



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude prospective des biomarqueurs de marche et d'IRM multimodale
dans l'Atrophie Multi-Systematisée**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2023 à 18h
au Pôle Recherche
par **Félix MARCHAND**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Dominique GUEHL

Monsieur le Professeur David DEVOS

Monsieur le Docteur Romain VIARD

Directrice de thèse :

Madame la Professeure Caroline MOREAU

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table of content:

1	INTRODUCTION :	6
1.1	Définition, épidémiologie, phénotypes et physiopathologie de l'AMS :	6
1.2	Critères diagnostiques :	7
1.3	Outils existants pour le suivi clinique :	9
1.3.1	Normes actuelles : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) :	9
1.3.2	Limites de l'UMSARS :	9
1.3.3	Besoin de nouveaux biomarqueurs :	10
1.4	Cibles potentielles dans la littérature :	11
1.4.1	Analyse de la marche :	11
1.4.1.1	Altération de la marche dans l'AMS :	11
1.4.1.2	Analyse de la marche en conditions de vie réelle à l'aide d'outils connectés :	14
1.4.1.3	Résultats des précédentes analyses de la cohorte :	15
1.5	IRM :	15
1.5.1	Analyse morphologique et volumétrique :	15
1.5.2	Imagerie en tenseur de diffusion (DTI) :	16
1.5.3	Charge en fer :	18
1.5.4	Approche en IRM multimodale :	19
1.5.5	Résultats des précédentes analyses de la cohorte :	21
1.5.6	L'IRM quantitative comme outil de suivi, revue de la littérature :	21
1.6	Objectifs et hypothèse :	26
ARTICLE		27
2	INTRODUCTION:	27
2.1	Definition, epidemiology, subtypes and pathophysiology basics of MSA:	27
2.2	Diagnosis criteria:	28
2.3	Existing tools for clinical follow-up:	29
2.3.1	Current standards: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS):	29
2.3.2	Limitations of UMSARS:	30
2.3.3	Need for new biomarkers:	30
2.4	Potential targets in literature:	31
2.4.1	Gait impairment analysis:	31
2.4.1.1	Gait impairment in MSA:	31
2.4.1.2	Gait analysis with connected device in daily living conditions:	35
2.4.1.3	Previous results of the cohort:	36
2.5	MRI:	36
2.5.1	Morphologic and volumetric analysis:	36
2.5.2	Diffusion Tensor Imaging (DTI):	37
2.5.3	Iron charge:	38
2.5.4	Multimodal MRI approach:	39
2.5.5	Previous results of the cohort:	40
2.5.6	Quantitative MRI as a tool for follow up, literature review:	41
2.6	Objectives and hypothesis:	47

3	METHOD:	47
3.1	Population:.....	47
3.2	Clinical data:.....	49
3.3	Gait data:.....	49
3.4	MRI data:.....	50
3.5	Selection of variables of interest:.....	52
3.6	Statistical analysis:.....	54
4	RESULTS:	54
4.1	Population:.....	54
4.2	Main objective: Longitudinal W24:.....	57
4.2.1	Clinical data (UMSARS):.....	57
4.2.2	Home gait data:.....	58
4.2.3	MRI data:.....	59
4.2.3.1	Volumetric analysis:.....	59
4.2.3.2	Iron charge:.....	59
4.2.3.3	DTI parameters:.....	60
4.3	Secondary objectives:.....	62
4.3.1	Longitudinal W12:.....	62
4.3.1.1	Clinical data (UMSARS):.....	62
4.3.1.2	Home gait data:.....	62
4.3.2	Longitudinal W48:.....	62
4.3.2.1	Clinical data (UMSARS):.....	62
4.3.2.2	Home gait data:.....	63
4.3.2.3	MRI data:.....	63
4.3.3	Correlations:.....	65
4.3.3.1	UMSARS part II with gait parameters:.....	65
4.3.3.2	UMSARS part II with DTI parameters:.....	65
4.3.4	Explanatory descriptive analysis of home gait data.....	66
5	DISCUSSION:	70
5.1	Clinical data:.....	70
5.2	Home gait data:.....	71
5.2.1	Home SV95C:.....	71
5.2.2	Home mean stride length:.....	72
5.2.3	Correlations analysis between clinical and home gait data:.....	72
5.3	MRI data:.....	73
5.3.1	Volumetry and R2*:.....	73
5.3.2	DTI parameters:.....	74
5.3.3	Correlations between clinical and MRI variables:.....	76
5.4	Limitations:.....	77
5.5	Perspectives:.....	79
6	CONCLUSION:	80
7	DISCUSSION :	81

7.1	Données cliniques :	82
7.2	Données de marche à domicile :	82
7.2.1	SV95C à domicile :	83
7.2.2	Longueur de foulée moyenne à domicile :	83
7.2.3	Analyse de corrélation entre données cliniques et de marche à domicile :	84
7.3	Données IRM :	85
7.3.1	Volumétrie et R2* :	85
7.3.2	IRM de diffusion (DTI) :	86
7.3.3	Corrélations entre variables cliniques et IRM :	88
7.4	Limites :	90
7.5	Perspectives :	92
8	CONCLUSION :	93
9	References:	95

1 INTRODUCTION :

1.1 Définition, épidémiologie, phénotypes et physiopathologie de l'AMS :

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une pathologie neurodégénérative sporadique et progressive, caractérisée par l'association de symptômes parkinsoniens, d'une ataxie cérébelleuse, d'un syndrome tétra-pyramidal, d'une dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles vésico-sphinctériens et de l'érection) et d'une dopa-sensibilité faible ou nulle.¹ On distingue deux formes de la maladie : l'AMS-P (parkinsonienne) qui débute par une akinésie, une rigidité et un tremblement ; et l'AMS-C (cérébelleuse) qui se manifeste par une ataxie, une instabilité de la marche et des troubles posturaux.¹

L'incidence moyenne de l'AMS chez les personnes de plus de 50 ans est de 3 cas pour 100 000 personnes par an et la prévalence varie de 1,9 à 4,4 cas pour 100 000 personnes par an.² La médiane de survie se situe entre 6,2 et 7,5 ans et a été rapportée comme étant plus courte dans l'AMS-P que dans l'AMS-C.² Les premiers symptômes s'installent généralement chez l'adulte (à partir de 30 ans),¹ mais l'AMS-C se manifeste avec un âge moyen d'apparition plus précoce (58 ans) que l'AMS-P (62 ans).² Des disparités géographiques ont également été rapportées, avec une prévalence plus élevée de l'AMS-P en Amérique du Nord et en Europe et une prévalence plus élevée de l'AMS-C au Japon.²

L'AMS semble être caractérisée par des troubles de la marche plus sévères et rapidement progressifs que ceux observés dans la maladie de Parkinson (MP).² Le délai entre le diagnostic et le confinement au fauteuil roulant varie de 3,5 à 7 ans selon les études et le phénotype clinique.³

Étant donné qu'il s'agit du syndrome parkinsonien atypique (SPA) le plus fréquent dans la population, le principal défi pour les cliniciens reste de distinguer cette pathologie de la MP à un stade précoce.

L'AMS a été décrite comme une maladie dégénérative glio-neuronale, caractérisée par l'occurrence étendue d'agrégat d' α -synucléine dans les oligodendrocytes, conduisant à la formation d'inclusions gliales cytoplasmiques, considérées comme des marqueurs histopathologiques de la maladie. Ces inclusions d' α -synucléine sont étroitement corrélées au phénotype clinique avec une prédominance de la dégénérescence au niveau nigro-striatal dans l'AMS-P et une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse plus marquée dans l'AMS-C.⁴ Ceci a conduit à une hypothèse selon laquelle une dégénérescence progressive de la substance blanche (SB) se produit dans l'AMS et est impliquée dans la physiopathologie de la maladie. Nous devons tenir compte de cette caractéristique afin d'orienter nos recherches sur des biomarqueurs d'imagerie adaptés à l'étude de la SB, tels que l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI).

1.2 Critères diagnostiques :

Des critères diagnostiques ont été établis en 1999⁵ et révisés en 2008¹ pour aider les cliniciens à distinguer l'AMS de la MP et des autres SPA. Ces critères prennent en compte la clinique et incluent des profils d'atrophie en IRM observés dans le putamen, le cervelet, le pédicule cérébelleux moyen (PCM) et le pont. Trois niveaux de certitude diagnostique ont été établis : AMS possible, probable ou certaine (le diagnostic d'AMS certaine nécessitant une confirmation histopathologique).¹

Cependant, en raison de symptômes incomplets ou non spécifiques aux stades précoces de la maladie, le diagnostic est généralement retardé.⁶ Plusieurs critiques ont été formulées

concernant les performances des critères de Gilman et al. pour un diagnostic précoce en raison d'une faible sensibilité lors de la première consultation (41% pour une AMS possible et 18% pour une AMS probable).⁷ De plus, Koga et al.⁸ ont rapporté dans une étude clinico-pathologique que parmi un échantillon de patients diagnostiqués avec une AMS possible ou probable selon les critères de 2008, seuls 62% répondaient aux critères pathologiques d'AMS certaine. Les causes les plus fréquentes de diagnostic erroné étaient la maladie à corps de Lewy, la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la MP.⁸

En avril 2022, Wenning et al.⁹ ont proposé une version révisée des critères diagnostiques. Une catégorie AMS cliniquement probable a été redéfinie afin d'améliorer la sensibilité tout en conservant la spécificité. Une nouvelle catégorie a été créée, appelée AMS cliniquement établie, avec pour objectif une spécificité maximale et une sensibilité acceptable, incluant des marqueurs d'imagerie cérébrale en tenseur de diffusion dans le putamen et le PCM.

Depuis lors, Virameteekul et al.¹⁰ ont publié une validation neuropathologique des critères diagnostiques d'AMS de la MDS sur 308 patients (248 patients présentant un syndrome parkinsonien et 70 avec une ataxie cérébelleuse). Parmi eux, 103 diagnostics d'AMS ont pu être confirmés histologiquement. Ils ont montré une excellente sensibilité et spécificité (respectivement 95,1% et 94,0%) des critères de 2022 pour le diagnostic d'AMS cliniquement probable, malgré une sensibilité modeste à un stade précoce (62,1%). Les nouveaux critères d'AMS cliniquement établie ont montré une spécificité parfaite (100%), même aux stades précoces (dans les 3 premières années suivant le début de la maladie), malgré une sensibilité faible de 20,4%.

Ces nouvelles définitions sont un outil diagnostique important pour la pratique clinique et les protocoles de recherche, permettant d'identifier avec un haut niveau de certitude les patients

atteints d'AMS de novo. Elles permettront d'améliorer la sélection des patients pour l'évaluation des thérapeutiques modifiant le cours évolutif de la maladie.

1.3 Outils existants pour le suivi clinique :

1.3.1 Normes actuelles : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) :

L'UMSARS est une échelle clinique spécifique à la maladie, développée en 2004 pour l'évaluation des patients atteints d'AMS. Elle permet d'évaluer la gravité de la maladie et de suivre de manière plus objective son évolution. Cette échelle prend en compte plusieurs aspects de la maladie, tels que l'altération fonctionnelle (auto-évaluée dans l'UMSARS partie I), l'examen clinique moteur (UMSARS partie II), la pression artérielle et la fréquence cardiaque pour évaluation de la dysautonomie (UMSARS partie III) et le handicap global (UMSARS partie IV),¹¹ avec une fiabilité inter et intra-observateurs substantielle.^{11,12}

Depuis lors, cette échelle a été largement utilisée pour le suivi des patients atteints d'AMS, pour suivre l'évolution naturelle de la maladie,¹³⁻¹⁵ et surtout comme critère d'évaluation pour les essais cliniques.¹⁶⁻²¹

1.3.2 Limites de l'UMSARS :

Plusieurs limites de l'UMSARS ont été discutées. Tout d'abord, certains aspects spécifiques de l'AMS ne sont pas considérés par l'échelle, tels que le stridor ou les symptômes psychiatriques. Les activités instrumentales de la vie quotidienne sont seulement partiellement prises en compte. Certains items sont faiblement corrélés à la gravité de la maladie, tels que la dysfonction sexuelle (UMSARS partie I - item 11). Certains aspects de la maladie peuvent être accessibles à un traitement symptomatique, ce qui complique l'évaluation de la progression de la maladie (UMSARS partie I - items 2, 9 et 12 : déglutition, hypotension orthostatique, constipation). Certains items ont été reconnus comme étant

subjectifs, avec une importante variabilité inter et intra-observateurs, tels que les troubles oculomoteurs (UMSARS partie II - items 3). L'échelle est, à certains égards, redondante, notamment pour l'évaluation de la marche (UMSARS partie I - item 7 et UMSARS partie II - item 14). La définition de certains items est peu claire et pourrait être améliorée (UMSARS partie I - items 2, 6 et 8 portant sur la toilette, la déglutition ou les chutes). L'UMSARS souffre également d'un effet plafond, avec une capacité limitée à détecter une aggravation aux stades avancés de la maladie, et les éléments relatifs à la dysautonomie sont peu sensibles au changement. De plus, certaines parties de l'échelle nécessitent une évaluation en personne (UMSARS partie II et III), ce qui peut poser problème (par exemple dans le contexte de pandémie de SARS-COV2, qui a souligné le manque d'outils virtuels pour l'évaluation à distance).²²

1.3.3 Besoin de nouveaux biomarqueurs :

Malgré les recherches menées au cours de la dernière décennie, aucun traitement n'est disponible à ce jour pour ralentir la progression de la maladie et la prise en charge reste symptomatique.¹⁶⁻²¹

Il est donc nécessaire de développer de nouveaux biomarqueurs pour l'évaluation de la progression de la maladie, répondant à certains critères, afin d'améliorer le suivi et l'évaluation des résultats dans les essais de neuroprotection.

Étant donné que l'AMS est une pathologie rare, le biomarqueur idéal devrait répondre aux critères suivants : 1) être sensible au changement précoce au cours du temps ; 2) présenter une amplitude de changement aussi large que possible ; 3) s'appliquer aux deux phénotypes, à savoir l'AMS-P et l'AMS-C, afin de réduire le nombre de sujets nécessaires ainsi que la durée et le coût des essais de neuroprotection ; 4) être corrélé à la gravité

clinique ; 5) démontrer si possible un engagement de cible et venir en complément de la clinique pour prédire la réponse thérapeutique ; 6) être indépendant de l'évaluateur, de manière à améliorer la reproductibilité et l'objectivité ; 7) ne pas nécessiter d'évaluation en personne et permettre une mesure à distance.

Dans cette analyse, nous avons donc cherché à mettre en évidence un biomarqueur répondant le plus possible à ces critères, à l'aide : 1) d'une évaluation de la marche en conditions non supervisées ; 2) de l'IRM multimodale, avec une acquisition répétée de manière précoce après 24 semaines de progression de la maladie.

1.4 Cibles potentielles dans la littérature :

1.4.1 Analyse de la marche :

1.4.1.1 Altération de la marche dans l'AMS :

La littérature sur l'évaluation de la marche dans l'AMS est constituée de petites séries (Tableau 1.).

Dans une étude clinique récente, Na et al.²³ ont inclus 26 patients atteints d'AMS-P, 34 patients atteints de MP et 18 sujets sains, qui se sont prêtés à une analyse posturographique et de la marche en conditions standardisées. En utilisant une analyse par Pedoscan, les patients atteints d'AMS-P présentaient un déplacement total antéro-postérieur et latéral plus important du centre de pression, ce qui entraînait une plus grande instabilité posturale que chez les patients atteints de MP. L'analyse par tapis GAITRite a montré un polygone de sustentation plus large chez les patients atteints d'AMS-P par rapport aux patients atteints de MP. Ils ont également observé que les patients atteints d'AMS-P présentaient une tendance à une vitesse de marche plus lente et une longueur du pas réduite par rapport aux patients atteints de MP.

Raccagni et al.²⁴ ont comparé les paramètres de la marche d'un groupe de 25 patients atteints de SPA (13 AMS-P et 12 PSP) à ceux d'un groupe de 25 patients atteints de MP en utilisant une analyse de la marche basée sur les capteurs d'un accéléromètre triaxial portable lors d'un test de marche standardisé de 10 mètres. Ils ont montré une vitesse de marche et une longueur de foulée significativement réduites chez les patients atteints d'AMS-P par rapport aux patients atteints de MP. Aucune différence statistique n'a été observée dans l'analyse en sous-groupes entre AMS-P et PSP.

Sidoroff et al.²⁵ ont proposé d'étudier la variabilité de la marche comme un facteur reflétant les troubles de la marche et l'instabilité posturale. Des tests de marche standardisés de 20 mètres ont été réalisés à une vitesse de marche confortable (choisie par le patient), rapide et lente à l'aide de capteurs portables inclus à des semelles. Les données de 11 patients atteints d'AMS-P, 12 patients atteints de MP et 18 volontaires sains ont été comparées. Une variabilité significativement plus importante a été observée chez les patients atteints d'AMS-P par rapport aux témoins concernant le temps d'oscillation et d'appui, la longueur de foulée et la vitesse de marche à chaque vitesse étudiée (à l'exception du temps d'appui à vitesse confortable, qui ressort comme une tendance). Une plus grande variabilité a également été observée dans la longueur de foulée et la vitesse de marche à une vitesse confortable, ainsi que dans le temps d'oscillation et d'appui, la longueur de foulée et la vitesse de marche à une vitesse lente, chez les patients atteints d'AMS-P par rapport au groupe de patients atteints de MP, tandis qu'aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients atteints de MP et les témoins.

Song et al.²⁶ ont utilisé les systèmes GAITRite et Pedoscan en conditions standardisées pour comparer les paramètres de marche et la posture de 551 patients atteints de MP avec

71 patients atteints d'AMS-C. Leur modèle a montré une sensibilité de 82,3% et une spécificité de 93,2% pour distinguer les deux schémas de marche.

Matsushima et al.²⁷ ont utilisé un accéléromètre triaxial en conditions supervisées (test de marche de 10 mètres répété) pour évaluer la marche de 51 patients ataxiques dont 7 AMS-C comparativement à 56 sujets sains. Ils ont montré une altération significative de la vitesse de marche et de la longueur du pas chez les patients ataxiques comparativement aux volontaires sains. Dans une analyse prospective portant sur 4 AMS-C sur une période de 6 mois, ils ont montré que la régularité du pas se détériorait progressivement au cours du temps. Dans une autre étude²⁸ portant sur 61 patients atteints d'ataxie (dont 9 AMS-C) et 57 volontaires sains, la même équipe, en utilisant les mêmes conditions d'évaluation de la marche, a montré une altération significative de la vitesse de marche, de la cadence, de la longueur et de la régularité du pas chez les patients ataxiques comparativement aux témoins. Dans une analyse prospective sur 6 mois, un score composite pour l'évaluation de la marche ataxique (incluant la cadence, la symétrie et la régularité du pas) a montré une tendance à la détérioration dans un sous-groupe de 5 patients présentant une AMS-C.

Gaßner et al.²⁹ ont publié une analyse de la marche basée sur un test de marche standardisé de 10 mètres avec des capteurs utilisant des accéléromètres triaxiaux portables, fixés sur la partie postéro-latérale des deux chaussures, comprenant 20 patients présentant un SPA (11 AMS-P et 9 PSP) et 40 patients atteints de MP. Ils ont rapporté une réduction de la longueur de foulée, de la vitesse de marche et de l'angle de décolllement des orteils, ainsi qu'une plus grande variabilité des différents paramètres de marche chez les patients atteints de SPA comparativement aux patients présentant une MP.

En résumé, le schéma de marche dans l'AMS se caractérise par une instabilité posturale plus importante, un élargissement du polygone de sustentation, une vitesse de marche, une longueur de foulée et du pas réduite, ainsi qu'une plus grande variabilité des paramètres que chez les patients atteints de MP et les témoins sains.

1.4.1.2 Analyse de la marche en conditions de vie réelle à l'aide d'outils connectés :

L'évaluation clinique supervisée de la mobilité peut être influencée par plusieurs facteurs environnementaux et psychologiques tels que l'anxiété liée aux soins, la motivation, la double tâche ou l'effet d'apprentissage. C'est pourquoi les évaluations standardisées sont souvent biaisées et ne reflètent pas la vie quotidienne du patient. Des études comparant l'évaluation supervisée et non supervisée de la mobilité montrent de grandes différences de valeurs pour un même paramètre de marche (pour les patients atteints de MP : -40% en vitesse de marche et cadence, -10% en longueur du pas, +40% en temps d'oscillation).³⁰

Les dispositifs portables connectés pour l'évaluation de la mobilité en conditions non contrôlées suscitent un intérêt croissant, car ils permettent une évaluation objective de la vie quotidienne des sujets en apportant des données de vie réelles. Ces données complémentaires permettraient de passer outre les limites des évaluations cliniques classiques et d'être en mesure de saisir de manière pertinente des événements rares ou fluctuants, tels que les chutes ou les blocages de la marche (freezing). Le suivi continu apporte de nouveaux biomarqueurs qui pourraient augmenter la précision diagnostique, aider aux décisions thérapeutiques et améliorer la définition des critères d'inclusion/exclusion ou l'évaluation des résultats pour les futurs essais cliniques.³⁰ De plus, aucune donnée n'existe dans la littérature quant à l'évaluation de la marche en condition de vie quotidienne chez les patients atteints d'AMS.

Les semelles connectées FeetMe® semblent présenter plusieurs avantages pour l'étude des troubles de la marche dans les syndromes parkinsoniens, avec une bonne validité, reproductibilité, portabilité, facilité d'utilisation, acceptabilité, sécurité et un processus de récupération des données aisé.³¹⁻³³

Les technologies d'évaluation de la mobilité non supervisée, associées à d'autres biomarqueurs (cliniques et IRM), semblent être la combinaison idéale pour améliorer la prédiction diagnostique, le suivi de la progression de la maladie et l'élaboration de soins spécifiques.

1.4.1.3 Résultats des précédentes analyses de la cohorte :

Dans nos précédents travaux sur la cohorte, nous avons rapporté que l'évaluation de la marche à domicile utilisant le 95e percentile de la vitesse de foulée (SV95C) et la longueur de foulée moyenne permettait de différencier avec une excellente performance diagnostique l'AMS de la MP et une altération plus marquée de ces paramètres chez les patients atteints d'AMS que chez les patients atteints de MP.³⁴ Jusqu'à présent, ces données sont en accord avec notre hypothèse selon laquelle ces paramètres sont altérés plus précocement et plus sévèrement dans l'AMS.

1.5 IRM :

1.5.1 Analyse morphologique et volumétrique :

L'atrophie du putamen et du cervelet dans l'AMS est bien connue et fait partie des critères de diagnostic.¹ Plus récemment, d'autres marqueurs d'atrophie ont été décrits, notamment dans le tronc cérébral.

Huppertz et al.³⁵ ont publié une analyse volumétrique dérivée d'un atlas IRM chez 21 cas d'AMS-C, 60 cas d'AMS-P, 204 patients atteints de MP et 73 volontaires sains, afin de différencier les syndromes extrapyramidaux. Par rapport aux témoins : 1) les patients atteints d'AMS-C présentaient une plus grande atrophie du pont (-33 %), du cervelet (-23 %) et du PCM (-36 %) ; 2) les patients atteints d'AMS-P présentaient une plus grande atrophie du putamen (-23 %). Leur modèle montre : 1) une sensibilité de 76,2 % et une spécificité de 96,1 % pour distinguer l'AMS-C de la MP ; 2) une sensibilité de 86,7 % et une spécificité de 92,2 % pour distinguer l'AMS-P de la MP.

Sjöström et al.³⁶ ont proposé une méthode de volumétrie automatique du tronc cérébral chez 27 patients atteints d'AMS et 140 patients atteints de MP, afin d'améliorer la prédiction diagnostique. Ils ont constaté des volumes plus faibles du mésencéphale, du pont et des pédoncules cérébelleux supérieurs (PCS) chez les patients atteints d'AMS comparativement aux patients atteints de MP.

1.5.2 Imagerie en tenseur de diffusion (DTI) :

Le DTI a été développé spécifiquement pour étudier les altérations microstructurales, en utilisant différentes mesures telles que le coefficient apparent de diffusion (ADC), le Trace(D), le Diffusion Kurtosis Imaging (DKI), la fraction d'anisotropie (FA) ou la diffusivité moyenne (MD). Les mesures quantitatives permises par le DTI, telles que la FA ou la MD, sont corrélées au degré de lésions microstructurales dans les maladies neurodégénératives. La FA décrit le degré de restriction dans la diffusion des molécules d'eau. Sa valeur est comprise entre 0 et 1 : une valeur de 0 représente une diffusion isotrope, ce qui signifie que les protons ne sont pas restreints ou également restreints dans toutes les directions de l'espace ; une valeur de 1 signifie que les protons diffusent le long d'un seul axe et sont entièrement restreints dans toutes les autres directions. La MD est

négativement corrélée à la FA. Elle est associée au degré de mobilité des molécules d'eau : plus la MD augmente, plus les protons diffusent dans plusieurs directions, traduisant des lésions axonales et de la substance blanche.³⁷

Dans une revue récente, Pasquini et al.³⁸ ont discuté les altérations des paramètres d'IRM de diffusion dans l'AMS, qui ont été décrits depuis le début des années 2000. De nombreuses études ont signalé des anomalies des mesures de diffusion du putamen, telles que l'ADC régional, le Trace(D), l'eau libre, le DKI ou la MD, indiquant des changements microstructuraux à ce niveau. En ce qui concerne d'autres structures de la substance grise (SG), une augmentation de la MD ou de l'eau libre a été observée dans le noyau caudé, le noyau rouge, le thalamus et le cortex pré-moteur des patients AMS par rapport aux patients atteints de MP, ainsi qu'une augmentation de l'ADC régional dans le striatum. Une altération de la FA, de l'ADC régional et du Trace(D) a également été rapportée dans le PCM, la substance blanche (SB) du cervelet ou le pont des deux phénotypes d'AMS, suggérant une neurodégénérescence à ce niveau. Des valeurs de MD élevées ont été décrites dans des régions étendues de la SB des patients AMS par rapport à la MP, telles que la SB du cervelet, le tractus pyramidal, la SB péri-putaminale, les radiations thalamiques antérieures et le corps calleux. Des valeurs de FA réduites ont été rapportées dans le cervelet et le pont chez les patients atteints d'AMS-C par rapport aux ataxies sporadiques de l'adulte.

