



**HAL**  
open science

# Étude polysomnographique des troubles respiratoires du sommeil dans l'atrophie multisystématisée : impact du syndrome d'apnées du sommeil dans l'évolution de la maladie

Anna Delamarre

## ► To cite this version:

Anna Delamarre. Étude polysomnographique des troubles respiratoires du sommeil dans l'atrophie multisystématisée : impact du syndrome d'apnées du sommeil dans l'évolution de la maladie. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01845329

**HAL Id: dumas-01845329**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01845329>**

Submitted on 20 Jul 2018

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

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

**Université de Bordeaux**

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2018

N° 3061

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Neurologie

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2018

Par **Anna DELAMARRE**

Née le 9 novembre 1989 à Montauban (82)

**ETUDE POLYSOMNOGRAPHIQUE DES TROUBLES RESPIRATOIRES DU  
SOMMEIL DANS L'ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE :  
IMPACT DU SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL DANS L'EVOLUTION  
DE LA MALADIE**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Wassilios MEISSNER

Membres du jury :

Monsieur le Professeur François TISON	Président du jury
Monsieur le Professeur Dominique GUEHL	Juge
Monsieur le Docteur Imad GHORAYEB	Juge
Monsieur le Docteur Olivier FLABEAU	Rapporteur
Monsieur le Professeur Wassilios MEISSNER	Directeur de thèse

# REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur François TISON,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Wassilios MEISSNER,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail de thèse. Merci pour votre accompagnement au cours de mon internat et votre implication dans ma formation.

Monsieur le Professeur Dominique GUEHL,

Dominique, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour tes enseignements et ta bienveillance.

Monsieur le Docteur Imad GHORAYEB,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre aide et vos conseils dans ce travail.

Monsieur le Docteur Olivier FLABEAU,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail de thèse et de m'avoir permis de l'améliorer. Vous me faites l'honneur de votre présence pour juger cette thèse.

Merci au centre AMS, au Dr A. Foubert-Samier et à Aude Panchout pour leur aide précieuse dans ce travail.

A mes professeurs d'internat et aux équipes soignantes :

A l'équipe de neurologie de Pau pour son accueil bienveillant pour mon premier semestre d'internat.

Au Pr I. Sibon, pour son implication dans la formation des internes de neurologie, Aux Pr B. Brochet, Pr G. Le Masson, Pr F. Tison, Pr P. Burbaud, Dr S. Auriacombe et aux équipes médicales et paramédicales des services de neurologie du CHU.

A l'équipe de psychiatrie de Lescure 2 et particulièrement au Dr M. Lescarret.

A mes co-internes et chefs de clinique : Brice, Antoine S, Ludo, Alexandre, Antoine D, Sylvain, Benjamin, Cécile, Idoia, Amandine, Vincent.

A Lidia, pour m'avoir supportée et soutenue tous ces semestres et DIU.

A mes co-internes et collègues de DIU, Arnaud et Marie-Ange.

A Marion, merci pour ta présence, ton soutien toutes ces années et cette si belle amitié.

A Manon, et à notre amitié récente et pourtant évidente. Merci pour ces doux moments ensemble.

A Antoine, merci pour ton soutien depuis la coloc et mes débuts d'internat.

A mes amis toulousains : mes relecteurs Muriel et Rémi (merci !), Aude, Johb, Lulu, Pierre, Sarah, Alex, Axelle, Bibi, Sylvain, Sarah LM, Cécile. Merci pour tous ces moments partagés depuis bientôt 10 ans.

A Edgar, à Tifany, depuis l'époque « Marsicano ».

A Philippe et Françoise, Damien, Gwen et Camille, ma belle « belle-famille », pour votre chaleureux accueil parmi vous.

Enfin, à ma merveilleuse famille, sans qui rien n'aurait été possible.

A mes grands-parents pour toute leur affection et leur soutien. A Marie-Thérèse.

A mes brillants frères et sœurs.

Adèle, tu sais combien je suis fière de toi, tu as toutes les qualités, tu seras un excellent médecin.

Louis, que j'admire, ainsi que ta douce Inès. Merci pour ton coaching et peut-être qu'un jour, je marcherai moi aussi sur des braises...

A mes extraordinaires parents. Ces quelques mots ne sont pas suffisants pour vous remercier pour votre amour et votre soutien depuis ma plus tendre enfance. Vous avez su me pousser au meilleur, m'encourager, me rassurer. Vous êtes un modèle, vous savez tout l'amour que j'ai pour vous.

A Erwan, pour ton amour, ton soutien, ta patience. La vie est plus douce à tes côtés.



# TABLE DES MATIERES

INDEX DES ABREVIATIONS .....	6
INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES .....	8
INTRODUCTION .....	9
<b>I.    GENERALITES SUR L'AMS.....</b>	<b>9</b>
1. <i>Épidémiologie</i> .....	9
2. <i>Anatomopathologie et physiopathologie</i> .....	10
3. <i>Signes cliniques</i> .....	11
4. <i>Examens paracliniques</i> .....	16
5. <i>Critères diagnostiques</i> .....	20
6. <i>Facteurs pronostiques</i> .....	22
7. <i>Prise en charge thérapeutique</i> .....	23
<b>II.    TROUBLES RESPIRATOIRES ET TROUBLES DU SOMMEIL DANS L'AMS .....</b>	<b>25</b>
1. <i>Troubles respiratoires du sommeil</i> .....	25
2. <i>Mort subite pendant le sommeil</i> .....	32
3. <i>Perturbation de l'architecture du sommeil</i> .....	32
4. <i>Trouble du comportement en sommeil paradoxal</i> .....	33
5. <i>Mouvements périodiques des jambes</i> .....	34
6. <i>Somnolence diurne excessive</i> .....	35
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>36</b>
<b>METHODES.....</b>	<b>37</b>
<b>I.    TYPE D'ETUDE .....</b>	<b>37</b>
<b>II.    POPULATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>37</b>
<b>III.   POLYSOMNOGRAPHIE.....</b>	<b>38</b>
1. <i>Analyse EEG</i> .....	38
2. <i>Analyse respiratoire</i> .....	39
3. <i>Autres paramètres polygraphiques</i> .....	40
<b>IV.   VENTILATION MECANIQUE A PRESSION POSITIVE CONTINUE.....</b>	<b>40</b>
<b>V.    STATISTIQUES.....</b>	<b>41</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>42</b>
<b>I.    DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>42</b>
1. <i>Caractéristiques cliniques et démographiques</i> .....	42
2. <i>Caractéristiques polysomnographiques</i> .....	48
<b>II.   COMPARAISON DES GROUPES SELON LA PRESENCE D'UN SAS.....</b>	<b>51</b>

1. <i>Caractéristiques cliniques et démographiques</i> .....	51
2. <i>Caractéristiques polysomnographiques</i> .....	52
III. ANALYSES DE SURVIE ET MODELES DE COX.....	53
IV. ANALYSE DES CAUSES DE DECES.....	56
V. EVOLUTION DU SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL.....	58
VI. EVOLUTION DES PATIENTS SOUS VENTILATION MECANIQUE.....	60
VII. CARACTERISTIQUES GAZOMETRIQUES ET EFR DES PATIENTS.....	62
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>63</b>
I. COMPARAISON DES DONNEES DE L'ETUDE A LA LITTERATURE.....	63
1. <i>Données démographiques</i> .....	63
2. <i>Troubles respiratoires du sommeil</i> .....	63
3. <i>Impact du SAS sur l'évolution de la maladie et la survie</i> .....	64
4. <i>Causes de décès</i> .....	65
5. <i>Ventilation mécanique</i> .....	65
6. <i>Autres paramètres polysomnographiques</i> .....	66
II. CONSIDERATIONS TECHNIQUES.....	67
III. AVANTAGES.....	67
IV. LIMITES.....	68
V. PERSPECTIVES.....	69
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>70</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>71</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>95</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>96</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>97</b>

# INDEX DES ABREVIATIONS

AMS : Atrophie Multisystématisée

COMPASS-31 : Composite Autonomic Scoring Scale 31 items

CVL : Capacité Vitale Lente

DAT : Transporteur de Dopamine

DCL : Démence à Corps de Lewy

DTBZ : <sup>11</sup>C-Dihydrotetrabenazine

EEG : Electroencéphalogramme

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

FDG : <sup>18</sup>F-fluorodésoxyglucose

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

IAH : Index Apnée-Hypopnée

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMP : Index de Mouvements Périodiques (des jambes)

IGC : Inclusions Gliales Cytoplasmiques

LDT : Noyau Tegmental Dorsolatéral

MIBG : <sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine

MP : Maladie de Parkinson

MPJ : Mouvements Périodiques des Jambes

MSA-QoL : Multiple System Atrophy - Quality of Life

NCI : Neuronal Cytoplasmic Inclusion

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

PPC : Ventilation mécanique à Pression Positive Continue

PPN : Noyau Pédonculopontin

PSG : Polysomnographie

QSART : Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test

SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil

SDE : Somnolence Diurne Excessive

SLP : Sommeil Lent Profond

SP : Sommeil Paradoxal

TCSP : Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal

TEP : Tomographie par Emission de Positron

TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique

TST : Temps de Sommeil Total

UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

UPDRS : Unified Parkinson Disease Rating Scale

VCAP : Vocal Cord Abduction Paralysis

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VMAT : Transporteur Vésiculaire Monoaminergique

# INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population.....	46
Tableau 2 : Caractéristiques de la population selon les échelles cliniques validées .....	47
Tableau 3 : Caractéristiques polysomnographiques et respiratoires de la population .....	50
Tableau 4 : Analyse de survie depuis la polysomnographie : modèles de Cox univariés et multivariés .....	55
Tableau 5 : Analyse des causes de décès.....	57
Figure 1 : Diagramme de flux.....	43
Figure 2 : Représentation des résultats de polysomnographie.....	44
Figure 3 : Répartition en fréquence des index d'apnée/hypopnée .....	49
Figure 4 : Analyse de la survie selon le SAS.....	54
Figure 5 : Évolution de l'IAH au cours du suivi.....	59
Figure 6 : Diagramme de flux des PPC.....	61

# INTRODUCTION

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une pathologie neurodégénérative rare, appartenant au groupe des synucléinopathies, caractérisée par la présence d'une dysautonomie, de syndromes cérébelleux, parkinsonien et pyramidal de sévérité variable, définissant deux formes cliniques principales, l'AMS parkinsonienne (AMS-P) et l'AMS cérébelleuse (AMS-C) (1). Le terme AMS, est utilisé depuis 1969 (2), regroupant trois entités, l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, le syndrome de Shy-Drager et la dégénérescence nigro-striée. La physiopathologie commune est la présence d'inclusions gliales cytoplasmiques (IGC) contenant des agrégats d'alpha-synucléine (3, 4).

Les autres principales synucléinopathies sont la maladie de Parkinson (MP) et la démence à corps de Lewy (DCL), pour lesquelles les agrégats d'alpha-synucléine sont intra-neuronaux, notamment sous forme de corps de Lewy.

## I. GENERALITES SUR L'AMS

### 1. **Épidémiologie**

Dans l'AMS, l'âge de début moyen est de 52 à 62 ans (5-7). En Europe, on retrouve une prédominance masculine (56%) et de la forme AMS-P (62%) (5). Le pronostic est sombre, avec une évolution péjorative inexorable, en l'absence de traitement curatif existant et une survie médiane de 6 à 10 ans (5, 6, 8-10).

Le délai avant l'utilisation d'un fauteuil roulant est d'environ 3,5 ans, avant l'alitement d'environ 5 ans (11).

## **2. Anatomopathologie et physiopathologie**

L'AMS est une synucléinopathie dont la particularité est la présence d'inclusions gliales cytoplasmiques (IGC) contenant en particulier des agrégats d'alpha-synucléine, dans les oligodendrocytes, contrairement aux autres principales synucléinopathies, la MP et la DCL, dans lesquelles les corps de Lewy sont intra-neuronaux (3, 4, 12).

Sur le plan macroscopique, on retrouve une atrophie cérébrale multifocale : substance blanche cérébelleuse, pédoncules cérébelleux moyens, pont, moelle épinière et putamen, contrastant avec l'absence de franche anomalie de la trophicité des autres régions cérébrales, notamment le cortex. On retrouve également une dépigmentation de la partie ventrolatérale de la substance noire (3). Des dépôts d'alpha-synucléine sont également retrouvés dans les ganglions sympathiques et les fibres nerveuses cutanées (13).

Sur le plan cellulaire, on retrouve une perte neuronale, une astrogliose des systèmes nigro-striés et olivo-ponto-cérébelleux dans les deux sous-types de la maladie (parkinsonien et cérébelleux), avec une corrélation entre la perte neuronale et l'intensité des symptômes correspondants (putamen/pallidum/substantia nigra et akinésie, olive/pont/cervelet et ataxie). Une dégénérescence de la myéline est également présente dans ces régions (3, 13).

Sur le plan pathologique/subcellulaire, les IGC sont présents dans les régions atteintes par la perte neuronale et constituent un marqueur spécifique de définition anatomopathologique de l'AMS (3). De plus, on retrouve aussi une présence d'IGC dans des régions non atteintes par la perte neuronale, en particulier le cortex moteur ou l'aire motrice supplémentaire. D'autres inclusions sont retrouvées : des inclusions gliales nucléaires, neuronales cytoplasmiques (NCI), neuronales nucléaires (14-16). Une activation microgliale est également documentée (17).

La physiopathologie de l'AMS est liée à l'accumulation d'alpha-synucléine mal conformée et agrégée. Concernant la cellule principalement affectée, plusieurs hypothèses s'affrontent : la pathologie neuronale primaire est sous-tendue par la présence de NCI dans des régions

dépourvues d'IGC. Néanmoins, la corrélation entre charge en IGC et neurodégénérescence (18) est en faveur d'une atteinte primaire oligodendrogliale.

A l'état physiologique, l'alpha-synucléine est une protéine cytosolique soluble localisée dans les terminaisons présynaptiques. Dans l'AMS, il semble exister une accumulation d'alpha-synucléine soluble monomérique entraînant des modifications conformationnelles vers une forme insoluble, filamenteuse, qui s'agrège, formant les IGC. Il est alors proposé que l'accumulation d'IGC entraîne un dysfonctionnement des oligodendrocytes avec démyélinisation, perte du support trophique pour les neurones, et une dégénérescence neuronale secondaire (19). L'expression de l'alpha-synucléine est habituellement down-réglée dans les oligodendrocytes matures, mais il a pu être montré par certaines équipes que cette expression était présente dans les oligodendrocytes sur nécropsie ou obtenus à partir de cellules souches de patients AMS. Ces données sont en faveur d'une source oligodendrogliale à l'accumulation d'alpha-synucléine (20, 21). Cela reste néanmoins controversé (22).

Il semble que la première étape à l'accumulation de l'alpha-synucléine soit la relocalisation de la protéine p25-alpha des gaines de myéline vers le soma oligodendroglial, interagissant avec l'alpha-synucléine entraînant sa phosphorylation, l'agrégation en oligomères et la formation des IGC (19, 23, 24).

### **3. Signes cliniques**

Sur le plan clinique, on trouve dans l'AMS différents signes moteurs mais également non-moteurs, qui peuvent fréquemment être les premiers symptômes.

#### *a) Dysautonomie*

La dysautonomie est un signe clé, nécessaire au diagnostic d'AMS selon les critères consensuels (25) et pouvant dans 23 à 43% des cas précéder les signes moteurs (26). Toutes les fonctions autonomes peuvent être touchées (26).



- Atteinte uro-génitale

La dysautonomie uro-génitale est fréquente et souvent précoce. On retrouve jusqu'à 97% de dysfonction érectile chez les patients AMS. Sur le plan urinaire, des urgences mictionnelles sont fréquemment rapportées et une vidange vésicale incomplète est retrouvée par échographies post-mictionnelles, souvent asymptomatique en début de maladie. Le volume du résidu post-mictionnel évolue vers l'aggravation au cours de la maladie (26, 27). L'incontinence urinaire précoce est fréquemment retrouvée (28).

- Atteinte cardio-vasculaire

L'hypotension orthostatique est un signe cardinal de l'AMS, retrouvée chez près de 75% des patients et associée à des syncopes dans 15% des cas (27). Les autres signes cliniques retrouvés sont des sensations vertigineuses positionnelles, en particulier à l'orthostatisme, des douleurs dans la nuque ou les épaules, en lien avec une hypoperfusion cérébrale. L'hypotension orthostatique peut également être asymptomatique.

- Atteinte gastro-intestinale

La constipation peut être sévère dans l'AMS, jusqu'à des pseudo-occlusions par ralentissement du transit intestinal et de la motilité rectale. Par ailleurs, des incontinenes fécales sont rapportées, par dénervation du sphincter anal (28).

*b) Syndrome parkinsonien*

Dans l'AMS, le syndrome parkinsonien est essentiellement une forme bilatérale akinéto-rigide. Le tremblement de repos, caractéristique de la maladie de Parkinson y est rare (27). Le tremblement retrouvé est plus fréquemment postural, myoclonique. Des dystonies cervicales et oro-faciales sont fréquemment retrouvées. Les troubles posturaux sont précoces mais les chutes

restent plus rares que dans d'autres syndromes parkinsoniens atypiques comme la paralysie supranucléaire progressive.

On retrouve une dopa-sensibilité inconstante et qui reste souvent modérée, d'environ 30%. Les dyskinésies dopa-induites sont fréquentes et préférentiellement oro-faciales et céphaliques (29).

#### *c) Syndrome cérébelleux*

Les principaux signes d'atteinte cérébelleuse retrouvés sont la marche ataxique, l'ataxie cinétique des membres, la dysarthrie, les anomalies de l'oculomotricité, notamment un « gaze-evoked nystagmus » binoculaire induit par l'excentration du regard (29). En enregistrement oculaire, on retrouve également des ondes carrées à la fixation et des saccades hypométriques (30).

#### *d) Autres signes moteurs*

##### *- Syndrome pyramidal*

Un syndrome pyramidal avec hyper-réflexie ostéo-tendineuse et réflexe cutanéoplantaire en extension est retrouvé chez 40 à 50 % des patients, plus souvent dans les formes cérébelleuses (31).

##### *- Anomalies des extrémités*

Des anomalies des extrémités décrites comme « striatales » par Charcot sont rapportées avec notamment une extension spontanée du gros orteil et une flexion de l'articulation métacarpo-phalangienne avec extension des articulations inter-phalangiennes au niveau des mains. Ces déformations seraient liées aux lésions du putamen et du noyau caudé (31, 32).

- Postures anormales

Des anomalies posturales sont retrouvées pour 40% des patients au cours de l'évolution, parmi lesquelles camptocormie (antéflexion du tronc), syndrome de la tour de Pise (latéoflexion du tronc) ou antécollis (dystonie cervicale en antéflexion) (31).

*e) Autres signes non moteurs*

Une dépression peut être retrouvée avec une prévalence de 70% au cours de la maladie. Une anxiété est également fréquente (33). Des troubles cognitifs peuvent être retrouvés. En particulier, les fonctions exécutives peuvent être altérées dans environ 50% des cas, avec 11.7% de démences parmi une cohorte de patient AMS (34). Par ailleurs, on retrouve des atteintes frontales, avec troubles de mémoire de travail et atteintes des capacités visuospatiales (35).

Les troubles du sommeil, fréquemment retrouvés dans l'AMS, seront traités dans le chapitre suivant (Introduction, partie II : Troubles respiratoires et troubles du sommeil dans l'AMS).

*f) Autres signes pré-moteurs*

L'hyposmie, classiquement décrite comme un signe pré-moteur dans la maladie de Parkinson, semble plus rare ou plus modérée dans l'AMS et ne constitue pas un signe pré-moteur discriminant (26).

*g) Echelles cliniques d'évaluation et de suivi*

Des échelles cliniques d'évaluation motrice, fonctionnelle et dysautonomique ont été validées dans l'AMS, nécessaires pour une évaluation standardisée des patients lors d'essais cliniques.

- UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) (Annexe 1)

Validée en 2004 par l'European MSA Study Group (36), l'UMSARS est une échelle en plusieurs sous-parties permettant l'évaluation globale du patient AMS. Elle est inspirée de

l'échelle validée dans la MP, l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) : la partie I évalue le handicap fonctionnel, la partie II l'atteinte motrice (parkinsonienne et cérébelleuse), la partie III l'hypotension orthostatique et la partie IV le handicap global.

- COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptoms Score 31 items)

(Annexe 2)

Plusieurs échelles existent pour évaluer la dysautonomie, en particulier l'échelle SCOPA-Aut (Scales for the Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic) (37) et la COMPASS-31, que nous avons retenue dans cette étude, issue d'items sélectionnés dans la 169-item Autonomic Symptom Profile (38, 39) en raison de son utilisation clinique systématique dans le suivi des patients depuis 2013 dans le centre de référence AMS du CHU de Bordeaux.

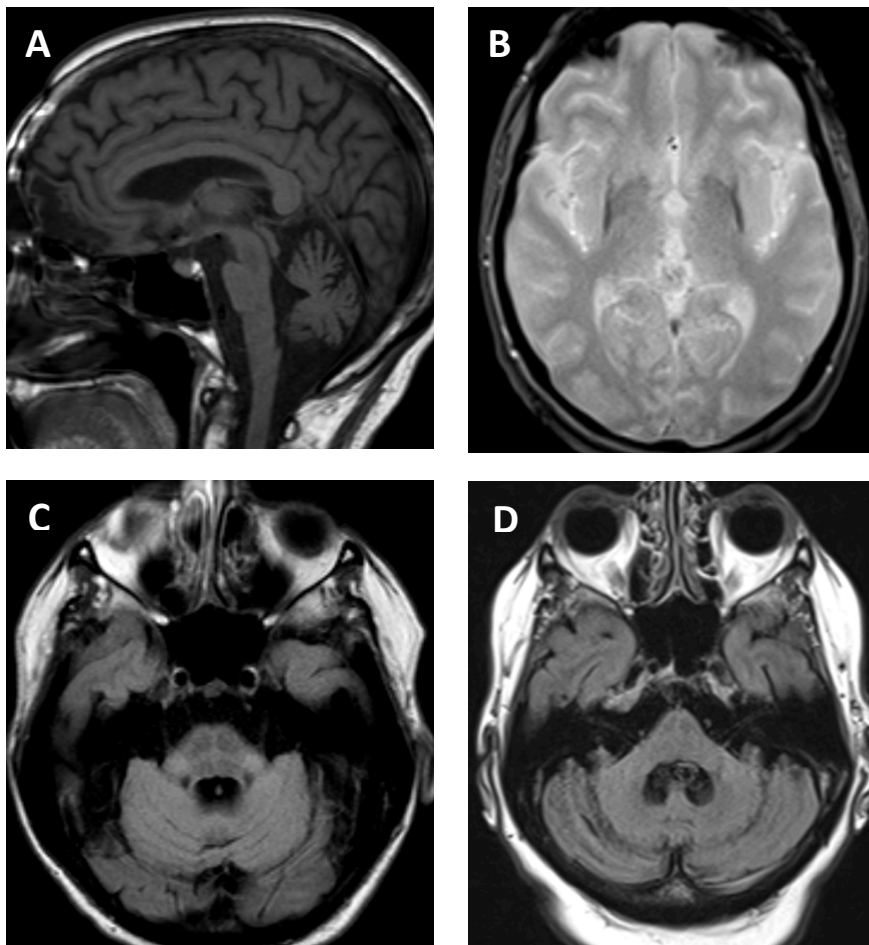
- La MSA-QoL (Multiple System Atrophy - Quality of Life) (Annexe 3)

Il s'agit d'une échelle de qualité de vie dans l'AMS validée depuis 2007 (40) et plus récemment validée en français (41).

#### 4. Examens paracliniques

##### a) IRM cérébrale

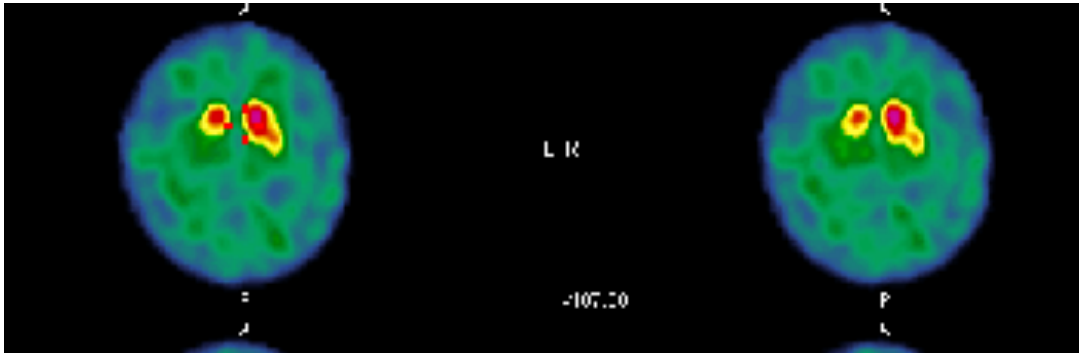
Plusieurs signes sont décrits sur l'IRM cérébrale dans l'AMS. On retrouve une atrophie et un hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens, une atrophie pontique, putaminale, cérébelleuse et de la moelle allongée. Le signe de la croix au niveau du pont est classiquement décrit en séquence pondérée Flair et T2\*, de même qu'un hyposignal du putamen bordé d'un hypersignal dorsolatéral en T2\* (42-44). La sensibilité de ces différents signes est variable selon les études mais reste toutefois globalement faible (42).



*Exemple d'IRM cérébrales de patient de l'étude montrant une atrophie pontique et vermienne en sagittal T1 (A), un hyposignal de la partie postérieure du putamen en T2\* (B), le signe de la croix pontique en axial Flair (C), une atrophie et un hypersignal Flair des pédoncules cérébelleux moyens (D).*

*b) DAT scan*

L'imagerie nucléaire par émission monophotonique (TEMP) de type DAT scan, marquant les terminaisons dopaminergiques présynaptiques, est altérée, mais ne permet pas de différencier les syndromes parkinsoniens neurodégénératifs (42, 45).



*Exemple de DAT-scan d'un patient de l'étude montrant une dénervation putaminale franche, bilatérale et asymétrique.*

*c) TEP-FDG cérébrale*

La tomographie par émission de positon (TEP), après injection de <sup>18</sup>fluorodésoxyglucose (FDG), permet de différencier un syndrome parkinsonien atypique (l'AMS) de la MP par la présence d'un hypométabolisme putaminal. Dans l'AMS, un hypométabolisme est également retrouvé dans le mésencéphale et le cervelet (42, 46).

*d) Scintigraphie cardiaque au <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)*

Dans la MP, il existe une dénervation sympathique post-ganglionnaire, non retrouvée dans l'AMS, pouvant être explorée par une scintigraphie cardiaque au MIBG (47, 48). Il peut néanmoins exister une réduction du marquage MIBG cardiaque dans l'AMS dans les stades plus avancés (49, 50). Ainsi, il faut essentiellement retenir la valeur prédictive négative de la normalité de la scintigraphie MIBG pour le diagnostic de MP. En cas d'examen altéré, on ne peut pas exclure une AMS (42).

e) *Explorations de la dysautonomie*

- Exploration de la dysautonomie cardiovasculaire

Dans l'AMS, la dysautonomie est liée aux dépôts d'alpha-synucléine dans les neurones pré-ganglionnaires du système nerveux autonome, empêchant l'activation des fibres post ganglionnaires, notamment lors du passage en orthostatisme. De plus, la neurodégénérescence des structures impliquées dans le baroréflexe limite la libération de la noradrénaline au lever. Ainsi, la vasoconstriction et la tachycardie réflexe sont abolies au lever, avec développement de l'hypotension orthostatique « neurogénique ».

Dans l'AMS, l'hypotension orthostatique est définie, dans les critères diagnostiques majeurs, par la chute d'au moins 30 mm de mercure (mmHg) de pression artérielle systolique (PAS) ou 15 mmHg de pression artérielle diastolique (PAD) dans les 3 minutes suivant le lever (25). Cette définition est plus stricte que la définition classique d'hypotension orthostatique qui retient la perte de 20 mmHg de PAS ou 10 mmHg de PAD.

Pour explorer le baroréflexe, une manœuvre de Valsalva peut être réalisée : augmentant la pression intra-thoracique, elle induit une diminution du retour veineux au cœur et, par baroréflexe, une tachycardie/vasoconstriction. Après arrêt de la manœuvre, on observe une chute de la pression artérielle (par atteinte orthosympathique) et une bradycardie (atteinte parasympathique).

D'autres tests peuvent être réalisés pour explorer la dysautonomie. La variabilité de la fréquence cardiaque peut être évaluée au cours de la respiration ample, à 6 cycles/minutes, à rapporter à l'âge du patient. La tachycardie réflexe au passage en orthostatisme au 15<sup>ème</sup> battement est mesurée par le rapport 30/15 (30<sup>ème</sup> battement/15<sup>ème</sup> battement), la bradycardie réflexe post tachycardie étant maximale au 30<sup>ème</sup> battement. Ces tests explorent le système parasympathique (51).

Enfin, l'utilisation de holters tensionnels sur 24h, avec capteur de position, permet d'observer la perte des variations physiologiques nyctémérales de la tension artérielle, et en particulier la mise en évidence d'une hypertension de décubitus.

Selon un rapport de l'HAS en 2007, en première intention doivent être réalisés le test de variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration ample et celui du lever actif (hypotension orthostatique et variation 30/15 de la fréquence cardiaque). En cas d'anomalie de l'un des deux tests, l'examen doit être poursuivi par 4 des 5 tests suivants : épreuve de respiration ample, épreuve de lever actif (stand test), manœuvre de Valsalva (variations de la fréquence cardiaque, explorations parasympathiques), épreuve de verticalisation passive (tilt test, exploration orthosympathique) ou épreuve de contraction isométrique de l'avant-bras (hand-grip test, exploration orthosympathique) (52).

#### - Explorations urologiques

En raison de la fréquence de la vidange vésicale incomplète par hypoactivité du détrusor lors de la miction, la mesure du résidu post-mictionnel en échographie peut être utile. Un volume résiduel de plus de 100 mL a une valeur prédictive positive pour distinguer l'AMS de la MP (53). Par ailleurs, l'exploration uro-dynamique permet de mettre en évidence une hyperactivité vésicale/détrusorienne lors de la phase de remplissage de la vessie, une dyssynergie vésico-sphinctérienne, ainsi qu'une hypertonie urétrale per-mictionnelle.

#### - Explorations de la thermorégulation et tests sudomoteurs

Une hyposudation est fréquente dans l'AMS, parfois jusqu'à une anhidrose (45%), classiquement attribuée à l'atteinte pré-ganglionnaire, explorée par le Thermoregulatory Sweat Test, anormal dans l'AMS. A contrario, le résultat du QSART (quantitative sudomotor axon reflex test) qui explore l'atteinte post-ganglionnaire est plus inconstant (31, 54-56).



## 5. Critères diagnostiques

De premiers critères diagnostiques consensuels avaient été définis en 1999 (1), puis révisés en 2008 (25). Ils définissent deux formes cliniques principales (AMS-C et P selon le syndrome cérébelleux ou parkinsonien prédominant au moment de l'évaluation) et trois niveaux de diagnostic.

- L'AMS définie nécessite une preuve anatomopathologique sur nécropsie caractérisée par la présence d'IGC contenant l'alpha-synucléine associée à une neuro-dégénérescence diffuse nigrostriatale et olivo-ponto-cérébelleuse.
- L'AMS probable est définie comme une pathologie débutant chez l'adulte de plus de 30 ans, progressive, sporadique, avec présence des critères suivants :

Dysautonomie	Incontinence urinaire et dysfonction érectile chez l'homme  <b>OU</b>  Dysautonomie cardiovasculaire avec hypotension orthostatique (perte de 30mmHg de PAS ou 15 de PAD dans les 3 minutes suivant le lever)
<b>ET</b>	
Syndrome parkinsonien peu dopa-sensible	Bradykinésie  <b>ET</b>  Tremblement <b>OU</b> Rigidité <b>OU</b> Instabilité posturale
<b>OU</b>	
Syndrome cérébelleux	Ataxie à la marche avec dysarthrie, ataxie des membres ou anomalies oculomotrices d'origine cérébelleuse

- L'AMS possible est définie comme une pathologie débutant chez l'adulte de plus de 30 ans, progressive, sporadique, avec présence des critères suivants :

Syndrome parkinsonien peu dopa-sensible	Bradykinésie <b>ET</b> Tremblement <b>OU</b> Rigidité <b>OU</b> Instabilité posturale	
<b>OU</b>		
Syndrome cérébelleux	Ataxie à la marche avec dysarthrie, ataxie des membres ou anomalies oculomotrices d'origine cérébelleuse	
<b>ET</b>		
Au moins un critère de dysautonomie	Urgenturies, Vidange vésicale incomplète ou pollakiurie, Dysfonction érectile, Hypotension orthostatique ne remplissant pas les critères nécessaires pour l'AMS probable	
<b>ET</b>		
Au moins 3 des critères additionnels	Pour l'AMS-C ou l'AMS-P	Signe de Babinski et hyper-réflexie ostéo-tendineuse, Stridor
	Pour l'AMS-P	Syndrome parkinsonien rapidement évolutif, Faible dopa-sensibilité, Instabilité posturale dans les 3 premières années d'évolution motrice, Ataxie à la marche avec dysarthrie, ataxie des membres ou anomalies oculomotrices d'origine cérébelleuse

		Dysphagie dans les 5 premières années d'évolution motrice, Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux, du pont ou du cervelet à l'IRM, Hypométabolisme en TEP-FDG du putamen, du tronc cérébral ou du cervelet
	Pour l'AMS-C	Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité), Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux, du pont ou du cervelet à l'IRM, Hypométabolisme du putamen en TEP-FDG, Dénervation dopaminergique nigrostriatale pré-synaptique en TEP ou SPECT

Le début de la maladie s'entend comme le premier signe moteur ou la dysautonomie selon la définition du critère d'AMS probable (à l'exception de la dysfonction érectile).

## 6. Facteurs pronostiques

Différentes études se sont intéressées aux facteurs pronostiques de survie dans l'AMS. Le phénotype clinique (AMS-C ou P) ne constitue pas un facteur pronostique de mortalité dans la plupart des études, excepté une étude récente pour laquelle le phénotype parkinsonien avait un plus mauvais pronostic (5). Le sexe du patient ne semble pas influencer sur le pronostic (5). L'âge de début de la maladie semble être corrélé inversement à la survie (57, 58).

La présence de chutes précoces est un facteur pronostique plus débattu (57-59).

La dysautonomie est le plus souvent retrouvée comme facteur pronostique péjoratif. Selon les études, le critère retenu est une dysautonomie sévère généralisée et précoce (11, 57-60), la précocité du recours aux sondages urinaires et l'association de la dysautonomie aux signes

moteurs dans les 3 premières années de maladie (59). L'hypotension orthostatique est un facteur pronostique non consensuel, péjoratif pour certaines études si elle est présente dans la première année de maladie (58). La présence d'un stridor précoce, dans les 3 premières années de la maladie, constitue un facteur pronostique négatif encore débattu (11, 61).

Enfin, l'absence de dopa-sensibilité est associée à une progression plus rapide sur l'échelle UMSARS (5). Dans la cohorte AMS-Aquitaine, la présence d'un diabète et d'une dysphagie était associée à un pronostic plus sombre (62).

## **7. Prise en charge thérapeutique**

A ce jour, aucun traitement ralentissant la progression de l'AMS n'est disponible. Les possibilités thérapeutiques sont essentiellement symptomatiques.

Le syndrome parkinsonien présente une dopa-sensibilité dans 30% des cas environ, souvent limitée en intensité et en durée (63). Des complications motrices, en particulier les dyskinésies bucco-faciales, sont fréquemment rapportées sous dopathérapie. Le traitement par lévodopa, jusqu'à 1 gramme par jour, doit être préféré aux agonistes dopaminergiques pour des raisons d'efficacité et de tolérance, notamment sur le plan tensionnel. La kinésithérapie et les thérapies occupationnelles peuvent être proposées (64).

Aucun traitement médicamenteux n'est validé pour le syndrome cérébelleux mais la kinésithérapie doit être prescrite, associée à l'orthophonie en cas de dysarthrie (64, 65).

Les dystonies peuvent être traitées localement par injection de toxine botulique (65).

Concernant la dysautonomie urogénitale, les auto- ou hétéro-sondages sont à proposer en cas de résidu post-mictionnel supérieur à 100 mL. L'injection de toxine botulique intradétrusorienne peut également être utilisée. Les alpha-bloquants sont généralement déconseillés en raison de la majoration de l'hypotension orthostatique. Pour les urgenteries, les anticholinergiques sont une option limitée par le risque d'aggraver la rétention urinaire (64). La stimulation électrique transcutanée du nerf tibial peut être proposée pour l'hyperactivité

vésicale bien que manquant de validation scientifique dans l'AMS (66, 67). La desmopressine peut être proposée pour la nycturie, le sildenafil pour la dysfonction érectile mais avec un risque tensionnel.

Concernant l'hypotension orthostatique, des mesures non médicamenteuses sont proposées : port de bas de contention, apports hydro-sodés suffisants, absorption d'un grand volume d'eau au réveil, lever progressif, éviction des antihypertenseurs. Des mesures médicamenteuses sont souvent nécessaires à associer : l'usage de la midodrine, de la fludrocortisone, plus récemment de la droxidopa (seulement disponible en ATU en France) sont proposées, à l'instar de la maladie de Parkinson (64, 68).

Des traitements antidépresseurs sont parfois nécessaires, de préférence des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine plutôt que des antidépresseurs tricycliques, en raison du profil d'effet indésirable notamment tensionnel. De façon évidente, l'accompagnement psychothérapeutique du patient doit y être associé (64, 65).

Concernant les troubles du sommeil, les traitements seront abordés dans le chapitre suivant.

Plusieurs essais cliniques ont testé des traitements à visée neuroprotectrice (minocycline, hormone de croissance, riluzole, rasagiline, rifampicine) sans résultats probants. Une étude de petite taille testant l'injection de cellules souches mésenchymateuses montrait un ralentissement de la progression de l'UMSARS (69).

## **II. TROUBLES RESPIRATOIRES ET TROUBLES DU SOMMEIL DANS L'AMS**

Les troubles du sommeil sont fréquents et multiples dans l'AMS. Une étude a montré, sur auto-questionnaires, que 70% des patients AMS rapportaient des troubles du sommeil, 50% notaient également une somnolence diurne excessive (70).

Les troubles du sommeil dans l'AMS semblent multifactoriels, secondaires aux symptômes moteurs (notamment l'akinésie) et aux traitements, mais également primaires par neuro-dégénérescence des centres régulateurs du sommeil dans le système nerveux central. Quel qu'en soit le mécanisme, la perturbation du sommeil contribue à altérer la qualité de vie des patients (71).

### **1. Troubles respiratoires du sommeil**

#### *a) Apnées du sommeil*

Selon la classification internationale des troubles du sommeil (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) de l'American Academy of Sleep Medicine, un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est défini par un index d'apnée/hypopnée supérieur ou égal à 5/h de sommeil associé à une somnolence diurne excessive (SAS léger), 15-30/h pour un SAS modéré et  $\geq 30$ /h pour un SAS sévère (72).

#### **i. Présence d'un SAS dans l'AMS**

Dès 1984, la présence d'apnées du sommeil chez des patients AMS est rapportée, dans 50% d'une série de 10 patients (73). Depuis, la proportion de SAS retrouvée est variable, de 15 à 80% (74-78). Il faut néanmoins préciser que deux paramètres étaient variables selon les études, le seuil d'IAH retenu pour la définition du SAS (entre 5 et 15/heure) et le mode de recrutement des patients pour la réalisation d'une PSG, avec ou sans point d'appel clinique.

Plus récemment, une étude sur 24 patients AMS (sélectionnés sur la présence de ronflements ou stridor) retrouvait une augmentation de l'IAH et de l'index de microéveil au cours du suivi des patients sur 2,4 ans en moyenne (79). Il est à noter que 3 des patients montraient un changement de type d'apnées du sommeil, d'obstructives vers centrales, au cours de l'évolution. L'IAH progressait plus dans le groupe de survenue plus précoce des ronflements ou d'un stridor. Au sein de la population, l'évolution individuelle de l'IAH était variable. Aucun autre facteur clinique n'était associé à la progression des apnées du sommeil (79).

