS lors de la phase IIb était importante et plus l'atrophie de la substance blanche cérébelleuse était prononcée.** Ces résultats plaident en faveur d'une participation du cervelet dans la régulation du baroreflexe.

Nous l'avons décrit précédemment, le fonctionnement du baroréflexe est sous la dépendance d'un réseau de neurones et de noyaux autonomes principalement localisés dans le bulbe. A l'heure actuelle, il existe dans la littérature de plus en plus d'éléments en faveur d'une **modulation de ce réseau par des centres supra-bulbaires** dont : le cervelet, l'insula, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal et l'amygdale (97–99). Ces régions sont parfois regroupées sous le terme de **réseau cortical autonome** (cortical autonomic network, CAN).

La plupart des avancées dans ce domaine ont été réalisées grâce à l'essor de l'IRM fonctionnelle. Cette méthode offre l'opportunité d'étudier chez des sujets éveillés les réseaux neuronaux associés aux changements dans l'activité des voies afférentes du baroréflexe. Elle utilise l'hémoglobine érythrocytaire comme agent de contraste, en partant du paradigme que l'hémoglobine présente des propriétés magnétiques différentes selon qu'elle soit liée à l'oxygène (oxyhémoglobine, responsable d'une augmentation de l'intensité du signal) ou non (désoxyhémoglobine, diminution de l'intensité du signal) (100). Le contraste ainsi obtenu est nommé signal BOLD (Blood Oxygen Level-Dependant signal, ou en français : signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin). De manière schématique, le signal BOLD évolue au fil du temps en fonction de la demande métabolique et hémodynamique de différentes régions cérébrales, ces deux éléments dépendant directement de l'activité neuronale (100).

En 2002, Henderson et ses collaborateurs ont étudié en IRM fonctionnelle les changements de signal BOLD survenant sur l'ensemble de l'encéphale lors d'une série de 3 manœuvres de Valsalva chez 12 sujets sains. Ils ont observé une augmentation précoce de l'intensité du signal BOLD en regard des noyaux profonds du cervelet, qui persistait à l'arrêt de la manœuvre (99). Une autre étude utilisant l'IRM fonctionnelle chez 11 sujets sains a rapporté une activation de la région des noyaux Fastigiaux et Interposé, ainsi que du noyau Dentelé lors de la manœuvre de Valsalva (101).

Plus récemment en 2018, Baker *et al.* ont évalué par IRM fonctionnelle 3T les régions cérébrales s'activant lors de 3 séries de manœuvres de Valsalva et lors de l'application d'une pression négative (-35 mmHg) aux membres inférieurs, chez 15 sujets présentant une HTO neurogène et 15 sujets contrôles sains appariés sur l'âge. L'application d'une pression négative aux membres inférieurs reproduit de manière passive les modifications de pression artérielle induites par la gravité lors du passage à l'orthostatisme. Pendant ces deux manœuvres, chez les patients présentant une HTO neurogène, il semble exister un défaut d'activation cérébelleuse en comparaison aux sujets sains (98).

Le rôle du cervelet dans la coordination des mouvements et dans le contrôle de l'équilibre, par l'intégration notamment des informations vestibulaires, est depuis longtemps bien établi. **Le cervelet pourrait en outre participer au contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque lors de changements posturaux.** De manière notable, le cervelet envoie des projections vers le **NTS** et la **RVLM**, deux noyaux bulbaires impliqués dans la réponse sympathique au baroréflexe (98).

Par ailleurs, les afférences vestibulaires modifient l'activité du système nerveux sympathique lors des changements posturaux, par le biais du **reflexe vestibulo-sympathique** (98). La détection précoce des variations d'orientation de la tête dans l'espace par le système vestibulaire pourrait effectivement permettre un ajustement rapide du tonus sympathique. Ainsi, dans les modèles animaux, la stimulation électrique ou chimique du noyau Fastigial ou du cortex cérébelleux postérieur, régions impliquées dans l'intégration de signaux vestibulaires, engendre des réponses cardiovasculaires marquées (98).

Plusieurs éléments sont en faveur d'une action compensatrice du noyau Fastigial lors de périodes de larges variations de pression artérielle. En particulier, dans les modèles animaux, des lésions du noyau Fastigial sont associées à un défaut de contrôle de la pression artérielle en cas d'hypovolémie marquée, par exemple en lien avec choc hémorragique (99,101). Certains auteurs proposent ainsi que le cervelet puisse jouer un rôle d'atténuation de valeurs extrêmes de la pression artérielle, par exemple induites lors de changements posturaux, par le biais d'une facilitation des réponses sympathiques qui induisent une vasoconstriction et une tachycardie (98,99).

L'ensemble de ces données sont concordantes avec nos résultats et soulignent la possible participation du cervelet dans la médiation des processus sympathiques excitatoires intervenant lors de modifications importantes de la pression artérielle. Deux mécanismes principaux sont proposés : d'une part, le cervelet pourrait jouer un rôle de coordinateur des informations afférentes provenant des barorécepteurs (97) ; et d'autre part, il pourrait moduler le réflexe vestibulo-sympathique et contribuer ainsi à l'ajustement rapide du tonus sympathique lors de changements posturaux (97,98). Le rôle exact des différents

noyaux Fastigiens, Interposés et Dentelés dans cette régulation cardio-vasculaire reste encore à déterminer.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude suggérant l'existence chez des patients AMS une association indépendante entre la dysfonction sympathique objectivée lors de la manœuvre de Valsalva et l'atrophie de la substance blanche cérébelleuse.

4.1.4 Etude des marqueurs de dysautonomie parasympathique

Plus l'atrophie des putamens était marquée et moins la différence $RR_{\text{inspiration}} - RR_{\text{expiration}}$ était importante, signant un émoussement de l'arythmie respiratoire, reflet d'une dysfonction vagale. Ces résultats n'ont pas été retrouvés en étude multivariée et pourraient aussi être sous l'influence de la sévérité clinique. Néanmoins, comme nous l'avons déjà abordé plus haut, quelques études avancent des données en faveur d'une participation des ganglions de la base dans le fonctionnement du système nerveux autonome (94).

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de tendance statistique entre les volumes des différentes structures d'intérêt et les autres marqueurs de dysautonomie parasympathique que nous avons sélectionnés (SDNN, rMSSD, HF). Les paramètres étudiant la variabilité de la fréquence cardiaque présentent d'importantes différences inter-individuelles. Il est possible que nous n'ayons pas pu mettre en évidence de différence significative par manque de puissance. Une étude comportant un plus grand nombre de patients semble donc nécessaire pour évaluer si la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, traduisant une dysfonction cardiaque d'origine vagale, est associée aux volumes du tronc cérébral, en particulier du bulbe.