Ces résultats ont contribué à la compréhension des anomalies tissulaires dans l'AMS et à leurs applications potentielles dans le diagnostic différentiel entre l'AMS et les autres syndromes parkinsoniens. Cependant, la plupart de ces études se sont concentrées sur des patients plus ou moins avancés dans la maladie et des recherches complémentaires sont nécessaires pour explorer la valeur diagnostique de l'IRM de diffusion aux stades précoces de l'AMS.

Dans cette optique, Meijer et al.³⁹ ont réalisé une étude de cohorte observationnelle prospective comportant 60 patients présentant un syndrome parkinsonien indéterminé à un stade précoce. Un suivi clinique de 2 ans a permis de déterminer le diagnostic définitif chez 49 patients : 30 MP et 19 SPA, dont 12 AMS-P. Une augmentation significative de la MD dans le putamen a été observée chez les patients atteints d'AMS-P par rapport au sous-groupe MP.

1.5.3 Charge en fer :

Des altérations de l'homéostasie du fer ont été évoquées comme l'un des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la neurodégénérescence dans l'AMS. Cette surcharge en fer entraîne un dépôt anormal de fer dans différentes parties du cerveau, génère des radicaux libres et un stress oxydatif, provoquant une neurotoxicité.⁴⁰

Plusieurs méthodes IRM sensibles au fer, telles que le Quantitative Susceptibility Mapping (QSM), le T2* ou R2*, le Susceptibility-Weighted Imaging (SWI), ont été développées afin d'estimer le profil des dépôts ferromagnétiques intracérébraux, d'identifier les changements de signal liés au fer au fil du temps et d'étudier leurs potentiels pour différencier les SPA.⁴¹

A l'aide d'une échelle d'évaluation visuelle, le SWI permet d'améliorer la précision diagnostique dans l'AMS-P, en montrant un motif spécifique d'hypointensité putaminale postéro-latérale. Mais les mesures quantitatives globales basées sur l'intensité du signal, ne tenant pas compte du motif de distribution, n'ont pas permis de différencier l'AMS-P de la MP.⁴²

Les méthodes T2 et T2* présentent une sensibilité plus faible,^{43,44} tandis que le QSM et le R2* sont des mesures hautement sensibles, étroitement corrélées avec la charge en fer

dans les tissus cérébraux post-mortem.⁴⁵⁻⁴⁷ Le QSM a été rapporté comme ayant de meilleures performances que le $R2^*$ pour quantifier le dépôt de fer dans la SG sous-corticale,^{48,49} mais avec une spécificité plus faible que le $R2^*$ dans la SB et la SG corticale en raison de l'effet inverse de la myéline.⁵⁰

Le putamen a été rapporté dans différentes études comme étant la région d'intérêt (ROI) la plus intéressante pour différencier l'AMS-P de la MP en utilisant des séquences sensibles au fer.⁵¹⁻⁵⁶

1.5.4 Approche en IRM multimodale :

Plusieurs études ont proposé une approche en IRM multimodale pour un diagnostic différentiel précoce.

Beliveau et al.⁵⁷ ont décrit une méthode entièrement automatisée pour extraire une tractographie du PCM et calculer les mesures de diffusion le long de ces faisceaux. Ils ont appliqué cette méthode à un échantillon de 29 patients atteints d'AMS (19 AMS-P et 10 AMS-C), 19 patients atteints de MP et 27 volontaires sains. En combinant cette méthode avec une mesure volumétrique du putamen, ils ont obtenu une précision respective de 94,7% et 95,8% pour le diagnostic différentiel entre AMS-P et MP et entre AMS et MP.

En 2016, Barbagallo et al.⁵⁸ ont proposé une approche d'imagerie multimodale combinant la volumétrie, le $R2^*$ et la MD dans les structures de la voie nigro-striées, ayant pour but de distinguer l'AMS de la MP. Leur étude, portant sur 26 patients atteints de MP et 29 patients atteints d'AMS (16 AMS-P et 13 AMS-C) a montré des changements significatifs dans le putamen des patients atteints d'AMS comparativement à ceux atteints de MP : les patients AMS-P présentaient des valeurs de MD plus élevées dans le putamen que les patients

atteints de MP ou d'AMS-C ; les deux sous-groupes d'AMS présentaient des valeurs de relaxation R2* plus élevées dans le putamen que le groupe MP. Ils ont également montré que la combinaison de la relaxation R2* et de la MD dans le putamen, comme deux mesures de lésions microstructurales, permettait d'obtenir une précision de 96% pour distinguer les patients atteints de MP de ceux atteints d'AMS-P.

Une autre étude menée par Péran et al.⁵⁹ a proposé une approche d'IRM multimodale combinant la densité de SG, le R2* et le DTI sur la même cohorte. Dans cette étude, les patients atteints d'AMS présentaient : 1) des valeurs de densité de SG plus faibles dans le cervelet, le putamen, l'aire motrice supplémentaire, le cortex cingulaire moyen et antérieur gauche ; 2) des valeurs de R2* plus élevées dans le putamen ; 3) des valeurs de MD plus élevées et des valeurs de FA plus faibles dans le cervelet, le tronc cérébral, la partie supérieure de la corona radiata, le corps calleux, les capsules externe et interne.

Dash et al.⁶⁰ ont rapporté des changements structurels précoces en utilisant la Voxel Based Morphometry (VBM) combinée au DTI, chez 26 patients atteints d'AMS (avec une durée des symptômes de moins de 2,5 ans), comparativement à 25 témoins appariés. Ces altérations comprenaient une perte de SG cérébelleuse et du gyrus sous-calleux avec une atteinte diffuse des fibres de SB supra- et infratentorielles. Le sous-groupe AMS-C présentait une perte de SG limitée au cervelet et des modifications de la SB affectant principalement les structures infratentorielles. Le sous-groupe AMS-P présentait principalement des altérations de la SB supratentorielle et ne présentait aucune perte de SG. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse selon laquelle les microstructures de la SB sont plus affectées que la SG aux stades précoces de l'AMS.

1.5.5 Résultats des précédentes analyses de la cohorte :

Dans nos travaux précédents sur la cohorte, nous avons rapporté que l'analyse volumétrique du putamen, du cervelet et du pont, les valeurs de R2* dans le putamen et de MD dans la SB du cervelet permettaient de différencier l'AMS de la MP avec un potentiel bon à excellent. Nous avons montré que les patients atteints d'AMS présentaient une plus grande atrophie du putamen, du cervelet et du pont, des valeurs de R2* plus élevées dans le putamen et des valeurs de MD plus élevées dans la substance blanche du cervelet que les patients atteints de MP d'évolution précoce, suggérant une altération plus précoce et plus rapide de ces marqueurs dans l'AMS.³⁴

1.5.6 L'IRM quantitative comme outil de suivi, revue de la littérature :

La plupart des études en IRM sur l'AMS sont transversales et ne fournissent pas de données longitudinales quantitatives pour suivre la progression de la maladie. Seules quelques publications antérieures ont considéré le suivi prospectif par IRM comme un outil pour évaluer la progression de l'AMS (Tableau 2.).

En 2002, Konagaya et al.⁶¹ ont produit une étude longitudinale portant sur l'atrophie cérébrale chez 9 patients atteints d'AMS (6 AMS-C et 3 AMS-P) avec un suivi moyen de 7,6 ans (+/- 2,3 ans) comparativement à 85 témoins sains. Ils ont observé une progression significative de l'atrophie des hémisphères cérébraux, des lobes frontaux et temporaux, ainsi qu'une diminution significative du rapport pariétal/occipital.

La même année, Watanabe et al.⁶² ont fourni des données d'IRM volumétriques dans une cohorte longitudinale de 52 patients atteints d'AMS (19 AMS-P et 33 AMS-C). Ils ont constaté une atrophie significative du vermis, du corps calleux et du pont chez les patients atteints d'AMS par rapport à 45 volontaires sains.

Hauser et al.⁶³ ont proposé une étude visant à quantifier la progression de la maladie chez 14 patients atteints d'AMS-C avec un suivi prospectif de 2 ans. Ils ont d'abord observé à l'inclusion, une réduction significative du volume de SG dans le vermis, le cortex cérébelleux, le noyau caudé, le putamen et la partie dorsale du mésencéphale, ainsi qu'une perte de SB dans le cervelet, les pédoncules cérébelleux, le tronc cérébral (en particulier le pont, la moelle allongée et le mésencéphale) et la capsule interne par rapport aux témoins. Dans une analyse prospective, ils ont constaté une atrophie significativement plus importante du putamen (-11,4%/an) et du cervelet (-7,2%/an), en particulier du vermis (-12,3%/an) et des hémisphères cérébelleux (-6,6%/an), chez les patients atteints d'AMS par rapport au groupe témoin. Ces résultats sont intéressants dans la recherche de biomarqueurs permettant d'évaluer la progression dans le temps de la maladie, en particulier dans les essais cliniques, mais nous souhaiterions un marqueur plus précoce, qui ne nécessiterait pas un suivi de 2 ans.

En 2006, Paviour et al.⁶⁴ ont montré une atrophie progressive du pont et du cervelet chez 9 patients atteints d'AMS-P, sur une durée moyenne de suivi de 262 jours (allant de 203 à 364 jours). Dans une autre publication⁶⁵, ils ont déterminé que le volume du cervelet et du pont étaient les plus intéressants pour suivre la progression de la maladie, nécessitant une taille d'échantillon plus faible que le volume du cerveau total, du mésencéphale, du PCS, des ventricules latéraux ou du troisième ventricule pour montrer un ralentissement de l'atrophie.

Seppi et al.⁶⁶ ont rapporté les résultats d'une étude longitudinale en IRM chez 10 patients atteints d'AMS-P, comparés à 10 patients atteints de MP avec un suivi moyen de 1,2 ans (+/- 0,5 an). Lors de la seconde imagerie, ils ont observé une augmentation significative de

la diffusivité dans le putamen des patients atteints d'AMS, tandis qu'aucune évolution n'était observée dans le groupe MP.

Brenneis et al.⁶⁷ ont rapporté les résultats d'une étude longitudinale par VBM chez 14 patients atteints d'AMS-P, comparés à un groupe témoin de 14 patients atteints MP, sur une période d'1 an (+/- 0,5 an). Ils ont mis en évidence une progression de l'atrophie cérébrale dans le striatum, le mésencéphale, le thalamus, le cervelet et dans plusieurs régions corticales (cortex sensorimoteur primaire, aire motrice supplémentaire, cortex pré-moteur latéral, gyrus frontal médian, gyrus frontal moyen, cortex orbito-frontal, insula, cortex pariétal postérieur et hippocampe) des patients atteints d'AMS-P, tandis qu'aucune évolution n'a été observée dans le groupe MP.

Pellecchia et al.⁶⁸ ont proposé d'étudier de manière prospective la progression de la neurodégénérescence et l'évolution des paramètres de diffusion dans les régions striatales et extrastriatales de 11 patients présentant une AMS probable (7 AMS-P et 4 AMS-C), à l'inclusion et après un suivi allant de 9 à 13 mois. Ils ont observé une augmentation significative de la diffusion, évaluée à l'aide de la Trace(D), dans le putamen, le pont, la SB du cervelet, le thalamus et la SB frontale au cours du suivi.

Reginold et al.⁶⁹ ont réalisé une analyse en IRM longitudinale avec un suivi moyen de 23 mois, chez 12 patients atteints d'AMS, 6 patients atteints de PSP et 18 témoins, montrant une atrophie plus importante du pont au cours du temps chez les patients atteints d'AMS par rapport aux témoins. Des valeurs d'ADC élevées dans le putamen postérieur ont été observées à l'inclusion, cependant ils n'ont pas réussi à montrer d'augmentation significative des valeurs d'ADC ou de GRE putaminales au cours du suivi.

Lee et al.⁷⁰ ont décrit un schéma différentiel d'atrophie et d'accumulation de fer chez 17 patients atteints d'AMS (8 AMS-P et 9 AMS-C) comparativement à 15 patients atteints de MP, sur une durée moyenne de suivi de 18 mois. Les deux phénotypes d'AMS présentaient une plus grande atrophie du putamen et du pallidum au cours du suivi comparativement à la MP, ainsi qu'au niveau du noyau caudé pour les AMS-P. Ils ont également rapporté une augmentation des valeurs de R2* dans le putamen des patients atteints d'AMS-P, par rapport à la MP et aux AMS-C. Chez les patients atteints d'AMS, des valeurs de R2* dans le putamen plus élevées à l'inclusion étaient corrélées à des volumes réduits au décours du suivi, suggérant une relation entre surcharge en fer et atrophie.

Plus récemment, Vemuri et al.⁷¹ ont montré chez 29 patients présentant une AMS (14 AMS-P et 15 AMS-C) et 14 sujets sains, que le volume de la SB du cervelet, du pont, du PCS et du tronc cérébral permettait de distinguer les AMS-C des témoins, tandis que le volume du putamen et du striatum permettait de distinguer les AMS-P des témoins. Ils ont également effectué une analyse longitudinale sur 12 mois, montrant une atrophie significative du tronc cérébral et du pont dans l'AMS-C ainsi que dans l'AMS-P. En revanche, ils n'ont pas réussi à montrer de diminution significative du volume de la SB du cervelet, du PCS, du putamen et du striatum au cours du suivi. Ils ont rapporté que la MD dans la SB du cervelet augmentait au cours du temps dans l'AMS-C ainsi que dans l'AMS-P, tandis que l'augmentation de la MD dans le tronc cérébral et les modifications de la FA dans la SB du cervelet et le tronc cérébral n'atteignaient pas le niveau de significativité.

Ponticorvo et al.⁷² ont proposé d'étudier le rapport T1w/T2w régional combiné en tant qu'estimation de la densité tissulaire et la VBM dans une cohorte longitudinale de 26 patients présentant une AMS probable (14 AMS-P et 12 AMS-C), sur une période de suivi d'un an. Ils ont rapporté : 1) une diminution significative de la densité de SG dans le cervelet (-10,7%

; -15,4% dans le groupe AMS-C et -7,7% dans le groupe AMS-P), le putamen gauche (-33,1% ; -33% dans le groupe AMS-C et -33,2% dans le groupe AMS-P) et le putamen droit (-19,8% ; -20,9% dans le groupe AMS-C) ; 2) une diminution significative de la densité de SB dans le cervelet et le tronc cérébral (-9,3% ; -18% dans le groupe AMS-C et -5% dans le groupe AMS-P) ; 3) une augmentation significative du rapport T1w/T2w dans la SG cérébelleuse (+6,6%) et le putamen gauche (+24,9% ; +28,4% dans le groupe AMS-C) ; 4) une diminution significative du rapport T1w/T2w dans la substance noire (SN) (-31%) ; concluant à une atrophie plus marquée du cervelet dans l'AMS-C et une atrophie similaire du putamen dans les deux phénotypes.

Oender et al.⁷³ ont comparé l'évolution de l'atrophie cérébrale entre 20 cas d'AMS-C probables et 49 patients atteints d'ataxie sporadique de l'adulte d'étiologie indéterminée. Ils ont d'abord montré que les patients atteints d'AMS-C présentaient des volumes plus faibles de la SB du cervelet et du pont que les patients atteints d'ataxie sporadique de l'adulte, avec une bonne performance de discrimination (AUC 84%). De plus, ils ont rapporté que le volume de la SB du cervelet et le volume du pont diminuaient plus rapidement chez les cas d'AMS-C que chez les ataxies sporadiques de l'adulte.

Dans une étude plus récente, Street et al.⁷⁴ ont montré une atrophie plus rapide du pont et une diminution plus rapide du rapport pont/mésencéphale sur une période de suivi d'un an chez un sous-groupe de 17 patients atteints d'AMS (12 MAS-P et 5 AMS-C) comparativement à d'autres SPA (PSP, dégénérescence corticobasale ou indéterminé). Ils ont déterminé que la mesure de l'atrophie du pont, du cervelet, du mésencéphale, des lobes frontaux et pariétaux et du rapport pont/mésencéphale comme critère d'évaluation pour les essais de neuroprotection, permettait d'obtenir un nombre de sujets nécessaires de moins de 100 patients.

1.6 Objectifs et hypothèse :

Notre objectif principal a été de développer une approche multimodale afin d'évaluer la progression précoce de l'AMS après 24 semaines, dans le but de développer des biomarqueurs combinés complémentaires à l'évaluation de la progression clinique de manière à prédire le pronostic. En complément des données cliniques, nous avons utilisé une évaluation non supervisée de la marche en vie réelle à l'aide de semelles connectées et l'IRM multimodale.

En tant qu'objectifs secondaires, nous avons réalisé : 1) une analyse longitudinale à 12 semaines sur les données de marche à domicile, à la recherche d'un biomarqueur encore plus précoce ; 2) une analyse longitudinale à 48 semaines sur les données d'IRM multimodale et de marche à domicile afin de vérifier la concordance de nos résultats avec la littérature ; 3) une analyse de corrélation entre l'UMSARS, les paramètres d'IRM et les données de marche à domicile afin de déterminer si ces marqueurs étaient corrélés à la sévérité clinique ; 4) une analyse descriptive exploratoire sur les données de marche à domicile à chaque visite.

Notre objectif général a été de décrire des biomarqueurs capables de mieux prédire la progression de la maladie (valeur pronostique) afin de stratifier les patients dans les futurs essais cliniques de neuroprotection et dans les soins courants (anticiper la progression rapide chez certains patients).

ARTICLE

2 INTRODUCTION:

2.1 Definition, epidemiology, subtypes and pathophysiology basics of MSA:

Multiple System Atrophy (MSA) is a sporadic and progressive neurodegenerative disorder, characterized by the association of parkinsonian features, cerebellar ataxia, tetrapyramidal signs, autonomic failure (orthostatic hypotension, bladder and erectile dysfunction) and poor dopa-therapy response.¹ We can distinguish two forms of the disease: MSA-P (for Parkinsonian) which begins with akinesia, rigidity and tremor; and MSA-C (for Cerebellar) which presents with ataxia, gait and postural instability.¹

Mean incidence of MSA over 50 years old is 3 cases per 100,000 person per year and prevalence is from 1.9 up to 4.4 cases per 100,000 person per year.² The median of survival is between 6.2 and 7.5 years and has been reported as shorter in MSA-P than MSA-C.² The age of onset is usually young adulthood over 30 years old,¹ but MSA-C presents with an earlier mean age of onset (58 years old) than MSA-P (62 years old).² Geographical disparities were also reported with more common MSA-P in North America and Europe and more common MSA-C in Japan.²

MSA seems to be characterized by more severe and rapidly progressing gait disorders than Parkinson's disease (PD).² Time from diagnosis to wheelchair varies from 3.5 to 7 years depending on studies and clinical phenotype.³

As it is the most frequent atypical parkinsonian syndrome (APS) in the population, the main challenge for clinician remains to distinguish MSA from PD at an early stage.

MSA has been proposed to be a glio-neuronal degenerative disease characterized by spreading occurrence of aggregated α -synuclein in the oligodendrocytes leading to glial cytoplasmic inclusions, considered as histopathological hallmarks of the disease. These inclusions of α -synuclein are closely correlated to clinical phenotype with predominant striato-nigral degeneration in MSA-P and olivo-ponto-cerebellar atrophy in MSA-C.⁴ This led to the hypothesis that spreading white matter (WM) degeneration occur in MSA and is involved in the disease pathophysiology. We must take this characteristic into account in order to direct our research towards imaging biomarkers adapted to the study of WM, such as Diffusion Tensor Imaging (DTI).

2.2 Diagnosis criteria:

Diagnosis criteria were produced in 1999⁵ and revised in 2008¹ to help clinicians to distinguish MSA from PD and other APS. Those criteria take into account clinical features and include pattern of atrophy on MRI in putamen, cerebellum, middle cerebellar peduncle (MCP) and pons. Three levels of certainty were established as possible, probable, or definite MSA (diagnosis of definite MSA requiring autopsy confirmation).¹

Even though, as a result of incomplete or non-specific symptoms during early stages of the disease, diagnosis is typically delayed.⁶ Several criticisms have been made on the accuracy of Gilman et al. criteria¹ for an early diagnosis because of poor sensitivity at first visit (41% for possible MSA and 18% for probable MSA).⁷ Moreover, Koga et al.⁸ reported in a clinicopathological study that among a sample of patients assigned with possible or probable MSA clinical criteria according to the second consensus, only 62% met pathological criteria for definite MSA. The most common causes of misdiagnosis were Lewy Bodies Dementia, Progressive Supranuclear Palsy (PSP) and PD.⁸

In April 2022, Wenning et al.⁹ proposed a revised version of diagnosis criteria. A category of clinically probable MSA was re-defined to improve sensitivity with sustain specificity. A new category was created as clinically established MSA, with aim of maximum specificity and acceptable sensitivity, including brain MRI DTI markers in putamen and MCP.

Since, Virameteekul et al.¹⁰ published a neuropathological validation of the MDS Criteria for the Diagnosis of MSA on 308 patients (248 patients with parkinsonism and 70 with cerebellar ataxia). Among them, 103 were diagnosed with pathologically confirmed MSA. They showed excellent sensitivity and specificity (respectively 95.1% and 94.0%) of 2022 clinically probable MSA criteria, despite modest sensitivity at an early stage (62.1%). Clinically established MSA new criteria showed perfect specificity (100%), even at early stages (within 3 years of disease onset), despite low sensitivity of 20.4%.

These new definitions are an important diagnostic tool for clinical practice and research protocols, allowing identification of de novo MSA patients with a high level of certainty. They will improve patients' selection for disease modifying drugs evaluation.

2.3 Existing tools for clinical follow-up:

2.3.1 Current standards: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS):

UMSARS is a clinical disease specific scale, developed in 2004 for evaluation of MSA patients. It allows to rate disease severity and more objective follow-up. This scale takes into account several aspects of the disease, such as functional impairment (self-reported in UMSARS part I), clinical motor examination (UMSARS part II), blood-pressure and heart rate for autonomic failure (UMSARS part III) and overall disability (UMSARS part IV),¹¹ with at least substantial intra and inter-rater reliability.^{11,12}

Since, this scale was widely used for MSA patients' follow-up, to monitor natural disease course,¹³⁻¹⁵ and especially as an endpoint for clinical trials.¹⁶⁻²¹

2.3.2 Limitations of UMSARS:

Many limitations of UMSARS were discussed. First, some specific features of MSA are not taken into account by the scale, such as stridor or psychiatric symptoms. Instrumental activities of daily living are only partially considered. Some items are poorly correlated with disease severity, such as sexual dysfunction (UMSARS part I – item 11). Some aspect of the disease can be treated symptomatically, altering evaluation of disease progression (UMSARS part I – items 2, 9 and 12: swallowing, orthostatic hypotension, constipation). Some items were recognized as subjective, with intra and inter-rater variability, such as oculomotor dysfunction (UMSARS part II – item 3). The scale is at some point redundant, in particular for gait evaluation (UMSARS part I – item 7 and UMSARS part II – item 14). Definition of some items are unclear and could be improved (UMSARS part I – items 2, 6 and 8 on showering, swallowing or falls). UMSARS also suffer from a ceiling effect, with limited ability to detect worsening in advanced stages and items about autonomic failure are poorly sensitive to change. Moreover, some parts are subjected to cultural bias, for example ability to cut food (UMSARS part I – item 4). Another limitation of the UMSARS is that some parts requires in-person evaluation (UMSARS part II and III), that could present some issues wherever the SARS-COV2 pandemics underlined the lack of virtual tool for remote assessment.²²

2.3.3 Need for new biomarkers:

Despite research on this topic past decade, no therapy is yet available for slowing down disease progression and the treatment remains symptomatic.¹⁶⁻²¹

There is a need to develop new biomarkers of disease progression, fulfilling certain standards, to improve follow-up and evaluation of neuroprotective trials' outcome.

As MSA is a rare disease, ideal biomarker should be: 1) early sensitive to change along time; 2) the size of changing needs to be as wide as possible; 3) should apply to both sub-groups, as well as MSA-P and MSA-C, to reduce necessary number of subjects and to be able to reduce disease modifiers trials duration and cost; 4) should be correlated with clinical severity; 5) should if possible demonstrate target engagement to surrogate clinical examination and predict therapeutic response; 6) should be non-examinator dependent to improve reproducibility and objectivity; 7) should be ideally without need of in person evaluation for remote assessment.

In this analysis, we looked forward to this biomarker, with early repeated evaluation of gait in unsupervised assessment and multimodal MRI, after 24 weeks of disease progression.

2.4 Potential targets in literature:

2.4.1 Gait impairment analysis:

2.4.1.1 Gait impairment in MSA:

Literature about gait evaluation in MSA is made of little series (Table 1.).

In a recent clinical study, Na et al.²³ included 26 MSA-P, 34 PD patients and 18 healthy controls, to undergo posturography and gait analysis in standardized conditions. Using a Pedoscan analysis, MSA-P patients presented with larger total anterior-posterior and lateral movement of center of pressure resulting in greater postural instability than observed in PD patients. GAITRite mat analysis showed wider base of support in MSA-P than PD patients.

They also observed that MSA-P patients presented a tendency towards slower gait velocity and reduced step length compared to PD ones.

