

Argumentaire scientifique accompagnant le PNDS Atrophie Multisystématisée (AMS)

1. Stratégie de recherche bibliographique

- Recommandations de bonne pratique et revue de la littérature (cf. tableaux 1 + 2 et pages 3-7)

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	2000-2015
Langues retenues	Anglais Français
Mots clés utilisés	MSA - diagnosis criteria Therapeutics - review
Nombre d'études recensées	52
Nombre d'études retenues	9

- Principaux essais cliniques (cf. tableau 3 et pages 8-17)

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	L'intégralité des publications jusqu'au 30/05/2015
Langues retenues	Anglais Français
Mots clés utilisés	(multiple system atrophy) or MSA and (treatment trial)
Nombre d'études recensées	253 articles dont 32 essais thérapeutiques (cf. liste page 14)
Nombre d'études retenues	17 RCT retenus de la recherche Pubmed dont un piloté par le centre de référence (étude MSA-fluoxétine) et un auquel il a participé (étude MSA rasagiline).

2. Liste des participants à l'élaboration du PNDS et modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Rédacteurs

D^r Alexandre EUSEBIO, neurologue, Marseille
D^r Alexandra FOUBERT, neurologue, Bordeaux
Pr Wassilios MEISSNER, neurologue, Bordeaux
D^r Caroline MOREAU, neurologue, Lille
D^r Anne PAVY-LE TRAON, neurologue, Toulouse
D^r Frédéric TORNAY, neurologue, Limoges

Groupe de travail multidisciplinaire

Pr Olivier RASCOL, neurologue, Coordinateur CMR AMS Toulouse
Pr François TISON, neurologue, Bordeaux
Pr Pierre-Alain JOSEPH, médecin de MPR et spécialiste en neuro-urologie, Bordeaux
Dr Imad GHORAYEB, neurologue, spécialiste du sommeil, Bordeaux
Pr Emmanuel BROUSSOLLE, neurologue, Lyon
Dr Miguel ULLA, neurologue, Clermont-Ferrand
Dr Bertrand DEGOS, neurologue, Paris
Pr Christine TRANCHANT, neurologue, Strasbourg
Pr. Virginie WOISARD, ORL, Toulouse
Dr. Kamila SEDKAOU, pneumologue, Toulouse
Maud GANCEL, IDE coordonnatrice (2007-2013) du CMR AMS Bordeaux
Marine GOY, ergothérapeute, CMR AMS Bordeaux
Christine MOHARA, kinésithérapeute, CMR AMS Toulouse
Alberte BONNET et Jacques VAIRON, représentants association de patients ARAMISE, Beauvais

La première version complète du PNDS-AMS a été envoyée aux membres du comité multidisciplinaire en décembre 2014. Selon les commentaires et suggestions, le document a été révisé avant la conférence téléphonique de concertation qui a eu lieu le 4 février 2014. Suite à cette conférence, de nouvelles modifications ont été apportées et le document final a été approuvé par le comité multidisciplinaire le 3 juillet 2015.

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

3. Analyse critique et synthèse de la littérature et liste des références bibliographiques retenues pour rédiger le PNDS

Cf. tableaux 1-3 et pages 3-17.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Populations et techniques étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Gilman 2008 Consensus international (1)	Critères diagnostiques Cliniques et neuropathologiques	Non Groupe d expert réuni 2 jours Groupes de travail	oui	non	NA	Critères diagnostiques simplifiés : MSA type p ou c MSA définie, probable, possible MSA définie sur la neuropathologie MSA probable : atteinte progressive chez l'adulte associant une dysautonomie rigoureusement documentée et un syndrome parkinsonien peu L-dopasensible ou un syndrome cérébelleux. MSA possible : syndrome parkinsonien ou cérébelleux sporadique de l'adulte avec des signes de dysautonomie et /ou une atteinte IRM spécifique et /ou une autre atteinte clinique (syndrome pyramidal par exemple)
Bhattacharya 2002 (2)	Etude IRM	Etude prospective	oui	non	39 patients avec un syndrome parkinsonien 21 Parkinson, 14 MSAP, 4 MSAC	Atrophie du tronc cérébral aspécifique Hyposignal putaminal T2 avec Hypersignal des bords externes des putamens , Anomalie de taille des putamen Hypersignal en croix de la