Enfin, il est à noter que très peu d'études se sont penchées spécifiquement sur la dysautonomie parasympathique chez les patients AMS. Pourtant, cette problématique est importante : il a par exemple été démontré que la diminution de la variabilité du rythme cardiaque était un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (48). Les patients souffrant d'AMS semblent par ailleurs présenter une diminution de la variabilité du rythme cardiaque au cours du sommeil (48). Cette dysautonomie parasympathique pourrait par exemple jouer un rôle dans la survenue de mort subite au cours du sommeil chez les patients AMS.

4.2 Les autres marqueurs de dysautonomie n'étaient pas associés à l'atrophie

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les symptômes cliniques liés à la dysautonomie (évaluée par le score SCOPA-AUT) et les volumes étudiés. Damon-Perrière et ses collaborateurs rendent compte d'une évaluation sous-optimale par le score SCOPA-AUT des symptômes cardiovasculaires chez les patients AMS, ce qui pourrait expliquer en partie l'absence de relation mise en évidence dans notre étude (85).

Pour environ 3/5 des patients, la conductance cutanée était pathologique tant au niveau des paumes des mains que des plantes de pieds, sans différence significative selon le phénotype moteur prédominant. **Aucune corrélation significative n'a été observée entre les volumes des régions étudiées et la dysfonction sudorale, évaluée par le Sudoscan.** Quelques explications peuvent être avancées.

Premièrement, le mécanisme exact de cette dysfonction sudorale chez les patients AMS reste encore à ce jour incertain, même si une atteinte du contingent sympathique pré-ganglionnaire est généralement avancée dans la littérature. Si dans un article publié en 2018 Pavy-Le-Traon et collaborateurs font état d'une aggravation de la conductance cutanée avec l'évolution de la dysautonomie (102), il a été rapporté par Coon *et al.* une augmentation de la fréquence de la dysfonction sudorale post-ganglionnaire (évaluée par le QSART) au cours de l'évolution (70). Ces éléments peuvent suggérer soit une atteinte des fibres sympathiques post-ganglionnaires de survenue tardive ; soit une diminution du volume des glandes sudoripares secondaire à une sous-utilisation d'origine centrale. De manière notable, le mode d'action exact du Sudoscan reste encore à ce jour débattu. Cette technologie permet de mettre en évidence une altération de la fonction sudorale, sans préjuger l'atteinte centrale ou périphérique (58).

Par ailleurs, des facteurs régionaux vasculaires peuvent modifier la conductance cutanée. A titre d'exemple, il semble exister une diminution de la production de sueur évaluée par le QSART chez les patients présentant un syndrome de Raynaud (103). La dysfonction sudorale pourrait ainsi être sous l'influence de phénomènes vasculaires locaux.

5. Quelles sont les limites de cette étude ?

Notre étude présente toutefois des points faibles. Premièrement le caractère monocentrique avec un recrutement en centre de référence peut être responsable d'une majoration du délai entre le début des symptômes et le diagnostic. En effet, le centre de référence exerce une activité de recours et bon nombre de patients sont adressés pour un second avis. Cependant, cette expertise permet d'améliorer la robustesse du diagnostic clinique retenu.

Par ailleurs, nous avons inclus à la fois des patients présentant un diagnostic d'AMS possible et probable, ce qui peut être responsable d'une inhomogénéité de notre population.

Le caractère rétrospectif et observationnel de notre étude est une autre limite méthodologique. De fait, il existait une grande hétérogénéité des protocoles d'acquisition des IRM cérébrales. En outre, ces imageries n'étaient pas réalisées au même stade de la maladie pour tous les patients, mais cette diversité offre l'avantage de se rapprocher de ce qui est observé dans la pratique courante.

Nous avons fait le choix de procéder à une normalisation des volumes obtenus sur le volume intracrânien total, comme cela est l'usage habituel dans les études de volumétrie publiées. Des résultats de travaux récents viennent discuter cette habitude, par exemple en démontrant que la mesure planimétrique du tronc cérébral (mesure de diamètres) ne dépend ni du volume intracrânien total ni de l'âge (104).

Enfin, l'évaluation de la dysautonomie urinaire était réalisée de manière non spécifique par les échelles UMSARS et SCOPA-AUT. La dysautonomie respiratoire n'était pas étudiée et nous ne disposons pas d'information concernant la présence d'un stridor nocturne. D'autres études devront être réalisées en intégrant des résultats de polysomnographie et de bilan urodynamique ou d'échographie des voies urinaires afin d'évaluer spécifiquement si l'atrophie de certaines régions du tronc cérébral est associée à une dysautonomie respiratoire ou urinaire.

6. Perspectives pour une meilleure compréhension physiopathologique de l'AMS

Cette étude a plusieurs implications pour la pratique clinique. Elle permet en premier lieu d'améliorer nos connaissances concernant les mécanismes physiopathologiques complexes qui sous-tendent la dysautonomie cardiovasculaire chez les patients présentant une AMS.

De nombreuses perspectives sont ouvertes par cette première étude rétrospective. Nos résultats permettent de rappeler la place de l'IRM cérébrale et des études de volumétries dans l'évaluation des patients AMS. En effet, ils soulignent que même à un stade précoce de la maladie, l'IRM cérébrale est pertinente pour identifier l'atteinte des voies nigro-striée ou olivo-ponto-cérébelleuse, mais aussi pour rendre compte de la sévérité clinique.

Il semble exister dans l'AMS des profils évolutifs différents, plus ou moins sévères. Nos résultats suggèrent que des patterns d'atrophie pourraient être associés au retentissement

clinique et à l'agressivité de la maladie. Ces données doivent être confirmés par des études longitudinales examinant en imagerie structurelle l'évolution naturelle de cette maladie. L'objectif serait d'aboutir à une meilleure compréhension du cours évolutif de l'AMS, et à une meilleure définition des patients « progresseurs rapides ». Il existe actuellement un besoin croissant d'un biomarker robuste qui permettrait une évaluation objective de l'évolution de la maladie et qui pourrait quantifier précisément l'impact d'interventions thérapeutiques. En ce sens, le protocole ASPIRE-MSA (nAatural hiStory and dIsease Progression biomarkers of Multiple System Atrophy) est actuellement en cours, et cherche à évaluer de manière longitudinale l'effet de la progression de la maladie sur l'atrophie cérébrale dans des régions fortement impliquées dans le processus neurodégénératif, afin de tester ce biomarker dans l'évaluation de l'effet de traitements neuroprotecteurs.

D'autres études sont nécessaires afin de confirmer nos résultats, car si nous avons mis en évidence des corrélations significatives, celles-ci restent faibles. Des études prospectives, multicentriques avec une harmonisation des protocoles de réalisation des IRM et un contrôle du délai de réalisation de l'imagerie doivent être envisagées. Il serait intéressant de réaliser un ajustement des valeurs de pression artérielle au décubitus et à l'orthostatisme sur la prise de traitements antihypertenseurs ou dopaminergiques. Enfin, il semble nécessaire d'inclure une évaluation de la dysautonomie respiratoire, au moyen de données de polysomnographies par exemple, tant les troubles respiratoires semblent jouer un rôle prépondérant dans la survenue de mort subite chez les patients AMS.