Raccagni et al.²⁴ compared gait parameters of a group of 25 APS (composed of 13 MSA-P and 12 PSP) and a group of 25 PD patients using sensor-based gait analysis with wearable triaxial accelerometer in standardized 10 meters walking test. They showed significantly reduced gait speed and stride length in APS versus PD patients. No statistical difference was found in subgroup analysis between MSA-P and PSP.

Sidoroff et al.²⁵ proposed to study gait variability as a factor that reflects walking alterations and postural instability. Standardized 20 meters walking tests were performed at self-paced comfortable, fast and slow walking velocity with wearable insoles sensors. Data from 11 MSA-P, 12 PD patients and 18 healthy volunteers were compared. Significant greater variability was observed in MSA-P compared with controls in swing and stance time, stride length and gait velocity at each gait speed (except for stance time at comfortable speed which appears as a tendency). Greater variability was also observed in stride length and gait velocity at comfortable speed and in swing and stance time, stride length and gait velocity at slow speed, in MSA-P compared with PD group, whereas no difference was highlighted between PD and controls.

Song et al.²⁶ used GAITRite and Pedoscan system in standardized conditions, to compare gait and postural parameters of 551 PD with 71 MSA-C patients. Their model showed sensitivity of 82.3% and specificity of 93.2% to distinguish both gait patterns.

Matsushima et al.²⁷ used triaxial accelerometer in controlled environment (repeated 10-meter walking test) for assessment of gait in 51 ataxic patients including 7 MSA-C, compared

to 56 healthy controls. They showed significant alterations of gait velocity and step length in ataxic patients versus healthy volunteers. In a prospective analysis in 4 MSA-C patients at 6 months, they showed that step regularity deteriorated progressively along time. In another study²⁸ on 61 ataxic patients (including 9 MSA-C) and 57 healthy volunteers, the same team, using the same conditions of gait evaluation, showed significant alteration of gait velocity, cadence and step length and regularity in ataxic patients compared with controls. In a prospective analysis at 6 months, a composite score for ataxic gait assessment (including cadence, step symmetry and regularity) showed tendency towards deterioration in a subgroup of 5 MSA-C patients.

Gaßner et al.²⁹ published a sensor-based gait analysis on standardized 10 meters walking test with wearable triaxial accelerometer attached to the posterior lateral portion of both shoes, including 20 APS (11 MSA-P and 9 PSP) compared to 40 PD patients. They reported impaired stride length, gait velocity and toe off angle, and greater gait variability in APS compared to PD.

In summary, MSA gait pattern is describe with greater postural instability and wider base of support, reduced gait velocity, step and stride length, and greater variability than PD and healthy controls.

Publications	Population	Gait analysis method	Main findings
Matsushima et al. 2015 ²⁷	51 ataxias (including 7 MSA-C) 56 HC	Triaxial accelerometer; 10MWT (x12)	<ul style="list-style-type: none"> - Alterations of gait velocity and step length in ataxic patients vs HC - Deterioration of step regularity at 6 months in MSA-C
Matsushima et al. 2017 ²⁸	61 ataxias (including 9 MSA-C) 57 HC	Triaxial accelerometer; 10MWT (x12)	<ul style="list-style-type: none"> - Alteration of gait velocity, cadence and step length and regularity in ataxic patients vs HC - Tendency towards deterioration at 6 months of composite score including cadence, step symmetry and regularity in MSA-C
Raccagni et al. 2018 ²⁴	25 APS (13 MSA-P; 12 PSP) 25 PD	Wearable triaxial accelerometer; 10MWT	<ul style="list-style-type: none"> - Reduced gait speed and stride length in APS vs PD - No difference in MSA-P vs PSP
Gaßner et al. 2019 ²⁹	20 APS (11 MSA-P; 9 PSP) 40 PD	Wearable triaxial accelerometer; 10MWT	<ul style="list-style-type: none"> - Impaired stride length, gait velocity and toe off angle, and greater gait variability in APS vs PD
Na et al. 2019 ²³	26 MSA-P 34 PD 18 HC	Posturography (Pedoscan) and GAITRite (4.6m x6)	<ul style="list-style-type: none"> - Larger total anterior-posterior and lateral movement of center of pressure, greater postural instability in MSA-P vs PD - Wider base of support in MSA-P vs PD - Tendency towards slower gait velocity and reduced step length in MSA-P vs PD
Sidoroff et al. 2021 ²⁵	11 MSA-P 12 PD 18 HC	Wearable insoles sensors; 20MWT	<ul style="list-style-type: none"> - Greater variability of swing and stance time, stride length and gait velocity at each gait speed in MSA-P vs HC - Greater variability of stride length and gait velocity at comfortable speed in MSA-P vs PD - Greater variability of swing and stance time, stride length and gait velocity at slow speed in MSA-P vs PD - No difference in PD vs HC
Song et al. 2022 ²⁶	551 PD 38 PSP 71 MSA-C 25 hereditary ataxias 17 sporadic adult-onset ataxias	Pedoscan and GAITRite (4.6m x5); Artificial intelligence model	<ul style="list-style-type: none"> - Distinguish MSA-C vs PD: <ul style="list-style-type: none"> - Pedoscan-based model: AUC 0.975 (sensitivity 98.9%; specificity 20.4%) - GAITRite-based model: AUC 0.851 (sensitivity 85.5%; specificity 79.9%) - Multimodal model: AUC 0.975 (sensitivity 82.3% and specificity 93.2%)

Table 1. Literature review about quantitative gait evaluation in MSA

2.4.1.2 Gait analysis with connected device in daily living conditions:

Supervised clinical mobility assessment can be affected by multiple environmental and psychological factors such as healthcare related anxiety, motivation, dual-task or learning effect. That is why standardized evaluation are mostly biased and do not reflect patient's daily life. Studies comparing supervised and unsupervised mobility evaluation point large differences in values for a same parameter (regarding PD patients: -40% in gait speed and cadence, -10% in step length, +40% in swing time).³⁰

Wearable connected devices for non-controlled mobility assessment present growing interest with ability to bring objective evaluation of daily living and real-life data. These complementary data could overpass limitations of conventional clinical assessments and be able to capture rare or fluctuating relevant events, such as falls or freezing of gait (FOG). Continuous monitoring brings new biomarkers that can improve diagnosis prediction, help therapeutic decisions and define better inclusion/exclusion criteria or outcomes for future clinical trials.³⁰ Moreover, the literature does not provide any data about gait evaluation in daily living conditions in MSA.

FeetMe[®] connected insoles seems to presents several advantages to study gait impairment in parkinsonian syndrome, with good validity, reproducibility, wearability, usability, acceptability, security and easy data capture process.³¹⁻³³

Unsupervised mobility assessment technologies coupled with several other biomarkers (clinical and MRI) appeared to be the ideal combination to improve diagnosis prediction, monitoring of disease progression and for specific care elaboration.

2.4.1.3 Previous results of the cohort:

In our previous works on the cohort, we reported that home gait assessment of stride velocity 95th centile (SV95C) and mean stride length were able to differentiate MSA from PD with excellent discriminative performance, with more alteration of this parameter in MSA than in PD patients.³⁴ So far, these data are in accordance with our hypothesis that these parameters are more early and severely altered in MSA.

2.5 MRI:

2.5.1 Morphologic and volumetric analysis:

Atrophy of putamen and cerebellum in MSA are well known and are part of diagnosis criteria.¹ Other markers of atrophy have more recently been described, especially in brainstem.

Huppertz et al.³⁵ published a volumetric MRI atlas based analysis in 21 MSA-C, 60 MSA-P, 204 PD patients and 73 healthy volunteers, to differentiate extrapyramidal syndromes. Compared with controls: 1) MSA-C presented greater atrophy of pons (-33%), cerebellum (-23%) and MCP (-36%); 2) MSA-P a greater atrophy of putamen (-23%). Their model achieves: 1) 76.2% sensibility and 96.1% specificity to distinguish MSA-C from PD; 2) 86.7% sensibility and 92.2% specificity to distinguish MSA-P from PD.

Sjöström et al.³⁶ proposed an automatic brainstem volumetry method on 27 MSA and 140 PD patients, to improve diagnosis accuracy. They found lower volumes of midbrain, pons and superior cerebellar peduncles (SCP) in MSA than in PD patients.

2.5.2 Diffusion Tensor Imaging (DTI):

DTI has been developed, especially, to study microstructural alterations, using different metrics such as Apparent Diffusion Coefficient (ADC), Trace(D), Diffusion Kurtosis Imaging (DKI), Fractional Anisotropy (FA) or Mean Diffusivity (MD). Quantitative DTI metrics, such as FA or MD are correlated with degree of microstructural damages in neurodegenerative diseases. FA describes the degree of restriction in diffusion of water molecules. Its value is within 0 to 1: a value of 0 representing isotropic diffusion, meaning protons are unrestricted or equally restricted in all directions; a value of 1 meaning that protons diffuse along one axis and is fully restricted in all other directions. MD is negatively correlated with FA. It is associated with the degree of mobility of water molecules: the more MD increase, the more protons diffuse in multiple directions, expressing axonal and WM damages.³⁷

In a recent review, Pasquini et al.³⁸ discussed alterations of diffusion MRI parameters in MSA, which was described since the early 2000. Numerous studies reported putamen diffusion metrics abnormalities, such as regional ADC, Trace(D), free water, DKI or MD, indicating microstructural changes at this level. Regarding other GM structures, increased MD or free water was observed in caudate, red nucleus (RN), thalamus and pre-motor cortex of MSA compared to PD patients, as well as increased regional ADC in striatum. Alteration of FA, regional ADC and Trace(D) was also reported in MCP, cerebellar WM or pons from both phenotype of MSA, suggesting neurodegeneration at this level. Increased MD values were described in widespread WM areas of MSA compared with PD, such as cerebellar WM, pyramidal tract, peri-putaminal WM, anterior thalamic radiation and corpus callosum. Reduced FA values were reported in cerebellum and pons from MSA-C patients compared to sporadic adult-onset ataxia.

These findings have contributed to the understanding of tissue abnormalities in MSA for potential diagnostic applications in differentiating MSA from other parkinsonian syndromes. However, most of these studies have focused on patients with longer disease duration and further research is needed to explore the diagnostic value of diffusion MRI in the early stages of MSA.

To this purpose, Meijer et al.³⁹ drew a prospective observational cohort study with 60 patients presenting an early-stage parkinsonism with initial uncertain diagnosis. A 2 years clinical follow-up allowed to determine definite diagnosis in 49 patients: 30 PD and 19 APS, including 12 MSA-P. Significantly increased MD in putamen was observed in MSA-P compared to PD subgroup.

2.5.3 Iron charge:

Iron homeostasis impairment has been evoked to be one of the pathophysiological mechanisms underlying neurodegeneration in MSA. This iron overload, leads to abnormal iron deposition in various part of the brain, generate free radicals and oxidative stress, causing neurotoxicity.⁴⁰

Several iron-sensitive MRI methods, such as Quantitative Susceptibility Mapping (QSM), T2*/R2*, Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) were developed to estimate brain iron deposition and its pattern in order to identify iron-related signal changes along time and for differentiation among APS.⁴¹

SWI brings improve diagnostic accuracy for MSA-P with specific pattern of posterolateral putaminal hypointensity using visual rating scale, but overall quantitative measurements

based on signal intensity, without consideration of the distributional pattern, failed to differentiate MSA-P from PD.⁴²

T2 and T2* methods present lower sensitivity,^{43,44} whereas QSM and R2* are highly sensitive measures that closely correlate with iron content in postmortem brain tissues.^{45–47} QSM was reported to have better performance than R2* for quantifying iron deposition in the subcortical grey-matter (GM),^{48,49} but it has lower specificity than R2* in WM and cortical GM due to opposite effect of myelin.⁵⁰

Putamen has been reported in various studies to be the most valuable region of interest (ROI) in differentiating MSA-P from PD using iron-sensitive sequences.^{51–56}

2.5.4 Multimodal MRI approach:

Several studies proposed multimodal MRI approach for early differential diagnosis.

Beliveau et al.⁵⁷ described a fully automatized method to perform MCP tractography and compute DTI measures along the tracts. They apply this method to a sample of 29 MSA (19 MSA-P and 10 MSA-C), 19 PD patients and 27 healthy volunteers. Combining this method with a volumetric measure of putamen, they achieved respective 94.7% and 95.8% accuracy in differential diagnosis between MSA-P and PD and in differentiating overall MSA from PD.

In 2016, Barbagallo et al.⁵⁸ proposed a multimodal imaging approach combining volumetry, R2* and MD in nigro-striatal structures to distinguish MSA from PD. Their study on 26 PD and 29 MSA patients (16 with MSA-P and 13 with MSA-C), showed significant changes in the putamen of patients with MSA compared with PD patients: patients with MSA-P showed higher MD values in putamen than patients with PD or MSA-C; both MSA subgroups

presented higher $R2^*$ relaxation values in putamina than PD. They also showed that using $R2^*$ relaxation rates and MD in the putamen as two measurements of microstructural damages allowed 96% accuracy to distinguish patients with PD from those with MSA-P.

Another study by Péran et al.⁵⁹ proposed a multimodal MRI approach combining GM density, $R2^*$ and DTI on the same cohort. In this study, MSA patients showed: 1) lower GM density values within cerebellum, putamen, supplementary motor area and in the left middle and anterior cingulate cortices; 2) higher $R2^*$ values in putamen; 3) higher MD and lower FA values within cerebellum, brainstem, superior corona radiata, body of the corpus callosum, external and internal capsules.

Dash et al.⁶⁰ reported early structural changes using Voxel Based Morphometry combined to DTI analysis in 26 MSA patients with symptoms duration of less than 2.5 years compared with 25 matched controls. These alterations included loss of cerebellar GM and subcallosal gyrus with widespread involvement of supratentorial and infratentorial WM fibers. MSA-C subgroup showed GM loss limited to cerebellum and WM changes affected predominantly infratentorial structures. MSA-P subgroup showed mainly supratentorial WM alterations and did not show any GM loss. These results are consistent with the hypothesis that WM microstructures are more affected than GM in early MSA.

2.5.5 Previous results of the cohort:

In our previous works on the cohort, we reported that volumetric analysis of putamen, cerebellum and pons, $R2^*$ in the putamen and mean diffusivity in cerebellar WM was able to differentiate MSA from PD with good to excellent discriminative power. We showed that MSA patients presented with greater atrophy of putamen, cerebellum and pons, greater $R2^*$

values in putamen and greater MD values in cerebellar WM than early PD patients, suggesting early and faster alteration of these markers in MSA.³⁴

2.5.6 Quantitative MRI as a tool for follow up, literature review:

Most of MRI studies in MSA are cross-sectional and do not provide quantitative longitudinal data to monitor disease progression. Only a few previous publications considered prospective MRI follow-up as a tool to monitor disease progression in MSA (Table 2.).

In 2002, Konagaya et al.⁶¹ reported a longitudinal study of brain atrophy in 9 MSA patients (6 MSA-C and 3 MSA-P) with a mean follow-up of 7.6 years (+/- 2.3 years) compared to 85 healthy controls. They observed significant progression of atrophy in cerebral hemispheres, frontal and temporal lobes and significant decrease of parietal/occipital ratio.

The same year, Watanabe et al.⁶² provided MRI volumetric data in a longitudinal cohort of 52 MSA patients (19 MSA-P and 33 MSA-C). They found significant atrophy in vermis, corpus callosum and pons of MSA patients when compared with 45 healthy volunteers.

Hauser et al.⁶³ proposed a study to quantify disease progression in 14 MSA-C with a 2 years prospective follow-up. First, they observed significant reduction of GM volume in vermis, cerebellar cortex, caudate nucleus, putamen and dorsal parts of the midbrain; and a loss of WM in cerebellum, cerebellar peduncles, brainstem (especially pons, medulla oblongata and midbrain) and internal capsule compared with controls at baseline. In their prospective analysis, they found significantly greater atrophy in putamen (-11.4%/year) and cerebellum (-7.2%/year), especially in vermis (-12.3%/year) and cerebellar hemispheres (-6.6%/year) in MSA than in control group. These results are interesting regarding the need for biomarkers to assess disease progression over time, especially in clinical trial, but we look forward to an earlier marker that would not require a 2-year follow-up.

In 2006, Paviour et al.⁶⁴ showed progressive atrophy of pons and cerebellum in 9 MSA-P over a mean follow-up of 262 days (ranging from 203 to 364 days). In another publication⁶⁵, they determined that cerebellum and pons were more interesting areas to monitor disease progression and provide lower needed sample size than whole brain, midbrain, SCP, lateral and third ventricles volume to show a slowing-down of atrophy.

Seppi et al.⁶⁶ reported a longitudinal MRI study in 10 MSA-P compared to 10 PD patients with a mean follow-up of 1.2 (+/- 0.5) years. They found significant increase of diffusivity in the putamen of MSA patients on the second scan, whereas no evolution was observed in PD group.

Brenneis et al.⁶⁷ reported a VBM longitudinal study in 14 patients with MSA-P compared to a control group of 14 PD, over a period of 1 year (+/- 0.5 year). They highlighted a progression of brain atrophy in striatum, mesencephalon, thalamus, cerebellum and in cortical regions (primary sensorimotor cortex, supplementary motor area, lateral premotor cortex, medial frontal gyrus, middle frontal gyrus, orbito-frontal cortex, insula, posterior parietal cortex and hippocampus) of MSA-P patients whereas no evolution was observed in PD group.

Pellecchia et al.⁶⁸ proposed to investigate prospectively progression of neurodegeneration and evolution of diffusion parameters in striatal and extrastriatal areas of 11 probable MSA patients (7 MSA-P and 4 MSA-C) at baseline and after a follow-up ranging from 9 to 13 months. They found a significant increase of diffusion Trace(D) in putamen, pons, cerebellar WM, thalamus and frontal WM along follow-up.

Reginold et al.⁶⁹ performed a longitudinal MRI analysis with a mean follow-up of 23 months, in 12 MSA, 6 PSP and 18 controls, showing a greater atrophy over time in pons from MSA patients than in controls. Higher ADC in posterior putamen was described at baseline, but they failed to show significant increase of putaminal ADC or GRE values over time.

Lee et al.⁷⁰ described differential pattern of atrophy and iron accumulation in 17 MSA (8 MSA-P and 9 MSA-C) compared to 15 PD patients, over a mean 18 months follow-up. Both phenotypes presented greater atrophy of putamen and globus pallidus over time than PD, as well as in caudate nucleus for MSA-P. They also reported increasing R2* values in putamen of MSA-P, compared to PD and MSA-C. In MSA patients, higher baseline R2* values in the putamen were correlated with smaller volumes at follow-up, suggesting a relation between iron overload and atrophy.

More recently, Vemuri et al.⁷¹ showed in 29 MSA (14 MSA-P and 15 MSA-C) and 14 healthy controls, that volume of cerebellar WM, pons, SCP and brainstem were able to distinguish MSA-C from controls, whereas volume of putamen and striatum were able to distinguish MSA-P from controls. They also identified a significant difference in cerebellum WM volume between MSA-P and controls. They provided a longitudinal analysis with a 12 months follow-up, showing a significant atrophy of brainstem and pons in MSA-C as well as MSA-P. They failed to show significant decrease in volume of cerebellum WM, SCP, putamen and striatum along follow-up. They reported that MD in cerebellum WM increased over time in MSA-C as well as MSA-P, whereas increase of MD in brainstem and changing of FA in cerebellum WM and brainstem did not reach level of significance.

Ponticorvo et al.⁷² proposed to study combined regional T1w/T2w ratio as an estimation of tissue density and voxel-based morphometry in a longitudinal cohort of 26 probable MSA

(14 MSA-P and 12 MSA-C) over a 1-year follow-up. They reported: 1) significant GM density decrease in cerebellum (-10.7%; -15.4% in MSA-C and -7.7% in MSA-P), left putamen (-33.1%; -33% in MSA-C and -33.2% in MSA-P) and right putamen (-19.8%; -20.9% in MSA-C); 2) significant WM density decrease in cerebellum and brainstem (-9.3%; -18% in MSA-C and -5% in MSA-P); 3) significant increase of T1w/T2w ratio in cerebellar GM (+6.6%) and left putamen (+24.9%; +28.4% in MSA-C); 4) significant decrease of T1w/T2w ratio in substantia nigra (SN) (-31%); concluding to a more marked atrophy of the cerebellum in MSA-C and a similar atrophy rate in putamen in both phenotype.

Oender et al.⁷³ compared the evolution of brain atrophy between 20 probable MSA-C and 49 patients with sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology. They first showed that MSA-C patient presented with lower volumes in cerebellar WM and pons than sporadic adult-onset ataxia, with good discriminating power (AUC of 84%). Moreover, they reported that volume of cerebellum WM and pons decreased faster in MSA-C than in sporadic adult-onset ataxia.

In a more recent study, Street et al.⁷⁴ showed faster atrophy of pons and faster decrease of pons/midbrain ratio over 1 year of follow-up in a sub-group of 17 MSA (12 MSA-P and 5 MSA-C) compared with other APS (PSP, corticobasal degeneration or indeterminate). They determined that measuring pons, cerebellum, midbrain, frontal and parietal lobes atrophy or pons/midbrain ratio as an endpoint for disease modifying trials allowed sample sizes of less than 100 subjects.

Publications	Population	MRI intervals	MRI method	Main findings
Konagaya et al. 2002 ⁶¹	9 MSA (6 MSA-P; 3 MSA-C) 85 HC	7.6 +/- 2.3 y	Volumetric T1	- Progression of atrophy in cerebral hemispheres, frontal and temporal lobes in MSA vs PD - Decrease of parietal/occipital ratio in MSA vs PD
Watanabe et al. 2002 ⁶²	52 MSA (19 MSA-P; 33 MSA-C) 45 HC	NK	Volumetric T1	- Atrophy in vermis, corpus callosum and pons in MSA vs HC
Hauser et al. 2006 ⁶³	14 MSA-C 6 HC	2 y	Volumetric T1 VBM	- Greater atrophy in putamen (-11.4%/year), cerebellum (-7.2%/year), vermis (-12.3%/year) and cerebellar hemispheres (-6.6%/year) in MSA vs HC
Paviour et al. 2006 ⁶⁴	9 MSA-P 17 PSP 9 PD 18 HC	262 d (203 to 364 d)	Volumetric T1	- Progressive atrophy of pons and cerebellum in MSA vs HC and PSP
Paviour et al. 2007 ⁶⁵	9 MSA-P 17 PSP 18 HC	262 d (203 to 364 d)	Volumetric T1	- Cerebellum and pons are more interesting areas to monitor disease related atrophy (lower needed sample size than other ROI to show a slowing-down of atrophy)
Seppi et al. 2006 ⁶⁶	10 MSA-P 10 PD	1.2 +/- 0.5 y	DTI (Trace(D))	- Increase of diffusivity in the putamen of MSA at follow-up vs no evolution in PD
Brenneis et al. 2007 ⁶⁷	14 MSA-P 14 PD	1 +/- 0.5 y	Volumetric T1 VBM	- Progression of atrophy in striatum, mesencephalon, thalamus, cerebellum and cortical regions (primary sensorimotor cortex, supplementary motor area, lateral premotor cortex, medial frontal gyrus, middle frontal gyrus, orbito-frontal cortex, insula, posterior parietal cortex and hippocampus) of MSA-P vs no evolution in PD
Pellecchia et al. 2011 ⁶⁸	11 MSA (7 MSA-P; 4 MSA-C)	11.7 +/- 1.2 m	DTI (Trace(D))	- Increase of Trace(D) in putamen, pons, cerebellar WM, thalamus and frontal WM along follow-up

Table 2. Literature review about longitudinal quantitative MRI in MSA

Reginold et al. 2014 ⁶⁹	12 MSA 6 PSP 18 HC	23 m	Volumetric T1 DTI (ADC) T2 GRE	<ul style="list-style-type: none"> - Greater atrophy of pons over follow-up in MSA vs HC - No significant increase of putaminal ADC or GRE values over time.
Lee et al. 2015 ⁷⁰	17 MSA (8 MSA-P; 9 MSA-C) 15 PD	18 m	Volumetric T1 R2*	<ul style="list-style-type: none"> - Greater atrophy of putamen and globus pallidus over time in MSA-P and MSA-C vs PD - Greater atrophy of caudate nucleus over time in MSA-P vs PD - Increasing R2* values of putamen over time in MSA-P vs PD and MSA-C
Vemuri et al. 2022 ⁷¹	29 MSA (14 MSA-P; 15 MSA-C) 14 HC	12 m	Volumetric T1 DTI (MD/FA)	<ul style="list-style-type: none"> - Atrophy of brainstem and pons over time in MSA-C and MSA-P vs HC - No decrease in volume of cerebellum WM, SCP, putamen and striatum over time in MSA - Increased MD in cerebellum WM over time in MSA-C and MSA-P vs HC - No increase of MD in brainstem and no changing of FA in cerebellum WM and brainstem
Ponticorvo et al. 2022 ⁷²	26 MSA (14 MSA-P; 12 MSA-C)	1 y	T1w/T2w ratio VBM	<ul style="list-style-type: none"> - GM density decrease in cerebellum (-10,7%; -15,4% in MSA-C and -7,7% in MSA-P), left putamen (-33,1%; -33% in MSA-C and -33,2% in MSA-P) and right putamen (-19,8%; -20,9% in MSA-C) - WM density decrease in cerebellum and brainstem (-9,3%; -18% in MSA-C and -5% in MSA-P) - Increase of T1w/T2w ratio in cerebellar GM (+6.6%) and left putamen (+24.9%; +28.4% in MSA-C) - Decrease of T1w/T2w ratio in SN (-31%)
Oender et al. 2023 ⁷³	20 MSA-C 49 SAOA	NK	Volumetric T1	<ul style="list-style-type: none"> - Faster decrease in volume of cerebellum WM and pons MSA-C vs SAOA
Street et al. 2023 ⁷⁴	17 MSA 28 PSP 8 CBS 5 indeterminates	1 y	Volumetric T1	<ul style="list-style-type: none"> - Faster atrophy of pons and faster decrease of pons/midbrain ratio over time in MSA vs APS

Table 2. Literature review about longitudinal quantitative MRI in MSA (part 2.)