						protubérance dans la MSAc T2 (hot cross bun) Hypersignal des noyaux dentelés T2 Atrophie cérébelleuse
Stankovic 2014 (3)	Conférence de consensus troubles cognitifs	oui étude de la littérature	oui	non	Revue de Littérature	Délai moyen de 7 ans Atteinte corticale +++ 50 % des patients présentent des altérations de la sémantique, phonémique, attention, flexibilité mentale, syndrome dyséxécutif 20 % de syndromes frontaux comportementaux 10 % apraxies 66% d'atteinte de la mémoire
Damon-Pérrière 2012 (4)	Intérêt du SCOPA – Aut questionnaire dans la dysautonomie			oui		Dysautonomie précoce et sévère Corrélation au score UMSARS I Questionnaire utile au screening de la dysautonomie dans la MSA
Ghorayeb 2002 (5)	Questionnaire	Etude prospective	non	oui	57 MSA 62 Parkinson	Fragmentation du sommeil Vocalisations Troubles du comportement en sommeil paradoxal Stridor nocturne (19%) Plus fréquents que dans le parkinson, associée à un handicap plus sévère

Schrag 2000 (6)	Etude IRM	Etude prospective en double aveugle	oui	non	54 AMS 35 PSP 5 DCB 44 contrôles	Plus de 80 % des patients étaient classifiés correctement avec l'IRM 0.5 et 1T
Eckert 2005 (7)	Etude FDG TEP	Etude prospective	oui	non	135 patients TEP réalisées à T0 et 2 ans	96 % de spécificité pour le diagnostic d'AMS
Auzou 2015 (8)	Etude clinique Prévalence de la démence dans l'AMS Application des critères MDS de démence parkinsonienne et sensibilité comparée de 2 batteries de dépistage (rapide ou standard)	Etude rétrospective	oui	non	111 patients 3 centres	Prévalence de démence 11.7% dans la population étudiée ; sensibilité et spécificité importante de la même batterie utilisée dans la maladie de Parkinson ; intérêt du cut-off du MMS < 27 en plus de la batterie rapide d'évaluation clinique
Koga 2015 (9)	Comparaison diagnostic clinique du vivant du patient/ données autopsiques	Etude rétrospective	oui	non	134 patients	62 % de concordance diagnostic AMS et données autopsiques ; 38% d'erreurs avec en diagnostic différentiel : Dégénérescence corticobasale, paralysie supranucléaire progressive et maladie de Parkinson
Low 2015 (10)	Suivi prospectif cohorte américaine	Etude prospective	oui	non	175 patients	Médiane de survie depuis le premier symptôme : 9.8 ans

						Facteur de mauvais pronostic : sévérité de la dysautonomie au moment du diagnostic ; évolution identique AMS-P et AMS-C ; survie moyenne après inclusion dans la cohorte : 1.8 ans
Lee 2015 (11)	Etude prospective de la surcharge en fer et de l'atrophie entre AMS-P et AMS-C	Prospective IRM R2*	oui	non	8 AMS P 9 AMS C	Evolution plus rapide de l'atrophie et de la surcharge en fer dans l'AMS P Dégradation significative au niveau des putamens (ferroptose ?)

Références

1. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008 Aug 26;71(9):670–6.
2. Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B, et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol*. 2002 May;59(5):835–42.
3. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the neuropsychology task force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014 Jun;29(7):857–67.
4. 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*. 2012 Jun;18(5):612–5.