VI – Conclusion

L'AMS est une maladie neurodégénérative rare, pour laquelle nous ne disposons pas de traitement curatif et qui aboutit au décès en moins de dix ans après le diagnostic. Elle est caractérisée par une dysautonomie cardiovasculaire, génito-urinaire, respiratoire et sudorale invalidante, dont les mécanismes physiopathologiques sont complexes et encore imparfaitement compris. La cascade physiopathologique de l'AMS se traduit par une perte neuronale et une atrophie étendues qui prédominent dans les voies nigro-striée et olivo-ponto-cérébelleuse.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer si la sévérité de la dysautonomie était corrélée à l'atrophie du tronc cérébral, des putamens et du cervelet évaluée en IRM (Volumétrie). Elle n'a pas permis de mettre en évidence de lien entre la sévérité de la dysautonomie essentiellement cardiovasculaire et l'atrophie de différentes régions clés du tronc cérébral.

L'étude globale menée sur 89 patients, se concentrait sur des paramètres de dysautonomie facilement accessibles en pratique courante et appréciés au moyen d'échelles cliniques. Comme attendu, l'atrophie des putamens était corrélée au phénotype parkinsonien et proportionnelle à la sévérité clinique. Sur l'IRM réalisée en moyenne $1 \pm 1,2$ ans après le diagnostic et $4,5 \pm 2,0$ ans après le début des symptômes, une atrophie plus marquée des putamens, de la substance grise cérébelleuse et du tronc cérébral ainsi que de chacune de ses régions (bulbe, pont, mésencéphale), était associée à une PAS de décubitus plus faible ; l'une des hypothèses pourrait être un tonus sympathique plus bas, secondaire à une maladie plus sévère et plus évoluée. Enfin, la durée d'évolution des symptômes au moment de l'IRM réalisée le plus souvent lors du bilan diagnostic, était inversement proportionnelle aux volumes du bulbe, du mésencéphale, et des putamens, ce qui pourrait suggérer qu'une atrophie moins marquée de ces régions soit le reflet d'un meilleur profil évolutif et d'une maladie moins agressive.

L'étude d'un sous-groupe de 65 patients a permis une évaluation plus précise de la dysautonomie dans les 6 mois précédant ou suivant l'IRM cérébrale. De manière intéressante, certains paramètres témoignant d'une dysautonomie cardiovasculaire sympathique étaient reliés aux volumes des putamens et de la substance blanche cérébelleuse. Ainsi l'amplitude de la chute de PAS à l'orthostatisme passif était inversement proportionnelle aux volumes des putamens. Cette association ne persistait pas en analyse multivariée, ce qui suggère qu'elle pourrait être en partie expliquée par la sévérité de la maladie. En outre, nos résultats démontrent une association entre l'atrophie de la substance blanche cérébelleuse et un dysfonctionnement sympathique en réponse au baroréflexe

(évalué par la manœuvre de Valsalva), ce qui pourrait traduire une altération de la modulation de l'activité sympathique par le cervelet.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude explorant chez un grand nombre de patients AMS, l'association entre les volumes de différentes régions cérébrales et une évaluation précise de la dysautonomie essentiellement cardiovasculaire. Nos résultats permettent d'affiner la compréhension de la dysautonomie cardiovasculaire dans l'AMS. D'autres travaux sont nécessaires pour préciser les mécanismes physiopathologiques de l'altération de la réponse sympathique, en particulier l'association entre la PAS de décubitus et l'atrophie des putamens, de la substance grise cérébelleuse et du tronc cérébral ; mais aussi le lien entre le défaut de réponse sympathique au baroréflexe et l'atrophie de la substance blanche du cervelet.

Enfin, une évaluation plus spécifique de la dysautonomie respiratoire et génito-urinaire pourrait être réalisée dans de nouvelles études incluant par exemple des données de polysomnographie.



Professeur Olivier RASCOL
Service de Pharmacologie Clinique
Centre Hospitalier Universitaire
Faculté de Médecine
37, allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE - FRANCE

Bibliographie

1. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 févr 1969;32(1):28-34.
2. Wakabayashi K, Yoshimoto M. α -Synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neuroscience Letters*. 1998;
3. Gilman S, Wenning GK. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. 2008;7.
4. Low PA, Reich SG, Jankovic J, Shults CW, Stern MB, Novak P, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. juill 2015;14(7):710-9.
5. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. avr 2012;11(4):361-8.
6. Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nat Rev Neurol*. avr 2017;13(4):232-43.
7. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 15 janv 2015;372(3):249-63.
8. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol*. mars 2013;12(3):264-74.
9. McKay JH, Cheshire WP. First symptoms in multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. avr 2018;28(2):215-21.
10. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A, Biaggioni I, Low PA, Singer W, et al. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort: Pure Autonomic Failure. *Ann Neurol*. févr 2017;81(2):287-97.
11. 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*. déc 2015;138(12):3623-31.
12. Jellinger KA. Potential clinical utility of multiple system atrophy biomarkers. *Expert Rev Neurother*. 2 déc 2017;17(12):1189-208.
13. Meissner WG, Fernagut P, Dehay B, Péran P, Traon AP, Foubert-Samier A, et al. Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives. *Mov Disord*. nov 2019;34(11):1629-42.
14. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlief F, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*. déc 2004;19(12):1391-402.
15. Foubert-Samier A, Pavy-Le Traon A, Guillet F, Le-Goff M, Helmer C, Tison F, et al. Disease progression and prognostic factors in multiple system atrophy: A prospective cohort study. *Neurobiol Dis*. juin 2020;139:104813.

16. Krismer F, Seppi K, Wenning GK, Papapetropoulos S, Abler V, Goebel G, et al. Abnormalities on structural MRI associate with faster disease progression in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2019;58:23-7.
17. Laurens B, Vergnet S, Lopez MC, Foubert-Samier A, Tison F, Fernagut P-O, et al. Multiple System Atrophy - State of the Art. *Curr Neurol Neurosci Rep.* mai 2017;17(5):41.
18. Jellinger KA. Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneural Synucleinopathy1. Perry G, Avila J, Tabaton M, Zhu X, éditeurs. *J Alzheimers Dis.* 13 mars 2018;62(3):1141-79.
19. Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: New thoughts about pathogenesis: Neuropathology of MSA. *Mov Disord.* déc 2014;29(14):1720-41.
20. Lee EA, Cho HI, Kim SS, Lee WY. Comparison of magnetic resonance imaging in subtypes of multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* août 2004;10(6):363-8.
21. Brooks DJ, Seppi K, for the Neuroimaging Working Group on MSA. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy: Neuroimaging Criteria for the Diagnosis of MSA. *Mov Disord.* 15 mai 2009;24(7):949-64.
22. Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S, Haridy NA, Houlden H, Rohrer JD. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J Neurol.* avr 2019;266(4):1036-45.
23. Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, et al. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. *J Mov Disord.* 30 sept 2018;11(3):107-20.
24. Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, Ohkawa Y, Katayama T, Yokokawa Y, et al. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy - when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol.* 1 juill 2002;249(7):847-54.
25. Krismer F, Seppi K, Göbel G, Steiger R, Zucal I, Boesch S, et al. Morphometric MRI profiles of multiple system atrophy variants and implications for differential diagnosis. *Mov Disord.* juill 2019;34(7):1041-8.
26. Koga S, Dickson DW. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2018;89(2):175-84.
27. Wenning GK, Tison F, ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord.* mars 1997;12(2):133-47.
28. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* févr 2006;5(2):158-70.
29. Nicoletti G, Fera F, Condino F, Auteri W, Gallo O, Pugliese P, et al. MR Imaging of Middle Cerebellar Peduncle Width: Differentiation of Multiple System Atrophy from Parkinson Disease. *Radiology.* juin 2006;239(3):825-30.
30. Durand-Dubief F. Évaluation de la perte du volume cérébral en IRM comme marqueur individuel de neurodégénérescence des patients atteints de sclérose en plaques. :204.
31. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* avr 2007;17:10S-15S.