2.6 Objectives and hypothesis:

Our main objective was to develop a multimodal approach to assess progression in early stage MSA after 24 weeks, with a view to develop combined biomarkers that would have a surrogate value of clinical progression for prognosis. In addition to clinical data, we used unsupervised assessment of real-life mobility using connected insoles and multimodal MRI.

As secondary objectives, we performed: 1) a longitudinal analysis at W12 on home walking data, looking for an even earlier biomarker; 2) a longitudinal analysis at W48 on multimodal MRI and home walking data to confirm that our results were in agreement with the literature; 3) a correlation analysis between UMSARS, MRI and home walking parameters to find out whether these markers correlated with the clinical severity; 4) an exploratory descriptive analysis on home gait data at each visit.

The general objective was to describe biomarkers that better predict the disease progression (prognosis value) in order to stratify patients in future neuroprotective clinical trials and in daily life care (anticipate the fast progressors).

3 METHOD:

3.1 Population:

This study was based on the cohort Gait'N'Park (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04653688) (Figure 4.) which is a prospective, longitudinal, multicentric cohort that aims to assess the progression over time of gait disorders in patients with extrapyramidal syndromes of various severity.

Patients meet inclusion criteria if they were aged from 40 to 80 years, presented no intercurrent pathology that may limit the walking perimeter (rheumatologic, orthopedic,

cardiac, severe pulmonary disease), had no cognitive disorders according to the MDS criteria (Montreal Cognitive Assessment (MOCA) > 24/30), had stable treatment for at least 2 weeks before inclusion, were able to walk at least 100 meters, were deemed by the physicians to be able to walk at 1 year and had an affiliation to the social security or equivalent.

Exclusion criteria were: continuous dopaminergic stimulation therapy (deep brain stimulation or intra-duodeno-jejunal levodopa infusion (DUODOPA®)), inability to walk without aid (walker or walking stick), any conditions that could prevent from a one-year follow-up as per investigator evaluation, contra-indication to MRI (Pacemaker or implantable electronic or ferromagnetic device, ocular or cerebral ferromagnetic foreign body, severe renal impairment, claustrophobic subjects) or pregnancy.

Patients were allocated in four groups: 1) early PD patients, before 3 years of disease duration (MDS criteria, 2018); 2) PD with a disease duration between 5 to 8 years and motor fluctuations (MDS criteria, 2018); 3) PD with a disease duration of more than 10 years with FOG and motor fluctuations (MDS criteria, 2018); 4) patients with MSA of less than 5 years after the first symptom (Gilman criteria, 2008)¹. In this work, we focused on MSA patients (group 4).

The study was approved by the local investigational review board (Lille, France, ANSM registration number 2020-A01998-31) and all patients gave their written informed consent.

3.2 Clinical data:

We assessed progression over time of UMSARS part I and II, at baseline (W0), 12 weeks (W12) (only UMSARS part I available because of remote assessment), 24 weeks (W24) and 48 weeks (W48).

3.3 Gait data:



Gait analysis was performed using FeetMe® connected insoles (Figure 1.): 1) in standardized conditions on a 6 minutes walking test (6MWT) (ON medication state); 2) in real life statement, at home, during 10 days after each visit (at baseline, W12, W24 and W48), to assess evolution of gait parameters over time.

Figure 1. FeetMe® connected insoles

Recorded parameters were: distance, number of steps, gait and swing velocity, cadence, stride length, stride, swing, stance, single and double support duration, percentage of swing, stance, single and double support, center of pressure trajectory, swing and stance duration asymmetry and center of pressure trajectory asymmetry.

Regarding home evaluation, only the strides contained in “bouts of strides” of more than 60 seconds have been aggregated, to exclude strides that were recorded when the patient stood without walking. A bout of stride was defined as a sequence of at least 5 strides each spaced of less than 6 seconds.

3.4 MRI data:

All MRI acquisitions were performed on 3T MR system (Achieva, Philips, Best, The Netherlands) with a 32-channel head coil. The protocol included: 1) an anatomical 3D T1-weighted gradient-echo sequence (1 mm isotropic); 2) a 3D multi-echo gradient-echo sequence (voxel $1 \times 1 \times 2 \text{ mm}^3$, 8 TEs from 5 to 40 ms); 3) a DTI multi-shell acquisition with 8 B=1000, 32 B=2000 and 60 B=3000 directions (voxel $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$) and 9 b0.

Post treatment included automatic segmentation of 3DT1 sequence for volumetric and ROI analysis (Figure 2.). VolBrain software⁷⁵ was used for putamen, thalami, caudate and cerebellum analyses. FreeSurfer software 6.0.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) was used to segment brainstem substructures (midbrain, pons, medulla oblongata and SCP). All volumetric data were standardized on intracranial volume and are presented as percentage of intracranial overall volume (%ICV). A probabilistic atlas (Keuken 7T)⁷⁶ was used to compute mask of striatum, external globus pallidus (GPe), internal globus pallidus (GPi), SN, RN and sub-thalamic-nucleus (STN). Dentate nucleus (DN) mask were extracted from SUIT atlas of the cerebellum⁷⁷. All segmentations were visually quality checked and found to be without need of manual corrections. All analyses were performed in patient's own space.

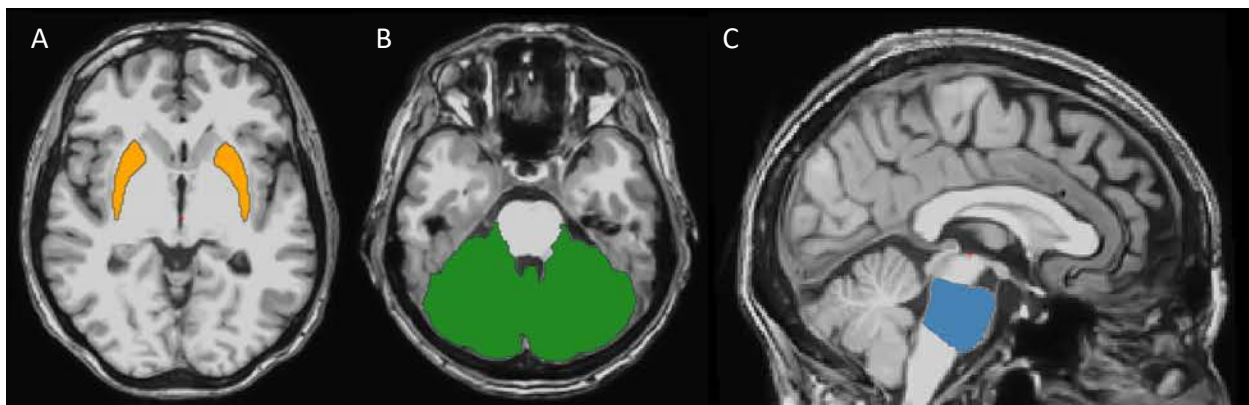


Figure 2. Automated segmentation of (A) putamen; (B) cerebellum (VolBrain) and (C) pons (FreeSurfer)

R2* maps were computed from 3D multi-echo gradient-echo sequence using NiftyFit software (mono exponential fitting of signal decrease as a function of echo times).

QSM maps with zero reference in ventricular cerebrospinal fluid were computed from 3D multi-echo gradient-echo sequence using Morphology Enabled Dipole Inversion (MEDI) toolbox (version updated Jan 15, 2020).⁷⁸

FA and MD maps, and whole-brain tractographies were computed from DTI sequence using MRTrix 3.0.1 software. Whole brain tractography were computed using estimation of the orientation of the fibers (FOD) in each voxel with Constrained Spherical Deconvolution (CSD),^{79,80} subcortical WM/GM interface seeding, anatomically constrained tractography (ACT) of 10 million fibers, reduced to 2 million with Spherical-Deconvolution Informed Filtering of Tracks (SIFT). From-whole brain tractography, WM tracts between: 1) SN and DN and 2) DN and thalamus; were extracted (Figure 4.), using included and excluded ROI as presented in Table 3.

Tracts	Include	Exclude
SN-DN	Ipsilateral SN Ipsilateral DN	Contralateral WM Ipsilateral cortex Medulla Oblongata
DN-Thalamus	Ipsilateral DN Contralateral Thalamus	Ipsilateral Thalamus Contralateral DN Bilateral SCP

Table 3. ROI used to extract WM tracts

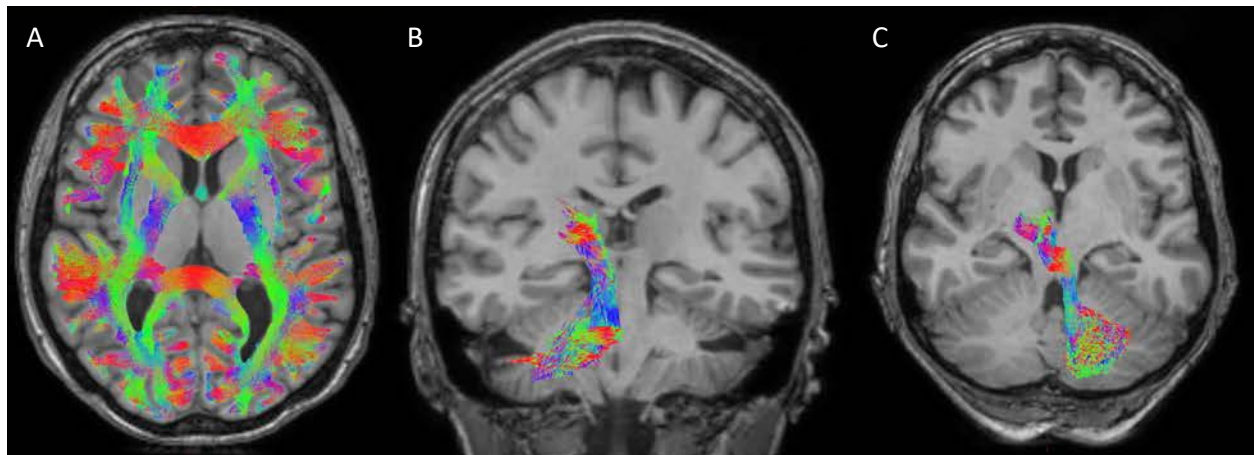


Figure 3. Tractography: (A) Whole brain; (B) SN-DN; (C) DN-Thalamus

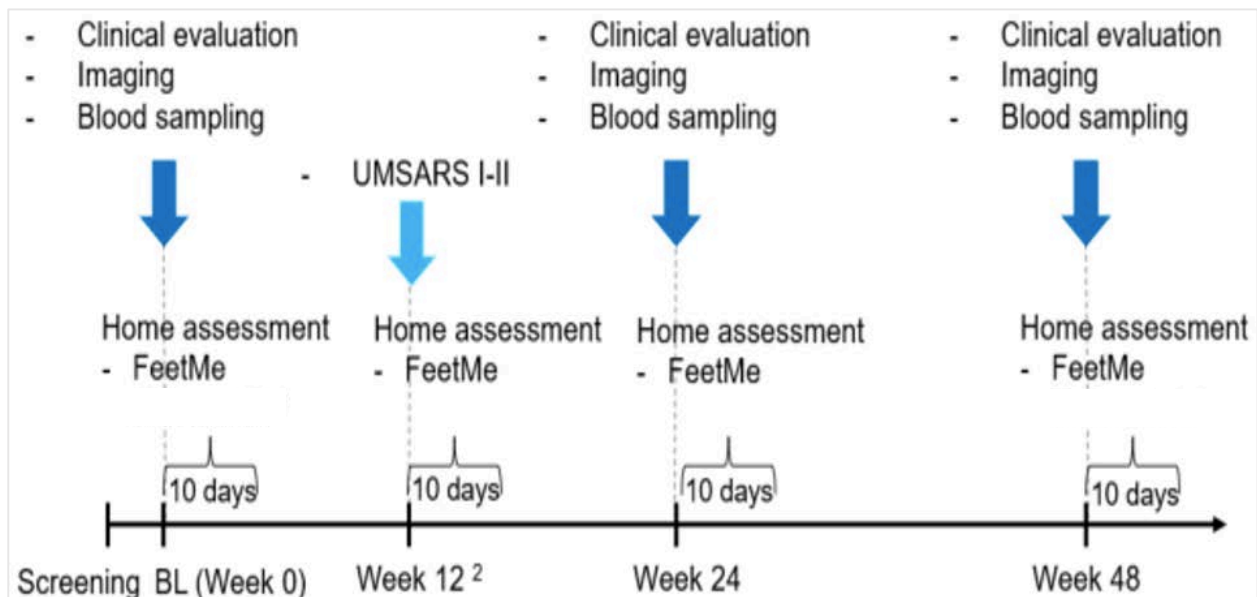


Figure 4. Planned evaluations in Gait'N'Park cohort

3.5 Selection of variables of interest:

Based on literature and on our hypothesis, we selected 11 gait and imaging parameters to draw a multimodal approach that allow to monitor change over time and disease progression:

- **Impaired step or stride length** was previously reported in patients with MSA.^{27,28,24,29,23,25} As this parameter was reported as altered at an early stage of the

disease, we hypothesized it should be early sensitive to change over follow-up.

- **Stride velocity** correspond to stride length divided by stride duration. SV95C represents the fastest 5% of stride velocity. Recently, SV95C was validated by the European Medicines Agency to be a reliable marker for clinical outcome assessment in Duchenne Muscular Dystrophy trials. SV95C has been shown to be correlated with motor clinical assessments and has better sensitivity to change at 6 months than other device derived walking parameters.⁸¹ Moreover, SV95C is not correlated with age and has been reported to be stable at one year in healthy subjects.⁸² This parameter has not been studied yet in extra-pyramidal syndromes. We hypothesized that, as in neuromuscular disease, it could be early altered in parkinsonism, mostly in MSA.
- **Atrophy of putamen, cerebellum and pons** was already reported as discriminative variables in MSA^{1,35,36,63}, as well as **iron charge with increased R2* and QSM values in putamen.**^{51–56,70}
- As MSA was described as an oligodendroglipathy with spreading involvement of WM degeneration, we choose to apply DTI metrics in ROI of WM (especially in **cerebellar WM**)^{38,68,71} to asses early microstructural alterations at this level. Increased diffusivity in **putamen** was also previously reported^{38,66,68} and is part of the 2022 diagnosis criteria for both phenotype of clinically established MSA.⁹ We choose to study **MD** rather than FA because it was described as more discriminant and sensitive to change over time.^{83,84} Alteration of DTI metrics was already reported along **dento-rubro-thalamic tracts** in cross-sectional studies on MSA.⁸⁵ Given implication of SN and DN in MSA physiopathology and previous description of DN

outputs towards the SN,^{86,87} we found interesting to study **dento-nigro-striatal** tract as a potential marker of progression.

Thus, we choose to keep in this multimodal approach: 1) home SV95C; 2) home mean stride length; 3) volume of putamen; 4) volume of cerebellum; 5) volume of pons; 6) R2* in putamen; 7) QSM in putamen; 8) MD in cerebellar WM; 9) MD in putamen; 10) MD in SN-DN tract and 11) MD in DN-Thalamus tract.

3.6 Statistical analysis:

Categorical variables are expressed in terms of frequency and percentage. Quantitative variables are expressed as medians (interquartile range, IQR). Data were compared at W12, W24 and W48 versus baseline, using a Wilcoxon test (non-parametric and paired). Spearman correlation analysis was performed between clinical, home gait and MRI parameters. Repeated measures ANOVA was performed on gait parameters, using Geisser-Greenhouse correction for sphericity. Statistical tests were performed with PRISM software version 8.0. Statistical tests were conducted at the two-tailed α -level of 0.05. Bonferroni and False Discovery Rate (FDR) corrections of p-values using Benjamini-Hochberg⁸⁸ method for multiple comparisons was applied to our main and secondary objectives.

4 RESULTS:

4.1 Population:

19 patients with early stage MSA (less than 5 years from the first symptoms) were included, among the 66 subjects that were screened at the time of this analysis. Other groups were composed as follows: 1) 23 early PD; 2) 11 PD with motor fluctuations; and 3) 3 PD with FOG. 8 did not meet inclusion and exclusion criteria after screening and were classified as

screen failures. 1 patient was excluded after the beginning of the study because diagnosis of MSA was reviewed as probable Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). In this analysis, we focused on the 19 patients from MSA group. (Figure 5.)

From these 19 subjects at baseline: 1) UMSARS was available for all patient; 2) Connected insoles home gait data were available for 10 patients; 3) 3DT1 segmentations, R2* and QSM maps were available for all the patients; DTI and tractography data were available for 18.

In our longitudinal analysis at W12: 1) UMSARS was available for 17; 2) Connected insoles gait data at home were available for 11 patients.

Regarding longitudinal analysis at W24: 1) UMSARS was available for 17; 2) Connected insoles home gait data were available for 8 patients; 3) 3DT1 segmentations, R2* and QSM maps were available for 17; DTI was available for 15; tractography analysis was available for 14 patients in SN-DN tract and 15 patients in DN-Thalamus tract.

Longitudinal analysis at W48 included: 1) UMSARS was available for 15; 2) Connected insoles home gait data were available for 6 patients; 3) 3DT1 segmentations, R2* and QSM maps were available for 14; DTI was available for 13; tractography analysis was available for 12 patients.

Clinical and demographic characteristics at baseline are reported in Table 4.

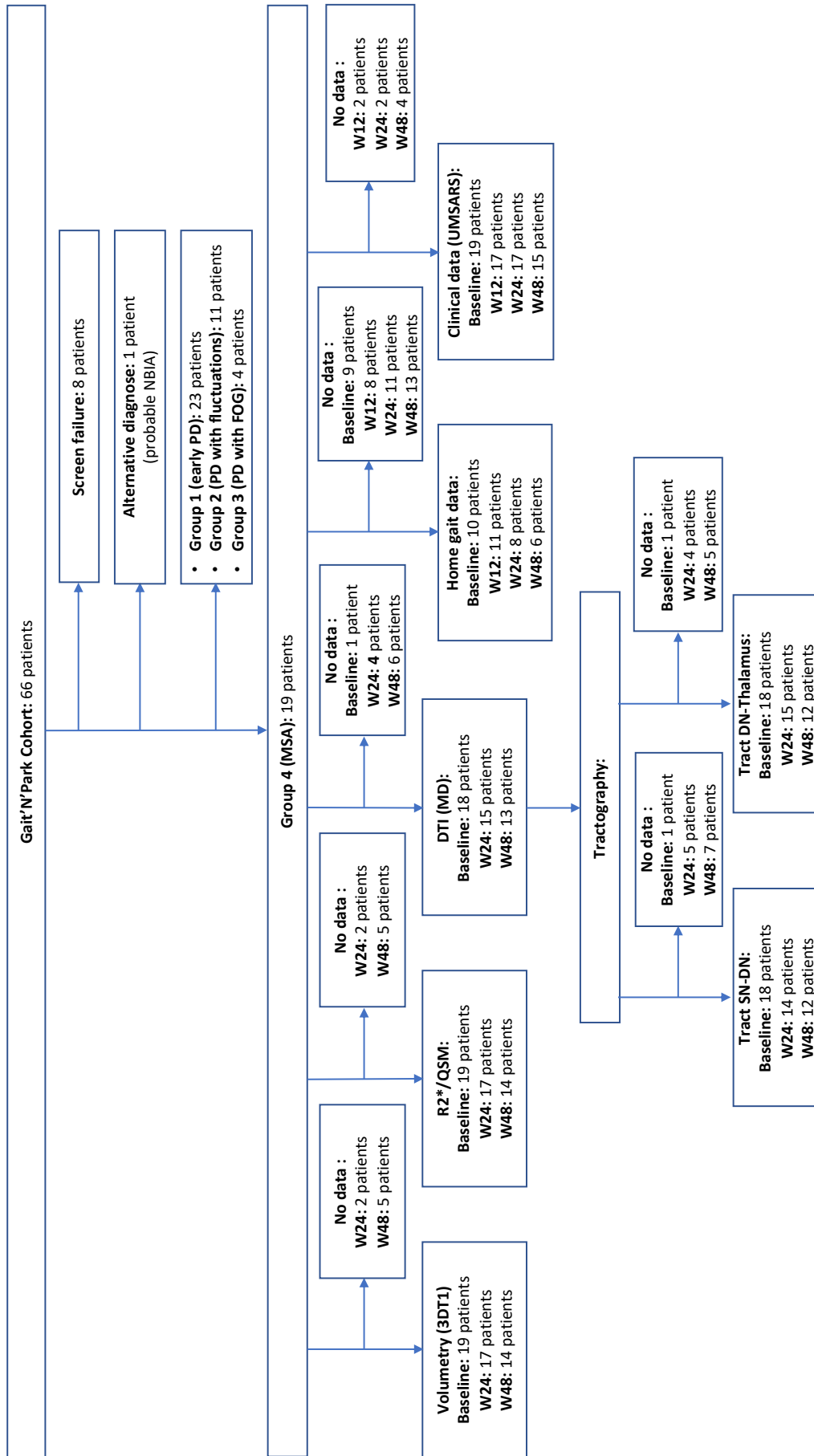


Figure 5. Flow chart

	MSA (median; Q1-Q3)
Sex ratio (F/M)	10/9
Age (years)	62 [55.5-66]
Clinical sub-type (C/P)	13/6
Disease duration (years)	3 [2-4.5]
MOCA	26 [25-27.5]
LEDD (mg eq L-DOPA)	505 [27-868.5]
UMSARS part I	21.5 [18.25-24]
UMSARS part II	20.5 [15-24.25]

Table 4. Clinical and demographic characteristics at baseline

4.2 Main objective: Longitudinal W24:

4.2.1 Clinical data (UMSARS):

No significant increase in UMSARS part I was observed at W24 compared with baseline (24 vs 21; $p_{FDR}=0.0596$; $p_{Bonferroni}=0.4771$), as well as UMSARS part II (20 vs 20; $p_{FDR}=0.0596$; $p_{Bonferroni}=0.4342$) (Table 5. and Figure 6.).

Scale	W0 (median; Q1-Q3)	W24 (median; Q1-Q3)	Difference (%)	p	p_{FDR}	p_{Bonferroni}
UMSARS I	21 (17.5-24)	24 (20-28)	+3 (+14.3%)	0.0367*	0.0596	0.4771
UMSARS II	20 (15-23.5)	20 (18-25)	+0 (+0%)	0.0334*	0.0596	0.4342

Table 5. Clinical data analysis at W24 vs W0

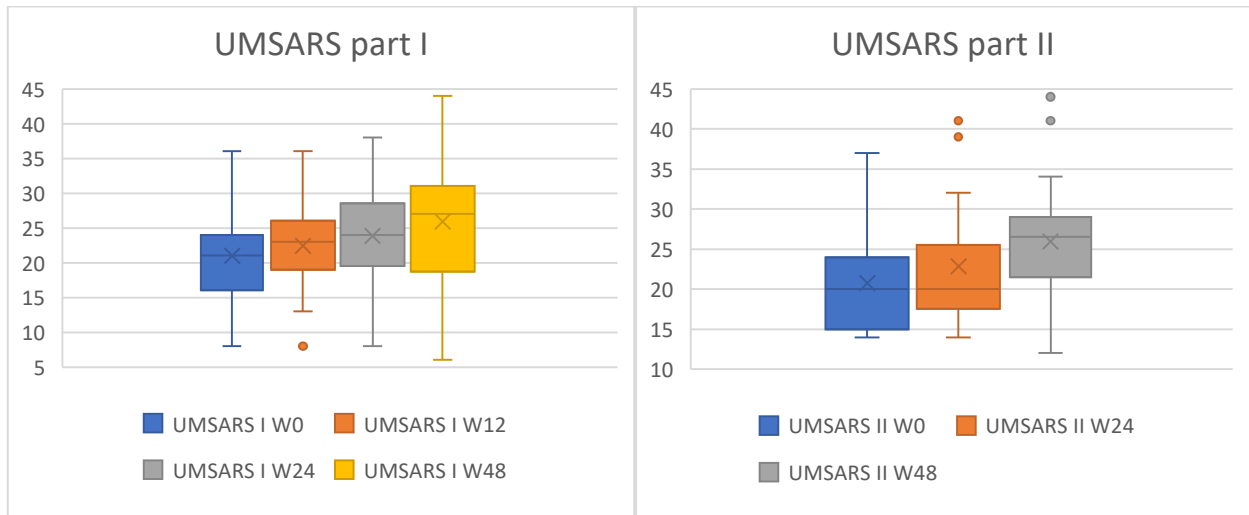


Figure 6. Evolution of UMSARS part I and II along time

4.2.2 Home gait data:

We found no significant worsening in SV95C at W24 compared with baseline (0.815 vs 0.730; $p_{FDR}=0.5312$; $p_{Bonferroni}=0.5312$), as well as Mean Stride Length (0.435 vs 0.450; $p_{FDR}=0.1562$; $p_{Bonferroni}=0.2031$) (Table 6. and Figure 7.).