Sur une étude de notre centre, parmi 28 patients AMS testés par polysomnographie, il était retrouvé que les patients décédés au cours du suivi avaient plus de SAS et une progression motrice plus rapide que le groupe des patients en vie à la dernière visite. Néanmoins, la présence d'un SAS n'apparaissait pas significative en analyse multivariée prenant en compte les autres facteurs de risque de mortalité. Dans le groupe des patients avec un SAS, la progression motrice (évaluée par l'UMSARS) montrait une tendance à l'aggravation plus rapide. Le SAS n'était donc pas directement associé à la mortalité mais probablement le reflet d'une neuro-dégénérescence plus diffuse (80).

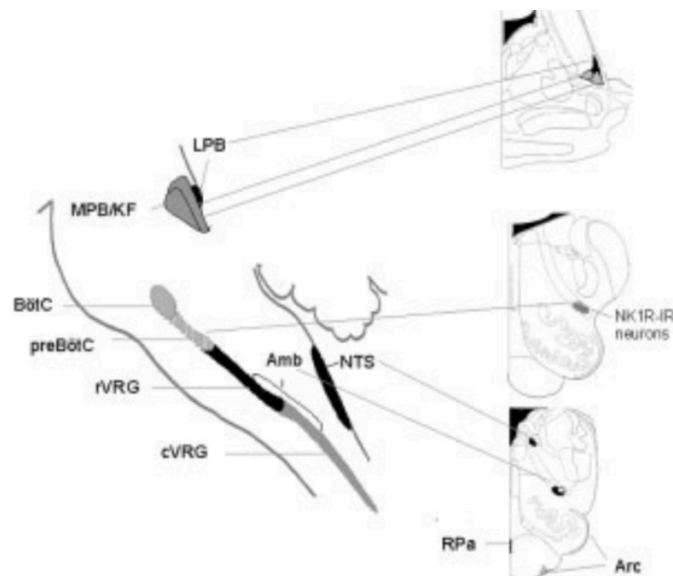
## ii. Irrégularités respiratoires

La respiration de Cheynes-Stokes est définie par au moins trois cycles respiratoires consécutifs caractérisés par une variation crescendo-decrescendo de l'amplitude respiratoire, alternant avec des apnées centrales et au moins 5 apnées/hypopnées centrales par heure de sommeil ou au moins 10 minutes consécutives de ce pattern respiratoire cyclique (81). Dans une étude japonaise, 20% des patients avaient une respiration de type Cheynes-Stokes et 70% présentaient une désaturation diurne (82). Une étude plus ancienne mettait en évidence une irrégularité respiratoire chez des patients AMS (83).

### iii. Hypothèses physiopathologiques

Les apnées obstructives semblent liées au rétrécissement de la filière glottique, passif et actif, impliqué dans la physiopathologie du stridor (traitée page 30). Enfin, un autre mécanisme proposé est la bradykinésie et l'absence de mobilisation aisée au cours du sommeil, résultant en un sommeil en décubitus dorsal (84).

Concernant le mécanisme des apnées centrales et irrégularités respiratoires, plusieurs structures sont impliquées dans la rythmicité de la respiration et la chémosensibilité. En particulier, il existe trois centres respiratoires : les structures pontiques dorsolatérales (groupe respiratoire pontique), le noyau du tractus solitaire et le groupe respiratoire médullaire ventral.



#### *Organisation des centres respiratoires bulbo-protubérantiels*

*(d'après Benarroch EE, 2007)(85).*

*Groupe respiratoire pontique : Noyau para-brachial latéral (LPB, noyau para-brachial médian/ noyau de Kolliker-Fuse (MPB/KF). Noyau du tractus solitaire (NTS). Groupe respiratoire médullaire ventral (VRG) : Complexes Bötzingers (BötC) et pré-Bötzingers (preBötC), VRG rostral (rVRG) et caudal (cVRG), noyau ambigu (Amb). Raphé pallidus (RPa), noyau arqué (Arc). NK1R-IR neurons : neurones positifs pour le neurokinine-1 récepteur.*



Le groupe respiratoire pontique est constitué des noyaux para-brachiaux (médian et latéral) et du noyau de Kolliker-Fuse, impliqués dans le changement inspiration/expiration.

Le noyau du tractus solitaire intègre les projections des mécanorécepteurs/barorécepteurs et chémorécepteurs périphériques et permet donc la mise en jeu de réflexes cardio-vasculaires.

Le groupe respiratoire ventral (GRV) est constitué de colonnes bilatérales longitudinales, d'organisation rostro-caudale comprenant le complexe Bötzing, le complexe pré-Bötzing, le complexe GRV rostral dans les environs du noyau ambigu puis le noyau rétro-ambigu. Les neurones générant le rythme respiratoire semblent être les neurones Neurokinine-1-Récepteur positifs du complexe pré-Bötzing et les neurones de la médullaire ventrale (85, 86).

Dans l'AMS, il existe une moindre réponse ventilatoire à l'hypoxie, probablement en lien avec une atteinte des neurones du complexe Pré-Bötzing (neurokinine-1 récepteur positifs), du noyau du tractus solitaire et du GRV rostral (85, 87, 88).

De même, il a été montré qu'il existait une diminution du marquage de fibres riches en substance P dans le noyau parabrachial, projections du noyau du tractus solitaire, chez des patients AMS versus MP ou contrôles. Le noyau parabrachial est impliqué dans le fonctionnement du système nerveux autonome, des systèmes cardiovasculaires et respiratoires notamment. Les neurones du noyau semblent préservés mais une importante astroglie a été rapportée (89).

Selon une étude, le noyau Kolliker-Fuse semble également impliqué dans les troubles respiratoires de l'AMS, ce noyau participant à la régulation de la respiration et des résistances des voies aériennes (90).

Dans une étude sur modèle murin d'AMS, l'irrégularité de la respiration était reproduite par le modèle préclinique utilisé avec en particulier, sur le plan anatomopathologique, des IGC retrouvés dans le complexe pré-Bötzing et le raphé médullaire ainsi qu'une perte en neurones sérotoninergiques du raphé obscur et du raphé pallidus (91).

Enfin, une diminution des neurones cholinergiques et sérotoninergiques du noyau arqué et dans la surface médullaire ventrale, ont été mises en évidence dans des nécropsies de patients AMS, mettant en exergue le rôle de ces structures, impliquées dans la chémosensibilité, dans les troubles des automatismes respiratoires (85, 88).

*b) Stridor*

i. Présence d'un stridor dans l'AMS

La présence d'un stridor est un signe caractéristique de l'AMS parmi les syndromes parkinsoniens atypiques. Il s'agit d'un bruit en général inspiratoire, souvent plus aigu qu'un ronflement, en rapport avec un rétrécissement de la filière laryngée. Dans l'AMS, son apparition est habituellement nocturne. Le stridor peut parfois précéder les signes moteurs (92). Le rôle pronostique du stridor reste encore sujet de débat. Certains travaux montrent que l'altération du degré de mobilité des cordes vocales est inversement corrélée à la durée de survie (93). Une différence de survie a été mise en évidence entre des patients avec et sans stridor (94). Plus récemment, il a été montré, sur une population de 136 patients AMS, que la présence d'un stridor n'était pas associée à une plus grande mortalité mais qu'un stridor précoce, dans les 3 premières années d'évolution de la maladie, était un facteur de mauvais pronostic de survie (61).

Les caractéristiques sonores du stridor diffèrent de celles des ronflements, avec une fréquence fondamentale entre 260 et 330 Hz (contre habituellement moins de 170Hz pour le ronflement), en lien avec la mise en vibration des cordes vocales et non de la réduction de l'espace vélopalatin (95).

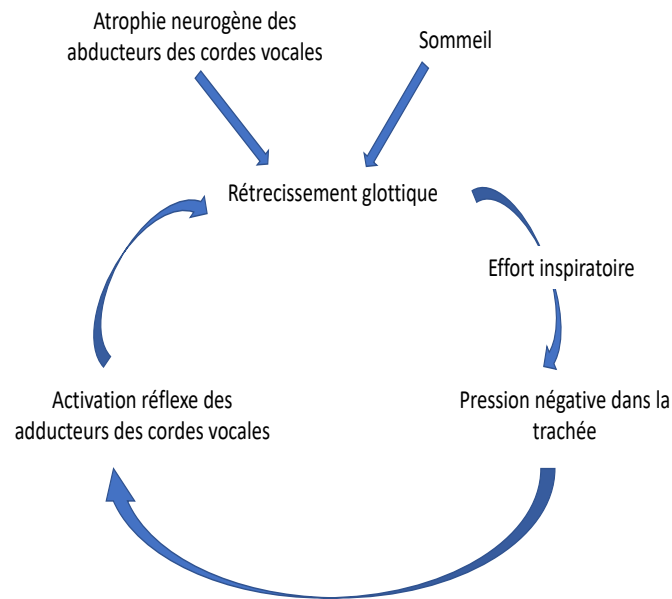
Une étude polysomnographique sur 39 AMS en 1997 rapporte 20% de stridors enregistrés (74), et jusqu'à 56% rapportés cliniquement dans une récente (77). Cette proportion est retrouvée dans d'autres études à hauteur de 24 à 42% (61, 75, 82, 94, 96). Néanmoins, des modes de

recrutement différents (avec ou sans point d'appel clinique) peuvent contribuer aux variations de proportion de stridor selon les études.

## ii. Hypothèses physiopathologiques

Plusieurs études se sont intéressées au mécanisme du stridor dans l'AMS. Le premier mécanisme proposé est celui d'une paralysie de l'abduction des cordes vocales (VCAP, vocal cord abduction paralysis). Dans le VCAP « paralytique », la physiopathologie décrite est une atrophie neurogène du muscle crico-aryténoïdien, le principal abducteur des cordes vocales, en lien avec une atteinte dégénérative du noyau ambigu (97, 98).

Néanmoins, l'hypothèse principale est celle d'une contraction active des muscles thyro-aryténoïdiens en inspiration à l'origine du stridor dans l'AMS, en phase avec l'activation du diaphragme (98-101). Aussi, des mécanismes « centraux » sont proposés, par diminution du contrôle inhibiteur des muscles adducteurs des cordes vocales pendant l'inspiration (100, 102). Par ailleurs, des mécanismes réflexes « périphériques » sont supposés. La limitation de l'abduction des cordes vocales en inspiration par atrophie neurogène des abducteurs induit un rétrécissement de la filière glottique en inspiration qui entraîne une diminution de pression dans les voies aériennes. Secondairement, le réflexe de fermeture du larynx dit « de pression négative » se met en jeu, induisant une contraction des muscles adducteurs glottiques. La diminution de calibre de la filière pharyngée pendant le sommeil contribue probablement à l'augmentation de cette diminution de pression et donc à l'activation paradoxale des muscles adducteurs pendant l'inspiration. Cette hypothèse est renforcée par l'observation de la levée de cette activation paradoxale par la trachéotomie, en levant le rétrécissement de la filière glottique (100, 102). De même, l'amélioration du stridor par la mise en place d'une ventilation mécanique à pression positive continue (PPC) corrobore aussi cette hypothèse avec une diminution de la pression inspiratoire négative et donc du rétrécissement actif réflexe de la filière glottique en inspiration (100).



*Cercle vicieux du rétrécissement de la filière glottique (adapté de Shiba K, Isono S, Nakazawa K, 2007 (100).*

### *c) Traitements des troubles respiratoires du sommeil*

Concernant les traitements du stridor et du SAS, l'instauration d'une PPC semble améliorer le stridor nocturne, le SAS, les désaturations nocturnes ainsi que la qualité de sommeil. Sous traitement, la survie paraît comparable au groupe sans stridor (96, 103). La pression appliquée pour agir sur le stridor est de 5 à 10 cm d'eau (100). L'acceptabilité de la PPC nasale à long terme a été étudiée dans une étude en 2005, avec 40% de patients environ ayant interrompu le traitement par PPC. L'arrêt de l'appareillage était associé dans cette étude à un état moteur plus avancé (104). L'appareillage par PPC est donc à considérer dans les cas de stridor nocturne peu ou modérément sévère, mais son efficacité reste discutée en cas d'adduction permanente des cordes vocales.

Enfin, une prise en charge thérapeutique par trachéotomie est proposée par certains auteurs (11, 105).

Récemment, la survie sous trachéotomie, PPC ou sans traitement a été comparée. Les deux types de traitements allongent la survie d'environ 3 ans par rapport à l'absence de traitement, avec des arguments indirects en faveur d'une supériorité pour la trachéotomie versus PPC (61). Les autres propositions thérapeutiques sont représentées par des techniques de chirurgie du larynx : fixation latérale des cordes vocales, aryténoïdectomie, cordectomie partielle dont l'objectif est d'élargir la filière glottique. Une injection de toxine botulinique dans les muscles adducteurs des cordes vocales peut également être proposée, sous contrôle électromyographique. Il est cependant à prendre en compte que ces techniques augmentent le risque de fausse route par l'absence de fermeture des cordes vocales lors de la déglutition (100, 106).

## **2. Mort subite pendant le sommeil**

Il s'agirait d'une des principales causes de décès dans l'AMS (107, 108). Les patients AMS présentent un risque accru de décès pendant leur sommeil dont le mécanisme reste mal élucidé. L'hypothèse de troubles respiratoires à l'origine de ces morts subites est sous-tendue notamment par de rares cas de décès pendant une polysomnographie mettant en évidence des apnées prolongées. Il a été montré que la trachéotomie (pour infections respiratoires récidivantes) ou la ventilation non invasive n'ont pas permis de protéger certains patients de la mort subite nocturne (109).

Enfin, des troubles du rythme cardiaque peuvent être induits par la dysautonomie sévère (109).

## **3. Perturbation de l'architecture du sommeil**

L'architecture du sommeil semble altérée dans l'AMS bien que les données de la littérature ne soient pas consensuelles. En effet, une diminution de la durée du sommeil lent profond (SLP) au profit du sommeil lent léger (N1, N2) est rapportée (75, 82, 110). Néanmoins, d'autres équipes retrouvent des proportions de SLP normales (26%) (74, 77). Les résultats sont

également discordants concernant la proportion de sommeil paradoxal, normale ou diminuée selon les études (74, 75, 77, 82, 110). L'efficacité du sommeil et le temps de sommeil total sont également diminués par rapport aux sujets contrôles ou souffrant d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (74, 75, 77, 82, 110, 111).

Au cours de la maladie, les troubles du sommeil semblent s'aggraver, avec une corrélation inverse entre le temps de sommeil total et la durée de la maladie (110).

#### **4. Trouble du comportement en sommeil paradoxal**

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est défini par la présence de comportements potentiellement violents ou comportements de rêve actif, avec perte de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal, caractérisée par un examen de polysomnographie (American Association of Sleep Medicine Scoring Manual et International classification of Sleep Disorders). La présence d'un TCSP est décrite comme caractéristique des synucléinopathies, en particulier avant le début des signes moteurs. De façon intéressante, une étude a pu montrer que dans l'AMS, le TCSP précédait souvent l'apparition des signes moteurs et disparaissait dans 50% des cas dans les trois premières années de la maladie (112).

La proportion de TCSP dans l'AMS est d'environ 88% selon plusieurs études et une méta-analyse rassemblant les données de 217 patients (74, 113-115). Certains auteurs proposent que la motricité des patients au cours des épisodes de TCSP perd les caractéristiques parkinsoniennes retrouvées en journée. La phonation serait également améliorée (114).

L'atonie musculaire en SP est liée à l'inhibition des neurones moteurs, principalement via des projections GABA-ergiques et glycinergiques en provenant des neurones de la médulla ventromédiane. Cette aire est elle-même sous contrôle des aires cérébrales du sommeil paradoxal, le locus sub-cœruleus et l'aire pontique tégmentale. Le locus sub-cœruleus active la médulla ventromédiane et régule la genèse du SP.

Différents modèles animaux de lésion du locus sub-cœruleus ont pu reproduire des TCSP, confirmant ainsi l'implication de cette structure, en particulier des neurones glutamatergiques, dans l'apparition de ce trouble (116).

De plus, une diminution des neurones cholinergiques des noyaux pédonculopontin (PPN) et tégmental dorsolatéral (LDT) a été montrée chez des patients AMS, ces aires contenant des neurones actifs en sommeil paradoxal et interagissant via une inhibition réciproque avec les neurones du locus coeruleus (117).

Une corrélation a été mise en évidence entre la sévérité de la perte de l'atonie en sommeil paradoxal et la diminution du marquage du transporteur vésiculaire monoaminergique (VMAT) par DTBZ (<sup>11</sup>C-dihydrotetrabenazine) des terminaisons neuronales striatales, la plupart provenant des projections du tronc cérébral, notamment de la substance noire. L'hypothèse proposée par les auteurs est une implication indirecte de la substance noire compacte, via les ganglions de la base, la substance noire réticulée puis des projections sur les noyaux PPN et LDT (118).

Par ailleurs, certains auteurs discutent une amélioration des caractéristiques de la motricité au cours des épisodes de TCSP qui pourrait être expliquée par l'inhibition des connexions entre les ganglions de la base (défectueux) et le cortex moteur primaire (114).

Le traitement de première intention est l'usage de benzodiazépines, en particulier le clonazepam, hors AMM, à faible posologie au coucher (119).

## **5. Mouvements périodiques des jambes**

Les données concernant les mouvements périodiques des jambes (MPJ) dans l'AMS ne sont pas consensuelles. Dans une étude en 2000, sur un groupe de 10 patients AMS, l'index de mouvements périodiques (IMP) n'était pas supérieur à celui de contrôles sains (120). Néanmoins, d'autres études retrouvaient un IMP élevé dans une proportion importante de patients AMS, jusqu'à 88% et supérieure à des groupes de patients témoins ou MP (75, 77, 94).

Une étude de notre centre a pu montrer qu'il existait une prévalence élevée (26,7%) de syndrome des jambes sans repos, défini cliniquement, dans une population d'AMS, sans corrélation avec l'IMP en polysomnographie, positif dans 60,7% des cas (121).

## **6. Somnolence diurne excessive (SDE)**

Une SDE, généralement étudiée par l'échelle d'Epworth, est rapportée dans l'AMS avec une prévalence de 9 à 50% selon les études (70, 77, 104, 122, 123). En particulier, une étude dont le critère d'évaluation principal était l'étude de la SDE retrouvait 28% de 84 patients AMS avec une SDE définie par un score supérieur à 10 sur l'échelle d'Epworth (122). Pour comparaison, une étude en population générale retrouvait 12% de la population avec un score supérieur à 10 sur l'échelle d'Epworth (124).

Une diminution des neurones à hypocrétine/orexine de l'hypothalamus postéro-latéral a été mise en évidence dans l'AMS. Cette région est en effet impliquée dans les mécanismes de régulation du sommeil (125). Ces anomalies pourraient contribuer à l'augmentation de la somnolence. Néanmoins, il n'a pas été montré de diminution du taux d'hypocrétine dans le liquide cérébro-spinal dans l'AMS (126).



## OBJECTIFS

L'objectif principal était l'étude d'associations entre la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil et l'évolution de la maladie, analysée par des échelles cliniques validées dans l'AMS, concernant l'évolution motrice et l'autonomie (UMSARS), la dysautonomie (COMPASS-31) et la qualité de vie (MSA-QoL).

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Analyse de l'effet du SAS sur la survie des patients,
- Analyse des causes de décès en fonction de la présence d'un SAS et de son appareillage,
- Évolution de l'IAH au cours du suivi des patients,
- Analyse de l'effet de la ventilation mécanique sur l'évolution de l'IAH,
- Étude des troubles ventilatoires en explorations fonctionnelles respiratoires et gazométrie.

# METHODES

## I. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, longitudinale, au CHU de Bordeaux à partir d'une base de données déclarée CNIL et un consentement signé par chaque patient permettant l'exploitation de ses données, obtenues en soin. Les données de 2008 au 5 avril 2018 étaient collectées.

## II. POPULATION DE L'ETUDE

Les patients étaient suivis au centre de référence AMS du CHU de Bordeaux, avec un diagnostic d'AMS possible ou probable, de forme cérébelleuse ou parkinsonienne, établi selon les critères diagnostiques validés (25).