5. Ghorayeb I, Yekhlef F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jun;72(6):798–800.
6. Schrag A, Good CD, Miszkief K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*. 2000 Feb 8;54(3):697–702.
7. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *AugNeuroImage*. 2005 Jul 1;26(3):912–21.
8. Auzou N, Dujardin K, Biundo R, Foubert-Samier A, Barth C, Duval F, Tison F, Defebvre L, Antonini A, Meissner WG . Diagnosing dementia in multiple system atrophy by applying Movement Disorder Society diagnostic criteria for Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015
9. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: An autopsy study of 134 patients. *Neurology*. 2015; 85(5):404-12.
10. Low PA, Reich SG, Jankovic J, Shults CW, Stern MB, Novak P, Tanner CM, Gilman S, Marshall FJ, Wooten F, Racette B, Chelimsky T, Singer W, Sletten DM, Sandroni P, Mandrekar J. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):710-9.
11. Lee JH, Kim TH, Mun CW, Kim TH, Han YH. Progression of subcortical atrophy and iron deposition in multiple system atrophy: a comparison between clinical subtypes. *J Neurol*. 2015; 262(8):1876-82.

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	2000-2015
Langues retenues	Anglais Français
Mots clés utilisés	MSA - diagnosis criteria Therapeutics - review
Nombre d'études recensées	52
Nombre d'études retenues	9

Tableau 2. Revue de littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients	Populations et techniques étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Damon-Perrière, 2010, France (1)	Etat des lieux critères diagnostiques et prise en charge	Revue de la littérature	non	non	Etudes en ouvert	Inclusions oligodendrogiales dans la substance grise et la substance blanche Atteinte olivo-ponto-cerebelleuse et nigro-striée Critères diagnostiques cliniques et paracliniques Prise en charge syndrome extra pyramidal et dysautonomie
Wenning 2004 et 2005 (2, 3)	Prise en charge	Revue de littérature	non	non	Empirique open label	Répondeurs à la levodopa Pas de traitement efficace sur le syndrome cérébelleux Prise en charge de la dysautonomie
Köllensperger 2010 (4) Cohorte européenne	Etat des lieux des patients et de la prise en charge 19 centres dans 10 pays	Etude de cas	oui	non	437 patients âge de début 57.8 ans Durée évolution moyenne 5.8 ans	68 % AMS type p 32 % AMS type c 100% de dysautonomie avec 83 % de dysfonction urinaire et 75% d'hypotension orthostatiques symptomatiques Moins d 1/3 des patients traités pour leur dysautonomie
Wenning 2013 (5) Cohorte européenne	Histoire naturelle de la maladie	oui Etude prospective de cohorte N = 141	oui UMSARS	oui UMSARS	141 patients atteints d'AMS probable suivi sur 2 ans	Médiane de survie : 9,8 ans Facteurs de mauvais pronostic (survie): forme p, atteinte vésicale (vidange incomplète au bladder scan) Progression moyenne de 49 % du score de l UMSARS à 24 mois Facteurs de progression de l UMSARS : absence de

						réponse à la L-dopa, court délai depuis le diagnostic
--	--	--	--	--	--	---

Références

1. Damon-Perriere N, Tison F, Meissner WG. [Multiple system atrophy]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2010;8(3):179-91. Epub 2010/08/27. L'atrophie multisystematisée.
2. Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 12:S67-76.
3. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):93-103. Epub 2004/01/30.
4. Kollensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord*. 2010;25(15):2604-12. Epub 2010/10/06.
5. 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*. 2013;12(3):264-74. Epub 2013/02/09.

Tableau 3. Principaux essais cliniques						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bensimon 2009 (1)	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité du riluzole sur la survie des patients AMS • Validation des critères NNIPPS 	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Riluzole (50-200 mg/j), 3 ans, N=760 patients dont 398 AMS	Délai jusqu'au décès, critères NNIPPS	Absence d'effet du riluzole sur la survie Bonne sensibilité et très grande spécificité des critères NNIPPS dans le diagnostic différentiel entre PSP et AMS
Dodel 2010 (2)	Efficacité de la minocycline sur les symptômes de l'AMS et sur l'activation microgliale	Oui, essai en double aveugle versus placebo	RCT	Minocycline (200 mg/j), 48 semaines, N=63 patients	UMSARS II	Etude clinique négative, Diminution de l'activation microgliale objectivée par TEP SCAN
Freeman 1999 (3)	Efficacité du L-DOPS sur l'hypotension orthostatique des patients AMS	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Droxidopa (1000mg), une dose, N=10 avec HO neurogène dont 6 AMS	Changement de la PAS et PAD	Augmentation significative de la PAS et PAD après prise de L-DOPS par rapport à placebo
Friess 2006 (4)	Efficacité de la paroxétine sur les symptômes de l'AMS	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Paroxétine (jusqu'à 30 mg/j), 2 semaines, N=20 patients	UPDRS III, HAMD, BDI, BL	Tendance pour réduction plus importante de l'UPDRS III dans le groupe traité par paroxétine (P=0.089) Pas de différence pour HAMD, BDI et BL