Parameters	W0 (median; Q1-Q3)	W24 (median; Q1-Q3)	Difference	p	pFDR	pBonferroni
SV95C (m/s)	0.730 (0.605-0.9425)	0.815 (0.5925-1.33)	+0.085 (+11.6%)	0.5312	0.5312	1
Mean stride length (m)	0.450 (0.325-0.6425)	0.435 (0.33-0.81)	-0.015 (-3.3%)	0.1562	0.2031	1

Table 6. Home gait data analysis at W24 vs W0

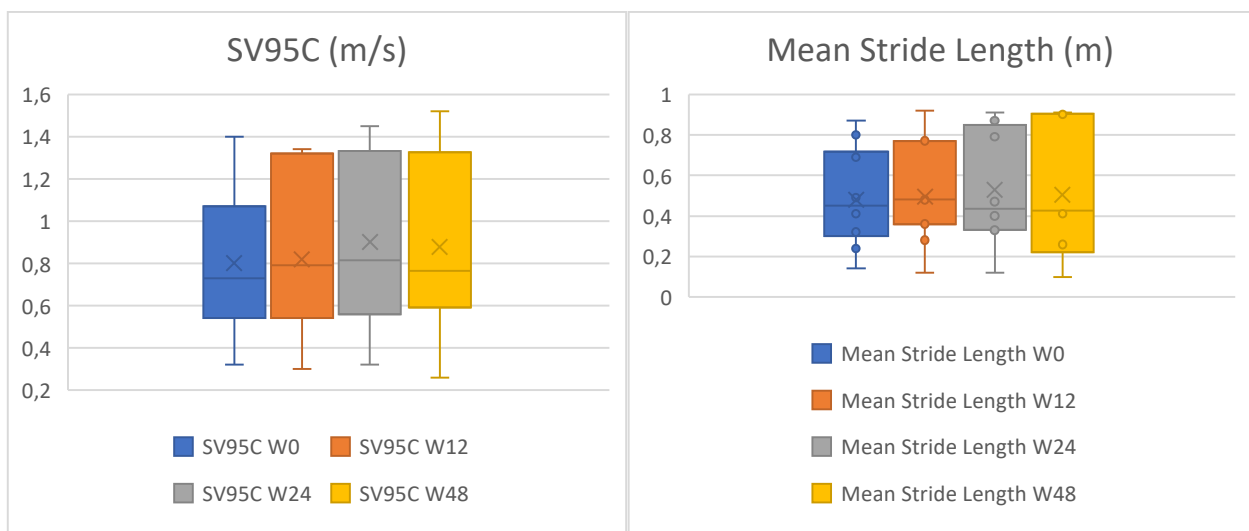


Figure 7. Evolution of home gait data along time

4.2.3 MRI data:

4.2.3.1 Volumetric analysis:

We observed no significant atrophy of putamen at W24 compared with baseline (0.499 vs 0.499; $p_{FDR}=0.2878$; $p_{Bonferroni}=1$), as well as of cerebellum (9.018 vs 9.407; $p_{FDR}=0.231$; $p_{Bonferroni}=1$) or pons (1.092 vs 1.116; $p_{FDR}=0.4375$; $p_{Bonferroni}=1$) (Table 7. and Figure 8.).

Volumes (%VIC)	W0 (median; Q1-Q3)	W24 (median; Q1-Q3)	Difference	p	p _{FDR}	p _{Bonferroni}
Putamen	0.499 (0.445-0.530)	0.499 (0.467-0.533)	-0.001 (-0.2%)	0.2435	0.2878	1
Cerebellum	9.407 (8.743-10.400)	9.018 (8.571-10.663)	-0.389 (-4.1%)	0.1454	0.2031	1
Pons	1.116 (0.810-1.245)	1.092 (0.801-1.316)	-0.024 (-2.2%)	0.4038	0.4375	1

Table 7. MRI volumetric analysis at W24 vs W0

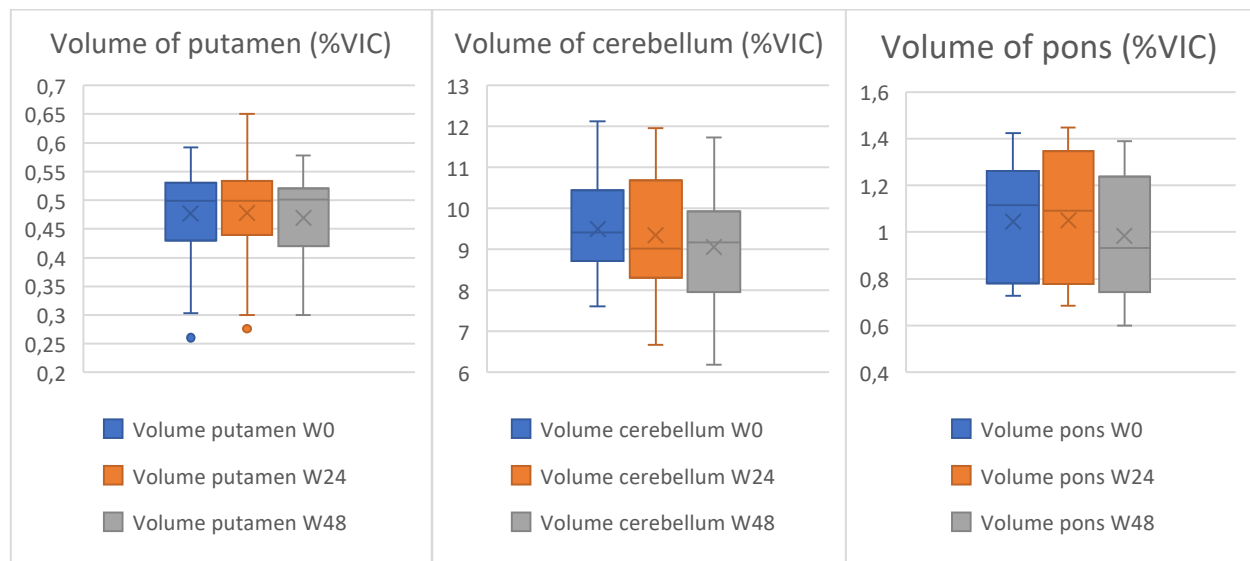


Figure 8. Evolution of MRI volumes along time

4.2.3.2 Iron charge:

We showed no significant increase of $R2^*$ values in putamen at W24 compared with baseline (28.7 vs 31.0; $p_{FDR}=0.0566$; $p_{Bonferroni}=0.2262$). As well, no significant increase of QSM values in putamen was observed (0.060 vs 0.055; $p_{FDR}=0.596$; $p_{Bonferroni}=0.3016$) (Table 8. and Figure 9.).

Structures	W0 (median; Q1-Q3)	W24 (median; Q1-Q3)	Difference	p	p _{FDR}	p _{Bonferroni}
R2* putamen (Hz)	31.0 (27.8-35.8)	28.7 (26.8-33.2)	-2.3 (-7.4%)	0.0174*	0.0566	0.2262
QSM putamen (ppm)	0.055 (0.036-0.076)	0.060 (0.039-0.100)	+0.008 (+15.5%)	0.0232*	0.0596	0.3016

Table 8. Iron charge in putamen analysis at W24 vs W0

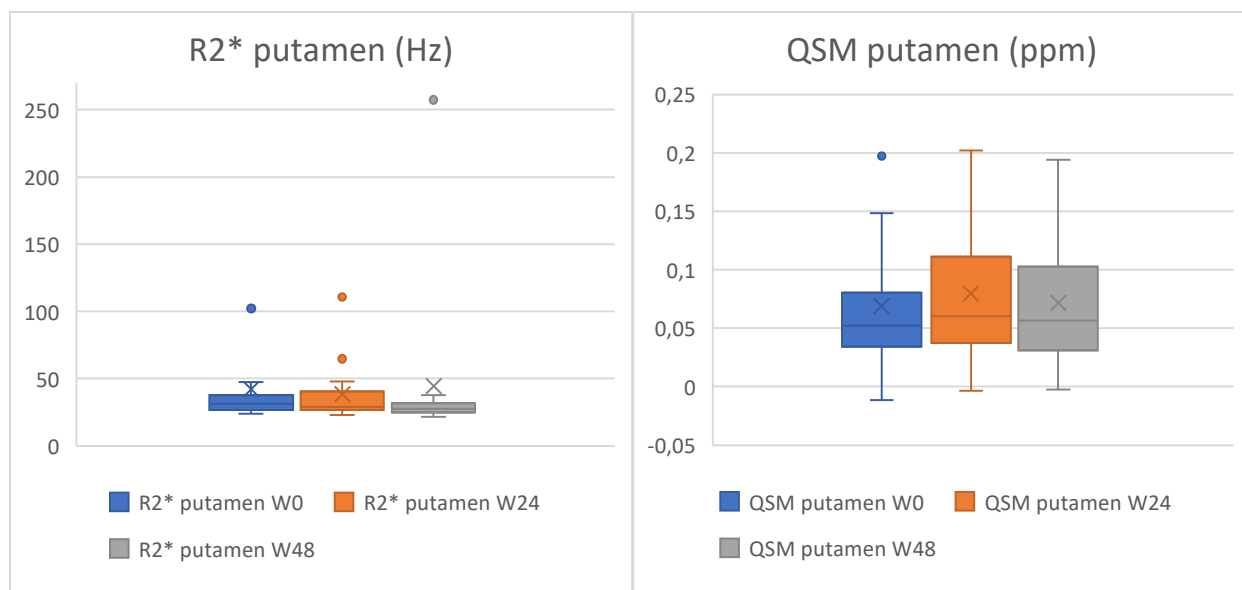


Figure 9. Evolution of iron charge in putamen along time

4.2.3.3 DTI parameters:

Significant increase in cerebellar WM MD was observed at W24 compared with baseline after FDR correction (0.592 vs 0.525; $p_{FDR}=0.029$) but not after Bonferroni correction ($p_{Bonferroni}=0.0871$). Changes in putaminal MD values was not significant at W24 compared to baseline (0.570 vs 0.553; $p_{FDR}=0.0596$; $p_{Bonferroni}=0.3809$).

Regarding tractography analysis, significant increase in MD values of SN-DN tract (0.602 vs 0.523; $p_{FDR}=0.0013$; $p_{Bonferroni}=0.0013$) and DN-Thalamus (0.653 vs 0.568; $p_{FDR}=0.0013$; $p_{Bonferroni}=0.0026$) was found (Table 9. and Figure 10.).

MD ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	W0 (median; Q1-Q3)	W24 (median; Q1-Q3)	Difference	p	pFDR	pBonferroni
Cerebellum WM	0.525 (0.460-0.639)	0.592 (0.480-0.767)	+0.067 (+12.8%)	0.0067*	0.029*	0.0871
Putamen	0.553 (0.486-0.600)	0.570 (0.533-0.716)	+0.017 (+3.1%)	0.0293*	0.0596	0.3809
SN-DN tract	0.523 (0.481-0.615)	0.602 (0.494-0.850)	+0.08 (+15.2%)	0.0001*	0.0013*	0.0013*
DN-Thalamus tract	0.568 (0.514-0.670)	0.653 (0.529-0.853)	+0.085 (+15%)	0.0002*	0.0013*	0.0026*

Table 9. MD analysis at W24 vs W0

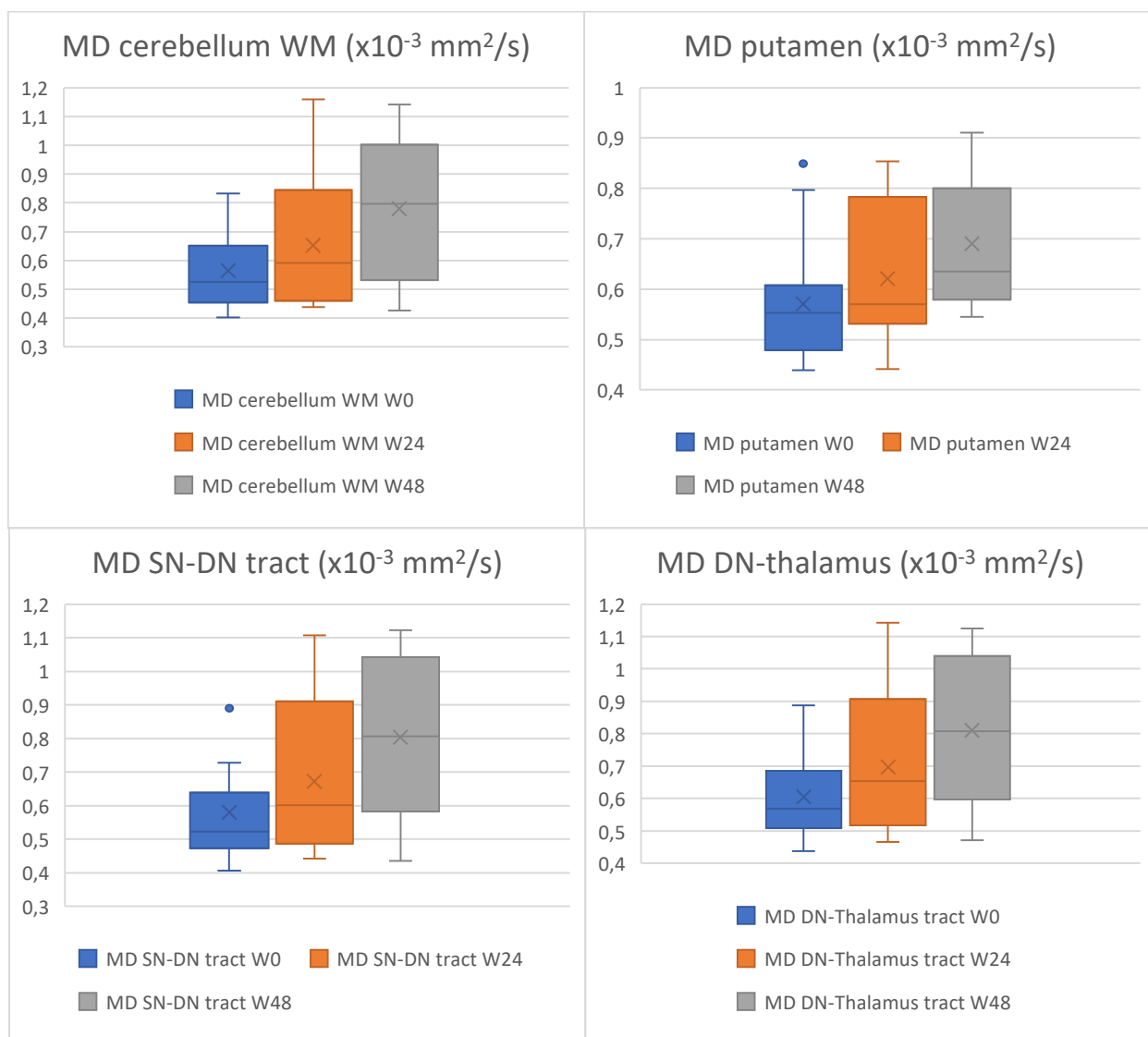


Figure 10. MD evolution along time

4.3 Secondary objectives:

4.3.1 Longitudinal W12:

4.3.1.1 Clinical data (UMSARS):

No significant increase in UMSARS part I was observed at W12 compared with baseline (23 vs 21; $p_{FDR}=0.0936$; $p_{Bonferroni}=0.0936$) (Table 10. and Figure 6.).

Scale	W0 (median; Q1-Q3)	W12 (median; Q1-Q3)	Difference	p	p_{FDR}	$p_{Bonferroni}$
UMSARS I	21 (17.5-24)	23 (19.5-26)	+2 (+9.5%)	0.0312*	0.0936	0.0936

Table 10. Clinical data analysis at W12 vs W0

4.3.1.2 Home gait data:

We found no significant worsening in SV95C at W12 compared with baseline (0.790 vs 0.730; $p_{FDR}=0.1758$; $p_{Bonferroni}=0.3516$), as well as Mean Stride Length (0.480 vs 0.450; $p_{FDR}=0.6797$; $p_{Bonferroni}=1$) (Table 11. and Figure 7.).

Parameters	W0 (median; Q1-Q3)	W12 (median; Q1-Q3)	Difference	p	p_{FDR}	$p_{Bonferroni}$
SV95C	0.730 (0.605-0.9425)	0.790 (0.585-1.075)	+0.06 (+8.2%)	0.1172	0.1758	0.3516
Mean stride length	0.450 (0.325-0.6425)	0.480 (0.365-0.635)	+0.03 (+6.7%)	0.6797	0.6797	1

Table 11. Home gait data analysis at W12 vs W0

4.3.2 Longitudinal W48:

4.3.2.1 Clinical data (UMSARS):

Significant increase in UMSARS part I was observed at W48 compared with baseline (27 vs 21; $p_{FDR}=0.0081$; $p_{Bonferroni}=0.0403$), and UMSARS part II also showed significant worsening

after FDR correction (26.5 vs 20; $p_{FDR}=0.01$) but no more after Bonferroni correction ($p_{Bonferroni}=0.0702$) (Table 12. and Figure 6.).

Scale	W0 (median; Q1-Q3)	W48 (median; Q1-Q3)	Difference	p	p_{FDR}	$p_{Bonferroni}$
UMSARS I	21 (17.5-24)	27 (20.25-31)	+6 (+28.6%)	0.0031*	0.0081*	0.0403*
UMSARS II	20 (15-23.5)	26.5 (22.5-29)	+6.5 (+32.5%)	0.0054*	0.01*	0.0702

Table 12. Clinical data analysis at W48 vs W0

4.3.2.2 Home gait data:

We found no significant worsening in SV95C at W48 compared with baseline (0.765 vs 0.730; $p_{FDR}=0.1806$; $p_{Bonferroni}=1$), as well as Mean Stride Length (0.425 vs 0.450; $p_{FDR}=0.875$; $p_{Bonferroni}=1$) (Table 13. and Figure 7.).

Parameters	W0 (median; Q1-Q3)	W48 (median; Q1-Q3)	Difference	p	p_{FDR}	$p_{Bonferroni}$
SV95C (m/s)	0.730 (0.605-0.943)	0.765 (0.710-1.143)	+0.035 (+4.8%)	0.1250	0.1806	1
Mean stride length (m)	0.450 (0.325-0.643)	0.425 (0.298-0.785)	-0.025 (-5.6%)	0.875	0.875	1

Table 13. Home gait data analysis at W48 vs W0

4.3.2.3 MRI data:

4.3.2.3.1 Volumetric analysis:

Significant reduction in pons volume was found at W48 compared with baseline after FDR correction (0.933 vs 1.116; $p_{FDR}=0.01$) which no longer existed after Bonferroni correction ($p_{Bonferroni}=0.0676$). No significant atrophy of putamen (0.501 vs 0.499; $p_{FDR}=0.875$; $p_{Bonferroni}=1$) or cerebellum (9.174 vs 9.407; $p_{FDR}=0.0.875$; $p_{Bonferroni}=1$) was observed at W48 compared with baseline. (Table 14. and Figure 8.).

Volumes (%VIC)	W0 (median; Q1-Q3)	W48 (median; Q1-Q3)	Difference	p	pFDR	pBonferroni
Putamen	0.499 (0.445-0.530)	0.501 (0.432-0.517)	+0.002 (+0.4%)	0.8552	0.875	1
Cerebellum	9.407 (8.743-10.400)	9.174 (8.431-9.626)	-0.232 (-2.5%)	0.0785	0.1276	1
Pons	1.116 (0.810-1.245)	0.933 (0.767-1.204)	-0.184 (-16.4%)	0.0052*	0.01*	0.0676

Table 14. MRI volumetric analysis at W48 vs W0

4.3.2.3.2 Iron charge:

We did not show any significant increase of R2* or QSM values in putamen at W48 compared with baseline (respectively 27.6 vs 31.0; p_{FDR}=0.204; p_{Bonferroni}=1 and 0.057 vs 0.055; p_{FDR}=0.199; p_{Bonferroni}=1) (Table 15. and Figure 9.).

Structures	W0 (median; Q1-Q3)	W48 (median; Q1-Q3)	Difference	p	pFDR	pBonferroni
R2* putamen (Hz)	31.0 (27.8-35.8)	27.6 (24.9-31.3)	-3.405 (-11.0%)	0.1726	0.204	1
QSM putamen (ppm)	0.055 (0.036-0.076)	0.057 (0.034-0.091)	+0.005 (+8.9%)	0.1531	0.199	1

Table 15. Iron charge in putamen analysis at W48 vs W0

4.3.2.3.3 DTI parameters:

Significant increase in cerebellar WM MD was observed at W48 compared with baseline (0.797 vs 0.525; p_{FDR}=0.0052; p_{Bonferroni}=0.0156) as well as in putaminal MD (0.635 vs 0.553; p_{FDR}=0.0055; p_{Bonferroni}=0.0221). Regarding tractography analysis, significant increase in MD values of SN-DN tract (0.806 vs 0.523; p_{FDR}=0.0052; p_{Bonferroni}=0.013) and DN-Thalamus (0.808 vs 0.568; p_{FDR}=0.0052; p_{Bonferroni}=0.0013) was found (Table 16. and Figure 10.).

MD ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	W0 (median; Q1-Q3)	W48 (median; Q1-Q3)	Difference	p	p _{FDR}	p _{Bonferroni}
Cerebellum WM	0.525 (0.460-0.639)	0.797 (0.539-0.987)	+0.272 (+51.8%)	0.0012*	0.0052*	0.0156*
Putamen	0.553 (0.486-0.600)	0.635 (0.582-0.791)	+0.082 (+14.8%)	0.0017*	0.0055*	0.0221*
SN-DN tract	0.523 (0.481-0.615)	0.806 (0.589-1.036)	+0.283 (+54.2%)	0.0010*	0.0052*	0.013*
DN-Thalamus tract	0.568 (0.514-0.670)	0.808 (0.600-1.022)	+0.240 (+42.3%)	0.0010*	0.0052*	0.013*

Table 16. MD analysis at W48 vs W0

4.3.3 Correlations:

4.3.3.1 UMSARS part II with gait parameters:

We showed that UMSARS part II correlates with both home gait parameters: SV95C ($r=0.7500$; $p_{\text{FDR}}=0.0216$) and Mean Stride Length ($r=0.7256$; $p_{\text{FDR}}=0.0216$) at baseline (Figure 11.).

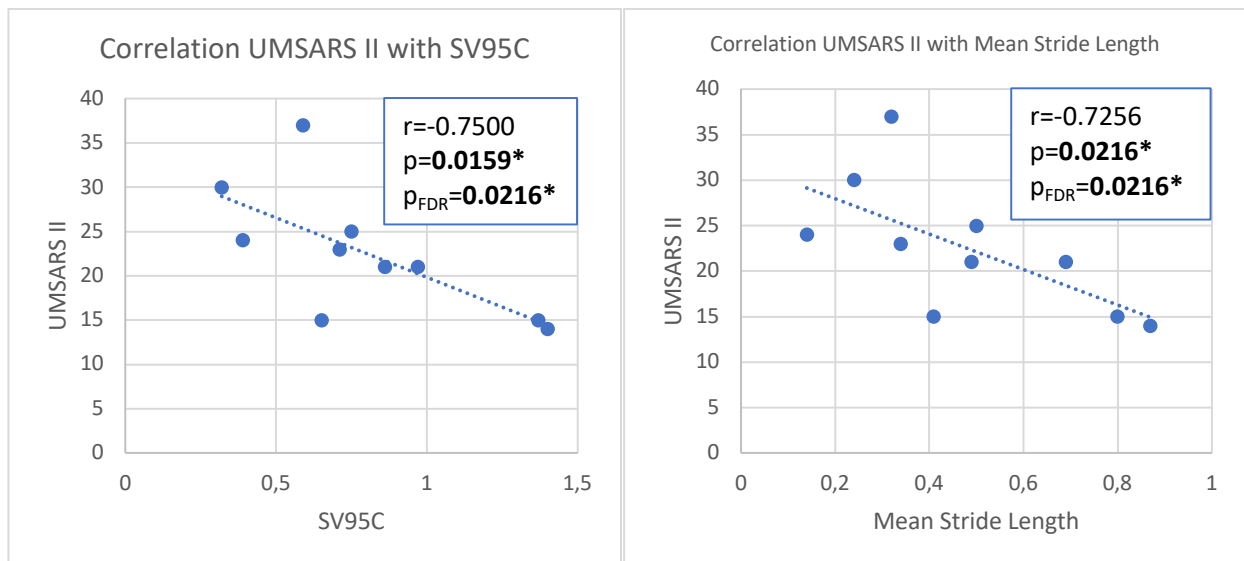


Figure 11. Correlation between UMSARS part II and home gait data at baseline

4.3.3.2 UMSARS part II with DTI parameters:

No significant correlation between UMSARS part II and DTI parameters at baseline was found: cerebellar WM MD ($r=-0.003119$; $p_{\text{FDR}}=0.9902$), putaminal MD ($r=-0.03846$; $p_{\text{FDR}}=0.9902$), SN-DN tract MD ($r=0.008316$; $p_{\text{FDR}}=0.9902$) or DN-Thalamus tract MD ($r=-0.009356$; $p_{\text{FDR}}=0.9902$) (Figure 12.).