Étaient inclus les patients ayant un diagnostic d'AMS possible ou probable suivis au CHU de Bordeaux et pour lesquels au moins un examen polysomnographique était disponible.

Étaient exclus les patients pour lesquels la première polysomnographie réalisée au CHU ou disponible dans le dossier médical était réalisée sous ventilation mécanique à pression positive continue car l'IAH et les caractéristiques polysomnographiques initiales avant appareillage n'étaient pas disponibles.

Pour chaque patient, dans le cadre du soin, une visite annuelle au centre de référence était organisée avec recueil des données cliniques standardisées suivantes : UMSARS, COMPASS-31, MSA-QoL et traitements pris par le patient. Les doses journalières d'équivalent lévodopa étaient calculées à partir de tableaux d'équivalence validés (127). Les décès des patients et les causes de décès étaient répertoriés. Ces données étaient consignées dans les dossiers médicaux des patients.

Au cours du suivi, un enregistrement du sommeil par polysomnographie était proposé aux patients, dans le cadre des soins, justifié par les récents travaux documentant la fréquence élevée

des troubles du sommeil, en particulier respiratoires, dans l'AMS. Entre 2008 et 2010, ces examens avaient été réalisés dans le cadre de l'étude SAMSA, dont l'objectif était d'évaluer la pertinence d'une polygraphie ventilatoire par rapport à une polysomnographie pour détecter les syndromes d'apnées du sommeil chez des patients AMS (78). Des contrôles de polysomnographie étaient proposés au cours du suivi de patients, non motivés par des troubles respiratoires ou du sommeil rapportés par le patient ou son entourage. Lors de l'admission à la clinique du sommeil, la taille et le poids étaient colligés.

Certains patients avaient également eu des explorations fonctionnelles respiratoires avec gazométrie artérielle et enregistrement des courbes débit-volume (sans pléthysmographie) au cours de leur suivi clinique.

### **III. POLYSOMNOGRAPHIE**

Des polysomnographies d'une nuit étaient réalisées pour chaque patient et toutes analysées par le Dr GHORAYEB, spécialiste du sommeil, selon les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine (81). L'électroencéphalogramme (EEG) était enregistré selon le système 10/20 avec 6 électrodes reliées à une référence mastoïdienne (F4-C4-O2-F3-C3-O1). Étaient également enregistrés un électro-oculogramme, un électromyogramme de surface (jambiers antérieurs droit et gauche, mentalis), le flux aérien, les efforts respiratoires au moyen de sangles abdominales et thoraciques, la saturation en oxygène, l'électrocardiogramme. Après 2013, une vidéo infra-rouge ainsi qu'un enregistrement sonore étaient disponibles, permettant de rechercher des troubles du comportement en sommeil paradoxal et un stridor.

#### **1. Analyse EEG**

Les stades de sommeil étaient identifiés conformément aux recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine, par époque de 30 secondes. La veille était caractérisée par un rythme alpha prédominant. Le sommeil de stade 1 se caractérisait par la présence de plus de

50% de rythmes thêta. La présence de figures physiologiques de sommeil de type fuseaux et complexe K définissait le sommeil de stade 2. En sommeil lent profond, on retrouvait plus de 20% d'ondes delta. Le sommeil paradoxal était reconnu par la présence des mouvements oculaires rapides (à pente initiale abrupte) et un changement de l'électrogenèse vers des rythmes thêta-alpha et des ondes en dent de scie. Les microéveils, de moins de 15 secondes étaient répertoriés. La qualité du sommeil était calculée comme la somme du temps en sommeil lent profond et du temps en sommeil paradoxal divisé par le temps de sommeil total. L'efficacité du sommeil était définie par le temps de sommeil total divisé par le temps passé au lit. Ces deux indicateurs étaient exprimés en pourcentage.

## **2. Analyse respiratoire**

L'analyse respiratoire était effectuée avec cotation des apnées et hypopnées selon le flux aérien, les mouvements thoraciques et abdominaux, la saturation en oxygène et la présence de microéveils, selon les recommandations (81).

Une apnée était définie par une interruption du flux aérien de plus de 10 secondes. Une hypopnée était définie selon les critères internationaux par un événement de plus de 10 secondes avec une réduction de plus de 50% du flux aérien ou de moins de 50% mais associé à une désaturation de plus de 3% ou un micro-éveil.

Les patients ayant plus de 15 apnées/hypopnées par heure de sommeil étaient considérés comme ayant un syndrome d'apnées du sommeil, modéré à sévère (128). Les apnées étaient classées en centrale, obstructive ou mixte selon l'enregistrement des mouvements thoraciques et abdominaux associés : absents dans les apnées centrales, présents voire augmentés dans les apnées obstructives, et réapparaissant en fin d'apnée lors des apnées mixtes. On classait en apnées centrales les patients pour lesquels l'IAH était supérieur ou égal à 5 avec plus de 50% des événements respiratoires constitués d'apnées centrales. Le SAS était qualifié d'obstructif

en présence de 5 ou plus évènements respiratoires (apnées obstructives ou mixtes) et si moins de 50% de l'IAH était constitué d'apnées centrales.

Le caractère périodique de la respiration était défini par la variation en amplitude des mouvements respiratoires, de façon subjective, par l'interpréteur. Contrairement à la définition de la respiration de Cheynes-Stokes, la respiration périodique ne requérait pas la présence d'apnée centrale.

### **3. Autres paramètres polygraphiques**

Les mouvements périodiques des jambes étaient définis selon les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine, version 2.2 (2015). Brièvement, un mouvement de jambe était un évènement visible sur l'enregistrement électromyographique des jambiers antérieurs, durant 0.5 à 10 secondes. Un MPJ était défini par une série d'au moins 4 mouvements de jambe séparés par une période de 5 à 90 secondes et non associés à un évènement respiratoire. Le seuil de positivité des mouvements périodiques des jambes était fixé à un IMP supérieur ou égal à 15 par heure de sommeil.

En sommeil paradoxal, les TCSP étaient définis comme une perte de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal, associée à des vocalisations, selon l'International Classification of Sleep Disorders-3<sup>ème</sup> édition (ICSD-3) (128). L'enregistrement audio et vidéo était disponible pour les examens ultérieurs à 2013.

## **IV. VENTILATION MECANIQUE A PRESSION POSITIVE CONTINUE (PPC)**

Après la polysomnographie et si une ventilation mécanique était proposée, les patients étaient convoqués en consultation pour information sur les résultats de polysomnographie et la prise en charge proposée. En cas d'accord, le dispositif était mis en place au domicile par le prestataire de service louant la machine. Un suivi était programmé en consultation à 3-4 mois et via le site web du prestataire de service permettant d'accéder aux informations recueillies au

domicile concernant l'utilisation, la tolérance, l'efficacité de la ventilation et l'IAH résiduel. L'échelle de somnolence d'Epworth était parfois également recueillie au domicile.

## V. STATISTIQUES

Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel GraphPad Prism, version 7.0 en dehors des modèles multivariés.

Le test d'Agostino et Pearson a été appliqué aux données quantitatives pour vérifier la normalité de leur distribution et adapter les tests statistiques utilisés. Pour les comparaisons de deux groupes dont les données n'étaient pas paires, des t-tests ont été effectués en cas de distribution gaussienne et des tests de Mann-Whitney en cas de distribution non gaussienne. En cas de données paires, un t-test paillé était réalisé en cas de données gaussiennes et un test de Wilcoxon en cas de données non gaussiennes.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ( $\pm$  déviation standard) pour les données normales et médiane (intervalle interquartile) pour les données dont la distribution ne respectait pas la loi normale. Le seuil de significativité a été ajusté en fonction du nombre de comparaisons ( $0.05/36$ ) soit  $p < 0.0013$  retenu comme seuil significatif, selon la méthode de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

Une courbe de survie a été réalisée et analysée selon le modèle de Mantel-cox avec test de Log-Rank pour analyse de la différence entre les groupes.

Des modèles multivariés de survie ont été réalisés selon le modèle à risque proportionnel de Cox avec le logiciel XLSTAT. Les variables du modèle ont été incluses selon leur pertinence clinique et analysées en modèles univariés. Un modèle multivarié a par la suite été construit à partir des variables sélectionnées en univarié ayant un seuil de significativité  $p < 0.20$ .

# RESULTATS

## I. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE

### 1. Caractéristiques cliniques et démographiques

Parmi 262 patients suivis au centre AMS entre 2008 et 2018, 100 patients ont eu au moins une polysomnographie (38.2%), 5 ont été exclus en raison de ventilation mécanique à pression positive continue préexistante à la première polysomnographie (figure 1). La figure 2 illustre les données d'une polysomnographie. Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population sont décrites dans les tableaux 1 et 2. L'âge moyen lors de l'examen était de 65.8 ans ( $\pm$  8.3), 46.3% des patients étaient de sexe féminin, 38.9% avaient une forme d'AMS-C et 61.1% une AMS-P. L'âge des premiers symptômes était de 60.4 ans ( $\pm$  8.4). La durée de la maladie depuis les premiers symptômes était de 5 ans (4-7) au moment de l'examen polysomnographique.

A l'inclusion, les patients recevaient en médiane 600 mg (0-1064) d'équivalent lévodopa par jour, 25% étaient sous benzodiazépines. Trente-sept décès ont été constatés au cours du suivi, avec une durée médiane d'évolution de la maladie de 7 ans (5-8.5). Cinq patients ont été perdus de vue (en raison de suivis locaux pour des patients demeurant hors Aquitaine ou de déménagement).

Concernant les caractéristiques cliniques à l'inclusion, l'échelle d'évaluation UMSARS I était à 20.7 ( $\pm$  7.4), l'UMSARS II à 23.2 ( $\pm$  9.1), l'UMSARS IV à 2 (2-3). L'UMSARS I+II était calculé à 43.9 ( $\pm$  15.5). Concernant l'UMSARS III, 59.8% des patients avaient une hypotension orthostatique lors de la consultation. La COMPASS-31 était à 22.5 (16-28) de médiane. La MSA-QoL était à 70.5 ( $\pm$ 28.2) à l'inclusion. Au cours du suivi à 1 an, on note une progression de l'UMSARS I de 5.2 ( $\pm$  4.8) points, l'UMSARS II de 4.5 ( $\pm$  5.6) points, l'UMSARS I+II de 9.7 ( $\pm$  8.7) points et l'UMSARS IV de 0 (0-1) points.

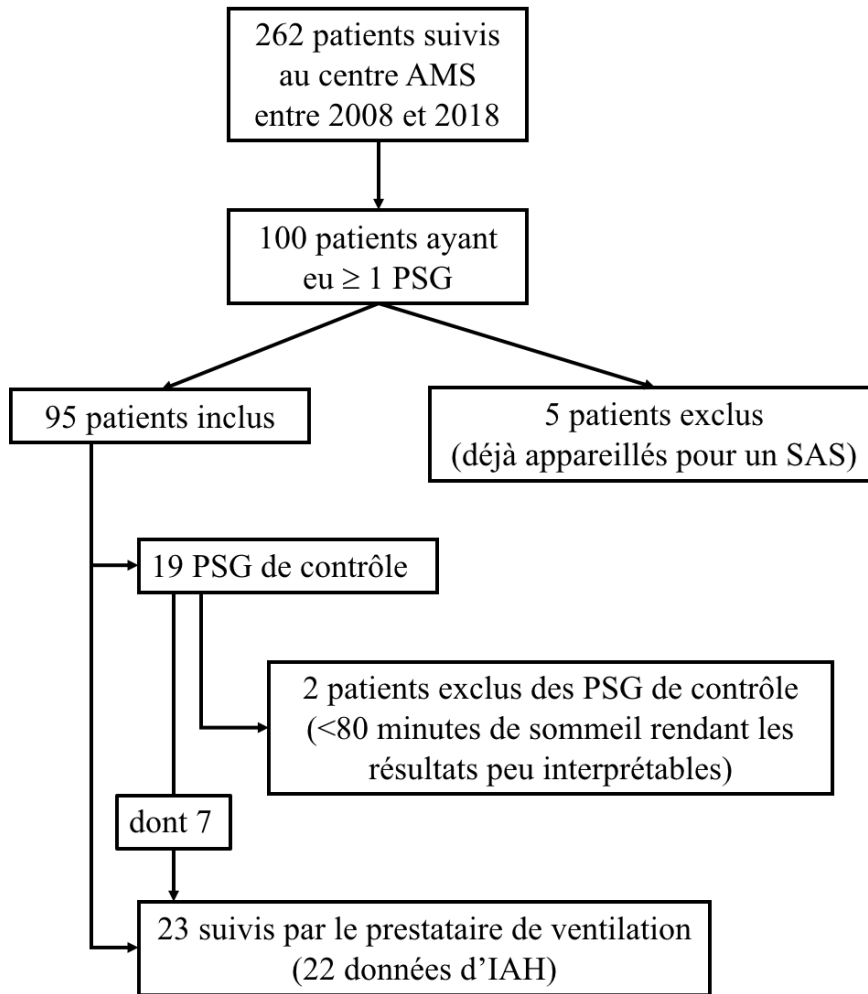


Figure 1 : Diagramme de flux



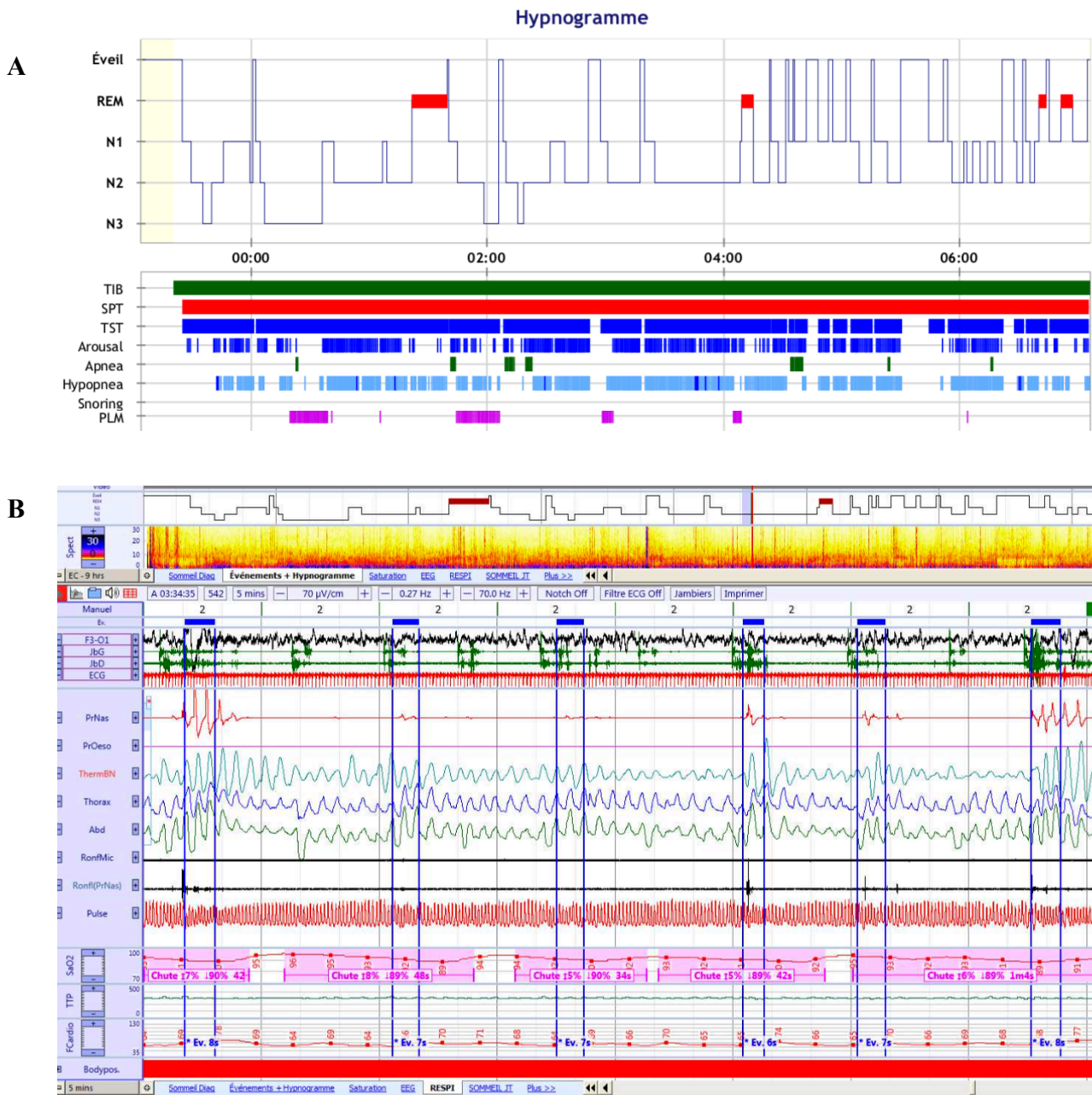


Figure 2 : Représentation des résultats de polysomnographie

A. Hypnogramme, B. Apnées obstructives du sommeil.

TIB : time in bed, temps passé au lit, SPT : sleep period time, temps de périodes de sommeil,

TST : temps de sommeil total, Arousal : éveils, Apnea : apnées, Hypopnea : hypopnées,

Snoring : ronflement, PLM : periodic leg movements, mouvements périodiques des jambes.

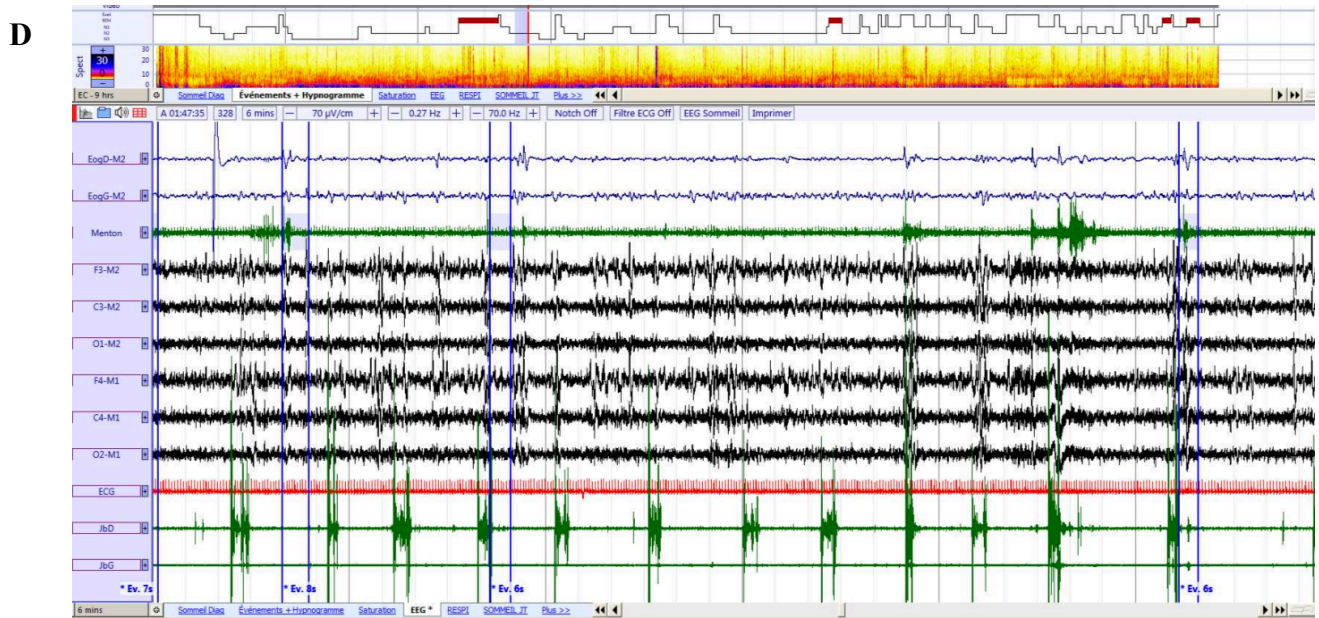
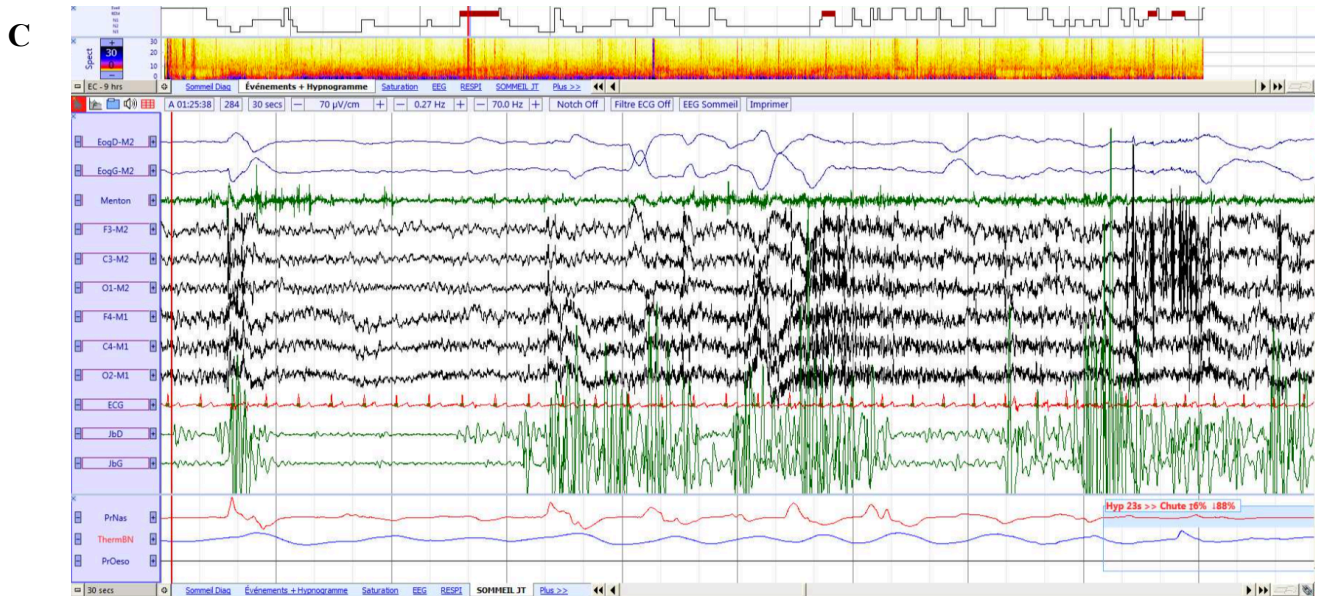


Figure 2 (suite) : Représentation des résultats de polysomnographie

C. Trouble du comportement en sommeil paradoxal, D. Mouvements périodiques des jambes.

Eog : électro-oculogramme, JbG/JbD : électromyogramme des jambiers antérieurs gauches et droits.