32. Scherfler C, Göbel G, Müller C, Nocker M, Wenning GK, Schocke M, et al. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology*. 29 mars 2016;86(13):1242-9.
33. Brenneis C, Egger K, Scherfler C, Seppi K, Schocke M, Poewe W, et al. Progression of brain atrophy in multiple system atrophy: A longitudinal VBM study. *J Neurol*. févr 2007;254(2):191-6.
34. Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, Ohkawa Y, Katayama T, Yokokawa Y, et al. Cerebral atrophy in multiple system atrophy by MRI. *J Neurol Sci*. févr 2000;173(2):109-12.
35. Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. *Brain*. 1 avr 2006;129(4):1040-9.
36. Guevara C, de Grazia J, Baabor P, Soruco W. Self-reported urinary impairment identifies 'fast progressors' in terms of neuronal loss in multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. mars 2019;217:1-6.
37. Suzuki M, Nakamura T, Hirayama M, Ueda M, Imai E, Harada Y, et al. Relationship between cardiac parasympathetic dysfunction and the anteroposterior diameter of the medulla oblongata in multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. juin 2020;30(3):231-8.
38. Jean François Vibert, A. S.-C.-R. *Neurophysiologie: de la physiologie à l'examen clinique*. Elsevier Masson SAS. 2011;
39. Calvino, R. e. *Le système nerveux végétatif*. In: *Medecine science Neurobiologie*. 1990.
40. Serratrice J, Verschueren A, Serratrice G. *Système nerveux autonome*. EMC - Neurol. janv 2013;10(1):1-18.
41. McCorry LK. *Physiology of the Autonomic Nervous System*. *Am J Pharm Educ*. :11.
42. Vallée A, Blacher J. *Pression artérielle, régulation et épidémiologie, mesures et valeurs normales*. 2020;10.
43. Souza Neto EP, Neidecker J, Lehot JJ. *Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque*. *Ann Fr Anesth Réanimation*. mai 2003;22(5):425-52.
44. Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 22 janv 2020]. p. 45-57. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534910000055>
45. Benarroch EE. Brainstem integration of arousal, sleep, cardiovascular, and respiratory control. *Neurology*. 20 nov 2018;91(21):958-66.
46. Senard J-M. *Hypotension orthostatique: physiopathologie, diagnostic et traitements*. EMC - Cardiol. avr 2012;7(2):1-18.
47. Benarroch EE. Multiple system atrophy: a disorder targeting the brainstem control of survival. *Clin Auton Res*. déc 2019;29(6):549-51.
48. Palma J-A, Benarroch EE. Neural control of the heart: Recent concepts and clinical correlations. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):261-71.

49. Raux M, Fiamma M, Similowski T, Straus C. Contrôle de la ventilation : physiologie et exploration en réanimation. *Réanimation*. oct 2007;16(6):511-20.
50. Benarroch EE. Brainstem respiratory control: Substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 15 janv 2007;22(2):155-61.
51. Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA. Retrotrapezoid nucleus and central chemoreception: RTN and chemoreception. *J Physiol*. 15 avr 2008;586(8):2043-8.
52. Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies: Autonomic Neuropathology in Synucleinopathies. *Mov Disord*. mars 2018;33(3):349-58.
53. Presti MF, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE, Benarroch EE. Degeneration of Brainstem Respiratory Neurons in Dementia with Lewy Bodies. *Sleep*. 1 févr 2014;37(2):373-8.
54. Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H, Okada Y, Yokota S, Koshiya N, et al. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *J Physiol Sci*. janv 2017;67(1):45-62.
55. Baekey DM, Molkov YI, Paton JFR, Rybak IA, Dick TE. Effect of baroreceptor stimulation on the respiratory pattern: Insights into respiratory–sympathetic interactions. *Respir Physiol Neurobiol*. nov 2010;174(1-2):135-45.
56. Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci*. mars 2006;7(3):232-41.
57. Papatsoris AG, Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *Neurourol Urodyn*. janv 2008;27(1):22-7.
58. Buchmann SJ, Penzlin AI, Kubasch ML, Illigens BM-W, Siepmann T. Assessment of sudomotor function. *Clin Auton Res*. févr 2019;29(1):41-53.
59. Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y. Abnormal cardiac [123I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 15 août 2010;25(11):1744-7.
60. Mendoza-Velásquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens B-MW, Siepmann T. Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies. *Front Neurol*. 12 avr 2019;10:363.
61. Bhatia KP, Stamelou M. Nonmotor Features in Atypical Parkinsonism. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 14 avr 2020]. p. 1285-301. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774217300958>
62. Sakakibara R. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 janv 2000;68(1):65-9.
63. Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lloret S, Calandra-Buonaura G, Cochen-De Cock V, Colosimo C, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2016;87(5):554-61.
64. Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. avr 2016;26(2):97-105.