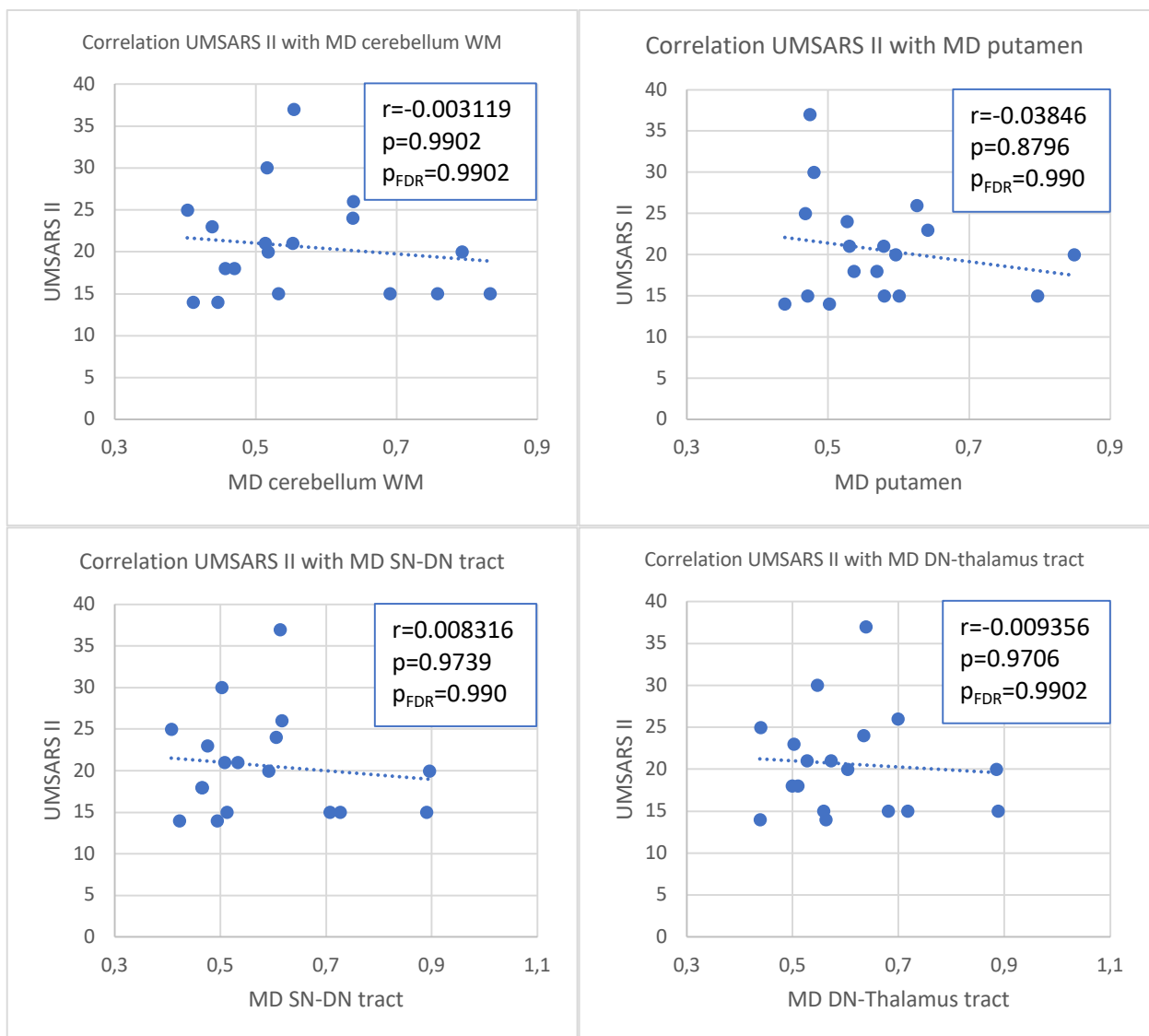


Figure 12. Correlation between UMSARS part II and DTI parameters at baseline

4.3.4 Exploratory descriptive analysis of home gait data

Results from the descriptive analysis of each gait parameters are describe in Table 17.

Figure 13. represent the evolution of each gait parameters at each visit for visual assessment. No statistical difference was observed between visits in any parameters ($p > 0.05$).

Parameters (mean)	W0 (median; Q1-Q3)	W12 (median; Q1-Q3)	W24 (median; Q1-Q3)	W48 (median; Q1-Q3)	PANOVA	PFDR	PBonferroni
Distance (m)	44415.7 (33051 ; 66321)	37199.65 (25731.5 ; 58957.45)	28601.55 (22345.325 ; 38836.6)	36322 (26511.1 ; 49235.9)	0.5717	0.6133	1
Number of steps	41326.5 (27966 ; 59965.25)	40495 (21150.5 ; 62330.5)	52969.5 (28757.25 ; 78223.25)	38316.5 (24111.5 ; 62404.25)	0.4379	0.5848	1
Velocity (m/s)	0.295 (0.235 ; 0.425)	0.33 (0.255 ; 0.525)	0.335 (0.22 ; 0.7)	0.335 (0.2575 ; 0.645)	0.4983	0.5848	1
Cadence (strides/min)	79.65 (69.475 ; 88.575)	87.8 (78.75 ; 91.7)	91.75 (79.825 ; 96.3)	99.65 (87.325 ; 114.075)	0.076	0.4041	1
Stride length (m)	0.45 (0.325 ; 0.6425)	0.48 (0.365 ; 0.635)	0.435 (0.33 ; 0.81)	0.425 (0.2975 ; 0.785)	0.4854	0.5848	1
Stride duration (ms)	3151.5 (2493.75 ; 3557)	2638 (2265 ; 3319)	2176 (1981.75 ; 3303.25)	2579.5 (2299.75 ; 2839)	0.2559	0.4041	1
Swing duration (ms)	418 (353.25 ; 481)	398 (365 ; 409.5)	381.5 (339.25 ; 389.75)	355.5 (297.5 ; 383.5)	0.1678	0.4041	1
Swing phase (%)	25.47 (23.225 ; 29.645)	26.46 (23.615 ; 30.185)	25.46 (22.58 ; 29.97)	27.2 (25.54 ; 27.795)	0.2466	0.4041	1
Swing velocity (m/s)	1.265 (0.7625 ; 1.53)	1.32 (0.95 ; 1.74)	1.255 (1.025 ; 2.145)	1.23 (0.9125 ; 2.1175)	0.2578	0.4041	1
Asymmetry of swing duration (%)	6.965 (-2.6875 ; 11.265)	5.71 (-2.495 ; 7.825)	5.585 (2.9225 ; 9.005)	8.01 (3.3175 ; 8.795)	0.2633	0.4041	1
Stance duration (ms)	2758.5 (2029.25 ; 3186.25)	2278 (1917.5 ; 2779.5)	1789.5 (1719.75 ; 2951.75)	2269.5 (2004 ; 2514)	0.2614	0.4041	1
Stance phase (%)	74.53 (70.355 ; 76.775)	73.54 (69.815 ; 76.385)	74.54 (70.03 ; 77.42)	72.8 (72.205 ; 74.46)	0.2466	0.4041	1
Asymmetry of stance duration (%)	-0.015 (-3.6325 ; 4.0625)	-2.22 (-5.825 ; 4.125)	-2.75 (-3.83 ; -0.9575)	-2.82 (-4.49 ; -0.34)	0.4418	0.5848	1
Single support duration (ms)	386 (350.5 ; 431.75)	384 (375 ; 398.5)	347.5 (339.25 ; 389.75)	382.5 (368.5 ; 401)	0.2067	0.4041	1
Single support phase (%)	25.035 (23.7725 ; 31.4775)	27.87 (24.915 ; 30.745)	26.84 (24.3475 ; 32.195)	32.585 (30.315 ; 33.49)	0.0924	0.4041	1
Double support duration (ms)	1497 (877.25 ; 2838.5)	1292 (671.5 ; 1325)	953 (671.5 ; 1537.75)	563 (400 ; 816.75)	0.1751	0.4041	1
Double support phase (%)	50.2 (37.0725 ; 52.735)	44.08 (38.825 ; 50.18)	47.24 (35.6625 ; 51.5125)	34.89 (33.01 ; 39.8525)	0.1271	0.4041	1
COP trajectory (mm)	179.675 (167.795 ; 188.9575)	170.22 (166.765 ; 184.835)	180.09 (169.12 ; 186.705)	184.96 (175.9825 ; 189.655)	0.5841	0.6133	1
Asymmetry of COP trajectory (%)	2.82 (2.035 ; 9.865)	2.01 (0.715 ; 4.745)	0 (-1.45 ; 1.93)	0.42 (-2.555 ; 2.48)	0.1106	0.4041	1

Table 17. Gait parameters analysis (repeated measures ANOVA)

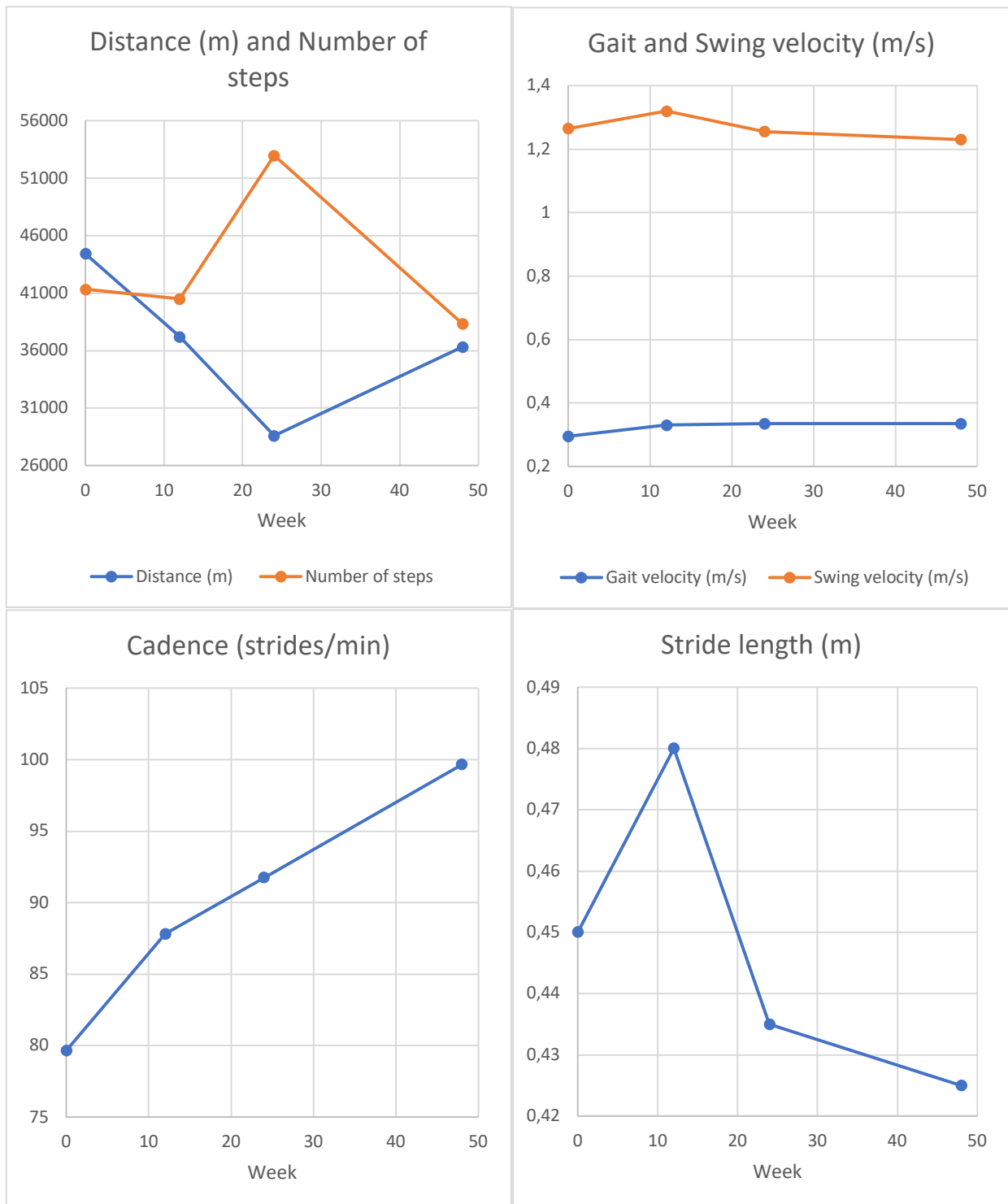


Figure 13. Evolution of gait parameters along time (part 1.)

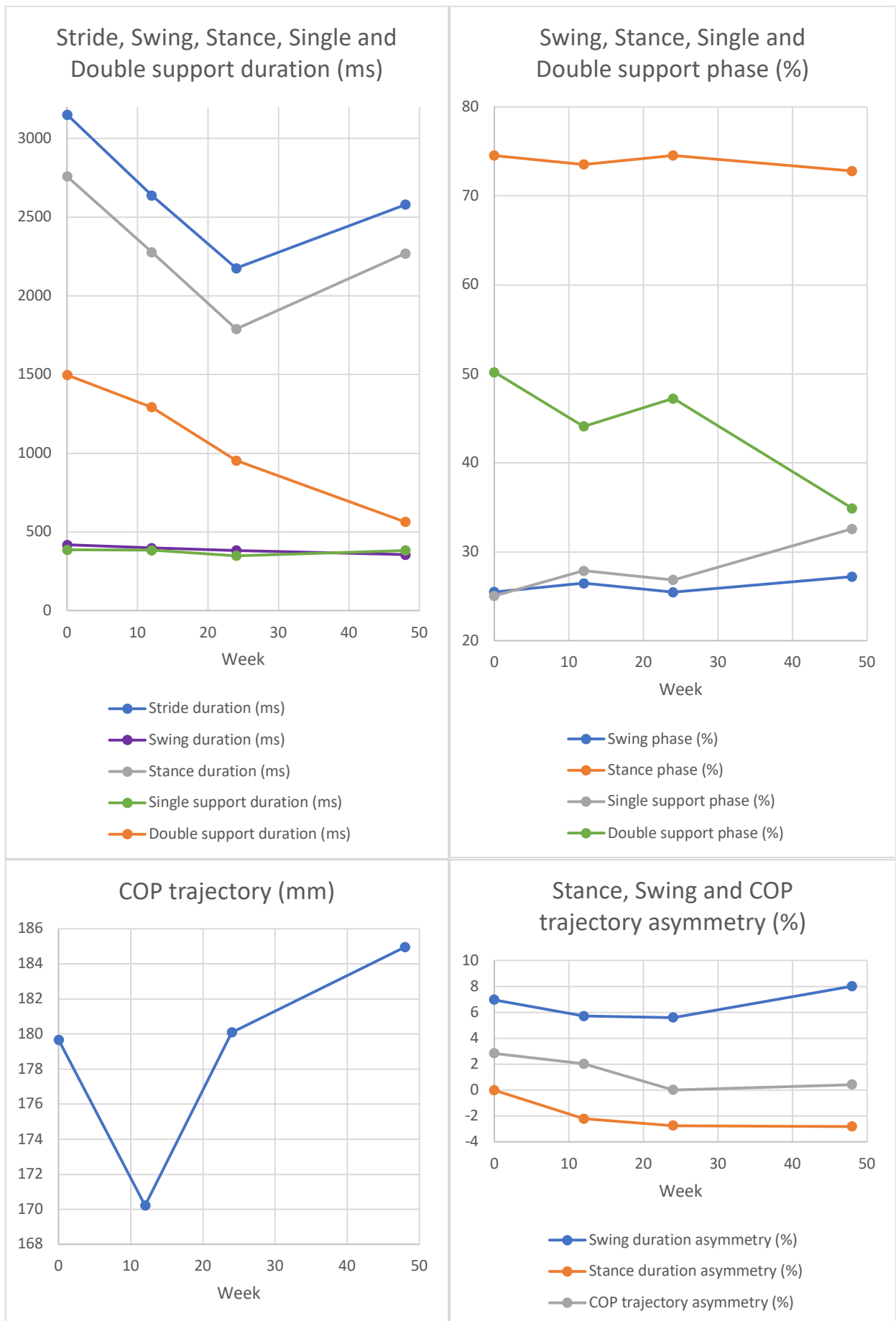


Figure 13. Evolution of gait parameters along time (part 2.)

5 DISCUSSION:

In this study, we proposed a longitudinal multimodal approach combining: 1) real life unsupervised mobility assessment thanks to connected insoles (home SV95C and home mean stride length); 2) multimodal MRI (volume of putamen, cerebellum and pons; R2* and QSM in putamen; MD in cerebellar WM, putamen, SN-DN and DN-thalamus tract), to improve follow-up and monitoring of disease progression in future neuroprotective clinical trials. Thus, we are the first to evaluate this multimodal approach, including home gait data, to monitor MSA progression.

Among the 11 variables, a-priori selected based on literature and on our hypothesis, we were able to show significant alteration of MD in cerebellar WM and in SN-DN tract and DN-thalamus tract at W24, after FDR correction of p-values for multiple comparisons. Increase in MD values remained significant in SN-DN tract and DN-thalamus tract after Bonferroni correction, confirming high level of significance of these variables, with evolution ranging from +12.8 to +15.2%.

One of our secondary objectives was to propose an exploratory longitudinal analysis at W12, to define an earlier changing biomarker, to improve monitoring and outcome definition in future neuroprotective clinical trials, but we failed to show any significant difference in gait parameters, as well as in UMSARS part I at that time.

5.1 Clinical data:

As expected, UMSARS part I and II, which are the current gold standard to monitor MSA progression, was not able to assess significant clinical worsening at W12, nor at W24, confirming their low sensitivity to change after a short period of time and the need for an earlier biomarker, with better sensitivity to change, to improve MSA patient's follow-up.

At W48, UMSARS part I and II showed significant increase after FDR correction, but only UMSARS part I remained significant after Bonferroni correction suggesting low level of significance of the changes in the scale.

5.2 Home gait data:

As MSA is a rare disease, literature about gait pattern is made of little cross sectional study, in which tests are always perform in standardized conditions.^{27,28,24,29,23,25,26} To our knowledge, this is the first study to collect serial prospective gait parameters in MSA, at home, in real life conditions.

In our descriptive analysis, we failed to show significant changes in any gait parameters at each visit. Even though, it is important to notice that this home gait analysis was performed on a little sample with lot missing data (only 8 subjects at W12, 6 subjects at W24 and 4 subjects at W48 were analyzed with paired-test).

Visual assessment of Figure 13. suggest that decreased stride length was compensate by increased cadence, as it was already reported in PD by Nieuwboer et al.⁸⁹ It seems also important to notice the very low median home gait velocity in our population (< 0.4 m/s at each visit) whereas literature report values from 0.6 to 1.0 m/s in standardized conditions.^{23–25,27–29}

5.2.1 Home SV95C:

In previous works on the cohort, we observed that home SV95C was significantly more altered in MSA than in early PD patients at baseline.³⁴ Thus, home SV95C seems to be very interesting parameter to discriminate MSA from PD at an early stage. As it was reported in

neuromuscular diseases,⁸¹ we hypothesized that SV95C should be early progressively altered in MSA. Thus, we tested it as a biomarker of early disease progression.

We failed to show significant changing in this parameter at W12, W24 and W48 compared to baseline, probably due to little size of the sample and to numerous missing data. This should prevent us to conclude about evolution of this parameter over time and this analysis should be repeated on a larger sample, when more data will be available.

5.2.2 Home mean stride length:

Alterations of mean stride length in MSA was already reported in standardized assessment.^{23,24,27} Previous works on the cohort showed that home mean stride length was also more impaired in MSA than in early PD and that this parameter presents interesting discriminating performances in differentiating both gait pattern.³⁴ Thus, we hypothesized that it should be an interesting marker to monitor disease progression.

Nevertheless, no significant alteration of this parameter was observed along follow-up at W12, W24, nor at W48 versus baseline. As it was observed for SV95C, the little size of the sample and numerous missing data should prevent us to conclude on futility of this parameter for monitoring evolution of the disease.

5.2.3 Correlations analysis between clinical and home gait data:

Literature brings inconsistent results about correlations between gait parameters in standardized conditions and clinical scales in MSA, depending on the scales and gait assessment method that was used.

Sidoroff et al.²⁵ showed significant correlation in variability of gait parameters with Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part III, postural instability and gait difficulty sub-score in MSA patients. Raccagni et al.²⁴ reported in 10 patients with MSA-P a significant correlation of gait speed with UMSARS-total and UMSARS part I. They also determined that stride length was correlated with UMSARS part I. However, they failed to show significant correlation of those gait parameters with UMSARS part II. Na et al. did not observe any correlation between gait parameters and MMSE or Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III in MSA-P patients' group.

In this analysis, we observed significant correlation between UMSARS part II and: 1) home SV95C; and 2) home mean stride length, confirming the association of these gait parameters with motor clinical disability. To our knowledge, we are the first to provide correlations between clinical scores and real-life assessment of home gait analysis in MSA.

5.3 MRI data:

5.3.1 Volumetry and R2*:

Volumetric analysis of putamen, pons and cerebellum,^{1,23,35,36,63} as well as R2* in the putamen^{51-55,70}, were previously described to be more early altered in MSA than in PD and to have good diagnostic performance for discrimination of both disease. We reported consistent results in our previous works on the cohort.³⁴

Although, we did not manage to show any worsening of atrophy in putamen, cerebellum or pons, nor of putamen iron overload at W24, suggesting these parameters are not early enough to monitor disease progression after a 6 months follow-up.

In our secondary analysis, we showed significant atrophy in pons (-16.4%) at W48 after FDR correction, but p-value did not remain significant after Bonferroni correction, suggesting lower level of significance. These results are consistent with what was already reported regarding pons atrophy along follow-up in MSA.^{62,64,69,71,73,74}

Volume of putamen did not change significantly whereas a slight decrease in volume of cerebellum (-2.4%) was observed at W48 but failed to reach level of significance. Volbrain software⁷⁵ was used in this analysis to compute volumes of putamen and cerebellum. This method allows whole brain segmentation but delimitations of these structures are quite rough. It does not take into account very thin lobulations of the cerebellum. For future analysis of the cohort, we should use more precise atlases, especially dedicated to specific sub-structures, which should allow us to better describe early disease progression.

We did not show any significant changes of R2* values in putamen, nor at W48, whereas Lee et al.⁷⁰ reported significant increase of this parameter after 18 month, suggesting this iron overload is not early enough to monitor disease progression over a 6 months follow-up.

Also, the increase of +15.5% of QSM values in putamen at W24 was no longer significant after p-values correction, as well as the increase of +8.9% of QSM values in putamen at W48, which failed to reach level of significance. These data suggest to slow progression of brain iron overload to efficiently monitor disease progression at an early stage.

5.3.2 DTI parameters:

Different studies have applied DTI measures to deep grey nuclei with interesting results as biomarkers to discriminate MSA from PD. A recent meta-analysis,⁹⁰ about data from 127 MSA-P and 262 PD patients, showed that putaminal diffusivity had an overall sensitivity of

90% (CI 76.7%-95.8%) and specificity of 93% (CI 80.0%-97.7%) to distinguish MSA-P from PD. Nicoletti et al.⁹¹ reported that MD analysis in caudate nucleus had sensitivity of 75% and specificity of 94%; and globus pallidus had sensitivity of 63% and specificity 93% in differentiating MSA-P from PD. Caudate nucleus and globus pallidus should be investigated in future analysis of the cohort, to confirm early alteration of diffusion in these ROI and their ability to detect early changing to monitor disease progression.

Nevertheless, DTI method was developed to study diffusion of water molecules along WM tracts, rather than in GM: the more WM tracts are altered, the less water molecules are force to diffuses along the same axis, and the more MD values increase.³⁷ As MSA was reported to be a primary affection of oligodendrocytes, we choose to investigate DTI metrics alterations in WM rather than GM, except for putamen, which diffusivity was previously reported as higher in MSA patients^{38,90} and is now part of the diagnosis criteria for clinically establish MSA (as well in MSA-P and MSA-C).⁹

In our prospective MRI analysis at W24, we observed a significant increase in MD values of +12.8% in cerebellar WM after FDR correction, but p-value did not reach level of significance after Bonferroni correction. We also managed to show an increase of +3.1% in putaminal MD values before correction for multiple comparisons, but corrected p-values (FDR and Bonferroni) failed to reach level significance. These results are consistent with what was previously described, with progressive increase of diffusion parameters in putamen, pons or cerebellar WM.^{66,68,69,71}

One of our main hypotheses was that DTI metrics alterations along dento-nigro-striatal and dento-rubro-thalamic WM tracts were earlier markers of degeneration than atrophy on MRI because of their implication in MSA pathophysiology and of MD ability to assess early

microstructural damage. We observed significant higher MD values in SN-DN and DN-thalamus WM tracts at W24 than at baseline, with respectively +15.2% and +15%. This was confirmed at W48 with significant increase of MD values, respectively +54.2% and +42.3% in these tracts. These results suggest that this parameter should also be considered as an interesting variable to monitor early disease progression and effect of treatment in future neuroprotective trials for MSA. To our knowledge, this also the first study to report prospective data from DTI metrics in SN-DN and DN-thalamus WM tracts.

5.3.3 Correlations between clinical and MRI variables:

Regarding studies on brain iron overload in MSA, Barbagallo et al.⁵⁸ highlighted significant correlation between UMSARS part II and R2* values in putamen, whereas other studies have failed to show correlation of iron-sensitive MRI markers with clinical severity scale in MSA.^{52,92,70,93} In this study, we did not performed correlation analysis between these parameters and clinical scales, as we did not show any significant increase of R2* and QSM in putamen along time.

Regarding diffusion metrics, we failed to show significant correlation in this work between UMSARS part II and DTI parameters, such as MD in cerebellar WM, putamen, SN-DN and DN-thalamus WM tracts.

Nevertheless, literature about atrophy and diffusion measurement brought interesting but inconsistent results as predictive markers of severity of the disease.

Paviour et al.⁶⁴ fund that atrophy rates in pons and and cerebellum correlates with UPDRS part III but not with age or disease duration. Brenneis et al.⁶⁷ observed that UPDRS part III was not correlated with atrophy of any studied brain area.

Seppi et al.⁶⁶ showed that progression of Trace(D) in putamen and UPDRS part III was correlated. Pallecchia et al.⁶⁸ reported that DTI parameters were correlated with disease duration and severity, but changes in UPDRS part III and UMSARS part II did not correlate with changes in diffusivity in any studied brain region. Reginold et al.⁶⁹ described a significant correlation between ADC in MCP and severity of motor disability according to UPDRS part III. Lee et al.⁹³ showed in 42 patients with MSA that putaminal MD values was correlated with UPDRS and UMSARS scores. Ogawa et al.⁹⁴ also found correlation of DTI metrics in WM with Hoehn et Yahr stages and MDS-UPDRS part III. This brings interesting results for ability to monitor and predict clinical severity using DTI.