Holmberg 2007 (5)	Effacité de l'hormone de croissance sur les symptômes de l'AMS	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Hormone de croissance (1 mg sc tous les deux jours pendant 6 mois, puis en alternance 0,5 ou 1 mg sc pendant 6 mois), N=43 patients	UPDRS, UMSARS, variabilité R-R, pression artérielle à l'orthostatisme	Tendance pour moins de progression des scores de l'UPDRS et de l'UMSARS au cours du temps dans le groupe traité par hormone de croissance
Hussain 2001 (6)	Effacité du sildénafil sur les troubles érectiles des patients AMS	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo, cross-over	RCT	Sildénafil (25-100 mg), 24 semaines, N=18 dont 6 AMS	Principal : Index international de dysfonction érectile et qualité de vie ;	Atténuation des troubles érectiles, mais diminution majeure de la pression artérielle avec signes sévères d'HO une heure après la prise chez trois patients. Arrêt précoce des inclusions en raison de la mauvaise tolérance.
Kaufmann 2014 (7)	Effacité de la droxidopa sur l'hypotension orthostatique neurogène	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo chez des répondeurs (162 répondeurs de 263 patients testés)	RCT	Droxidopa (jusqu'à 3 x 600mg/j), 7 jours, N=162 dont 26 AMS	Questionnaire de l'Hypotension Orthostatique (OHQ)	Diminution significative de la sévérité des signes sur l'OHQ chez des patients traités par droxidopa versus placebo. Augmentation significative de la pression artérielle en position debout des patients traités par droxidopa versus placebo. Corrélation entre amélioration des signes cliniques et augmentation de la pression artérielle
Lee 2012 (8)	Effacité des cellules	Oui, essai en double	RCT	Cellules mésenchymateuses	Principal : UMSARS score	Progression des scores UMSARS total (P=0.047) et UMSARS II

	mésenchymateuses sur les symptômes de l'AMS type C	aveugle, randomisé, versus placebo		(10 ⁷ cellules en intraartérielle à l'inclusion, puis 10 ⁷ cellules en intraveineuse à J 30, 60 et 90), suivi pendant 360 jours, N=33	total ; Secondaire : UMSARS I, II, métabolisme cérébral évalué par TEP FDG, atrophie corticale évaluée par IRM	(P=0.008) moins importantes dans le groupe traité. Métabolisme cérébelleux plus effondré dans le groupe placebo à la fin du suivi.
Lees 1981(9)	Efficacité de la lisuride sur les symptômes de l'AMS	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo, cross-over	RCT	Lisuride (max 5 mg/j), 12 semaines, N=7 patients	Columbia University scale qui est une échelle très grossière	Atténuation des signes moteurs chez un patient, effets secondaires psychiatriques chez 6 patients
Low 2014 (10)	Efficacité de la rifampicine sur les symptômes de l'AMS	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Rifampicine, 48 semaines, N=100 patients	UMSARS part I	Essai négatif sur tous les critères (UMSARS I, UMSARS II, COMPASS)
Low 1997 (11)	Efficacité de la midodrine sur l'hypotension orthostatique neurogène	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Midodrine (3 x 10mg/j), 6 semaines, N=171 dont 40 AMS	Pression artérielle en position debout et symptômes à l'orthostatisme	Augmentation significative de la pression artérielle en position debout des patients traités par midodrine versus placebo. Diminution significative de la sévérité des signes à l'orthostatisme chez des patients traités par midodrine versus placebo.