	Total	n	Groupe avec SAS (IAH $\geq$ 15)	n	Groupe sans SAS (IAH<15)	n	p	Significativité
Age à l'inclusion	65.8 (8.3)	95	66.8 (7.9)	55	64.5 (8.8)	40	0.19	ns
Age des premiers symptômes	60.4 (8.4)	95	61.9 (8.2)	55	58.5 (8.3)	40	0.05	ns
Durée d'évolution de la maladie à l'inclusion	5 (4-7)	95	4 (3-6)	55	5.5 (4-8)	40	0.02	ns
Genre (% de femmes)	46.3	95	43.6	55	50	40	0.68	ns
Forme AMS (%AMS-C/%AMS-P)	38.9/61.1	95	47.3/52.7	56	27.5/72.5	40	0.06	ns
IMC	24.8 (4.4)	81	25.7 (4.7)	48	23.6 (3.5)	33	0.03	ns
Dose journalière d'équivalent lévodopa	600 (0-1064)	94	300 (0-1023)	55	800 (0-1098)	39	0.18	ns
Patients sous benzodiazépines (%)	25	88	23.5	51	27.0	37	0.80	ns
Décès au cours du suivi (%)	41.1	90	42.3	52	39.5	38	>0.99	ns
Durée de la maladie au décès	7 (5-8.5)	37	6.5 (5-7)	22	8 (7-10)	15	0.03	ns

*Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population*

*Comparaison des groupes en t-test pour données gaussiennes et test de Mann-Whitney pour les données non gaussiennes (durée d'évolution à l'inclusion, dose journalière d'équivalent lévodopa, durée de la maladie au décès), analyse des facteurs qualitatifs en test de Fisher.*

*Ajustement du seuil de significativité pour les comparaisons multiples (\* si  $p < 0.001$ ).*

*Les données gaussiennes sont représentées en moyenne (déviation standard) et les données non gaussiennes en médiane (intervalle interquartile).*

*ns : non significatif*

	Total	n	Groupe avec SAS (IAH $\geq$ 15)	n	Groupe sans SAS (IAH<15)	n	p	Significativité
<b>UMSARS I à l'inclusion</b>	20.7 (7.4)	95	21.3 (7.2)	55	20.3 (7.4)	40	0.42	<b>ns</b>
<b>UMSARS I (progression sur 1 an)</b>	5.2 (4.8)	70	5.2 (5.2)	37	5.2 (4.2)	33	>0.99	<b>ns</b>
<b>UMSARS II à l'inclusion</b>	23.2 (9.1)	95	22.7 (9.2)	55	23.8 (9.1)	40	0.59	<b>ns</b>
<b>UMSARS II (progression sur 1 an)</b>	4.5 (5.6)	70	6.1 (6.2)	37	2.6 (4.2)	33	0.008	<b>ns</b>
<b>UMSARS I+II à l'inclusion</b>	43.9 (15.5)	95	44.0 (15.8)	55	43.8 (15.3)	40	0.95	<b>ns</b>
<b>UMSARS I+II (progression sur 1 an)</b>	9.7 (8.7)	70	11.4 (9.5)	37	7.8 (7.5)	33	0.09	<b>ns</b>
<b>UMSARS IV à l'inclusion</b>	2 (2-3)	95	2 (2-3)	55	2 (2-3.75)	40	0.95	<b>ns</b>
<b>UMSARS IV (progression sur 1 an)</b>	0 (0-1)	70	1 (0-1)	37	0 (0-1)	33	0.11	<b>ns</b>
<b>COMPASS-31 à l'inclusion</b>	22.5 (16-28)	54	22 (16-27)	39	23 (17-30)	15	0.66	<b>ns</b>
<b>HTO à l'inclusion (%)</b>	59.8	87	70	50	46	37	0.03	<b>ns</b>
<b>MSA-QoL à l'inclusion</b>	70.5 (28.2)	84	68.4 (26.7)	49	73.6 (30.3)	35	0.41	<b>ns</b>

*Tableau 2 : Caractéristiques de la population selon les échelles cliniques validées*

*Comparaison des groupes en t-test pour données gaussiennes et test de Mann-Whitney pour les données non gaussiennes (UMSARS IV initial et progression, COMPASS-31 initiale), analyse des facteurs qualitatifs en test de Fisher. Ajustement du seuil de significativité pour les comparaisons multiples (\* si  $p < 0.001$ ).*

*Les données gaussiennes sont représentées en moyenne (déviation standard) et les données non gaussiennes en médiane (intervalle interquartile).*

*ns : non significatif*

## 2. Caractéristiques polysomnographiques

Sur la population de l'étude, 58% avaient un SAS, défini par un IAH $\geq$ 15. L'IAH médian était de 21 (4.2-40.1). La figure 3 décrit la répartition en fréquence des IAH des patients. On note une fréquence d'environ 10% pour chaque catégorie d'IAH de 10 à 50 par heure de sommeil.

Les caractéristiques polysomnographiques des patients sont décrites dans le tableau 3. Dans le groupe SAS, les apnées étaient principalement obstructives (11.7 contre 0.9 apnées centrales en médiane), 3 patients remplissaient les critères d'apnées centrales, 34 ceux d'apnées obstructives. L'index de micro-éveil était de 20.8 /heure (11.7-32.2). La saturation médiane en oxygène au cours de l'enregistrement était de 94% (92.6-95.3) avec 0.2% (0-4) de temps avec une saturation inférieure à 90%. Un stridor était identifié à l'examen polysomnographique pour 13.8% des patients. Il faut noter qu'un patient avait un stridor documenté dans le dossier clinique mais non mis en évidence par la polysomnographie. On retrouvait une respiration périodique pour 39.7% des patients et 72.1% de troubles du comportement en sommeil paradoxal. L'IMP était en médiane de 2.3/heure (0-58.6), avec une grande dispersion des valeurs et 41% de la population avait un index supérieur ou égal à 15/heure de sommeil.

Concernant l'architecture du sommeil, on retrouve une proportion normale de sommeil lent profond de 19.2% ( $\pm$  10.8) au cours du temps de sommeil total (norme entre 15-25%). La proportion de sommeil paradoxal (14.5  $\pm$  10.6 %) était légèrement diminuée par rapport à la norme (20-25%). Le temps de sommeil total était d'environ 6h de sommeil (369 (321-429.8) minutes). L'efficacité du sommeil était diminuée par rapport à la norme (>85%), en médiane à 76.1% (65.5-83.4). La qualité du sommeil était de 34.3% ( $\pm$  15.2). Les éveils intra-sommeils étaient de 69.5 minutes (37.8-103.3).

Trente-et-une ventilations mécaniques à pression positive continue ont été instaurées suite à l'examen du sommeil, soit 44% des patients pour lesquelles cette information était rapportée.

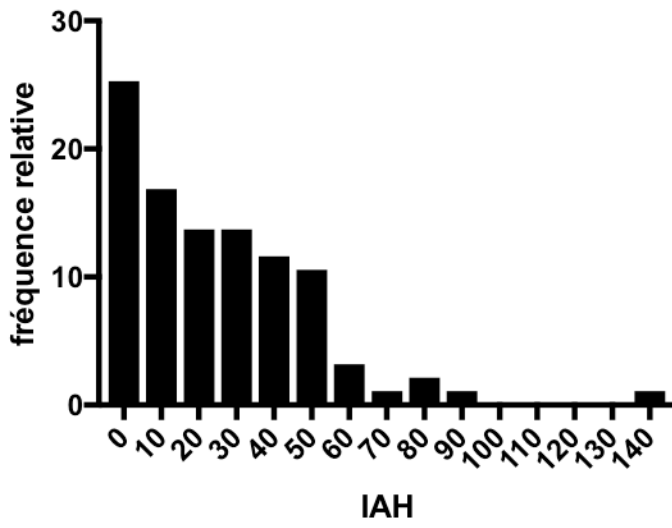


Figure 3 : Répartition en fréquence des index d'apnée/hypopnée

	Total	n	Groupe SAS (IAH≥15)	avec n	Groupe sans SAS (IAH<15)	n	p	Significativité
IAH (/h)	21 (4.2-40.1)	95	35.4 (26.2-53.1)	55	3.4 (1-7.2)	40		
Apnées obstructives (/h)	2.0 (0.2-14.7)	94	11.7 (1.3-25.8)	55	0.3 (0-1.5)	39		
Apnées centrales (/h)	0.5 (0-1.7)	94	0.9 (0.4-3.9)	55	0 (0-0.3)	39		
Apnées mixtes (/h)	0 (0-0.5)	94	0 (0-0.8)	55	0 (0-0.2)	39		
Hypopnées (/h)	6.7 (2.3-14.7)	94	12.4 (6.5-26)	55	1.2 (0-3.9)	39		
Index de micro-éveil (/h)	20.8 (11.7-32.2)	90	29.1 (18.8-42.2)	54	11.1 (5.1-18)	36	<0.0001	*
Saturation en oxygène moyenne (%)	94.0 (92.6-95.3)	69	93.7 (92.5-94.9)	45	94.5 (92.9-95.9)	24	0.10	ns
% de saturation en oxygène <90% (/h)	0.2 (0-4.0)	68	0.9 (0-5.9)	45	0 (0-0.3)	23	0.005	ns
% de stridor	13.8	58	18.4	38	8.7	20	0.24	ns
% de respiration périodique	39.7	63	58.8	34	17.2	29	0.0009	*
IMP (/h)	2.3 (0-58.6)	69	5.9 (0-63.8)	45	0 (0-25.5)	24	0.14	ns
% de TCSP	72.1	61	76.7	43	61.1	18	0.23	ns
% de SLP	19.2 (10.8)	68	17.3 (8.2)	45	22.7 (14.1)	23	0.051	ns
% de SP	14.5 (10.6)	68	15.2(10.4)	45	13.2 (11.1)	23	0.47	ns
Temps de sommeil total (minutes)	369 (321-429.8)	68	389 (333-433.5)	45	363 (207-429)	23	0.07	ns
Qualité du sommeil (%)	34.3 (15.2)	68	32.5 (13.8)	45	37.8 (17.3)	23	0.18	ns
Efficacité du sommeil (%)	76.1 (65.5-83.4)	68	78.9 (71.6-85.3)	45	72.2 (45-77)	23	0.03	ns
Éveils intrasommeil (minutes)	69.5 (37.8-103.3)	68	63.5 (34-99.5)	44	80 (47-113)	23	0.22	ns
Hypoxémie diurne (%)	78.8	33	100	21	41.7	12	0.0002	*
PaO2 diurne (kPa)	9.9 (8.5-10.6)	33	8.7 (8.5-10.2)	21	10.9 (8.8-11.5)	12	0.03	ns
CVL<70% (%)	27.5	29	31.6	18	18.2	11	0.67	ns

Tableau 3 : Caractéristiques polysomnographiques et respiratoires de la population

Comparaison des groupes en t-test pour données gaussiennes et test de Mann-Whitney pour les données non gaussiennes (IAH, Apnées centrales, obstructives et mixtes, hypopnées, index de microéveil, saturation moyenne, % de saturation <90%, IMP, temps de sommeil total, efficacité du sommeil, éveils intra sommeil, pression artérielle en oxygène), analyse des facteurs qualitatifs en test de Fisher. Ajustement du seuil de significativité pour les comparaisons multiples (\* si  $p < 0.001$ , ns : non significatif)

Les données gaussiennes sont représentées en moyenne (déviation standard) et les données non gaussiennes en médiane (intervalle interquartile).

## II. COMPARAISON DES GROUPES SELON LA PRESENCE D'UN SAS

### 1. Caractéristiques cliniques et démographiques

Deux groupes ont été définis selon la présence d'un SAS. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont décrites dans les tableaux 1 et 2. On note une tendance à un âge de début de maladie plus élevé dans le groupe SAS (61.9 ( $\pm$  8.2) versus 58.5 ( $\pm$  8.3),  $p=0.03$ ) et une durée d'évolution avant l'inclusion plus courte (4 (3-6) versus 5.5 (4-8) années,  $p=0.02$ ), mais non significatif après ajustement du seuil de significativité aux comparaisons multiples. On retrouve une tendance en faveur d'une plus grande proportion d'AMS-C dans le groupe SAS (47.3 versus 27.5%,  $p=0.06$ ). Les doses journalières de lévodopa et les proportions d'usage de benzodiazépines n'étaient pas différentes entre les groupes. On retrouve une tendance à un surpoids dans le groupe SAS avec un IMC de 25.8 ( $\pm$  4.7) versus 23.7 ( $\pm$  3.5) dans le groupe sans SAS ( $p=0.03$ ).

On ne retrouve pas de différence en terme de sévérité motrice ou fonctionnelle, évaluée par l'UMSARS I, II, I+II et IV à l'inclusion. Il est à noter une tendance en faveur d'une progression motrice, évaluée par l'UMSARS II, plus rapide dans le groupe SAS avec une augmentation de 6.1 ( $\pm$  6.2) points versus 2.6 ( $\pm$  4.2),  $p=0.008$ , mais non significatif après ajustement pour les comparaisons multiples. Il existe également une tendance à la progression plus rapide sur l'échelle UMSARS I+II dans le groupe SAS (11.4 ( $\pm$  9.5) versus 7.8 ( $\pm$  7.5),  $p=0.09$ ). L'évaluation de la dysautonomie par la COMPASS-31 est identique entre les groupes ( $p=0.66$ ), mais il semble y avoir une tendance pour plus d'hypotensions orthostatiques à l'inclusion dans le groupe SAS (70 versus 46%,  $p=0.03$ ). Il n'y avait pas de différence de qualité de vie à l'inclusion (68.4 ( $\pm$  26.7) versus 73.6 ( $\pm$  30.3),  $p=0.41$ ).

Enfin, on retrouve un pourcentage de décès similaire entre les groupes mais avec une tendance pour une durée d'évolution de la maladie plus courte dans le groupe SAS (6.5 (5-7) versus 8 (7-10) ans,  $p=0.026$ ).



## 2. Caractéristiques polysomnographiques

Concernant l'analyse polysomnographique des deux groupes selon la présence d'un SAS (tableau 3), on retrouve un indice de micro-éveil significativement supérieur dans le groupe SAS (29.2 (18.8-42.2) versus 11.1 (5.1-18),  $p < 0.0001$ ). La saturation en oxygène moyenne, les taux de stridor et de TCSP et l'IMP étaient identiques entre les groupes. On note une tendance en faveur d'un pourcentage de désaturation plus important dans le groupe SAS mais avec une différence absolue des médianes qui semble cliniquement non pertinente (0.9 (0-5.9) versus 0% (0-0.3),  $p=0.005$ ).

On retrouve plus de patients avec respiration périodique dans le groupe SAS (58.8 vers 17.2%,  $p < 0.001$ ). Il existe une tendance en faveur d'une réduction de la proportion de sommeil lent profond dans le groupe SAS (17.3 ( $\pm$  8.2) versus 22.7% ( $\pm$  14.1),  $p=0.051$ ). La proportion de sommeil paradoxal était similaire. Néanmoins, dans le groupe sans SAS, on note une tendance à la réduction de l'efficacité du sommeil (78.9% (71.6-85.3) avec SAS versus 72.2% (45-77) sans SAS,  $p=0.03$ ) et du temps de sommeil total (389 (333-433.5) avec SAS versus 363 (207-429) minutes sans SAS,  $p=0.07$ ).

### **III. ANALYSES DE SURVIE ET MODELES DE COX**

Il existe une diminution de la survie depuis la polysomnographie pour le groupe avec SAS avec des médianes de survie respectivement à 3 et 4 ans avec et sans SAS ( $p=0.025$  selon le Log-Rank test, figure 4).

En analyse univariée de la survie selon le modèle de Cox, les facteurs pronostiques influençant la mortalité étaient l'IAH analysé en quantitatif ou la présence d'un SAS sévère (défini par un  $IAH \geq 30$ ), l'UMSARS I+II à l'inclusion. Il existait une tendance pour une diminution de la survie avec une durée d'évolution de la maladie avant l'inclusion plus courte, alors que l'âge à la polysomnographie, le sexe et la forme d'AMS ne semblaient pas modifier la mortalité. Le stridor n'a pas été inclus dans ces analyses en raison d'un nombre important de données manquantes.

En analyse multivariée, seul l'UMSARS I+II à l'inclusion restait un facteur pronostique de mortalité (tableau 4). Il existait néanmoins une tendance en faveur d'une survie plus longue avec l'augmentation de la durée d'évolution avant l'inclusion (HR à 0.879, IC95% 0.762-1.014,  $p=0.078$ ), pouvant traduire des formes moins agressives de la maladie.

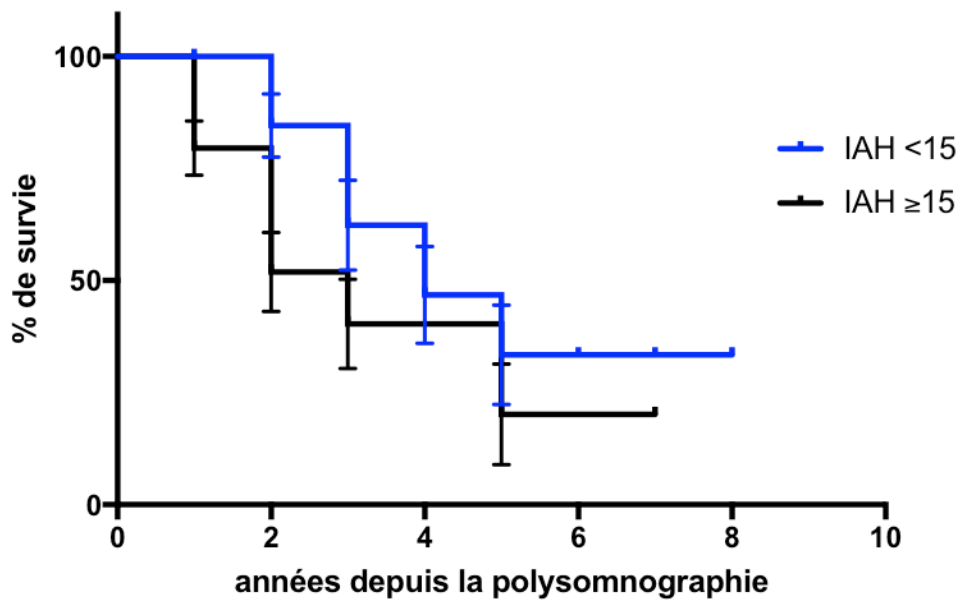


Figure 4 : Analyse de la survie selon le SAS

Comparaison de la survie des groupes avec (IAH $\geq$ 15) et sans SAS (IAH<15),  $p=0.025$  (Log-Rank test).