Nevertheless, Beliveau et al.⁵⁷ found no correlation between DTI metrics along MCP tracts or putamen volume and clinical variables such as disease duration, Hoehn & Yahr stages or UDPRS part III. Dash et al.⁶⁰ did not managed to find significant correlation between structural changes and clinical severity score. Chung et al.⁸³ failed to show significant correlation between FA and MD in pons and clinical severity scales (UMSARS part II).

5.4 Limitations:

In this analysis, 13 MSA-C and 6 MSA-P were included. This difference in number of subjects between the two clinical subtypes could be explain by poorer prognosis of MSA-P compared to MSA-C², allowing easier inclusion of patient presenting with cerebellar phenotype. Due to the little samples size, no sub-group analysis was performed according to clinical phenotype. This should be an important improvement for future analysis of the cohort, when more subjects will be included and more data will be available. Even though, we directed our research toward a biomarker which could be common to both clinical subtypes, given the similarities in physiopathology.

As reported by Na et al.²³, gait pattern is at some point similar between MSA-P and MSA-C with some features of ataxic gait reported in both phenotypes. In a recent study, Wirth et al.⁹⁵ reported that nigro-striatal dopaminergic denervation also occur significantly in MSA-C and that parkinsonian features should be considered equivalent to dysautonomia for diagnosis of possible MSA-C. Recent diffusion MRI knowledges are consistent with this assumption. Increased diffusivity in putamen is part of the new diagnosis criteria for clinically established MSA, as well in MSA-P and MSA-C.⁹ Moreover, increased diffusivity along time was reported in putamen, cerebellar WM and pons, without regards of clinical phenotypes.^{68,69,71}

19 MSA subjects were included in this analysis, which could appear quite low. Nevertheless, MSA is rare condition and literature about the disease is made of little series, often between 10 and 30 participants. Taken this point into account, we adapted our statistical method for little sample (use of non-parametric tests, apply of strong p-values correction), to minimize the risk of misconclusions.

No data from healthy controls were available at the time of the analyses to assess effect of disease progression compared to physiologic age-related evolution of MRI and gait parameters. It should be an important improvement for future analysis of the cohort to compared our progression rates with a healthy volunteers' data set.

In this study, clinically probable diagnosis of MSA was based on Gilman 2008 criteria,¹ which was current standard at the time when we began inclusions in the cohort. Future studies will have to apply new clinically established MSA 2022 criteria⁹ to improve diagnosis accuracy and patients selection. Moreover, we were not able to provide histopathological validation

of the diagnosis, resulting in the potential issue of including patients with PD, late onset cerebellar ataxia or other differential diagnosis.

Even if MSA is a relatively symmetric pathology, Lee et al.^{41,96} suggested that MRI findings were frequently detected in the contralateral symptomatic side of patients. In this analysis, data on which side was the most affected in our patients was not available. For further analysis of the cohort, it should be interesting to perform correlation analysis between clinical lateralized sub-scales and MRI metrics on contralateral structures.

We choose to compare UMSARS in ON medications state because it seemed to us more likely to reflect daily-life conditions. This could be a bias in measuring the effect of dopaminergic treatment rather than the effect disease, even if motor symptoms are poorly responsive to dopaminergic therapy in MSA.

5.5 Perspectives:

DTI sequence that was used in this cohort require a 12 minutes acquisition. Our results need to be validated on routine DTI sequences, with shorter time of acquisition, to be able to implement our method in clinical practice. Moreover, diffusion imaging requires no contrast injection, making it non-invasive and comfortable for the patient and easily feasible in usual care in a cost-effective manner.³⁷ One technical issue consist in computing tractographies, which needs a lot of long post-treatments and makes it difficult to implement in clinical practice. To avoid this potential problem, we should provide a fully automatic pipeline to standardized future analysis.

In future investigations on the cohort, prospective tractometry and Voxel Based analysis should be performed to assess more precisely where did the degeneration occur in early stage of MSA.

Our results suggest that a 3 months follow-up is too short to show any progression in UMSARS and gait parameters, whereas it is possible to assess early WM alteration after a period of 6 months. This point should allow to improve clinical trials design, with a reduced period of follow-up, in a cost-effective manner.

Our study also provides interesting results to be able to calculate number of patients required to show a pre-determined percentage of reduction in MD progression. To show a stabilization of MD at W24, meaning a 15% reduction in MD progression (with $\alpha=0,05$ and $\beta=0,8$): 1) in SN-DN tract, 46 subjects would be needed; 2) in DN-thalamus tract, 86 subjects would be required. To show a stabilization of MD at W48 (with $\alpha=0,05$ and $\beta=0,8$): 1) in SN-DN tract (meaning a 50% reduction in MD progression), 20 subjects would be needed; 2) in DN-thalamus tract (meaning a 40% reduction in MD progression), 24 subjects would be required.

6 CONCLUSION:

We here conducted a longitudinal study combining multimodal MRI and unsupervised gait assessment to improve early monitoring of MSA patients in future disease modifying trials. Over tested markers, diffusion MRI seems to be the most sensitive to change at W24, especially in SN-DN and DN-thalamus tracts, whereas UMSARS, which is the current gold standard to monitor disease severity, did not asses any worsening after 3 or 6 months. These biomarkers should be considered to improve future neuroprotective trials endpoints including an early evaluation after 6 months. Our results should be validated on a larger cohort to confirm the early sensitivity to change of these markers in both phenotype of MSA.

7 DISCUSSION :

Dans cette étude, nous avons proposé une approche multimodale longitudinale combinant : 1) une évaluation non supervisée de la marche en vie réelle grâce à des semelles connectées (SV95C à domicile et longueur de foulée moyenne à domicile) ; 2) une analyse IRM multimodale (volume du putamen, du cervelet et du pont ; R2* et QSM dans le putamen ; MD dans la SB du cervelet, le putamen, le faisceau SN-DN et le faisceau DN-thalamus) pour améliorer le suivi de la progression de la maladie dans les futurs essais cliniques de neuroprotection. Ainsi, nous sommes les premiers à évaluer ce type d'approche multimodale, incluant des données de marche à domicile, pour surveiller la progression de l'AMS.

Parmi les 11 variables sélectionnées a priori sur la base de la littérature et de nos hypothèses, nous avons pu démontrer une altération significative des valeurs de MD dans la SB du cervelet, ainsi que dans le faisceau SN-DN et le faisceau DN-thalamus à 24 semaines, après correction FDR des p-values pour les comparaisons multiples. L'augmentation des valeurs de MD restait significative dans le faisceau SN-DN et le faisceau DN-thalamus après correction de Bonferroni, confirmant ainsi un niveau élevé de significativité pour ces variables, avec une évolution allant de +12,8% à +15,2%.

Un de nos objectifs secondaires était de proposer une analyse longitudinale exploratoire à 12 semaines afin de définir un biomarqueur au changement plus précoce, de manière à améliorer le suivi et la définition des critères de jugement dans les futurs essais cliniques de neuroprotection, mais nous n'avons pas réussi à montrer de différence significative, ni dans les paramètres de marche à domicile, ni dans le score UMSARS partie I à ce stade.

7.1 Données cliniques :

Comme attendu, les scores UMSARS partie I et II, qui sont actuellement la référence pour le suivi de la progression de l'AMS, n'ont pas permis de mettre en évidence d'aggravation clinique significative à 12 semaines, ni à 24 semaines, confirmant leur faible sensibilité au changement sur une courte période de temps et la nécessité d'un marqueur plus précoce, avec une meilleure sensibilité au changement, pour améliorer le suivi des patients atteints d'AMS au cours du temps.

À 48 semaines, les scores UMSARS partie I et II ont permis de montrer une aggravation significative après correction FDR, mais seul le score UMSARS partie I est resté significatif après correction de Bonferroni, ce qui suggère un faible niveau de significativité de la progression de cette échelle.

7.2 Données de marche à domicile :

Étant donné que l'AMS est une pathologie rare, la littérature sur le schéma de marche est basée sur de petites études transversales, dans lesquelles les tests sont toujours réalisés dans des conditions standardisées.²³⁻²⁷ À notre connaissance, cette étude est la première à collecter des paramètres de marche prospectifs à domicile chez des patients atteints d'AMS, en conditions de vie réelles.

Dans notre analyse descriptive, nous n'avons pas mis en évidence de changement significatif dans les paramètres de la marche à chaque visite. Pour autant, il est important de noter que cette analyse de la marche à domicile a été réalisée sur un petit échantillon avec de nombreuses données manquantes (seulement 8 sujets à 12 semaines, 6 sujets à 24 semaines et 4 sujets à 48 semaines ont pu être analysés à l'aide d'un test apparié).

La Figure 13. suggère visuellement que la diminution de la longueur de foulée serait compensée par une augmentation de la cadence, comme cela a déjà été rapporté dans la MP par Nieuwboer et al.⁸⁹ Il semble également important de noter la très faible médiane de la vitesse de marche à domicile dans notre population (< 0,4 m/s à chaque visite), alors que la littérature rapporte des valeurs comprises entre 0,6 et 1,0 m/s en conditions standardisées.^{23–25,27–29}

7.2.1 SV95C à domicile :

Dans des travaux antérieurs sur la cohorte, nous avons observé que le SV95C à domicile était significativement plus altéré chez les patients atteints d'AMS que chez les patients atteints de MP d'évolution précoce.³⁴ Ainsi, le SV95C à domicile semble être un paramètre très intéressant pour distinguer l'AMS de la MP à un stade précoce de l'évolution de la maladie. Comme cela a été rapporté dans les maladies neuromusculaires,⁸¹ nous avons émis l'hypothèse que le SV95C serait progressivement altéré en début de maladie chez les patients AMS. Nous l'avons donc testé en tant que biomarqueur de progression précoce de la maladie.

Nous n'avons pas réussi à montrer de dégradation significative de ce paramètre à 12, 24 ou 48 semaines comparativement à l'inclusion, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon et des nombreuses données manquantes, ce qui ne nous permet pas de conclure sur l'évolution de ce paramètre au cours du temps. Cette analyse devra être répétée sur un échantillon plus large lorsque davantage de données seront disponibles.

7.2.2 Longueur de foulée moyenne à domicile :

Des altérations de la longueur de foulée moyenne ont déjà été rapportées en condition d'évaluation standardisée dans l'AMS.^{23,24,27} De plus, nos travaux antérieurs sur la cohorte

ont permis de montrer que la longueur de foulée moyenne à domicile était également plus altérée dans l'AMS que dans la MP d'évolution précoce, et que ce paramètre présentait des performances de discrimination intéressantes pour différencier les deux schémas de démarche.³⁴ Nous avons donc émis l'hypothèse qu'il s'agirait d'un marqueur intéressant pour suivre la progression en début de maladie.

Néanmoins, aucune altération significative de ce paramètre n'a été observée lors du suivi à 12, 24 ou 48 semaines par rapport à l'inclusion. Comme cela a été observé pour le SV95C, la petite taille de l'échantillon et les nombreuses données manquantes nous empêchent de conclure sur la futilité de ce paramètre pour suivre l'évolution de la maladie.

7.2.3 Analyse de corrélation entre données cliniques et de marche à domicile :

La littérature fournit des résultats contradictoires concernant la corrélation entre les paramètres de marche en conditions standardisées et les échelles cliniques dans l'AMS, en fonction des échelles et de la méthode d'évaluation de la marche utilisée.

Sidoroff et al.²⁵ ont montré une corrélation significative entre la variabilité des paramètres de marche et la Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) partie III, le sous-score d'instabilité posturale et de difficulté de marche, chez les patients atteints d'AMS. Raccagni et al.²⁴ ont rapporté, chez 10 patients atteints d'AMS-P, une corrélation significative entre la vitesse de la marche et les scores UMSARS total et UMSARS partie I. Ils ont également déterminé que la longueur de foulée était corrélée à l'UMSARS partie I. Cependant, ils n'ont pas réussi à montrer de corrélation significative entre ces paramètres de marche et l'UMSARS partie II. Na et al.²³ n'ont observé aucune corrélation entre les paramètres de marche et le MMSE ou l'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) partie III dans leur groupe de patients atteints d'AMS-P.

Dans cette analyse, nous avons observé une corrélation significative entre l'UMSARS partie II et : 1) le SV95C à domicile ; 2) la longueur de foulée moyenne à domicile, confirmant l'association de ces paramètres de marche avec le handicap moteur clinique. À notre connaissance, nous sommes les premiers à fournir des corrélations entre scores cliniques et évaluation de la marche à domicile en conditions de vie réelles chez des patients atteints d'AMS.

7.3 Données IRM :

7.3.1 Volumétrie et R2* :

L'analyse volumétrique du putamen, du pont et du cervelet,^{1,35,36,63} ainsi que du R2* dans le putamen,^{51-55,70} ont déjà été décrits comme étant plus précocement altérés dans l'AMS que dans la MP et présentent de bonnes performances diagnostiques pour la discrimination des deux pathologies. Nous avons rapporté des résultats concordants dans nos travaux précédents sur la cohorte.³⁴

Cependant, nous n'avons pas réussi à montrer d'aggravation de l'atrophie du putamen, du cervelet ou du pont, ni de charge en fer du putamen après 24 semaines de suivi, ce qui suggère que ces paramètres ne sont pas suffisamment précoces pour permettre le suivi de la progression de la maladie après 6 mois.

Dans notre analyse secondaire, nous avons montré une atrophie significative du pont (-16,4%) à 48 semaines après correction FDR, mais la p-value n'est pas restée significative après correction de Bonferroni, suggérant un niveau de significativité plus faible de ce paramètre. Ces résultats sont cohérents avec ce qui a déjà été rapporté dans la littérature concernant l'atrophie du pont au cours du suivi.^{62,64,69,71,73,74}

Le volume du putamen ne s'est pas modifié de manière significative, tandis qu'une légère diminution du volume du cervelet (-2,4 %) a été observée à 48 semaines, mais sans atteindre le seuil de significativité. Le logiciel Volbrain⁷⁵ a été utilisé dans cette analyse pour extraire les volumes du putamen et du cervelet. Cette méthode permet une segmentation du cerveau entier, mais les délimitations de ces structures restent assez approximatives. Les très fines lobulations du cervelet ne sont pas prises en compte. Pour les futures analyses de la cohorte, nous devrions utiliser des atlas plus précis, en particulier dédiés à l'étude de ces sous-structures spécifiques, ce qui devrait nous permettre de mieux décrire la progression précoce de la maladie à ce niveau.

Nous n'avons montré aucun changement significatif en ce qui concerne les valeurs de R2* dans le putamen, à 24 ou 48 semaines, tandis que Lee et al.⁷⁰ ont rapporté une augmentation significative de ce paramètre après 18 mois, ce qui suggère que la surcharge en fer n'est pas suffisamment précoce pour suivre la progression de la maladie sur une période de 6 mois.

De plus, l'augmentation de +15,5% des valeurs de QSM dans le putamen à 24 semaines n'était plus significative après correction des p-values, tout comme l'augmentation de +8,9% des valeurs QSM dans le putamen à 48 semaines, qui n'a pas atteint le seuil de significativité. Ces données suggèrent que la progression de la surcharge en fer cérébral est trop lente pour suivre de manière efficace la progression de la maladie à un stade précoce.

7.3.2 IRM de diffusion (DTI) :

Différentes études ont appliqué des mesures de diffusion en IRM aux noyaux gris centraux, avec des résultats intéressants en tant que biomarqueurs pour distinguer l'AMS de la MP.

Une méta-analyse récente,⁹⁰ portant sur des données de 127 patients AMS-P et 262 patients MP, a montré que la diffusivité du putamen avait une sensibilité globale de 90% (IC 76,7%-95,8%) et une spécificité de 93% (IC 80,0%-97,7%) pour distinguer l'AMS-P de la MP. Nicoletti et al.⁹¹ ont rapporté que l'analyse de la MD dans le noyau caudé avait une sensibilité de 75% et une spécificité de 94% ; et le globus pallidus une sensibilité de 63% et une spécificité de 93% pour différencier l'AMS-P de la MP. Le noyau caudé et le globus pallidus pourraient être étudiés dans les futures analyses de la cohorte, afin de confirmer l'altération précoce de la diffusion dans ces régions d'intérêt afin d'évaluer leurs capacités à détecter des changements précoces pour suivre la progression de la maladie.

Cependant, la méthode DTI a été développée pour étudier la diffusion des molécules d'eau le long des faisceaux de SB, plutôt que dans la SG : plus les faisceaux de SB sont altérés, moins les molécules d'eau sont contraintes de diffuser le long du même axe et plus les valeurs de MD augmentent.³⁷ Comme il a été rapporté que l'AMS était une affection primaire des oligodendrocytes, nous avons choisi d'étudier les altérations des mesures de DTI dans la SB plutôt que dans la SG, à l'exception du putamen, dont la diffusivité a été précédemment rapportée comme étant plus élevée chez les patients atteints d'AMS^{38,90} et qui fait désormais partie des critères diagnostiques d'AMS cliniquement établie (autant pour l'AMS-P que l'AMS-C).⁹

Dans notre analyse IRM prospective à 24 semaines, nous avons observé une augmentation significative des valeurs de MD de +12,8% dans la SB du cervelet après correction FDR, mais la p-values n'atteignant pas le seuil de significativité après correction de Bonferroni. Nous avons également réussi à montrer une augmentation de +3,1% des valeurs de MD dans le putamen avant correction pour comparaisons multiples, mais les p-values corrigées (FDR et Bonferroni) n'ont pas atteint le seuil de significativité. Ces résultats sont cohérents

avec ce qui a été décrit précédemment, avec une augmentation progressive des paramètres de diffusion dans le putamen, le pont et la SB du cervelet.^{66,68,69,71}

Une de nos principales hypothèses a été que les altérations des mesures de DTI le long des faisceaux de SB dento-nigro-striés et dento-rubro-thalamiques étaient des marqueurs plus précoces de dégénérescence que l'atrophie observée en IRM, en raison de leur implication dans la physiopathologie de l'AMS et des performances de la MD pour l'évaluation précoce des lésions micro-structurelles. Nous avons observé des valeurs de MD significativement plus élevées dans les faisceaux de SB SN-DN et DN-thalamus à 24 semaines comparativement à l'inclusion, avec une progression de respectivement +15,2% et +15%. Cela a été confirmé après 48 semaines avec une augmentation significative des valeurs de MD, de respectivement +54,2 % et +42,3 % dans ces faisceaux. Ces résultats suggèrent que ce paramètre devrait également être considéré comme une variable intéressante pour suivre la progression précoce de la maladie et l'effet des traitements pour les futures études de neuroprotection dans l'AMS. À notre connaissance, il s'agit également de la première étude à rapporter des données prospectives sur les mesures de DTI dans les voies de SB SN-DN et DN-thalamus.

7.3.3 Corrélations entre variables cliniques et IRM :

Concernant les études sur la surcharge en fer cérébral dans l'AMS, Barbagallo et al.⁵⁸ ont mis en évidence une corrélation significative entre l'UMSARS partie II et les valeurs de R2* dans le putamen, tandis que d'autres études n'ont pas montré de corrélation entre les marqueurs IRM sensibles au fer et les échelles de gravité clinique dans l'AMS.^{52,92,70,93} Dans cette étude, nous n'avons pas effectué d'analyse de corrélation entre ces paramètres et les échelles cliniques, car nous n'avons mis en évidence aucune augmentation significative des valeurs de R2* et de QSM dans le putamen au cours du temps.

Concernant les mesures de diffusion, nous n'avons pas montré de corrélation significative dans cette étude entre l'UMSARS partie II et les paramètres de DTI, tels que la MD dans la SB du cervelet, le putamen ou les faisceaux de SB SN-DN et DN-thalamus.

Néanmoins, la littérature portant sur l'atrophie et les mesures de diffusion apporte des résultats intéressants mais inconstants en tant que facteurs prédictifs de sévérité clinique.

Paviour et al.⁶⁴ ont constaté que les taux d'atrophie du pont et du cervelet étaient corrélés avec l'UPDRS partie III, mais pas avec l'âge ou la durée d'évolution de la maladie. Brenneis et al.⁶⁷ ont observé que l'UPDRS partie III n'était pas corrélée avec l'atrophie de l'ensemble des régions cérébrales étudiées.

Seppi et al.⁶⁶ ont montré que la progression de la diffusivité dans le putamen et l'UPDRS partie III était corrélée. Pellecchia et al.⁶⁸ ont rapporté que les paramètres de DTI étaient corrélés à la durée et à la sévérité de la maladie, mais les changements dans l'UPDRS partie III et l'UMSARS partie II n'étaient pas corrélés aux modifications de diffusivité dans les régions cérébrales étudiées. Reginold et al.⁶⁹ ont décrit une corrélation significative entre l'ADC dans le PCM et la gravité du handicap moteur selon l'UPDRS partie III. Lee et al.⁹³ ont montré chez 42 patients atteints d'AMS que les valeurs de MD dans le putamen étaient corrélées aux scores UPDRS et UMSARS. Ogawa et al.⁹⁴ ont également mis en évidence une corrélation entre les mesures de DTI dans la SB et les stades de Hoehn et Yahr et la MDS-UPDRS partie III. Ces études apportent des résultats intéressants quant à l'utilisation du DTI pour suivre et prédire la sévérité clinique.

Néanmoins, Beliveau et al.⁵⁷ n'ont trouvé aucune corrélation entre les mesures de DTI le long des voies du PCM ou le volume du putamen et les variables cliniques telles que la

durée de la maladie, les stades de Hoehn et Yahr ou le score clinique UDPRS partie III. Dash et al.⁶⁰ n'ont pas réussi à prouver de corrélation significative entre les changements structurels et les scores de sévérité clinique. Chung et al.⁸³ n'ont pas réussi à montrer de corrélation significative entre la FA et la MD dans le pont et l'échelle de sévérité clinique UMSARS partie II.

7.4 Limites :

Dans cette analyse, 13 AMS-C et 6 AMS-P ont été incluses. Cette différence dans le nombre de sujets entre les deux phénotypes cliniques pourrait s'expliquer par un pronostic plus défavorable de l'AMS-P comparativement à l'AMS-C, ce qui aurait permis une inclusion plus facile des patients présentant un tableau cérébelleux. En raison de la petite taille des échantillons, aucune analyse de sous-groupe n'a été effectuée en fonction du phénotype clinique. Il s'agit d'une amélioration importante à apporter aux analyses futures de la cohorte, lorsque davantage de sujets auront été inclus et que plus de données seront disponibles. Dans cette analyse, ceci importe peu car nous avons orienté nos recherches vers un biomarqueur qui pourrait être commun aux deux phénotypes cliniques, compte tenu des similitudes dans la physiopathologie.

Comme l'ont rapporté Na et al.,²³ le schéma de marche est similaire à certains égards entre l'AMS-P et l'AMS-C, avec une marche comportant des caractéristiques ataxiques rapportées dans les deux phénotypes. Dans une étude récente, Wirth et al.⁹⁵ ont rapporté que la dénervation dopaminergique nigro-striée survient également de manière significative dans l'AMS-C et que les caractéristiques parkinsoniennes pourraient être considérées comme équivalentes à la dysautonomie pour le diagnostic d'AMS-C possible. Les connaissances récentes en imagerie de diffusion sont concordantes avec cette hypothèse. Une augmentation de la diffusivité dans le putamen fait partie des nouveaux critères

diagnostiques d'AMS cliniquement établie, autant pour l'AMS-P que pour l'AMS-C.⁹ De plus, une augmentation de la diffusivité au cours du temps a été rapportée dans le putamen, la SB du cervelet et le pont, indépendamment des phénotypes cliniques.^{68,69,71}

19 sujets atteints d'AMS ont été inclus dans cette analyse, ce qui peut sembler relativement peu. Néanmoins, l'AMS est une affection rare et la littérature sur la maladie est constituée de petites séries, souvent entre 10 et 30 participants. En tenant compte de ce point, nous avons adapté notre méthode d'analyse statistique pour l'étude de petits échantillons (utilisation de tests non paramétriques, application de corrections importantes des p-values), afin de minimiser le risque de conclusions erronées.

Aucune donnée de sujets témoins sains n'était disponible au moment des analyses pour évaluer l'effet de la progression de la maladie comparativement à l'évolution physiologique liée à l'âge des paramètres IRM et de marche. Pour améliorer les futures analyses de la cohorte, il serait important de comparer les taux de progression observés à un ensemble de données de volontaires sains.

Dans cette étude, le diagnostic d'AMS cliniquement probable était basé sur les critères de Gilman 2008,¹ qui étaient la norme en vigueur au moment où nous avons débuté les inclusions dans la cohorte. Les futures études devront appliquer les nouveaux critères d'AMS cliniquement établis de 2022⁹ afin d'améliorer la précision du diagnostic et la sélection des patients. De plus, nous n'avons pas été en mesure de fournir une validation histopathologique du diagnostic, ce qui entraîne le problème de l'inclusion potentielle de patients atteints de MP, d'ataxie cérébelleuse sporadique de l'adulte ou d'autres diagnostics différentiels.

Bien que l'AMS soit une pathologie relativement symétrique, Lee et al.^{41,96} ont suggéré que les altérations des paramètres IRM étaient fréquemment détectées en controlatéral du côté le plus symptomatique des patients. Dans cette analyse, les données indiquant le côté le plus affecté chez nos patients n'étaient pas disponibles. Pour des analyses ultérieures de la cohorte, il serait intéressant d'effectuer une analyse de corrélation entre les sous-scores cliniques latéralisés et les mesures sur les structures controlatérales en IRM.