Poewe 2015 (12)	Efficacité de la rasagiline sur les symptômes de l'AMS type P	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Rasagiline (1mg/j), 48 semaines, N=174 patients	UMSARS I,II, III et IV	Etude négative
Rascol (en cours)	Efficacité de la fluoxétine sur les symptômes de l'AMS	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo,	RCT	Fluoxétine (jusqu'à 40mg/j), 48 semaines, N=88 patients	UMSARS I, II, III, IV	Analyse des résultats en cours
Sacca 2013 (13)	Efficacité du lithium sur les symptômes de l'AMS type C	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo		Lithium (jusqu'à 1500 mg/j), N=10	Principal : tolérance ; Secondaire : UMSARS, EQ-5D, BDI	Etude interrompu en raison du nombre plus importants d'évènements indésirables dans le groupe traité par lithium
Seppi 2006 (14)	Efficacité du riluzole sur les symptômes de l'AMS	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo, cross-over	RCT	Riluzole (200 mg/j), 3 ans, N=10 patients	UPDRS	Sans effet
Singer 2006 (15)	Efficacité de la pyridostigmine sur l'hypotension orthostatique	Oui, essai en double aveugle, randomisé,	RCT	Pyridostigmine seul ou avec midodrine (60 mg), 5 jours, N=58 dont 17 AMS	Chute de la pression artérielle en position debout	Pyridostigmine + 5 mg midodrine plus efficace que pyridostigmine seul ou pyridostigmine plus 2,5 mg

	neurogène	versus placebo, cross-over				midodrine dans l'amélioration des signes d'HO sans majoration de l'hypertension de décubitus
Wenning 2005 (16)	Efficacité de l'amantadine sur les symptômes de l'AMS type P	Oui, essai en double aveugle, randomisé, versus placebo, cross-over	RCT	Amantadine (400 mg/j), 3 semaines, N=8 patients	UPDRS II et III	Tendance pour réduction des scores UPDRS III au cours du traitement par amantadine (P=0.058)
Wright 1998 (17)	Efficacité de la midodrine sur l'hypotension orthostatique neurogène	Oui, essai multicentrique en double aveugle, randomisé, versus placebo	RCT	Midodrine (2,5, 5, 10 et 20mg), 6 jours, N=27 dont 7 AMS	Pression artérielle en position debout une heure après la prise du traitement de l'étude	Augmentation significative de la pression artérielle après prise de 10 ou 20 mg pendant 4 heures

Abbreviations : AMS : Atrophie multisystématisée ; BDI : Beck Depression Inventory ; BL : Beschwerdeliste ; HAMD : Hamilton Depression Rating Scale ; MSA : Multiple system atrophy ; NNIPPS : Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes ; RCT : essai en double aveugle et randomisé ; PSP : Paralyse supranucléaire progressive ; UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale ; UPDRS : Unified Parkinson Disease Rating Scale.

Références

1. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain*. 2009;132(Pt 1):156-71.
2. Dodel R, Spottke A, Gerhard A, Reuss A, Reinecker S, Schimke N, et al. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Mov Disord*. 2010;25(1):97-107. Epub 2009/12/17.
3. Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology*. 1999;53(9):2151-7.
4. Friess E, Kuempfel T, Modell S, Winkelmann J, Holsboer F, Ising M, et al. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(7):432-7. Epub 2006/06/14.
5. Holmberg B, Johansson JO, Poewe W, Wenning G, Quinn NP, Mathias C, et al. Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy: a double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2007;22(8):1138-44. Epub 2007/05/01.
6. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):371-4.
7. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*. 2014;83(4):328-35. Epub 2014/06/20.
8. Lee PH, Lee JE, Kim HS, Song SK, Lee HS, Nam HS, et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol*. 2012;72(1):32-40. Epub 2012/07/26.
9. Lees AJ, Bannister R. The use of lisuride in the treatment of multiple system atrophy with autonomic failure (Shy-Drager syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44(4):347-51.
10. Low PA, Robertson D, Gilman S, Kaufmann H, Singer W, Biaggioni I, et al. Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):268-75. Epub 2014/02/11.
11. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *Jama*. 1997;277(13):1046-51.