Facteur pronostique	Modèle univarié (n=95)			Modèle multivarié (n=95)		
	HR	IC95	p	HR	IC95	p
<b>IAH</b>	1.013	1.001-1.024	<b>0.027</b>	1.006	0.994-1.019	0.327
<b>SAS (IAH ≥15)</b>	1.853	0.945-3.635	0.073			
<b>SAS sévère (IAH ≥30)</b>	2.217	1.137-4.320	<b>0.019</b>			
<b>Age à l'inclusion</b>	1.020	0.977-1.066	0.365			
<b>Durée d'évolution à l'inclusion</b>	0.913	0.803-1.037	<b>0.161</b>	0.879	0.762-1.014	<b>0.078</b>
<b>Forme AMS-P</b>	1.325	0.674-2.605	0.415			
<b>Sexe féminin</b>	1.167	0.611-2.230	0.639			
<b>UMSARS I+II à l'inclusion</b>	1.051	1.026-1.077	<b>&lt;0.0001</b>	<b>1.051</b>	1.026-1.077	<b>&lt;0.0001</b>

*Tableau 4 : Analyse de survie depuis la polysomnographie : modèles de Cox univariés et multivariés*

*HR : Hazard Ratio, IC95 : intervalle de confiance à 95%*

#### **IV. ANALYSE DES CAUSES DE DECES**

Trente-sept patients de l'étude sont décédés au cours du suivi. L'analyse des causes de décès est représentée dans le tableau 5.

Parmi les 37 décès, 3 causes majoritaires sont retrouvées : les pneumopathies (14 décès, soit 38% des décès), les morts subites pour 8 décès (22%) et l'altération de l'état général/syndrome de glissement dans 5 cas (13%).

Dans le groupe avec SAS, on retrouve 22 décès dont 5 pneumopathies contre 9 dans le groupe sans SAS (20 versus 60%), et 6 morts subites contre 2 (27 versus 13%) dans le groupe sans SAS.

Dans le groupe sous PPC lors de la dernière visite au centre AMS, 10 décès ont été recensés dont 2 pneumopathies, 3 morts subites, 2 suicides et 2 chocs septiques. Dans le groupe sans appareillage, parmi les 27 décès, on retrouve 11 pneumopathies, 6 morts subites et 4 altérations de l'état général/syndromes de glissement. La présence d'une ventilation mécanique ne semble donc pas diminuer le nombre de décès par mort subite mais la limite de ces données est le faible effectif et l'absence de vérification de l'utilisation de la ventilation la nuit du décès.

<b>Cause de décès</b>	<b>Population totale (n=37)</b>	<b>Patients avec SAS (n=22)</b>	<b>Patients sans SAS (n=15)</b>	<b>Patients appareillés (n=10)</b>	<b>Patients non appareillés (n=27)</b>
<b>Pneumopathie</b>	14 (38%)	5 (20%)	9 (60%)	2 (20%)	11 (41%)
<b>Fausse route</b>	1 (3%)	1 (5%)	0	0	1 (4%)
<b>Mort subite</b>	8 (22%)	6 (27%)	2 (13%)	3 (30%)	6 (22%)
<b>Altération de l'état général/Syndrome de glissement</b>	5 (13%)	3 (14%)	2 (13%)	0	4 (15%)
<b>Choc septique</b>	3 (8%)	3 (14%)	0	2 (20%)	2 (7%)
<b>AVC hémorragique</b>	1 (3%)	1 (5%)	0	0	1 (4%)
<b>Infarctus du myocarde</b>	1 (3%)	1 (5%)	0	1 (10%)	0
<b>Suicide</b>	2 (5%)	2 (9%)	0	2 (20%)	0
<b>Inconnue</b>	2 (5%)	0	2 (13%)	0	2 (7%)

*Tableau 5 : Analyse des causes de décès*

## V. EVOLUTION DU SYNDROME D'APNEES DU SOMMEIL

Pour 17 patients, nous disposions de plusieurs polysomnographies. Le délai moyen entre les deux examens était de 2.3 ( $\pm$  1.5) ans. L'IAH à la première polysomnographie était de 23/heure de sommeil ( $\pm$  23) en moyenne avec 53% (n=9) des patients ayant un IAH $\geq$ 15.

Huit patients n'avaient pas de SAS lors de la première polysomnographie et l'évolution de l'IAH montrait une augmentation lors du contrôle avec un IAH moyen qui passait de 4.8 ( $\pm$  4.1) à l'inclusion à 17.9 ( $\pm$  18.4) dans le suivi (p=0.049, figure 5A), 37.5% des patients avaient un IAH  $\geq$ 15 au contrôle polysomnographique.

Pour 22 patients appareillés, nous avons pu consulter les données d'IAH recueillies par les appareils de ventilation mécanique via le prestataire de service. Deux de ces patients avaient également eu une polysomnographie de contrôle avec concordance entre les valeurs d'IAH selon les deux modes de recueil (0.3 versus 2.1 et 0.6 versus 0), l'IAH le plus récent (recueilli via la PPC) a été retenu pour les analyses. Pour un patient, l'IAH de suivi a été recueilli uniquement par polysomnographie.

L'IAH sous ventilation était en grande majorité inférieur à 15 à l'exception de 2 patients. Pour le premier, en raison d'une mauvaise tolérance et d'une utilisation de la PPC 1 à 2 heures par nuit seulement, l'index était à 21. Le deuxième cas était celui d'un patient récemment appareillé et dont le premier contrôle d'IAH à 15 jours de la mise en place de la ventilation était à 36/heure de sommeil contre 53 lors de la polysomnographie. Globalement, l'IAH diminuait significativement sous ventilation mécanique, avec une médiane d'IAH avant appareillage de 37.9 (26.2-53.2) et une médiane sous PPC à 4.3 (2.1-9) (p<0.0001, figure 5B).

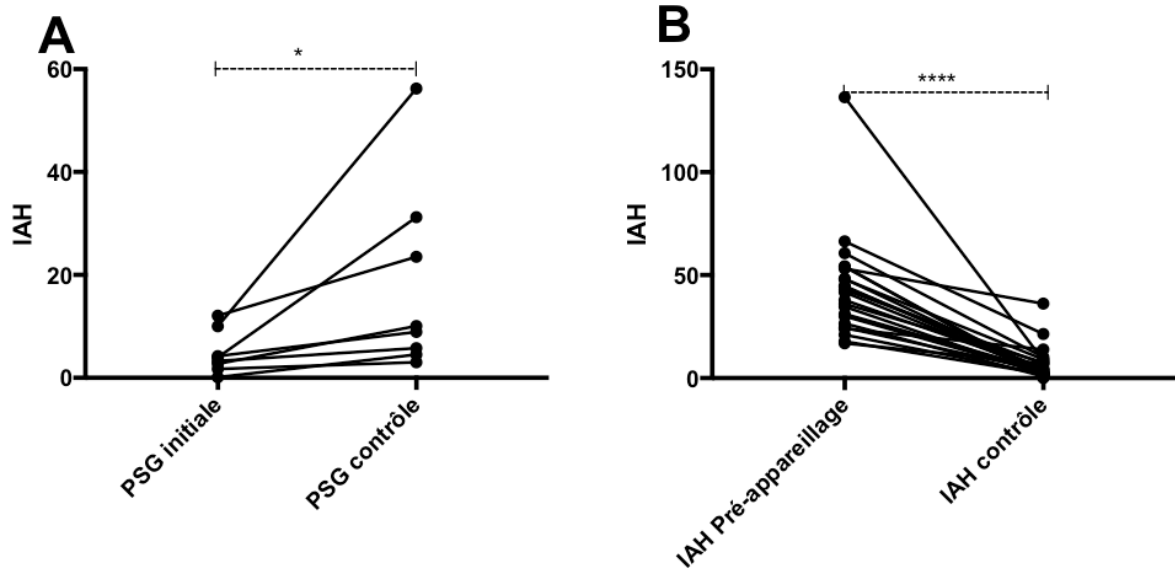


Figure 5 : Évolution de l'IAH au cours du suivi

Comparaison de l'IAH du premier et dernier examen polysomnographique parmi les patients sans SAS lors du premier examen ( $p=0.049$ ) (A), avec SAS initialement et contrôle de l'IAH sous ventilation mécanique par polysomnographie ou données de l'appareil de ventilation mécanique ( $p<0.0001$ ) (B). Comparaison des groupes par *t*-test pairé si distribution normale (A), test de Wilcoxon si distribution non normale (B).



## **VI. EVOLUTION DES PATIENTS SOUS VENTILATION MECANIQUE**

Trente-sept ventilations ont été instaurées. Trente-et-un patients ont été appareillés suite au premier examen polysomnographique et 4 au cours des polysomnographies de suivi dont 1 patient appareillé à 3 reprises. Parmi les 37 PPC instaurées, 11 ont été arrêtées précocement, 25 ont été maintenues jusqu'en fin de suivi ou décès, 1 patient a été perdu de vue après l'instauration (figure 6).

Les ventilations ont été arrêtées pour intolérance (4 PPC, 4 patients) ou inefficacité (5 PPC soit 4 patients avec un patient ayant arrêté deux fois la PPC), ou les deux (1 patient), d'après les données obtenues auprès du prestataire de service et dans les dossiers médicaux. La raison de l'arrêt était inconnue pour un patient. L'inefficacité était définie par le ressenti des patients. Parmi ces arrêts, on peut décrire le cas d'un patient ayant arrêté à deux reprises une ventilation mécanique après 3 mois d'utilisation mais ayant été ré-appareillé depuis 11 mois avec tolérance et efficacité correctes. La durée médiane de ventilation avant arrêt par les patients était de 4 (3-7) mois.

Vingt-cinq patients ont maintenu la ventilation mécanique jusqu'à la fin de l'étude (n=15, durée médiane d'utilisation 21 mois (8-31)) ou leur décès (n=10, durée médiane de 11 mois (5-17)), La durée médiane d'utilisation pour l'ensembles des 25 PPC non arrêtées était de 14 mois (5-26).

Pour 11 patients, une évaluation de l'échelle d'Epworth était effectuée au cours du suivi par le prestataire, avec un score inférieur à 6 dans tous les cas, en faveur d'une faible somnolence diurne.

Pour 15 polysomnographies avec des IAH  $\geq 15$ , le motif de non appareillage était rapporté avec 9 refus ou absence de suite donnée par le patient à la proposition d'appareillage, 1 décès avant instauration de la ventilation, 1 patient non appareillé en l'absence de répercussion et 4 surestimations des troubles respiratoires (mauvais signal de saturation notamment).

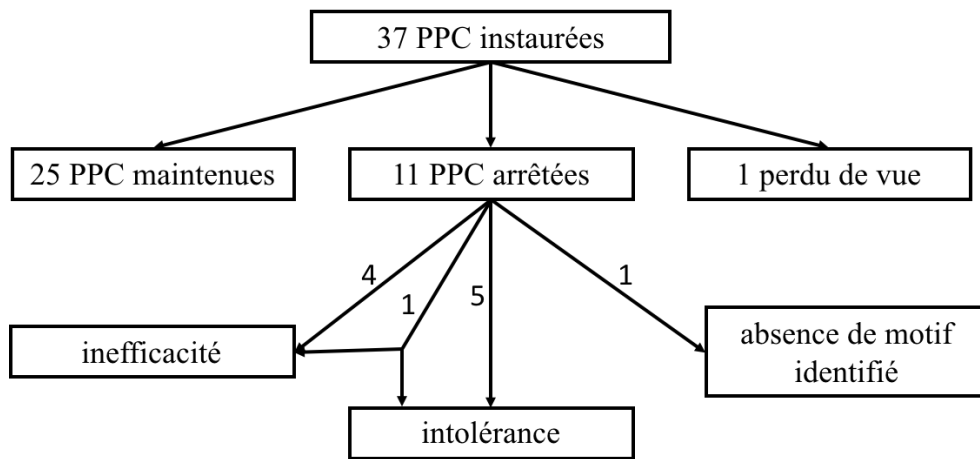


Figure 6 : Diagramme de flux des PPC

## **VII. CARACTERISTIQUES GAZOMETRIQUES ET EFR DES PATIENTS**

Trente-trois patients ont eu une exploration par gazométrie et EFR. Vingt-six avaient une hypoxémie. Seul un patient avait une hypercapnie. La pression artérielle en oxygène médiane était de 9.9 kPa (8.5-10.6).

Concernant les patients avec hypoxémie, on note une association entre hypoxémie et SAS avec 100% des patients du groupe SAS ayant une hypoxémie contre 41.7% du groupe sans SAS ( $p<0.001$ , tableau 3). Néanmoins, on ne retrouve pas d'association entre la présence d'anomalie de la capacité vitale lente (CVL) et la présence d'une hypoxémie (14.3% de CVL<70% avec hypoxémie versus 30.4% dans le groupe sans hypoxémie,  $p=0.64$ ).

Huit patients avaient une CVL abaissée contre 19 avec une CVL normale, 12 rapports de Tiffeneau étaient disponibles et tous normaux ( $VEMS/CVF>70\%$ ). La proportion de CVL abaissée ne différait pas entre les groupes avec et sans SAS (tableau 3).

A partir des valeurs des CVL et en considérant les Tiffeneau normaux, on peut estimer la présence d'un syndrome restrictif, présent chez 3 patients et absent pour 9 patients. Devant les faibles effectifs de ces sous-catégories, l'analyse statistique n'était pas réalisable sur ces populations.

# DISCUSSION

## I. COMPARAISON DES DONNEES DE L'ETUDE A LA LITTERATURE

### 1. Données démographiques

Dans cette étude sur 95 patients AMS pour lesquels la polysomnographie a été proposée au cours du suivi, les caractéristiques démographiques de notre population sont comparables à celles des séries déjà publiées en terme de répartition des formes d'AMS dans les populations caucasiennes et de genre, avec prédominance parkinsonienne et masculine. L'âge des premiers symptômes est d'environ 60 ans contre 56.2 dans la cohorte européenne récemment publiée (5).

### 2. Troubles respiratoires du sommeil

On retrouve dans cette étude 58% de SAS, défini par un IAH  $\geq 15$ /h. Les données précédemment publiées sont très variables, avec 15 à 80% de SAS. Ces différences peuvent s'expliquer par les différences de recrutement des études, orientées par la clinique (plaintes respiratoires ou suspicion de TCSP) ou systématiques sans plainte respiratoire. De plus, le seuil d'IAH retenu pour définir un SAS était variable entre les études, entre 5 et 15, pouvant également conduire à des variations de proportions de SAS.

Pour comparaison, dans la population générale, une revue systématique de la littérature récemment publiée rapporte des prévalences de SAS (avec un IAH  $\geq 15$ ) de 6 à 17% (129). Dans la population plus âgée, cette proportion a tendance à augmenter, avec jusqu'à 36% de SAS dans une population de 40-85 ans selon une étude récente (124).

Le SAS était obstructif dans 62% des cas, contre 5% de syndromes d'apnées centrales. Ces proportions sont concordantes avec des données déjà publiées (77).

La proportion de patients avec stridor est de 13.8%, un peu plus faible que dans d'autres séries, qui retrouvaient entre 20 et 56% de stridor (74, 75, 77, 94). Néanmoins, dans notre étude, les examens polysomnographiques n'étant pas motivés par des plaintes respiratoires ou liées au

sommeil, il est possible que cette proportion soit plus représentative de l'ensemble de la population AMS.

### **3. Impact du SAS sur l'évolution de la maladie et la survie**

En analyse comparative entre les groupes avec ou sans SAS, il existait une tendance à une plus importante proportion d'AMS-C dans le groupe SAS (47.3 versus 27.5%,  $p=0.06$ ). Cette prédominance du SAS dans la forme cérébelleuse avait déjà été mise en évidence dans une étude française avec un IAH moyen à 45 dans le groupe AMS-C et 13 dans le groupe AMS-P (114). Toutefois, cette différence n'avait pas été retrouvée dans une autre étude (130).

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différences significatives entre les groupes dans l'évolution de la maladie ou la qualité de vie. Néanmoins, dans le groupe SAS, on retrouve une tendance à une durée d'évolution de la maladie plus courte à l'inclusion mais une évaluation de la sévérité de la maladie comparable au groupe sans SAS. Il existait aussi des tendances à une progression plus rapide à 1 an de suivi (sur l'UMSARS I+II) et une durée d'évolution de maladie au décès plus courte. L'ensemble de ces paramètres est en faveur d'une maladie d'évolution plus rapide dans le groupe SAS.

En analyse de survie, il existe une diminution de la survie en présence de SAS selon le Log-Rank test. Nous manquions de puissance pour étudier l'effet de la ventilation mécanique sur la survie et nous n'avons pas inclus le stridor dans les analyses en raison d'un grand nombre de données manquantes pour les enregistrements sans audio ni vidéo.

En utilisant les modèles de Cox, en analyse univariée, l'IAH, la présence d'un SAS ou d'un SAS sévère, une durée d'évolution avant l'inclusion plus courte et un UMSARS I+II à l'inclusion élevé étaient des facteurs pronostiques de mortalité. Toutefois, en analyse multivariée, seul l'UMSARS I+II à l'inclusion était un facteur influençant la survie.

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude précédente de notre centre pour laquelle l'UMSARS I+II était à la limite de la significativité en modèle multivarié de survie et la durée d'évolution plus courte était un facteur pronostique de mortalité (80).

La présence d'apnées du sommeil ne semble donc pas être un facteur pronostique significatif face à la sévérité clinique de la maladie (motrice en particulier), évaluée par l'échelle UMSARS. En revanche, on peut supposer que le SAS est le marqueur d'un processus neurodégénératif plus diffus ou d'évolution plus rapide, associé de façon indirecte à la survie.

#### **4. Causes de décès**

Concernant les causes de décès, 22% des décès de l'étude ont été des morts subites et 38% des pneumopathies. Ces données sont concordantes avec les études antérieures qui retrouvent 20 à 65% de pneumopathies et 14 à 40% de morts subites (11, 62, 80, 94, 131, 132) à l'exception d'une étude dans laquelle les morts subites représentaient 70% des décès (107).

#### **5. Ventilation mécanique**

Trente-cinq patients ont été appareillés. Nous avons pu vérifier l'efficacité de la ventilation de nos patients, avec une diminution significative de l'IAH, l'IAH résiduel étant inférieur à 15 dans 91% des cas. Malheureusement, du fait du faible effectif de patients avec stridor dans notre série et du contrôle de l'efficacité de la ventilation chez ces patients par l'utilisation des données des appareils de ventilation, nous n'avons pas pu vérifier la disparition du stridor sous ventilation.

De façon concordante, deux études s'étaient en particulier intéressées à l'amélioration de l'IAH et du stridor sous ventilation mécanique avec une efficacité quasi complète sur ces deux paramètres (77, 96).

En revanche, on note que l'utilisation de ventilation mécanique était interrompue dans 11 cas (30% environ), pour intolérance ou inefficacité. Dans la littérature, on retrouve également une

interruption de la ventilation de 15 à 66% selon les séries pour lesquelles étaient inclus 12 à 29 patients sous ventilation dans l'AMS (77, 96, 104, 133). Pour comparaison, une revue récente rapporte 60 à 70% d'adhérence au traitement par PPC chez des patients traités pour un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (134).