Nous avons choisi de comparer l'UMSARS en état "ON médication" car cela nous semblait plus susceptible de refléter les conditions de la vie quotidienne des sujets. Cela pourrait induire un biais incluant la mesure de l'effet du traitement dopaminergique plutôt que de l'effet de la maladie, même si les symptômes moteurs répondent peu à la dopathérapie dans l'AMS.

7.5 Perspectives :

La séquence de DTI utilisée dans cette cohorte nécessite une acquisition de 12 minutes. Nos résultats doivent être validés sur des séquences de DTI utilisées en routine, avec un temps d'acquisition plus court, afin de pouvoir mettre en œuvre notre méthode en pratique clinique. De plus, l'imagerie de diffusion ne nécessite pas d'injection de contraste, ce qui rend les choses non invasives, confortables pour le patient et faciles à implémenter en soins courants de manière non coûteuse.³⁷ En revanche, sur le plan technique, le calcul des tractographies nécessite des étapes de post-traitements longues et nombreuses, ce qui rend difficile leurs mises en œuvre en pratique quotidienne. Pour éviter ce problème potentiel, nous devrions produire une méthode entièrement automatisée pour standardiser les futures analyses.

Dans les futures analyses de la cohorte, des études prospectives en tractométrie ou en Voxel Based devraient être réalisées de manière à estimer plus précisément où se produisent les premiers signes de dégénérescence dans l'AMS.

Nos résultats suggèrent qu'un suivi de 3 mois est trop court pour montrer une quelconque progression de l'UMSARS et des paramètres de marche, alors qu'il est possible de montrer une altération précoce de la SB après une période de 6 mois. Ce point devrait permettre d'améliorer la conception des futurs essais cliniques, avec une période de suivi réduite et donc un coût moindre.

Notre étude fournit des résultats intéressants pour permettre le calculer du nombre de sujets nécessaires afin d'observer une diminution d'un pourcentage déterminée à l'avance dans la progression de la MD. Pour démontrer une stabilisation de la MD à 24 semaines, correspondant à une réduction de 15 % de la progression de la MD (avec $\alpha=0,05$ et $\beta=0,8$) : 1) dans le faisceau SN-DN, 46 sujets seraient nécessaires ; 2) dans le faisceau DN-thalamus, 86 sujets seraient nécessaires. Pour démontrer une stabilisation de la MD à 48 semaines (avec $\alpha=0,05$ et $\beta=0,8$) : 1) dans le faisceau SN-DN (correspondant à une réduction de 50 % de la progression de la MD), 20 sujets seraient nécessaires ; 2) dans le faisceau DN-thalamus (correspondant à une réduction de 40 % de la progression de la MD), 24 sujets seraient nécessaires.

8 CONCLUSION :

Nous avons mené une étude longitudinale combinant des données d'IRM multimodale et une évaluation non supervisée de la marche afin d'améliorer le suivi des patients atteints d'AMS à un stade précoce dans les futurs essais thérapeutiques. Parmi les marqueurs testés, les paramètres d'IRM de diffusion semblent être les plus sensibles au changement

après 6 mois de suivi, en particulier dans les faisceaux SN-DN et DN-thalamus, tandis que l'UMSARS, qui est la référence actuelle pour suivre la gravité de la maladie, n'a pas permis de mettre en évidence d'aggravation après 3 ou 6 mois. Ces biomarqueurs devraient être pris en considération afin d'améliorer la définition des critères d'évaluation des futurs essais de neuroprotection, incluant une évaluation précoce à 6 mois. Nos résultats devront être validés sur une plus grande cohorte afin de confirmer la sensibilité au changement précoce de ces marqueurs dans chaque phénotype d'AMS.

9 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*. 26 août 2008;71(9):670-6.
2. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2 avr 2018;10(4):a033118.
3. Zhang L, Hou Y, Gu X, Cao B, Wei Q, Ou R, et al. Prediction of early-wheelchair dependence in multiple system atrophy based on machine learning algorithm: A prospective cohort study. *Clin Park Relat Disord*. 2023;8:100183.
4. Wakabayashi K, Miki Y, Tanji K, Mori F. Neuropathology of Multiple System Atrophy, a Glioneuronal Degenerative Disease. *Cerebellum*. 26 avr 2022;
5. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1 févr 1999;163(1):94-8.
6. Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, et al. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. juill 2019;34(7):975-84.
7. Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Wenning GK, Quinn NP. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 15 nov 2009;24(15):2272-6.
8. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA. *Neurology*. 4 août 2015;85(5):404-12.
9. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord*. 21 avr 2022;
10. Virameteekul S, Revesz T, Jaunmuktane Z, Warner TT, De Pablo-Fernández E. Pathological Validation of the MDS Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord*. mars 2023;38(3):444-52.
11. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlef F, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*. déc 2004;19(12):1391-402.
12. Krismer F, Seppi K, Tison F, Sampaio C, Zangerl A, Peralta C, et al. The Unified Multiple System Atrophy Rating Scale: intrarater reliability. *Mov Disord*. nov 2012;27(13):1683-5.
13. 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.
14. 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.
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. 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*. mars 2014;13(3):268-75.

17. Poewe W, Seppi K, Fitzer-Attas CJ, Wenning GK, Gilman S, Low PA, et al. Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* févr 2015;14(2):145-52.
18. Singer W, Dietz AB, Zeller AD, Gehrking TL, Schmelzer JD, Schmeichel AM, et al. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Neurology.* 2 juill 2019;93(1):e77-87.
19. Levin J, Maaß S, Schuberth M, Giese A, Oertel WH, Poewe W, et al. Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* août 2019;18(8):724-35.
20. Meissner WG, Traon APL, Foubert-Samier A, Galabova G, Galitzky M, Kutzelnigg A, et al. A Phase 1 Randomized Trial of Specific Active α -Synuclein Immunotherapies PD01A and PD03A in Multiple System Atrophy. *Mov Disord.* nov 2020;35(11):1957-65.
21. Palma JA, Martinez J, Millar Verneti P, Ma T, Perez MA, Zhong J, et al. mTOR Inhibition with Sirolimus in Multiple System Atrophy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Futility Trial and 1-Year Biomarker Longitudinal Analysis. *Mov Disord.* avr 2022;37(4):778-89.
22. Krismer F, Palma JA, Calandra-Buonaura G, Stankovic I, Vignatelli L, Berger AK, et al. The Unified Multiple System Atrophy Rating Scale: Status, Critique, and Recommendations. *Mov Disord.* déc 2022;37(12):2336-41.
23. Na BS, Ha J, Park JH, Ahn JH, Kim M, Kim JS, et al. Comparison of gait parameters between drug-naïve patients diagnosed with multiple system atrophy with predominant parkinsonism and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* mars 2019;60:87-91.
24. Raccagni C, Gaßner H, Eschlboeck S, Boesch S, Krismer F, Seppi K, et al. Sensor-based gait analysis in atypical parkinsonian disorders. *Brain Behav.* juin 2018;8(6):e00977.
25. Sidoroff V, Raccagni C, Kaindlstorfer C, Eschlboeck S, Fanciulli A, Granata R, et al. Characterization of gait variability in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol.* mai 2021;268(5):1770-9.
26. Song J, Kim J, Lee MJ, Ahn JH, Lee DY, Youn J, et al. Differential diagnosis between Parkinson's disease and atypical parkinsonism based on gait and postural instability: Artificial intelligence using an enhanced weight voting ensemble model. *Parkinsonism Relat Disord.* 13 avr 2022;98:32-7.
27. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, et al. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias.* 2015;2:9.
28. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda SI. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J Neuroeng Rehabil.* 2 mai 2017;14(1):37.
29. Gaßner H, Raccagni C, Eskofier BM, Klucken J, Wenning GK. The Diagnostic Scope of Sensor-Based Gait Analysis in Atypical Parkinsonism: Further Observations. *Front Neurol.* 2019;10:5.
30. Warmerdam E, Hausdorff JM, Atrsaei A, Zhou Y, Mirelman A, Aminian K, et al. Long-term unsupervised mobility assessment in movement disorders. *Lancet Neurol.* mai 2020;19(5):462-70.
31. Bonci T, Keogh A, Del Din S, Scott K, Mazzà C. An Objective Methodology for the Selection of a

- Device for Continuous Mobility Assessment. *Sensors* (Basel). 14 nov 2020;20(22):6509.
32. Jacobs D, Farid L, Ferré S, Herraes K, Gracies JM, Hutin E. Evaluation of the Validity and Reliability of Connected Insoles to Measure Gait Parameters in Healthy Adults. *Sensors* (Basel). 30 sept 2021;21(19):6543.
33. Farid L, Jacobs D, Moreau C, Baille G, Jacobs S. Évaluation à domicile de la marche chez les patients parkinsoniens à l'aide de semelles connectées. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 sept 2020;68:S79.
34. Marchand F, Farid L, Labreuche J, Viard R, Defebvre L, Devos D, et al. Preliminary data on multimodal approach for early characterization of Parkinson's disease and multiple system atrophy, a prospective study with connected insoles. *Movement Disorders*. 2022;37(S2):S1-666.
35. Huppertz HJ, Möller L, Südmeyer M, Hilker R, Hattingen E, Egger K, et al. Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification. *Mov Disord*. oct 2016;31(10):1506-17.
36. Sjöström H, Granberg T, Hashim F, Westman E, Svenningsson P. Automated brainstem volumetry can aid in the diagnostics of parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. oct 2020;79:18-25.
37. Ranzenberger LR, Snyder T. Diffusion Tensor Imaging. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537361/>
38. Pasquini J, Firbank MJ, Ceravolo R, Silani V, Pavese N. Diffusion Magnetic Resonance Imaging Microstructural Abnormalities in Multiple System Atrophy: A Comprehensive Review. *Mov Disord*. oct 2022;37(10):1963-84.
39. Meijer FJA, van Rumund A, Tuladhar AM, Aerts MB, Titulaer I, Esselink RAJ, et al. Conventional 3T brain MRI and diffusion tensor imaging in the diagnostic workup of early stage parkinsonism. *Neuroradiology*. juill 2015;57(7):655-69.
40. Kaindlstorfer C, Jellinger KA, Eschlböck S, Stefanova N, Weiss G, Wenning GK. The Relevance of Iron in the Pathogenesis of Multiple System Atrophy: A Viewpoint. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(4):1253-73.
41. Lee JH, Lee MS. Brain Iron Accumulation in Atypical Parkinsonian Syndromes: in vivo MRI Evidences for Distinctive Patterns. *Front Neurol*. 2019;10:74.
42. Gupta D, Saini J, Kesavadas C, Sarma PS, Kishore A. Utility of susceptibility-weighted MRI in differentiating Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Neuroradiology*. déc 2010;52(12):1087-94.
43. Feng JY, Huang B, Yang WQ, Zhang YH, Wang LM, Wang LJ, et al. The putaminal abnormalities on 3.0T magnetic resonance imaging: can they separate parkinsonism-predominant multiple system atrophy from Parkinson's disease? *Acta Radiol*. mars 2015;56(3):322-8.
44. Arabia G, Morelli M, Paglionico S, Novellino F, Salsone M, Giofrè L, et al. An magnetic resonance imaging T2*-weighted sequence at short echo time to detect putaminal hypointensity in Parkinsonisms. *Mov Disord*. 15 déc 2010;25(16):2728-34.
45. Langkammer C, Krebs N, Goessler W, Scheurer E, Ebner F, Yen K, et al. Quantitative MR

imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology*. nov 2010;257(2):455-62.

46. Sun H, Walsh AJ, Lebel RM, Blevins G, Catz I, Lu JQ, et al. Validation of quantitative susceptibility mapping with Perls' iron staining for subcortical gray matter. *Neuroimage*. 15 janv 2015;105:486-92.

47. Yan F, He N, Lin H, Li R. Iron deposition quantification: Applications in the brain and liver. *J Magn Reson Imaging*. août 2018;48(2):301-17.

48. Barbosa JHO, Santos AC, Tumas V, Liu M, Zheng W, Haacke EM, et al. Quantifying brain iron deposition in patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping, R2 and R2*. *Magn Reson Imaging*. juin 2015;33(5):559-65.

49. Murakami Y, Kakeda S, Watanabe K, Ueda I, Ogasawara A, Moriya J, et al. Usefulness of quantitative susceptibility mapping for the diagnosis of Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. juin 2015;36(6):1102-8.

50. Hametner S, Endmayr V, Deistung A, Palmrich P, Prihoda M, Haimburger E, et al. The influence of brain iron and myelin on magnetic susceptibility and effective transverse relaxation - A biochemical and histological validation study. *Neuroimage*. 1 oct 2018;179:117-33.

51. Focke NK, Helms G, Pantel PM, Scheewe S, Knauth M, Bachmann CG, et al. Differentiation of typical and atypical Parkinson syndromes by quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. déc 2011;32(11):2087-92.

52. Han YH, Lee JH, Kang BM, Mun CW, Baik SK, Shin YI, et al. Topographical differences of brain iron deposition between progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 15 févr 2013;325(1-2):29-35.

53. Sugiyama A, Ito S, Suichi T, Sakurai T, Mukai H, Yokota H, et al. Putaminal hypointensity on T2*-weighted MR imaging is the most practically useful sign in diagnosing multiple system atrophy: A preliminary study. *J Neurol Sci*. 15 févr 2015;349(1-2):174-8.

54. Wang N, Yang H, Li C, Fan G, Luo X. Using « swallow-tail » sign and putaminal hypointensity as biomarkers to distinguish multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease: A susceptibility-weighted imaging study. *Eur Radiol*. août 2017;27(8):3174-80.

55. Sjöström H, Granberg T, Westman E, Svenningsson P. Quantitative susceptibility mapping differentiates between parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. nov 2017;44:51-7.

56. Lim SJ, Suh CH, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance of T2* gradient echo, susceptibility-weighted imaging, and quantitative susceptibility mapping for patients with multiple system atrophy-parkinsonian type: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. janv 2022;32(1):308-18.

57. Beliveau V, Krismer F, Skalla E, Schocke MM, Gizewski ER, Wenning GK, et al. Characterization and diagnostic potential of diffusion tractography in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. avr 2021;85:30-6.

58. Barbagallo G, Sierra-Peña M, Nemmi F, Traon APL, Meissner WG, Rascol O, et al. Multimodal MRI assessment of nigro-striatal pathway in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Mov Disord*. mars 2016;31(3):325-34.

59. Péran P, Barbagallo G, Nemmi F, Sierra M, Galitzky M, Traon APL, et al. MRI supervised and

- unsupervised classification of Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* avr 2018;33(4):600-8.
60. 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.
61. Konagaya M, Konagaya Y, Sakai M, Matsuoka Y, Hashizume Y. Progressive cerebral atrophy in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 30 mars 2002;195(2):123-7.
62. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain.* mai 2002;125(Pt 5):1070-83.
63. Hauser TK, Luft A, Skalej M, Nägele T, Kircher TTJ, Leube DT, et al. Visualization and quantification of disease progression in multiple system atrophy. *Mov Disord.* oct 2006;21(10):1674-81.
64. 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.* avr 2006;129(Pt 4):1040-9.
65. Paviour DC, Price SL, Lees AJ, Fox NC. MRI derived brain atrophy in PSP and MSA-P. Determining sample size to detect treatment effects. *J Neurol.* avr 2007;254(4):478-81.
66. 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.* 15 mai 2006;31(1):240-5.
67. 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.
68. Pellecchia MT, Barone P, Vicidomini C, Mollica C, Salvatore E, Ianniciello M, et al. Progression of striatal and extrastriatal degeneration in multiple system atrophy: a longitudinal diffusion-weighted MR study. *Mov Disord.* juin 2011;26(7):1303-9.
69. Reginold W, Lang AE, Marras C, Heyn C, Alharbi M, Mikulis DJ. Longitudinal quantitative MRI in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* févr 2014;20(2):222-5.
70. 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.* août 2015;262(8):1876-82.
71. Vemuri P, Castillo AM, Thostenson KB, Ward CP, Raghavan S, Reid RI, et al. Imaging biomarkers for early multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* oct 2022;103:60-8.
72. Ponticorvo S, Manara R, Russillo MC, Andrezzi V, Forino L, Erro R, et al. Combined regional T1w/T2w ratio and voxel-based morphometry in multiple system atrophy: A follow-up study. *Front Neurol.* 2022;13:1017311.
73. Oender D, Faber J, Wilke C, Schaprian T, Lakghomi A, Mengel D, et al. Evolution of Clinical Outcome Measures and Biomarkers in Sporadic Adult-Onset Degenerative Ataxia. *Mov Disord.* avr 2023;38(4):654-64.
74. Street D, Jabbari E, Costantini A, Jones PS, Holland N, Rittman T, et al. Progression of atypical parkinsonian syndromes: PROSPECT-M-UK study implications for clinical trials. *Brain.* 28 mars

2023;awad105.

75. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform.* 2016;10:30.
76. Keuken MC, Forstmann BU. A probabilistic atlas of the basal ganglia using 7 T MRI. *Data Brief.* sept 2015;4:577-82.
77. Diedrichsen J, Maderwald S, Küper M, Thürling M, Rabe K, Gizewski ER, et al. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage.* 1 févr 2011;54(3):1786-94.
78. Liu Z, Spincemaille P, Yao Y, Zhang Y, Wang Y. MEDI+0: Morphology enabled dipole inversion with automatic uniform cerebrospinal fluid zero reference for quantitative susceptibility mapping. *Magn Reson Med.* mai 2018;79(5):2795-803.
79. Tournier JD, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage.* nov 2004;23(3):1176-85.
80. Tournier JD, Calamante F, Connelly A. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage.* 1 mai 2007;35(4):1459-72.
81. Servais L, Yen K, Guridi M, Lukawy J, Vissière D, Strijbos P. Stride Velocity 95th Centile: Insights into Gaining Regulatory Qualification of the First Wearable-Derived Digital Endpoint for use in Duchenne Muscular Dystrophy Trials. *J Neuromuscul Dis.* 2022;9(2):335-46.
82. Poleur M, Ulinici A, Daron A, Schneider O, Farra FD, Demonceau M, et al. Normative data on spontaneous stride velocity, stride length, and walking activity in a non-controlled environment. *Orphanet J Rare Dis.* 19 juill 2021;16:318.
83. Chung SJ, Cho KH, Lee YH, Yoo HS, Baik K, Jung JH, et al. Diffusion tensor imaging-based pontine damage as a degeneration marker in synucleinopathy. *J Neurosci Res.* nov 2021;99(11):2922-31.
84. Cox SR, Ritchie SJ, Tucker-Drob EM, Liewald DC, Hagenaars SP, Davies G, et al. Ageing and brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants. *Nat Commun.* 15 déc 2016;7:13629.
85. Seki M, Seppi K, Mueller C, Potrusil T, Goebel G, Reiter E, et al. Diagnostic Potential of Multimodal MRI Markers in Atypical Parkinsonian Disorders. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(4):681-91.
86. Dum RP, Strick PL. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol.* janv 2003;89(1):634-9.
87. Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat Rev Neurosci.* juin 2018;19(6):338-50.
88. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1995;57(1):289-300.
89. Nieuwboer A, Dom R, De Weerdts W, Desloovere K, Fieuws S, Broens-Kaucsik E. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord.* nov 2001;16(6):1066-75.

90. Bajaj S, Krismer F, Palma JA, Wenning GK, Kaufmann H, Poewe W, et al. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189897.
91. Nicoletti G, Lodi R, Condino F, Tonon C, Fera F, Malucelli E, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain*. oct 2006;129(Pt 10):2679-87.
92. Lee JH, Han YH, Kang BM, Mun CW, Lee SJ, Baik SK. Quantitative assessment of subcortical atrophy and iron content in progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant of multiple system atrophy. *J Neurol*. août 2013;260(8):2094-101.
93. Lee MJ, Kim TH, Mun CW, Shin HK, Son J, Lee JH. Spatial correlation and segregation of multimodal MRI abnormalities in multiple system atrophy. *J Neurol*. juill 2018;265(7):1540-7.
94. Ogawa T, Hatano T, Kamagata K, Andica C, Takeshige-Amano H, Uchida W, et al. White matter and nigral alterations in multiple system atrophy-parkinsonian type. *NPJ Parkinsons Dis*. 29 oct 2021;7(1):96.
95. Wirth T, Namer IJ, Monga B, Bund C, Iosif AV, Gebus O, et al. Progression of Nigrostriatal Denervation in Cerebellar Multiple System Atrophy: A Prospective Study. *Neurology*. 8 févr 2022;98(6):232-6.
96. Martin-Bastida A, Lao-Kaim NP, Loane C, Politis M, Roussakis AA, Valle-Guzman N, et al. Motor associations of iron accumulation in deep grey matter nuclei in Parkinson's disease: a cross-sectional study of iron-related magnetic resonance imaging susceptibility. *Eur J Neurol*. févr 2017;24(2):357-65.

ABREVIATIONS :

ADC: Apparent Diffusion Coefficient / Coefficient apparent de diffusion

APS: Atypical Parkinsonian Syndromes / SPA : Syndrome Parkinsonien Atypique

DN: Dentate Nucleus / ND : Noyaux Dentelé

DTI: Diffusion Tensor Imaging / Imagerie en Tenseur de Diffusion

FA: Fractional Anisotropy / Fraction d'Anisotropie

FDR: False Discovery Rate

FOG: Freezing Of Gait / Freezing de la marche

GM: Grey Matter / SG : Substance Grise

GPe: external Globus Pallidus / Globus Pallidus externe

GPi: internal Globus Pallidus / Globus Pallidus interne

MCP: Middle Cerebellar Peduncles / PCM : Pedoncule Cérébelleux Moyen

MD: Mean Diffusivity / Diffusivité Moyenne

MDS-UPDRS: Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale

MOCA: Montreal Cognitive Assessment

MSA: Multiple System Atrophy / AMS : Atrophie Multi-Systématisée

MSA-C: Multiple System Atrophy Cerebellar type / AMS-C : Atrophie Multi-Systématisée
type Cérébelleux

MSA-P: Multiple System Atrophy Parkinsonian type / AMS-P : Atrophie Multi-Systématisée
type Parkinsonienne

NBIA: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation / Neurodégénérescence avec
accumulation de fer intra-cérébrale

PD: Parkinson's disease / MP : Maladie de Parkinson

PSP: Progressive Supranuclear Palsy / Paralysie Supranucléaire Progressive

QSM: Quantitative Susceptibility Mapping

RN: Red Nucleus / NR : Noyau Rouge

ROI: Region Of Interest / Région d'intérêt

SCP: Superior Cerebellar Peduncles / PCS : Pédoncule Cérébelleux Supérieur

SN: Substantia Nigra / Substance Noire

STN: Sub-Thalamic-Nucleus / NST : Noyau Sous-Thalamique

SV95C: 95th Centile of Stride Velocity / 95ème percentile de la vitesse de marche

SWI: Susceptibility-Weighted Imaging

UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

WM: White Matter / SB : Substance Blanche

6MWT: 6 minutes walking test / Test de marche de 6 minutes

%ICV: percentage of Intracranial Overall Volume / Pourcentage du volume intra-crânien

AUTEUR : Nom : MARCHAND

Prénom : Félix

Date de soutenance : 22 juin 2023

Titre de la thèse : Étude prospective des biomarqueurs de marche et d'IRM multimodale dans l'Atrophie Multi-Systématisée

Thèse - Médecine - Lille - 2023

Cadre de classement : Neurologie

DES : Neurologie

Mots-clés : Atrophie Multi-Systématisée ; Biomarqueurs ; Marche ; IRM multimodale

Résumé :

Contexte : L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une pathologie neurodégénérative rare associant syndrome parkinsonien et cérébelleux, ainsi qu'une atteinte du système nerveux autonome. L'AMS est caractérisée par une évolution plus rapide des troubles de la marche et un pronostic plus sévère que la maladie de Parkinson. Aucun traitement n'a à ce jour démontré d'efficacité dans le ralentissement de la progression de la maladie. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux biomarqueurs permettant un suivi plus objectif de l'évolution précoce de l'AMS, de manière à améliorer la définition des critères de jugement dans les futurs essais de neuroprotection.

Méthode : Cette analyse porte sur un groupe de 19 patients présentant une AMS, inclus dans la cohorte multicentrique Gait'N'Park (NCT04653688). Des données d'échelles cliniques, de marche en condition non supervisée (acquis à domicile à l'aide de semelles connectées) et d'IRM multimodale (volumétrie, charge en fer, altérations microstructurelles) ont été recueillies de manière longitudinale à l'inclusion, puis à 12, 24 et 48 semaines.

Résultats : A 24 semaines, nous avons montré une augmentation significative des valeurs de diffusivité moyenne au sein de la substance blanche du cervelet ($p_{FDR}=0,029$; $p_{Bonferroni}=0,0871$), ainsi que des faisceaux Substance Noire-Noyaux Dentelé ($p_{FDR}=0,0013$; $p_{Bonferroni}=0,0013$) et Noyaux Dentelé-Thalamus ($p_{FDR}=0,0013$; $p_{Bonferroni}=0,0026$). Aucune aggravation significative n'a été mise en évidence à 24 semaines concernant les autres paramètres étudiés (UMSARS partie I et II, 95^{ème} percentile de la vitesse de foulée, longueur de foulée moyenne, volume du putamen, du cervelet et du pont, ou $R2^*$ et QSM dans le putamen).

Conclusion : Les paramètres d'IRM de diffusion semblent être les plus sensibles au changement après 6 mois de suivi et devraient être pris en considération afin d'améliorer la définition des critères d'évaluation dans les futurs essais de neuroprotection.

Composition du Jury :

Président : Pr Luc DEFEBVRE

Assesseurs : Pr Dominique GUEHL, Pr David DEVOS, Dr Romain VIARD

Directrice de thèse : Pr Caroline MOREAU