65. Davies B, Sudera D, Sagnella G, Marchesi-Saviotti E, Mathias C, Bannister R, et al. Increased numbers of alpha receptors in sympathetic denervation supersensitivity in man. *J Clin Invest.* 1 avr 1982;69(4):779-84.
66. Savica R, Boeve BF, Mielke MM. When Do α -Synucleinopathies Start? An Epidemiological Timeline: A Review. *JAMA Neurol.* 1 avr 2018;75(4):503.
67. Oertel WH, Wächter T, Quinn NP, Ulm G, Brandstädter D. Reduced genital sensitivity in female patients with multiple system atrophy of parkinsonian type. *Movement Disorders.* 2003;
68. Kirchoff K, Apostolidis A, Mathias C, Fowler C. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res.* août 2003;15(4):293-8.
69. Tada M, Kakita A, Toyoshima Y, Onodera O, Ozawa T, Morita T, et al. Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain.* 1 juill 2009;132(7):1810-9.
70. Coon EA, Fealey RD, Sletten DM, Mandrekar JN, Benarroch EE, Sandroni P, et al. Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre- and postganglionic sudomotor dysfunction. *Mov Disord.* mars 2017;32(3):397-404.
71. Provitera V, Nolano M, Caporaso G, Stancanelli A, Manganelli F, Iodice R, et al. Postganglionic sudomotor denervation in patients with multiple system atrophy. *Neurology.* 17 juin 2014;82(24):2223-9.
72. McKay JH, Cheshire WP. First symptoms in multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* avr 2018;28(2):215-21.
73. Péran P, Barbagallo G, Nemmi F, Sierra M, Galitzky M, Traon AP-L, et al. MRI supervised and unsupervised classification of Parkinson's disease and multiple system atrophy: MRI Classification in Parkinsonian Syndromes. *Mov Disord.* avr 2018;33(4):600-8.
74. Ewing DJ. Assessment of Cardiovascular Effects in Diabetic Autonomic Neuropathy and Prognostic Implications. *Ann Intern Med.* 1 févr 1980;92(2_Part_2):308.
75. Low PA, Benarroch EE. *Clinical Autonomic Disorders.* 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2008.
76. Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* nov 2003;285(5):R927-31.
77. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C. The New Age of Sudomotor Function Testing: A Sensitive and Specific Biomarker for Diagnosis, Estimation of Severity, Monitoring Progression, and Regression in Response to Intervention. *Front Endocrinol [Internet].* 11 juin 2015 [cité 15 sept 2020];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2015.00094/abstract>
78. Lefaucheur J-P, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Lefaucheur I, Rouie D, et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* déc 2015;45(6):445-55.
79. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord.* nov 2004;19(11):1306-12.

80. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. août 2012;62(2):774-81.
81. Anonymous. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*. 1 mai 1996;46(5):1470-1470.
82. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res*. août 2018;28(4):355-62.
83. Wenning GK, Granata R, Krismer F, Dürr S, Seppi K, Poewe W, et al. Orthostatic Hypotension Is Differentially Associated with the Cerebellar Versus the Parkinsonian Variant of Multiple System Atrophy: a Comparative Study. *The Cerebellum*. mars 2012;11(1):223-6.
84. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association Between Supine Hypertension and Orthostatic Hypotension in Autonomic Failure. *Hypertension*. août 2003;42(2):136-42.
85. Damon-Perrière N, Foubert-Samier A, De Cock VC, Gerdelat-Mas A, Debs R, Pavy-Le Traon A, et al. Assessment of the Scopa-Aut questionnaire in multiple system atrophy: Relation to UMSARS scores and progression over time. *Parkinsonism Relat Disord*. juin 2012;18(5):612-5.
86. Seppi K, Schocke MFH, Mair KJ, Esterhammer R, Scherfler C, Geser F, et al. Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy: A serial diffusion MR study. *NeuroImage*. mai 2006;31(1):240-5.
87. Dash SK, Stezin A, Takalkar T, George L, Kamble NL, Netravathi M, et al. Abnormalities of white and grey matter in early multiple system atrophy: comparison of parkinsonian and cerebellar variants. *Eur Radiol*. févr 2019;29(2):716-24.
88. Matsusue E, Fujii S, Kanasaki Y, Kaminou T, Ohama E, Ogawa T. Cerebellar Lesions in Multiple System Atrophy: Postmortem MR Imaging-Pathologic Correlations. *Am J Neuroradiol*. oct 2009;30(9):1725-30.
89. Nishimori M, Murata Y, Iwasa H, Miyatake K, Tadokoro M, Kohsaki S, et al. Comparison of MRI and 123I-FP-CIT SPECT for the evaluation of MSA-P clinical severity. *Biomed Rep [Internet]*. 11 avr 2018 [cité 1 nov 2020]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2018.1086>
90. Mestre TA, Gupta A, Lang AE. MRI signs of multiple system atrophy preceding the clinical diagnosis: the case for an imaging-supported probable MSA diagnostic category. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2016;87(4):443-4.
91. Eimeren T, Antonini A, Berg D, Bohnen N, Ceravolo R, Drzezga A, et al. Neuroimaging biomarkers for clinical trials in atypical parkinsonian disorders: Proposal for a Neuroimaging Biomarker Utility System. Jovicich J, Frisoni GB, éditeurs. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. déc 2019;11(1):301-9.
92. Goldstein DS, Polinsky RJ, Garty M, Robertson D, Brown RT, Biaggioni I, et al. Patterns of plasma levels of catechols in neurogenic orthostatic hypotension. *Ann Neurol*. oct 1989;26(4):558-63.

93. Jordan J, Shibao C, Biaggioni I. Multiple system atrophy: Using clinical pharmacology to reveal pathophysiology. *Clin Auton Res.* févr 2015;25(1):53-9.
94. Shin H-W, Chung SJ, Lee S, Cha J, Sohn YH, Yun M, et al. Dysautonomia Is Linked to Striatal Dopamine Deficits and Regional Cerebral Perfusion in Early Parkinson Disease. *Clin Nucl Med.* août 2020;45(8):e342-8.
95. Pazo JH, Belforte JE. Basal Ganglia and Functions of the Autonomic Nervous System. *Cell Mol Neurobiol.* 2002;10.
96. Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes O-B, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology.* 15 oct 2019;93(16):e1526-34.
97. Kimmerly DS. A review of human neuroimaging investigations involved with central autonomic regulation of baroreflex-mediated cardiovascular control. *Auton Neurosci.* nov 2017;207:10-21.
98. Baker J, Paturel JR, Kimpinski K. Cerebellar impairment during an orthostatic challenge in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Clin Neurophysiol.* janv 2019;130(1):189-95.
99. Henderson LA, Macey PM, Macey KE, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, et al. Brain Responses Associated With the Valsalva Maneuver Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurophysiol.* 1 déc 2002;88(6):3477-86.
100. Giovanni De Marco. L'IRM FONCTIONNELLE (IRMf) 1re partie : Bases physiques et application aux tumeurs cérébrales. *Neurologie*, volume 9. nov 2006;
101. Harper RM, Bandler R, Spriggs D, Alger JR. Lateralized and widespread brain activation during transient blood pressure elevation revealed by magnetic resonance imaging. :10.
102. Pavy-LeTraon A, Brefel-Courbon C, Dupouy J, Ory-Magne F, Rascol O, Senard J-M. Combined cardiovascular and sweating autonomic testing to differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* avr 2018;48(2):103-10.
103. Manek NJ, Holmgren AR, Sandroni P, Osborn TG, Davis MDP. Primary Raynaud phenomenon and small-fiber neuropathy: is there a connection? A pilot neurophysiologic study. *Rheumatol Int.* mai 2011;31(5):577-85.
104. Mangesius S, Hussl A, Tagwercher S, Reiter E, Müller C, Lenhart L, et al. No effect of age, gender and total intracranial volume on brainstem MR planimetric measurements. *Eur Radiol.* mai 2020;30(5):2802-8.