12. Poewe W, Seppi K, Fitzer-Attas CJ, Wenning GK, Gilman S, Low PA, Giladi N, Barone P, Sampaio C, Eyal E, Rascol O; Rasagiline-for-MSA investigators. Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:458-461.
13. Sacca F, Marsili A, Quarantelli M, Brescia Morra V, Brunetti A, Carbone R, et al. A randomized clinical trial of lithium in multiple system atrophy. *J Neurol.* 2013;260(2):458-61. Epub 2012/08/31.
14. Seppi K, Peralta C, Diem-Zangerl A, Puschban Z, Mueller J, Poewe W, et al. Placebo-controlled trial of riluzole in multiple system atrophy. *Eur J Neurol.* 2006;13(10):1146-8. Epub 2006/09/22.
15. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol.* 2006;63(4):513-8.
16. Wenning GK. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28(5):225-7.
17. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology.* 1998;51(1):120-4. Epub 1998/07/23.

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	L'intégralité des publications jusqu'au 28/07/2014
Langues retenues	Anglais Français
Mots clés utilisés	(multiple system atrophy) or MSA and (treatment trial)
Nombre d'études recensées	234 articles dont 31 essais thérapeutiques (cf. liste page 8)
Nombre d'études retenues	15 RCT retenus de la recherche Pubmed + 2 RCT dont un piloté par le centre de référence (étude MSA-fluoxétine) et un auquel il a participé (résultats publiés sous forme d'abstract, étude MSA rasagiline).

Essais thérapeutiques retrouvés dans la base Pubmed

- 1: Poewe W, Seppi K, Fitzner-Attas CJ, Wenning GK, Gilman S, Low PA, Giladi N, Barone P, Sampaio C, Eyal E, Rascol O; Rasagiline-for-MSA P investigators. Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:458-461.
- 2: Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, Mauney J, Feirtag M, Mathias CJ; NOH301 Investigators. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014 Jul 22;83(4):328-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000000615. Epub 2014 Jun 18.
- 3: Low PA, Robertson D, Gilman S, Kaufmann H, Singer W, Biaggioni I, Freeman R, Perlman S, Hauser RA, Cheshire W, Lessig S, Vernino S, Mandrekar J, Dupont WD, Chelimsky T, Galpern WR. Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):268-75.
- 4: Novak P, Williams A, Ravin P, Zurkiya O, Abduljalil A, Novak V. Treatment of multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. *BMC Neurol.* 2012 Nov 1;12:131.
- 5: Saccà F, Marsili A, Quarantelli M, Brescia Morra V, Brunetti A, Carbone R, Pane C, Puorro G, Russo CV, Salvatore E, Tucci T, De Michele G, Filla A. A randomized clinical trial of lithium in multiple system atrophy. *J Neurol.* 2013 Feb;260(2):458-61.
- 6: Lee PH, Lee JE, Kim HS, Song SK, Lee HS, Nam HS, Cheong JW, Jeong Y, Park HJ, Kim DJ, Nam CM, Lee JD, Kim HO, Sohn YH. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol.* 2012 Jul;72(1):32-40.
- 7: Dodel R, Spottke A, Gerhard A, Reuss A, Reinecker S, Schimke N, Trenkwalder C, Sixel-Döring F, Herting B, Kamm C, Gasser T, Sawires M, Geser F, Köllensperger M, Seppi K, Kloss M, Krause M, Daniels C, Deuschl G, Böttger S, Naumann M, Lipp A, Gruber D, Kupsch A, Du Y, Turkheimer F, Brooks DJ, Klockgether T, Poewe W, Wenning G, Schade-Brittinger C, Oertel WH, Eggert K. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Mov Disord.* 2010 Jan 15;25(1):97-107.
- 8: Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN; NNIPPS Study Group. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain.* 2009 Jan;132(Pt 1):156-71.