Dans la poursuite de ce travail, avec de plus grands effectifs, nous pourrions vérifier si l'utilisation d'une ventilation mécanique modifie la survie des patients AMS ayant un SAS et si la présence d'un SAS impacte la survie chez les patients non appareillés au cours de leur suivi (pour refus, intolérance, inobservance par exemple). Ces deux résultats nous apporteraient des informations supplémentaires sur le rôle de l'IAH sur la survie en l'absence d'intervention ciblée et l'intérêt d'une ventilation mécanique.

## **6. Autres paramètres polysomnographiques**

Concernant les autres paramètres polysomnographiques, 41% des patients présentaient ici des mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil avec un IMP supérieur ou égal à 15 par heure, dans la gamme des valeurs retrouvées dans la littérature, de 35 à 88% (75, 77, 123). Cette proportion est donc augmentée par rapport à la population générale pour laquelle environ un quart des sujets ont des mouvements périodiques (135).

Par ailleurs, l'architecture du sommeil des patients de l'étude montre une proportion normale de sommeil lent profond (19.2%) et une proportion de SP diminuée à 14.5% (normes respectives de 15-25 et 20-25% du temps de sommeil total). Ces paramètres ont déjà été étudiés dans la littérature avec des résultats discordants (74, 75, 77, 82, 111). Nos résultats sont similaires à ceux publiés récemment dans une cohorte française de 45 patients AMS (77).

L'efficacité du sommeil est ici diminuée à 76.1%. Les données publiées antérieurement sur ce paramètre retrouvaient une diminution également avec 47 à 71% d'efficacité du sommeil (75, 77, 82). Toutefois, de façon intrigante, il existe une tendance en faveur d'une diminution de l'efficacité du sommeil plus marquée dans le groupe sans SAS. Ces données indiquent

probablement que les apnées du sommeil ne sont pas le principal facteur contribuant à la diminution de l'efficacité du sommeil des patients AMS.

La proportion de TCSP est de 72.1% dans notre étude, comparable à des données publiées récemment (77). Les TCSP sont donc fréquents dans la population AMS, bien que cette valeur soit un peu inférieure aux proportions classiquement retrouvées dans la littérature, autour de 88% dans une méta-analyse notamment, mais avec des modalités de recrutements parfois variables, ciblées ou non sur des plaintes concernant le sommeil (115).

## **II. CONSIDERATIONS TECHNIQUES**

L'interprétation des examens polysomnographiques des patients AMS est un élément important à discuter. En effet, il s'agit d'examens difficiles en raison de fréquentes perturbations de l'électrogonèse gênant l'identification des stades de sommeil. De plus, les mouvements fréquents des patients au cours du sommeil grèvent également la qualité des enregistrements et compliquent l'interprétation des mouvements périodiques des jambes des patients. Enfin, l'analyse de la périodicité de la respiration était évaluée de façon subjective par le médecin évaluateur. Un seul médecin, neurologue et spécialiste de l'exploration du sommeil avait interprété l'ensemble des PSG, assurant une reproductibilité interne aux analyses des différents tracés.

## **III. AVANTAGES**

Le principal atout de cette étude est qu'il s'agit d'une série de grand effectif pour une pathologie rare comme l'AMS.

De plus, la réalisation non guidée par une plainte respiratoire a l'avantage d'une évaluation plus globale de la prévalence des troubles du sommeil dans cette pathologie.

L'utilisation des données cliniques et démographiques de la base de données du centre de référence AMS permet un recueil le plus exhaustif possible et un recensement précis des décès.



Par ailleurs, le suivi des patients appareillés via les données recueillies auprès du prestataire de ventilation a permis d'obtenir des informations d'efficacité, de tolérance et d'observance au traitement pour la majorité des patients appareillés.

#### **IV. LIMITES**

Plusieurs limites peuvent être reprochées à ce travail.

La limitation principale est le caractère purement électrophysiologique de l'analyse des troubles du sommeil des patients de l'étude, sans utilisation d'échelles cliniques, notamment l'évaluation de la somnolence diurne par l'échelle d'Epworth. Le retentissement des troubles du sommeil mis en évidence n'est donc pas évalué par notre travail. Toutefois, dans plusieurs études, l'IAH était mal corrélé à la mesure de la somnolence par l'échelle d'Epworth. Dans une étude de notre centre dont les patients sont également inclus dans ce travail, la valeur de l'échelle d'Epworth ne semblait pas associée à un IAH plus élevé (78). Dans une autre étude récente, 40% des patients AMS avaient un IAH  $\geq 15$  contre seulement 9% d'Epworth supérieur à 10 (77). De plus, la somnolence chez les patients AMS est vraisemblablement multifactorielle, avec possible participation des variations tensionnelles et des traitements en particuliers dopaminergiques.

De plus, du fait de l'ancienneté variable des examens polysomnographiques, les enregistrements sonores et vidéo étaient absents des plus anciennes polysomnographies dont l'objectif initial était de valider l'utilisation de polygraphies ventilatoires chez les patients AMS (78), limitant le recueil des données de stridor et de TCSP.

D'autre part, on peut regretter la réalisation non systématique d'explorations fonctionnelles respiratoires et gazométrie artérielle lors de la polysomnographie. Néanmoins, il faut rappeler la difficulté pratique de réalisation de ces examens dans le cas des atteintes motrices évoluées des patients AMS. La réalisation de gazométries artérielles ou capillaires pourrait néanmoins être mise en place lors des évaluations polysomnographiques. En outre, il peut exister un biais

de sélection pour les données EFR disponibles, sélectionnant probablement des stades évolutifs moins sévères ayant permis la réalisation de ces explorations.

Le nombre de contrôle des polysomnographies est également faible pour avoir une puissance statistique suffisante et conclure quant à l'évolution des troubles respiratoires du sommeil dans l'histoire naturelle de la maladie, notamment chez les patients sans syndrome d'apnées du sommeil lors de l'examen initial. Lors des décès sous ventilation mécanique, l'interrogatoire de la mémoire de l'appareil la nuit du décès aurait permis d'une part de vérifier son utilisation lors du décès et d'étudier le pattern respiratoire ayant précédé la mort subite.

Concernant la sélection des patients, bien que non guidée par une plainte respiratoire, on peut supposer que la réalisation d'une polysomnographie était moins proposée ou acceptée aux patients les plus sévèrement atteints.

## V. PERSPECTIVES

La suite de ce travail pourra être réalisée à travers l'implémentation de la base de données par les nouvelles polysomnographies des patients AMS du centre de référence de Bordeaux, en particulier concernant les polysomnographies de suivi pour poursuivre l'analyse de l'évolution des troubles respiratoires dans l'AMS. Nous pourrions élargir ce travail aux données d'autres centres de référence AMS.

L'augmentation des effectifs pourra nous permettre d'inclure le stridor dans les modèles de survie et d'effectuer des analyses en sous-groupe, en particulier selon le statut de ventilation mécanique, concernant l'évolution de la maladie et la survie.

In fine, ces données permettront à terme de mieux évaluer l'évolution des troubles respiratoires, de clarifier le bénéfice de la ventilation mécanique et donc de préciser ses indications dans l'AMS.

## CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective, les polysomnographies de 95 patients suivis pour une AMS ont été étudiées. Cinquante-huit pourcents des patients avaient un syndrome d'apnées du sommeil, principalement obstructif. On retrouvait 13.8% de stridor.

Il n'existait pas de différence significative dans l'évolution de la maladie selon la présence d'un SAS. On retrouvait toutefois une tendance en faveur d'une progression motrice, évaluée par l'UMSARS II, plus rapide en présence de SAS.

Concernant la survie, l'augmentation de l'IAH était associée à une survie réduite en analyse univariée mais n'était pas retrouvée comme facteur pronostique de la survie en analyse multivariée.

Au cours du suivi du groupe sans SAS à l'inclusion, on retrouvait une augmentation de l'IAH avec un SAS mis en évidence au cours du suivi pour 37.5% des patients.

Nous avons pu mettre en évidence une réduction significative de l'IAH sous traitement par ventilation mécanique avec 91% des patients obtenant un IAH résiduel inférieur à 15/heure. En revanche, 30% avaient interrompu la ventilation mécanique.

Dans le futur, la poursuite de ces travaux pourrait permettre d'étudier l'impact de la ventilation mécanique sur la survie.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : ÉCHELLE UMSARS

### A. UMSARS-I : Activités de la vie quotidienne

Coter la situation fonctionnelle moyenne au cours des deux dernières semaines passées (sauf précision) selon l'interrogatoire du patient et de l'aidant. Indiquer le score qui correspond le mieux à l'état du patient. Coter la fonction indépendamment de la nature des signes.

#### 1) Parole

- 0 = Non affectée.
- 1 = Légèrement affectée, pas de difficulté à être compris.
- 2 = Modérément affectée. Parfois (moins de la moitié du temps) lui demander de répéter les phrases.
- 3 = Sévèrement affectée. Fréquemment (plus de la moitié du temps) lui demander de répéter les phrases.
- 4 = Incompréhensible la plupart du temps.

#### 2) Déglutition

- 0 = Normale.
- 1 = Légèrement perturbée. S'étouffe moins d'une fois par semaine.
- 2 = Modérément perturbée. Fausses routes occasionnelles avec étouffement plus d'une fois par semaine.
- 3 = Sévèrement perturbée. Fausses routes fréquentes.
- 4 = Nécessite une alimentation par sonde naso-gastrique ou gastrostomie.

#### 3) Ecriture

- 0 = Normale.
- 1 = Légèrement altérée. Tous les mots restent lisibles.
- 2 = Modérément altérée. Au moins la moitié des mots restent lisibles.
- 3 = Altération marquée. La majorité des mots sont illisibles.
- 4 = Incapable d'écrire.

#### 4) S'alimenter et manipuler les couverts

- 0 = Normal.
- 1 = Un peu lent et/ou maladroit, mais n'a pas besoin d'aide.
- 2 = Peut couper la plupart des aliments, quoique maladroit et lent ; aide partielle nécessaire.
- 3 = La plupart des aliments doivent être coupés par quelqu'un, mais peut encore s'alimenter lentement.
- 4 = On doit lui donner à manger.

#### 5) Habillage

- 0 = Normal.
- 1 = Un peu lent et/ou maladroit, mais n'a pas besoin d'aide.
- 2 = Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche.
- 3 = Aide considérable nécessaire, mais peut faire certaines choses tout seul.
- 4 = Totalement dépendant.

#### 6) Hygiène

- 0 = Normale.
- 1 = Un peu lent et/ou maladroit, mais n'a pas besoin d'aide.
- 2 = Nécessite une aide pour la douche ; ou très lent dans les soins hygiéniques.
- 3 = Nécessite une aide pour se laver, pour se brosser les dents, se coiffer et utiliser les toilettes.
- 4 = Totalement dépendant.

#### 7) Marche

- 0 = Normale.
- 1 = Légèrement altérée. N'a pas besoin d'aide. Pas d'aide à la marche (excepté pour d'autres troubles non liés à la maladie).
- 2 = Modérément altérée. Assistance et/ou aide occasionnelle à la marche.
- 3 = Sévèrement altérée. Assistance et/ou aide fréquente à la marche.
- 4 = Ne peut pas marcher même avec une aide.

### 8) Chutes (coter le dernier mois)

- 0 = Aucune
- 1 = Chutes rares (moins d'une par mois).
- 2 = Chutes occasionnelles (moins d'une par semaine).
- 3 = Chute plus d'une fois par semaine.
- 4 = Chute au moins une fois par jour (si le patient ne peut plus marcher du tout, coter 4).

### 9) Symptômes orthostatiques

- 0 = Pas de symptômes\* orthostatiques.
  - 1 = Symptômes orthostatiques rares et ne restreignant pas le patient dans les activités de la vie quotidienne.
  - 2 = Symptômes orthostatiques fréquents survenant au moins une fois par semaine. Limitation modérée dans les activités de la vie quotidienne.
  - 3 = Symptômes orthostatiques survenant la plupart du temps. Capable de rester debout plus d'une minute la plupart du temps. Limitation dans la plupart des activités de la vie quotidienne.
  - 4 = Symptômes survenant constamment à l'orthostatisme. Incapable de rester debout <1 minute la plupart du temps. Syncope/presyncope est fréquente si le patient tente de se lever.
- \* syncope, faiblesse/fatigue, vision trouble ou douleur au cou, disparaissant si le patient s'allonge.

### 10) Troubles urinaires\*

- 0 = Normal.
  - 1 = Urgence et/ou fréquence urinaire ne nécessitant pas de traitement.
  - 2 = Urgence et/ou fréquence urinaire nécessitant un traitement.
  - 3 = Urgence incontinence et/ou vidange incomplète de la vessie nécessitant des sondages intermittents.
  - 4 = Incontinence nécessitant un sondage permanent.
- \* les troubles urinaires ne doivent pas être en rapport avec une autre cause.

### 11) Troubles sexuels

- 0 = Pas de problèmes.
- 1 = Légèrement altérés comparés à l'état antérieur.
- 2 = Modérément altérés comparés à l'état antérieur.
- 3 = Sévèrement altérés comparés à l'état antérieur.
- 4 = Pas d'activité sexuelle possible.

### 12) Transit intestinal

- 0 = Pas de changement du transit intestinal habituel.
- 1 = Constipation occasionnelle mais ne nécessitant pas de traitement.
- 2 = Constipation fréquente nécessitant l'utilisation de laxatifs.
- 3 = Constipation chronique nécessitant l'utilisation de laxatifs et de lavements.
- 4 = Pas de transit intestinal spontané.

## B. UMSARS-II : Échelle d'examen moteur

*Toujours coter le membre le plus affecté.*

### 1) Expression faciale

- 0 = Normale.
- 1 = Hypomimie minime, peut être normale (visage impassible).
- 2 = Légère mais diminution nettement anormale de l'expression faciale.
- 3 = Hypomimie modérée ; lèvres parfois entrouvertes.
- 4 = Masque facial ou faciès figé avec perte sévère ou complète de l'expression faciale, lèvres entrouvertes à 0,6cm ou plus.

### 2) Parole

*Le patient doit répéter plusieurs fois une phrase standard*

- 0 = Normale.
- 1 = Légèrement ralentie, bredouillée et/ou dysphonique. N'a pas besoin de répéter les phrases.
- 2 = Modérément ralentie, bredouillée et/ou dysphonique. Parfois on lui demande de répéter les phrases.
- 3 = Sévèrement ralentie, bredouillée et/ou dysphonique. On lui demande fréquemment de répéter les phrases.
- 4 = Incompréhensible.

### 3) Oculomotricité

*(Les mouvements des yeux sont examinés en demandant au sujet de suivre lentement du regard les déplacements en horizontal du doigt de l'examineur, de fixer latéralement le doigt dans différentes positions et accomplir les saccades entre deux doigts, chaque prise a une position excentrique approximativement de 30 degrés. L'examineur évalue les anomalies de la poursuite : (1) la poursuite lente entrecoupée, (2) nystagmus évoqué dans une position de l'œil en dessous de 45 degrés, (3) nystagmus évoqué dans une position de l'œil au-dessus de 45 degrés, (4) saccade hypermétrique. Le signe (3) implique qu'il existe au moins deux signes oculomoteurs anormaux, le signe (2) étant présent).*

- 0 = Absent.
- 1 = Un signe oculomoteur anormal.
- 2 = Deux signes oculomoteurs anormaux.
- 3 = Trois signes oculomoteurs anormaux.
- 4 = Quatre signes oculomoteurs anormaux.

### 4) Tremblement de repos *(coter le membre le plus affecté)*

- 0 = Absent.
- 1 = Léger et rarement présent.
- 2 = Faible amplitude et persistant. Ou d'amplitude modérée mais persistant seulement de façon intermittente.
- 3 = Amplitude modérée et présent la plupart du temps.
- 4 = Amplitude marquée et présent la plupart du temps.

### 5) Tremblement d'action

*(Evaluer le tremblement postural bras tendus (A) et tremblement d'action au pointage du doigt (B). Coter le tremblement sévère et maximal dans les tâches du A et/ou B (la plus perturbée) et coter le membre le plus affecté).*

- 0 = Absent.
- 1 = Léger tremblement de faible amplitude (A). Pas d'interférence avec le pointage du doigt (B).
- 2 = Amplitude modérée (A). Quelques interférences avec le pointage du doigt (B).
- 3 = Amplitude marquée (A). Interférences marquées avec le pointage du doigt (B).
- 4 = Amplitude sévère (A). Pointage du doigt impossible (B).

\* Essentiellement pointer les deux index l'un en face de l'autre.

### 6) Rigidité *(coter le membre le plus affecté)*

*(Jugée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relaxé, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée).*

- 0 = Absente.
- 1 = Légère ou détectable seulement quand on active les mouvements symétriques ou autres.
- 2 = Légère à modérée.
- 3 = Marquée mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.
- 4 = Sévère, les mouvements sont effectués avec difficulté.

### 7) Mouvements alternatifs rapides des mains

*(Mouvement de prono-supination des mains, verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains séparément. Coter le membre le plus affecté. Noter que l'altération de la performance dans cette tâche peut être causée par une bradykinésie et/ou incoordination cérébelleuse. Coter la performance fonctionnelle sans tenir compte des troubles moteurs sous-jacents.)*

- 0 = Normal.
- 1 = Légèrement perturbés.
- 2 = Modérément perturbés.
- 3 = Sévèrement perturbés.
- 4 = Peut à peine effectuer la tâche.

### 8) Tapotement des doigts

*(Le patient tape le pouce avec l'index en succession rapide avec la meilleure amplitude possible. Chaque main pendant au moins 15 à 20 secondes. Coter le membre le plus affecté. Noter que l'altération de la performance dans cette tâche peut être causée par une bradykinésie et/ou incoordination cérébelleuse. Coter la performance fonctionnelle sans tenir compte des troubles moteurs sous-jacents).*

- 0 = Normal.
- 1 = Légèrement perturbé.
- 2 = Modérément perturbé.
- 3 = Sévèrement perturbé.
- 4 = Peut à peine effectuer le mouvement.

### 9) Agilité de la jambe

*(Le patient est assis et tape le talon sur le sol en une succession rapide, en soulevant entièrement la jambe, l'amplitude doit être autour de 10 cm. Coter la jambe la plus affectée. Noter que l'altération de la performance dans cette tâche peut être causée par une bradykinésie et/ou incoordination cérébelleuse. Coter la performance fonctionnelle sans tenir compte des troubles moteurs sous-jacents).*

- 0 = Normale.
- 1 = Légèrement perturbée.
- 2 = Modérément perturbée.
- 3 = Sévèrement perturbée.
- 4 = Peut à peine effectuer le mouvement.

### 10) Test talon-genou

*(On demande au patient de lever une jambe et placer le talon sur le genou de la jambe au repos, et glisser le talon vers le bas le long de la crête tibiale antérieure vers la cheville. Une fois cette manœuvre réalisée, il soulève la jambe à environ 40 cm du lit puis recommence au moins trois fois la manœuvre de chaque côté. Coter le membre le plus affecté).*

- 0 = Normal.
- 1 = Légèrement dysmétrique et ataxique.
- 2 = Modérément dysmétrique et ataxique.
- 3 = Sévèrement dysmétrique et ataxique.
- 4 = Peut à peine effectuer le mouvement.

### 11) Se lever d'une chaise

*(Le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine).*

- 0 = Normal.
- 1 = Maladroit ou à besoin de plus d'un essai.
- 2 = Se pousse sur les bras du siège.
- 3 = Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide.
- 4 = Incapable de se lever sans aide.

### 12) Posture

- 0 = Normale.
- 1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement courbée, peut être normale pour une personne plus âgée.
- 2 = Posture modérément courbée, nettement anormale, peut être légèrement penchée d'un côté.
- 3 = Posture sévèrement courbée avec cyphose: peut être modérément penchée d'un côté.
- 4 = Courbure marquée avec posture très anormale.

### 13) Oscillations du corps

*(Evaluer les oscillations spontanées du corps et la réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu).*

- 0 = Normal.
- 1 = Faibles oscillations du corps et/ou rétroimpulsion avec un rétablissement de l'équilibre sans aide.
- 2 = Oscillations modérées et/ou absence de réponse posturale ; peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur.
- 3 = Sévères oscillations du corps. Très instable. Tend à perdre l'équilibre spontanément.
- 4 = Incapable de se tenir debout sans aide.