Annexes

- Annexe 1 : Score UMSARS

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.	
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 position 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 cerebellar 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 cerebellar 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 cerebellar 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 height 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.

(Part II, continued)

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.	_____
1 Slight 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.
-

- Annexe 2 : Score SCOPA-AUT

SCOPA-AUT

By means of this questionnaire, we would like to find out to what extent in the past month you have had problems with various bodily functions, such as difficulty passing urine, or excessive sweating. Answer the questions by placing a cross in the box which best reflects your situation. If you wish to change an answer, fill in the 'wrong' box and place a cross in the correct one. If you have used medication in the past month in relation to one or more of the problems mentioned, then the question refers to how you were while taking this medication. You can note the use of medication on the last page.

-
- In the past month, have you had difficulty swallowing or have you choked?
 never sometimes regularly often
 - In the past month, has saliva dribbled out of your mouth?
 never sometimes regularly often
 - In the past month, has food ever become stuck in your throat?
 never sometimes regularly often
 - In the past month, did you ever have the feeling during a meal that you were full very quickly?
 never sometimes regularly often
 - Constipation is a blockage of the bowel, a condition in which someone has a bowel movement twice a week or less.*
 In the past month, have you had problems with constipation?
 never sometimes regularly often
 - In the past month, did you have to strain hard to pass stools?
 never sometimes regularly often
 - In the past month, have you had involuntary loss of stools?
 never sometimes regularly often

Questions 8 to 13 deal with problems with passing urine. If you use a catheter you can indicate this by placing a cross in the box "use catheter".

- In the past month, have you had difficulty retaining urine?
 never sometimes regularly often use catheter
- In the past month, have you had involuntary loss of urine?
 never sometimes regularly often use catheter

10. In the past month, have you had the feeling that after passing urine your bladder was not completely empty?
- never sometimes regularly often use catheter
11. In the past month, has the stream of urine been weak?
- never sometimes regularly often use catheter
12. In the past month, have you had to pass urine again within 2 hours of the previous time?
- never sometimes regularly often use catheter
13. In the past month, have you had to pass urine at night?
- never sometimes regularly often use catheter
14. In the past month, when standing up have you had the feeling of either becoming lightheaded, or no longer being able to see properly, or no longer being able to think clearly?
- never sometimes regularly often
15. In the past month, did you become light-headed after standing for some time?
- never sometimes regularly often
16. Have you fainted in the past 6 months?
- never sometimes regularly often
17. In the past month, have you ever perspired excessively during the day?
- never sometimes regularly often
18. In the past month, have you ever perspired excessively during the night?
- never sometimes regularly often
19. In the past month, have your eyes ever been over-sensitive to bright light?
- never sometimes regularly often

20. In the past month, how often have you had trouble tolerating cold?

never

sometimes

regularly

often

21. In the past month, how often have you had trouble tolerating heat?

never

sometimes

regularly

often

The following questions are about sexuality. Although we are aware that sexuality is a highly intimate subject, we would still like you to answer these questions. For the questions on sexual activity, consider every form of sexual contact with a partner or masturbation (self-gratification). An extra response option has been added to these questions. Here you can indicate that the situation described has not been applicable to you in the past month, for example because you have not been sexually active. Questions 22 and 23 are intended specifically for men, 24 and 25 for women.

The following 3 questions are only for men

22. In the past month, have you been impotent (unable to have or maintain an erection)?

never

sometimes

regularly

often

*not
applicable*

23. In the past month, how often have you been unable to ejaculate?

never

sometimes

regularly

often

*not
applicable*

23a. In the past month, have you taken medication for an erection disorder? (If so, which medication?)

no

yes: _____

Proceed with question 26

The following 2 questions are only for women

24. In the past month, was your vagina too dry during sexual activity?

never

sometimes

regularly

often

*not
applicable*

25. In the past month, have you had difficulty reaching an orgasm?

never

sometimes

regularly

often

*not
applicable*

The following questions are for everyone

The questions below are about the use of medication for which you may have or have not needed a doctor's prescription. If you use medication, also give the name of the substance.

26. In the past month, have you used medication for:

- | | | |
|---|--------------------------------|--|
| a. constipation? | <input type="checkbox"/>
no | <input type="checkbox"/>
yes: _____ |
| b. urinary problems? | <input type="checkbox"/>
no | <input type="checkbox"/>
yes: _____ |
| c. blood pressure? | <input type="checkbox"/>
no | <input type="checkbox"/>
yes: _____ |
| d. other symptoms
(not symptoms related to
<i>Parkinson's disease</i>) | <input type="checkbox"/>
no | <input type="checkbox"/>
yes: _____ |
-

- Annexe 3 : Ensemble des résultats des analyses univariées dans la population totale

Pour chaque corrélation sont indiqués le p-value et le coefficient de corrélation (r). Pour les variables suivant une loi normale nous avons utilisé le test de corrélation de Pearson. Pour toutes les autres variables, nous avons utilisé le test non paramétrique de Spearman.