- 9: Lee PH, Kim JW, Bang OY, Ahn YH, Joo IS, Huh K. Autologous mesenchymal stem cell therapy delays the progression of neurological deficits in patients with multiple system atrophy. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 May;83(5):723-30.
- 10: Holmberg B, Johansson JO, Poewe W, Wenning G, Quinn NP, Mathias C, Tolosa E, Cardozo A, Dizdar N, Rascol O, Slaoui T; Growth-Hormone MSA Study Group; European MSA Study Group. Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy: a double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2007 Jun 15;22(8):1138-44.
- 11: Sakakibara R, Yamaguchi T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Liu Z, Odaka T, Yamaguchi C, Hattori T. Calcium polycarbophil improves constipation in primary autonomic failure and multiple system atrophy subjects. *Mov Disord.* 2007 Aug 15;22(11):1672-3.
- 12: Seppi K, Peralta C, Diem-Zangerl A, Puschban Z, Mueller J, Poewe W, Wenning GK. Placebo-controlled trial of riluzole in multiple system atrophy. *Eur J Neurol.* 2006 Oct;13(10):1146-8.
- 13: Friess E, Kuempfel T, Modell S, Winkelmann J, Holsboer F, Ising M, Trenkwalder C. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.*
- 14: Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, O'Brien PC, Slezak J, Low PA. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol.* 2006 Apr;63(4):513-8.
- 15: Young TM, Asahina M, Watson L, Mathias CJ. Hemodynamic effects of clonidine in two contrasting models of autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Mov Disord.* 2006 May;21(5):609-15.
- 16: Wenning GK; Working Group on Atypical Parkinsonism of the Austrian Parkinson's Society. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol.* 2005 Sep-Oct;28(5):225-7.
- 17: Sakakibara R, Odaka T, Lui Z, Uchiyama T, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Asahina M, Yamamoto T, Ito T, Hattori T. Dietary herb extract dai-kenchu-to ameliorates constipation in parkinsonian patients (Parkinson's disease and multiple system atrophy). *Mov Disord.* 2005 Feb;20(2):261-2.

- 18: Young TM, Mathias CJ. The effects of water ingestion on orthostatic hypotension in two groups of chronic autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Dec;75(12):1737-41.
- 19: Jain S, Dawson J, Quinn NP, Playford ED. Occupational therapy in multiple system atrophy: a pilot randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2004 Nov;19(11):1360-4.
- 20: Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2001 Nov;16(6):1176-7.
- 21: Mathias CJ, Senard JM, Braune S, Watson L, Aragishi A, Keeling JE, Taylor MD. L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res*. 2001 Aug;11(4):235-42.
- 22: Magnifico F, Pierangeli G, Barletta G, Candela C, Bonavina G, Contin M, Cortelli P. The cardiovascular effects of metoclopramide in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res*. 2001 Jun;11(3):163-8.
- 23: Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Sep;71(3):371-4.
- 24: Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Suenaga T, Takahashi H, Yamanishi T, Egoshi K, Sekita N. Are alpha-blockers involved in lower urinary tract dysfunction in multiple system atrophy? A comparison of prazosin and moxisylyte. *J Auton Nerv Syst*. 2000 Mar 15;79(2-3):191-5.
- 25: Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):2151-7.
- 26: Fetoni V, Soliveri P, Monza D, Testa D, Girotti F. Affective symptoms in multiple system atrophy and Parkinson's disease: response to levodopa therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Apr;66(4):541-4.

- 27: Botez MI, Botez-Marquard T, Elie R, Le Marec N, Pedraza OL, Lalonde R. Amantadine hydrochloride treatment in olivopontocerebellar atrophy: a long-term follow-up study. *Eur Neurol.* 1999;41(4):212-5.
- 28: Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology.* 1998;51(1):120-4.
- 29: Low PA, Gildea JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *Jama.* 1997;277(13):1046-51.
- 30: Bordet R, Benhadjali J, Libersa C, Destée A. Octreotide in the management of orthostatic hypotension in multiple system atrophy: pilot trial of chronic administration. *Clin Neuropharmacol.* 1994 Aug;17(4):380-3.
- 31: Bordet R, Benhadjali J, Destée A, Belabbas A, Libersa C. Octreotide effects on orthostatic hypotension in patients with multiple system atrophy: a controlled study of acute administration. *Clin Neuropharmacol.* 1995 Feb;18(1):83-9.
- 32: Lees AJ, Bannister R. The use of lisuride in the treatment of multiple system atrophy with autonomic failure (Shy-Drager syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981 Apr;44(4):347-51.