Corrélation										
	Bulbe	Mésencéphale	Pont	Putamen D	Putamen G	SB Cervelet D	SB Cervelet G	SG Cervelet D	SG Cervelet G	Tronc cérébral
Sudoscan mains (µsiemens)	r = 0,125 P = 0,273	r = 0,022 P = 0,850	r = 0,151 P = 0,185	r = 0,036 P = 0,755	r = -0,010 P = 0,931	r = 0,154 P = 0,175	r = 0,131 P = 0,249	r = 0,016 P = 0,885	r = 0,050 P = 0,661	r = 0,138 P = 0,224
Sudoscan pieds (µsiemens)	r = -0,033 P = 0,773	r = -0,077 P = 0,499	r = -0,023 P = 0,843	r = 0,093 P = 0,416	r = 0,004 P = 0,972	r = -0,002 P = 0,988	r = 0,085 P = 0,455	r = -0,043 P = 0,704	r = 0,016 P = 0,886	r = -0,056 P = 0,624
UMSAR 1+2	r = -0,070 P = 0,522	r = -0,008 P = 0,944	r = -0,114 P = 0,301	r = -0,341 P = 0,001	r = -0,370 P < 0,001	r = -0,095 P = 0,386	r = -0,159 P = 0,146	r = -0,068 P = 0,536	r = -0,115 P = 0,294	r = -0,089 P = 0,421
UMSAR 3 PAS couché	r = 0,173 P = 0,144	r = 0,250 P = 0,033	r = 0,200 P = 0,090	r = 0,164 P = 0,166	r = 0,139 P = 0,241	r = -0,093 P = 0,434	r = -0,085 P = 0,476	r = 0,249 P = 0,034	r = 0,214 P = 0,069	r = 0,264 P = 0,024
UMSAR 3 PAD couché	r = 0,096 P = 0,420	r = 0,122 P = 0,306	r = 0,026 P = 0,830	r = -0,003 P = 0,977	r = 0,054 P = 0,648	r = -0,162 P = 0,170	r = -0,204 P = 0,083	r = -0,044 P = 0,715	r = -0,089 P = 0,425	r = 0,042 P = 0,723
UMSAR 3 variation PAS	r = -0,116 P = 0,280	r = -0,140 P = 0,191	r = -0,036 P = 0,735	r = 0,145 P = 0,175	r = 0,146 P = 0,171	r = 0,097 P = 0,368	r = 0,109 P = 0,308	r = -0,038 P = 0,726	r = 0,047 P = 0,664	r = -0,077 P = 0,472
UMSAR 3 variation PAD	r = 0,024 P = 0,820	r = -0,021 P = 0,846	r = 0,020 P = 0,851	r = 0,170 P = 0,112	r = 0,191 P = 0,072	r = 0,076 P = 0,481	r = 0,074 P = 0,491	r = -0,043 P = 0,688	r = 0,054 P = 0,615	r = -0,002 P = 0,988
Evolution de la maladie au moment	r = 0,114 P = 0,288	r = 0,225 P = 0,034	r = 0,103 P = 0,337	r = -0,022 P = 0,844	r = 0,022 P = 0,835	r = -0,002 P = 0,986	r = -0,038 P = 0,722	r = 0,082 P = 0,843	r = 0,026 P = 0,826	r = 0,127 P = 0,235
Age lors de l'examen (années)	r = -0,143 P = 0,182	r = -0,006 P = 0,953	r = 0,125 P = 0,244	r = -0,122 P = 0,255	r = -0,115 P = 0,283	r = 0,062 P = 0,566	r = 0,052 P = 0,627	r = 0,034 P = 0,751	r = -0,008 P = 0,938	r = 0,063 P = 0,567
Cotation SCOPA	r = 0,083 P = 0,483	r = 0,144 P = 0,220	r = 0,029 P = 0,804	r = 0,084 P = 0,476	r = 0,164 P = 0,162	r = -0,150 P = 0,202	r = -0,092 P = 0,437	r = 0,036 P = 0,763	r = 0,026 P = 0,826	r = 0,081 P = 0,492

Corrélation (AMS-C)										
	Bulbe	Mésencéphale	Pont	Putamen D	Putamen G	SB Cervelet D	SB Cervelet G	SG Cervelet D	SG Cervelet G	Tronc cérébral
UMSAR 1+2	r = 0,125 P = 0,273	r = 0,022 P = 0,850	r = 0,151 P = 0,185	r = 0,036 P = 0,755	r = -0,010 P = 0,931	r = -0,411 P = 0,037	r = -0,350 P = 0,079	r = -0,263 P = 0,195	r = -0,222 P = 0,275	r = 0,138 P = 0,224
Durée de la maladie (années)	r = -0,033 P = 0,773	r = -0,077 P = 0,499	r = -0,023 P = 0,843	r = 0,093 P = 0,416	r = 0,004 P = 0,972	r = -0,217 P = 0,278	r = -0,146 P = 0,468	r = -0,207 P = 0,300	r = 0,133 P = 0,509	r = -0,056 P = 0,624

- Annexe 4 : Ensemble des résultats des analyses univariées dans l'analyse de sous-groupe (65 patients ayant réalisé l'exploration du SNA à moins de 6 mois révolus de l'IRM cérébrale)

Pour chaque corrélation sont indiqués le p-value et le coefficient de corrélation (r). Pour les variables suivant une loi normale nous avons utilisé le test de corrélation de Pearson. Pour toutes les autres variables, nous avons utilisé le test non paramétrique de Spearman.

Corrélation										
	Bulbe	Mésencéphale	Pont	Putamen D	Putamen G	SB Cervelet D	SB Cervelet G	SG Cervelet D	SG Cervelet G	Tronc cérébral
SDNN (ms)	r = -0,082 P = 0,549	r = -0,140 P = 0,304	r = -0,144 P = 0,290	r = -0,086 P = 0,631	r = -0,119 P = 0,384	r = 0,127 P = 0,350	r = 0,114 P = 0,403	r = -0,232 P = 0,085	r = -0,189 P = 0,162	r = -0,129 P = 0,342
RMSSD (ms)	r = -0,041 P = 0,766	r = 0,052 P = 0,701	r = 0,011 P = 0,935	r = -0,177 P = 0,192	r = -0,168 P = 0,217	r = 0,183 P = 0,376	r = 0,137 P = 0,313	r = 0,097 P = 0,479	r = 0,047 P = 0,730	r = 0,065 P = 0,633
LF (ms ²)	r = -0,030 P = 0,826	r = -0,076 P = 0,576	r = 0,029 P = 0,830	r = 0,045 P = 0,745	r = 0,004 P = 0,976	r = 0,182 P = 0,179	r = 0,174 P = 0,200	r = -0,165 P = 0,225	r = -0,120 P = 0,379	r = -0,006 P = 0,964
HF (ms ²)	r = -0,083 P = 0,544	r = -0,006 P = 0,963	r = -0,029 P = 0,831	r = -0,087 P = 0,525	r = -0,070 P = 0,607	r = 0,196 P = 0,148	r = 0,106 P = 0,439	r = 0,017 P = 0,903	r = 0,022 P = 0,872	r = -0,010 P = 0,940
Respiration ample (bpm)	r = -0,018 P = 0,887	r = 0,209 P = 0,100	r = -0,227 P = 0,073	r = 0,393 P = 0,001	r = 0,390 P = 0,002	r = -0,203 P = 0,111	r = -0,162 P = 0,204	r = -0,242 P = 0,056	r = -0,167 P = 0,191	r = -0,239 P = 0,060
Tilt test variation TAS (mmHg)	r = 0,039 P = 0,703	r = -0,083 P = 0,526	r = -0,074 P = 0,572	r = 0,304 P = 0,017	r = 0,260 P = 0,043	r = -0,065 P = 0,621	r = 0,039 P = 0,767	r = -0,026 P = 0,844	r = -0,007 P = 0,959	r = -0,036 P = 0,781
Tilt test variation TAD (mmHg)	r = 0,121 P = 0,281	r = 0,008 P = 0,953	r = -0,044 P = 0,736	r = 0,276 P = 0,031	r = 0,193 P = 0,136	r = -0,048 P = 0,714	r = -0,008 P = 0,953	r = 0,007 P = 0,955	r = 0,024 P = 0,853	r = -0,014 P = 0,917
Valsalva phase IIb (mmHg)	r = -0,059 P = 0,613	r = 0,030 P = 0,820	r = 0,165 P = 0,213	r = -0,083 P = 0,533	r = -0,192 P = 0,146	r = 0,266 P = 0,042	r = 0,273 P = 0,037	r = 0,184 P = 0,164	r = 0,234 P = 0,075	r = 0,145 P = 0,274
Valsalva phase IVb (mmHg)	r = 0,106 P = 0,368	r = -0,065 P = 0,626	r = 0,026 P = 0,846	r = 0,199 P = 0,131	r = 0,175 P = 0,186	r = 0,054 P = 0,686	r = 0,100 P = 0,452	r = -0,070 P = 0,600	r = 0,001 P = 0,994	r = -0,011 P = 0,932
Sudoscans mains (µsiemens)	r = 0,125 P = 0,273	r = -0,011 P = 0,829	r = 0,095 P = 0,460	r = 0,229 P = 0,071	r = 0,085 P = 0,510	r = 0,114 P = 0,373	r = 0,090 P = 0,485	r = 0,034 P = 0,792	r = 0,079 P = 0,539	r = 0,110 P = 0,390
Sudoscans pieds (µsiemens)	r = -0,033 P = 0,773	r = -0,204 P = 0,109	r = -0,147 P = 0,251	r = 0,191 P = 0,133	r = 0,130 P = 0,312	r = -0,098 P = 0,443	r = -0,023 P = 0,855	r = -0,157 P = 0,221	r = -0,061 P = 0,632	r = -0,192 P = 0,132
UMSAR 1+2	r = -0,070 P = 0,522	r = 0,093 P = 0,465	r = -0,009 P = 0,942	r = -0,567 P < 0,001	r = -0,468 P = 0,001	r = -0,021 P = 0,870	r = -0,047 P = 0,711	r = 0,046 P = 0,716	r = -0,027 P = 0,830	r = 0,024 P = 0,851
UMSAR 3 PAS couché	r = 0,173 P = 0,144	r = 0,245 P = 0,077	r = 0,336 P = 0,014	r = -0,067 P = 0,634	r = -0,021 P = 0,880	r = 0,019 P = 0,893	r = 0,035 P = 0,803	r = 0,275 P = 0,047	r = 0,271 P = 0,005	r = 0,357 P = 0,009
UMSAR 3 PAD couché	r = 0,096 P = 0,420	r = 0,149 P = 0,286	r = 0,112 P = 0,426	r = -0,160 P = 0,256	r = -0,074 P = 0,599	r = -0,141 P = 0,312	r = -0,186 P = 0,183	r = 0,031 P = 0,825	r = -0,022 P = 0,878	r = 0,146 P = 0,298
UMSAR 3 variation PAS	r = -0,116 P = 0,280	r = -0,039 P = 0,758	r = -0,051 P = 0,685	r = 0,185 P = 0,139	r = 0,206 P = 0,100	r = 0,077 P = 0,544	r = 0,072 P = 0,571	r = 0,051 P = 0,688	r = 0,099 P = 0,432	r = -0,043 P = 0,735
UMSAR 3 variation PAD	r = 0,024 P = 0,820	r = 0,073 P = 0,563	r = 0,106 P = 0,402	r = 0,237 P = 0,057	r = 0,278 P = 0,025	r = 0,136 P = 0,281	r = 0,118 P = 0,351	r = 0,119 P = 0,346	r = 0,166 P = 0,187	r = 0,129 P = 0,305
Evolution de la maladie au	r = 0,146 P = 0,174	r = 0,292 P = 0,018	r = 0,118 P = 0,350	r = 0,121 P = 0,338	r = 0,114 P = 0,366	r = -0,044 P = 0,726	r = -0,064 P = 0,614	r = 0,183 P = 0,145	r = 0,116 P = 0,357	r = 0,159 P = 0,205
Age lors de l'examen	r = -0,143 P = 0,182	r = 0,136 P = 0,282	r = 0,215 P = 0,088	r = -0,080 P = 0,529	r = -0,076 P = 0,549	r = 0,001 P = 0,992	r = 0,076 P = 0,550	r = 0,107 P = 0,394	r = 0,077 P = 0,544	r = 0,194 P = 0,121

Relation entre l'atrophie du tronc cérébral et la dysautonomie dans l'Atrophie Multisystématisée : une étude volumétrique rétrospective monocentrique.

Introduction : L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative rare, caractérisée par une dysautonomie sévère, principalement d'origine centrale. Elle se traduit par une atrophie marquée des réseaux nigro-striés et olivo-ponto-cérébelleux, mais aussi de l'ensemble du tronc cérébral. L'objectif principal de cette étude est d'étudier le lien entre différentes variables de dysautonomie et l'atrophie du tronc cérébral.

Méthodes : Nous avons sélectionné les patients de la base de données pour lesquels nous disposions d'une IRM cérébrale, d'un score UMSARS réalisé à moins de 8 mois révolus de l'imagerie, et d'une exploration du système nerveux autonome (SNA) (cardiovasculaire et sudorale). La segmentation automatisée et la mesure des volumes des structures d'intérêt a été effectuée via le logiciel FreeSurfer 7.0. Une étude de sous-groupe a été réalisée chez les patients qui avaient réalisé l'exploration du SNA à moins de 6 mois révolus de l'imagerie cérébrale.

Résultats : 89 patients ont été inclus dans l'étude, d'âge moyen 68 ± 8 ans. L'IRM cérébrale était réalisée en moyenne $1 \pm 1,2$ ans après le diagnostic et $4,5 \pm 2,0$ ans après le début des symptômes. Une atrophie plus marquée des putamens ($p = 0,015$ à droite et $p = 0,009$ à gauche), de la substance grise cérébelleuse ($p = 0,014$ à droite et $p = 0,012$ à gauche) et du tronc cérébral ($p = 0,004$) ainsi que de chacune de ses régions (bulbe ($p = 0,005$), pont ($p = 0,015$), mésencéphale ($p = 0,001$)), était indépendamment associée à une pression artérielle systolique de décubitus plus faible. L'atrophie de la substance blanche cérébelleuse ($p = 0,004$ à droite et à gauche $p = 0,025$) était indépendamment associée à un dysfonctionnement sympathique en réponse au baroréflexe (évalué par la manœuvre de Valsalva). La durée d'évolution des symptômes était inversement proportionnelle aux volumes du bulbe ($p = 0,031$), du mésencéphale ($p = 0,037$), et des putamens ($p = 0,033$ à droite et $p = 0,034$ à gauche).

Conclusion : Il n'y avait pas de lien entre la sévérité de la dysautonomie essentiellement cardiovasculaire et l'atrophie des différentes régions du tronc cérébral. Une altération de la réponse cardiovasculaire sympathique était associée aux volumes des putamens et de la substance blanche cérébelleuse, suggérant un défaut de modulation de l'activité sympathique par ces structures. Lors du diagnostic, un pattern d'atrophie moins marqué dans certaines régions pourrait suggérer un meilleur profil évolutif et une maladie moins agressive.

Relationship between brainstem atrophy and dysautonomia in multiple system atrophy : a volumetric monocentric retrospective study.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée en neurologie

MOTS-CLÉS : atrophie multi-systématisée, AMS, dysautonomie, volumétrie, atrophie, tronc cérébral.

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Anne PAVY-LE-TRAON.