### 14) Marche

- 0 = Normale.
- 1 = Légèrement perturbée.
- 2 = Modérément perturbée, marche avec difficulté mais nécessite peu ou pas d'aide.
- 3 = Sévèrement perturbée, nécessite une aide.
- 4 = Ne peut pas marcher même avec une aide.

### C. UMSARS-III : Hypotension orthostatique

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être mesurées après deux minutes en position couchée et toutes les minutes pendant dix minutes en position debout (l'épreuve est interrompue en cas de symptômes gênants ou d'une PAS < 80 mm hg). Les symptômes orthostatiques peuvent inclure éblouissements, étourdissements, vision trouble, faiblesse, fatigue, altérations cognitives, nausées, palpitations, tremblements, céphalées, douleurs au cou et au dos.

	Pression artérielle systolique	Pression artérielle diastolique	Fréquence cardiaque
Couché	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 1 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 2 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 3 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 4 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 5 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 6 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 7 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 8 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 9 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Debout 10 min	□ □ □	□ □ □	□ □ □
Impossible à enregistrer		□	
<b>Symptômes orthostatiques</b>	Oui	□	
	Non	□	

### D. UMSARS-IV : Échelle d'invalidité

1 = Complètement indépendant. Capable d'effectuer toutes les activités avec un minimum de difficulté ou de gêne. Tout à fait normal n'ayant conscience d'aucune difficulté.

2 = Pas complètement indépendant. Doit être aidé pour certaines activités.

3 = Plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié de ses activités. Peut consacrer une grande partie de sa journée à des activités quotidiennes.

4 = Très dépendant. De temps en temps peut faire certaines activités seul ou les commencer seul. A besoin de beaucoup d'aide.

5 = Totalement dépendant et invalide. Alité.



## ANNEXE 2 : COMPASS-31

Veillez répondre à toutes les questions. Si vous hésitez pour répondre à une question, veuillez donner la réponse qui vous semble la meilleure.

1. **Dans l'année précédente, vous êtes-vous senti(e) mal, avez-vous eu la tête qui tourne ou avez-vous eu des difficultés pour réfléchir juste après vous être mis debout à partir de la position assise ou allongée.**
  - Oui (*Si vous cochez Oui, allez à la question 2*)
  - Non (*Si vous cochez Non, allez à la question 5*)
  
2. **Quand vous vous levez, à quelle fréquence avez-vous ressenti ces symptômes ?**
  - Rarement
  - De temps en temps
  - Souvent
  - Presque toujours
  
3. **Comment jugez-vous la sévérité de ces symptômes ?**
  - Léger
  - Modéré
  - Sévère
  
4. **Dans l'année précédente, ces symptômes se sont-ils :**
  - Fortement aggravés
  - Légèrement aggravés
  - Pas de changement/pratiquement les mêmes
  - Légèrement améliorés
  - Fortement améliorés
  - Complètement disparus
  
5. **Dans l'année précédente, avez-vous remarqué des changements de couleur de votre peau, comme en rouge, blanc ou violet ?**
  - Oui
  - Non (*Si vous cochez Non, allez à la question 8*)
  
6. **Quelles parties de votre corps ont été affectées par ces changements de couleur ?**  
(*Vous pouvez cocher plusieurs cases*)
  - Mes mains
  - Mes pieds
  
7. **Ces changements de couleurs de peau se sont-ils ?**
  - Fortement aggravés
  - Légèrement aggravés
  - Pas de changement/pratiquement les mêmes
  - Légèrement améliorés
  - Fortement améliorés
  - Complètement disparus
  
8. **Dans ces 5 dernières années, y a-t-il eu des changements affectant la transpiration de votre corps ?**
  - Je transpire beaucoup plus qu'avant
  - Je transpire un peu plus qu'avant
  - Je n'ai pas remarqué de changements dans ma transpiration
  - Je transpire un peu moins qu'avant
  - Je transpire beaucoup moins qu'avant

9. **Ressentez-vous une sécheresse excessive des yeux ?**  
 Oui  Non
10. **Ressentez-vous une sécheresse excessive de la bouche ?**  
 Oui  Non
11. **Pour le symptôme le plus ancien entre la sécheresse des yeux et de la bouche :**  
 Je n'ai eu aucun de ces symptômes  
 Il a complètement disparu  
 Il est beaucoup amélioré  
 Il est un peu amélioré  
 Il est resté inchangé  
 Il a un peu empiré  
 Il a beaucoup empiré  
 NA
12. **Au cours de l'année passée, avez-vous remarqué des changements dans la rapidité de vous sentir rassasié au cours d'un repas ?**  
 Je n'ai pas remarqué de changement  
 Je suis rassasié beaucoup moins rapidement qu'avant  
 Je suis rassasié moins rapidement qu'avant  
 Je suis rassasié plus rapidement qu'avant  
 Je suis rassasié beaucoup plus rapidement qu'avant  
 NA
13. **Au cours de l'année passée, vous êtes-vous senti excessivement ou constamment rassasié (sensation de ballonnement) après un repas?**  
 Jamais  
 Parfois  
 Souvent  
 NA
14. **Au cours de l'année passée, avez-vous vomi après un repas ?**  
 Jamais  
 Parfois  
 Souvent  
 NA
15. **Au cours de l'année passée, avez-vous eu des douleurs abdominales sous forme de spasmes ou coliques ?**  
 Jamais  
 Parfois  
 Souvent  
 NA
16. **Au cours de l'année dernière, avez-vous eu des épisodes de diarrhée ?**  
 Non (*si vous cochez Non, allez directement à la question 20*)  
 Oui  
 NA
17. **A quelle fréquence cela se produit-il ?**  
 Rarement  
 Occasionnellement  
 Fréquemment  
 Constamment  
 NA  
Si « fréquemment » coché, combien de fois par mois ?

**18. Quelle est la gravité de ces épisodes de diarrhée ?**

- Légère
- Modérée
- Sévère

**19. Les épisodes de diarrhée**

- Ont disparu
- Se sont beaucoup améliorés
- Se sont un peu améliorés
- Restent inchangés
- Empirent un peu
- Empirent beaucoup
- NA

**20. Au cours de l'année passée, avez-vous été constipé ?**

- Non (*si vous cochez Non, allez directement à la question 24*)
- Oui
- NA

**21. A quelle fréquence êtes-vous constipé ?**

- Rarement
- Occasionnellement
- Fréquemment
- Constamment
- NA

Si « fréquemment » coché, combien de fois par mois ?

**22. Quelle est la gravité des épisodes de constipation ?**

- Légère
- Modérée
- Sévère
- NA

**23. Est-ce que votre constipation :**

- A disparu
- Est beaucoup améliorée
- Est un peu améliorée
- Reste inchangée
- Empire un peu
- Empire beaucoup
- NA

**24. Au cours de l'année passée, avez-vous perdu le contrôle de votre vessie ?**

- Jamais
- Occasionnellement
- Fréquemment
- Constamment
- NA

Si « fréquemment » coché, combien de fois par mois ?

**25. Au cours de l'année passée, avez-vous eu des difficultés à faire écouler vos urines ?**

- Jamais
- Occasionnellement
- Fréquemment
- Constamment
- NA

Si « fréquemment » coché, combien de fois par mois ?

**26. Au cours de l'année passée, avez-vous eu des difficultés pour complètement vider votre vessie ?**

- Jamais
- Occasionnellement
- Fréquemment
- Constamment
- NA

Si « fréquemment » coché, combien de fois par mois ?

**27. Au cours de l'année passée, sans lunettes de soleil ou verres teints, est-ce que la forte lumière a dérangé vos yeux ?**

- Jamais
- Occasionnellement
- Fréquemment
- Constamment
- NA

Si « fréquemment » coché, combien de fois par mois ?

**28. Quelle est la gravité de la sensibilité à la forte lumière ?**

- Légère
- Modérée
- Sévère
- NA

**29. Au cours de l'année passée, avez-vous eu des difficultés pour accommoder (faire le point) avec vos yeux ?**

- Jamais (allez directement à la question 31)
- Occasionnellement
- Fréquemment
- Constamment
- NA

**30. Quelle est la gravité des difficultés pour accommoder ?**

- Légère
- Modérée
- Sévère
- NA

**31. Pour le symptôme visuel le plus gênant entre la sensibilité à la forte lumière et la difficulté pour accommoder :**

- Je n'ai eu aucun de ces symptômes
- Il est beaucoup mieux
- Il a complètement disparu
- Il est un peu mieux
- Il est resté inchangé
- Il a un peu empiré
- Il a beaucoup empiré
- NA

### ANNEXE 3 : MSA-QOL

Ces 4 dernières semaines, avez-vous eu :	Pas de Problème <b>0</b>	Problème léger <b>1</b>	Problème moyen <b>2</b>	Problème marqué <b>3</b>	Problème extrême <b>4</b>	NA
1. des difficultés pour bouger ?						
2. des difficultés pour marcher ?						
3. des difficultés d'équilibre ?						
4. des difficultés à tenir debout sans aide ?						
5. des difficultés pour parler ?						
6. des difficultés pour avaler la nourriture ?						
7. trop de salive ou bavez-vous ?						
8. des difficultés pour écrire à la main ?						
9. des difficultés pour vous nourrir ?						
10. des difficultés pour boire des liquides ?						
11. des difficultés pour vous habiller ?						
12. besoin d'aide pour aller aux toilettes ?						
13. dû arrêter de faire les choses que vous aimiez faire (par exemple vos passe-temps favoris) ?						
14. des difficultés avec les activités domestiques (ex : ménage) ?						
15. des problèmes de vessie ?						
16. des problèmes de constipation ?						
17. des vertiges en vous levant ?						
18. une sensation de mains froides ou les pieds froids ?						
19. des douleurs dans le cou ou les épaules ?						
20. des douleurs ailleurs (ex : dos, jambes) ?						
21. des difficultés à être confortable la nuit ?						
22. des difficultés à respirer la nuit ?						
23. le sentiment d'être fatigué très rapidement (sans avoir fait d'effort) ?						

24. une perte d'énergie ?						
25. un ralentissement de la pensée ?						
26. des difficultés de concentration (ex : lecture ou télévision) ?						
27. le sentiment d'être frustré ?						
28. le sentiment d'être déprimé ?						
29. une perte de motivation ?						
30. le sentiment d'être impuissant? (face aux évènements)						
31. des préoccupations concernant l'avenir ?						
32. des préoccupations concernant votre famille ?						
33. le sentiment d'être abandonné ou isolé ?						
34. un manque de confiance en vous dans votre relation aux autres ?						
35. le sentiment que votre rôle dans votre famille ou au sein de vos amis a changé ?						
36. des difficultés à voir vos amis ?						
37. avez-vous dû abandonner vos activités sociales ? (ex : sorties pour repas ou spectacles)						
38. avez-vous eu des difficultés à parler de votre maladie à des amis ?						
39. le sentiment d'être gêné pour parler aux gens ?						
40. le sentiment que la vie est devenue ennuyeuse?						

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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.* 1999;163(1):94-8.
2. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1969;32(1):28-34.
3. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci.* 1989;94(1-3):79-100.
4. Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S, Takahashi H. Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett.* 1998;249(2-3):180-2.
5. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *The Lancet Neurology.* 2013;12(3):264-74.
6. Schrag A, Wenning GK, Quinn N, Ben-Shlomo Y. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2008;23(2):294-6.
7. Tison F, Yekhlef F, Chrysostome V, Balestre E, Quinn NP, Poewe W, et al. Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(4):701-9.
8. 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.* 2015;14(7):710-9.
9. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology.* 1997;48(2):384-93.
10. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain.* 1994;117 ( Pt 4):835-45.

11. Tada M, Onodera O, Tada M, Ozawa T, Piao YS, Kakita A, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol*. 2007;64(2):256-60.
12. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-40.
13. Koga S, Dickson DW. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):175-84.
14. Nishie M, Mori F, Yoshimoto M, Takahashi H, Wakabayashi K. A quantitative investigation of neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the pontine and inferior olivary nuclei in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004;30(5):546-54.
15. Cykowski MD, Coon EA, Powell SZ, Jenkins SM, Benarroch EE, Low PA, et al. Expanding the spectrum of neuronal pathology in multiple system atrophy. *Brain*. 2015;138(Pt 8):2293-309.
16. Wenning GK, Jellinger KA. The role of alpha-synuclein in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol*. 2005;109(2):129-40.
17. Ishizawa K, Komori T, Sasaki S, Arai N, Mizutani T, Hirose T. Microglial activation parallels system degeneration in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(1):43-52.
18. Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, Kilford L, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain*. 2004;127(Pt 12):2657-71.
19. Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(6):555-72.
20. Asi YT, Simpson JE, Heath PR, Wharton SB, Lees AJ, Revesz T, et al. Alpha-synuclein mRNA expression in oligodendrocytes in MSA. *Glia*. 2014;62(6):964-70.
21. Djelloul M, Holmqvist S, Boza-Serrano A, Azevedo C, Yeung MS, Goldwurm S, et al. Alpha-Synuclein Expression in the Oligodendrocyte Lineage: an In Vitro and In Vivo Study Using Rodent and Human Models. *Stem Cell Reports*. 2015;5(2):174-84.



22. Miller DW, Johnson JM, Solano SM, Hollingsworth ZR, Standaert DG, Young AB. Absence of alpha-synuclein mRNA expression in normal and multiple system atrophy oligodendroglia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005;112(12):1613-24.
23. Lindersson E, Lundvig D, Petersen C, Madsen P, Nyengaard JR, Hojrup P, et al. p25alpha Stimulates alpha-synuclein aggregation and is co-localized with aggregated alpha-synuclein in alpha-synucleinopathies. *J Biol Chem*. 2005;280(7):5703-15.
24. Song YJ, Lundvig DM, Huang Y, Gai WP, Blumbergs PC, Hojrup P, et al. p25alpha relocalizes in oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Am J Pathol*. 2007;171(4):1291-303.
25. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-6.
26. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *The Lancet Neurology*. 2012;11(4):361-8.
27. Wenning GK, Krismer F. Multiple system atrophy. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:229-41.
28. Colosimo C. Nonmotor presentations of multiple system atrophy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(5):295-8.
29. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *The Lancet Neurology*. 2004;3(2):93-103.
30. Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):74-85.
31. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2017.
32. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2005;4(7):423-31.
33. Schrag A, Sheikh S, Quinn NP, Lees AJ, Selai C, Mathias C, et al. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010;25(8):1077-81.

34. Auzou N, Dujardin K, Biundo R, Foubert-Samier A, Barth C, Duval F, et al. Diagnosing dementia in multiple system atrophy by applying Movement Disorder Society diagnostic criteria for Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(10):1273-7.
35. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord*. 2014;29(7):857-67.
36. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlef F, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*. 2004;19(12):1391-402.
37. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;19(11):1306-12.
38. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196-201.
39. Kim Y, Seok JM, Park J, Kim KH, Min JH, Cho JW, et al. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with Parkinsonism. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180744.
40. Schrag A, Selai C, Mathias C, Low P, Hobart J, Brady N, et al. Measuring health-related quality of life in MSA: the MSA-QoL. *Mov Disord*. 2007;22(16):2332-8.
41. Meissner WG, Foubert-Samier A, Dupouy S, Debs R, Gerdelat-Mas A, Cochen De Cock V, et al. Validation of the French version of the MSA health-related Quality of Life scale (MSA-QoL). *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(1):53-8.
42. Brooks DJ, Seppi K, Neuroimaging Working Group on MSA. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009;24(7):949-64.
43. Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(12):1528-31.

44. Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B, et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol.* 2002;59(5):835-42.
45. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Quinn N, Lees AJ, Mathias CJ, et al. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol.* 1990;28(4):547-55.
46. Eidelberg D, Takikawa S, Moeller JR, Dhawan V, Redington K, Chaly T, et al. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1993;33(5):518-27.
47. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology.* 1999;53(5):1020-5.
48. Takatsu H, Nagashima K, Murase M, Fujiwara H, Nishida H, Matsuo H, et al. Differentiating Parkinson disease from multiple-system atrophy by measuring cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine accumulation. *JAMA.* 2000;284(1):44-5.
49. Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, Radespiel-Troger M, Druschky K, Kuwert T, et al. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci.* 2000;175(1):3-12.
50. Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y. Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2010;25(11):1744-7.
51. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):716-30.
52. Damon-Perriere N, Tison F, Meissner WG. [Multiple system atrophy]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2010;8(3):179-91.
53. Hahn K, Ebersbach G. Sonographic assessment of urinary retention in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(11):1499-502.

54. Donadio V, Nolano M, Elam M, Montagna P, Provitera V, Bugiardini E, et al. Anhidrosis in multiple system atrophy: a preganglionic sudomotor dysfunction? *Mov Disord.* 2008;23(6):885-8.
55. Kimpinski K, Iodice V, Burton DD, Camilleri M, Mullan BP, Lipp A, et al. The role of autonomic testing in the differentiation of Parkinson's disease from multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2012;317(1-2):92-6.
56. Coon EA, Fealey RD, Sletten DM, Mandrekar JN, Benarroch EE, Sandroni P, et al. Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre- and postganglionic sudomotor dysfunction. *Mov Disord.* 2017;32(3):397-404.
57. Figueroa JJ, Singer W, Parsaik A, Benarroch EE, Ahlskog JE, Fealey RD, et al. Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival. *Mov Disord.* 2014;29(9):1151-7.
58. Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, Mandrekar JN, Ahlskog JE, Bower JH, et al. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. *Brain.* 2015;138(Pt 12):3623-31.
59. Glasmacher SA, Leigh PN, Saha RA. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(5):402-11.
60. Chitose S, Kikuchi A, Ikezono K, Umeno H, Nakashima T. Effect of laser arytenoidectomy on respiratory stridor caused by multiple system atrophy. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(6):713-5.
61. Giannini G, Calandra-Buonaura G, Mastrolilli F, Righini M, Bacchi-Reggiani ML, Cecere A, et al. Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA. *Neurology.* 2016;87(13):1375-83.
62. Krim E, Yekhlef F, Chrysostome V, Ghorayeb I, Tison F. Atrophie multisystématisée : survie et facteurs pronostiques dans la cohorte « MSA-Aquitaine ». *Revue Neurologique.* 2007;163(1):54-65.
63. Kollensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord.* 2010;25(15):2604-12.

64. Flabeau O, Meissner WG, Tison F. Multiple system atrophy: current and future approaches to management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(4):249-63.
65. Rohrer G, Hoglinger GU, Levin J. Symptomatic therapy of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2017.
66. Ohannessian A, Kabore FA, Agostini A, Lenne Aurier K, Witjas T, Azulay JP, et al. [Transcutaneous tibial nerve stimulation in the overactive bladder syndrome in patients with Parkinson's syndromes]. *Prog Urol*. 2013;23(11):936-9.
67. Kabay S, Canbaz Kabay S, Cetiner M, Mestan E, Sevim M, Ayas S, et al. The Clinical and Urodynamic Results of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation on Neurogenic Detrusor Overactivity in Patients With Parkinson's Disease. *Urology*. 2016;87:76-81.
68. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:S42-80.
69. Lopez-Cuina M, Foubert-Samier A, Tison F, Meissner WG. Present and future of disease-modifying therapies in multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018.
70. Ghorayeb I, Yekhlef F, Chrysostome V, Balestre E, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):798-800.
71. Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2017;32(5):659-68.
72. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
73. Chokroverty S, Sachdeo R, Masdeu J. Autonomic dysfunction and sleep apnea in olivopontocerebellar degeneration. *Arch Neurol*. 1984;41(9):926-31.
74. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. 1997;48(4):1094-7.
75. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G, et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Medicine*. 2004;5(1):21-30.

76. Deguchi K, Ikeda K, Goto R, Tsukaguchi M, Urai Y, Kurokohchi K, et al. The close relationship between life-threatening breathing disorders and urine storage dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol*. 2010;257(8):1287-92.
77. Rekik S, Martin F, Dodet P, Redolfi S, Leu-Semenescu S, Corvol JC, et al. Stridor combined with other sleep breathing disorders in multiple system atrophy: a tailored treatment? *Sleep Med*. 2018;42:53-60.
78. Meissner WG, Flabeau O, Perez P, Taillard J, Marquant F, Dupouy S, et al. Accuracy of portable polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in multiple system atrophy. *Sleep Med*. 2014;15(4):476-9.
79. Ohshima Y, Nakayama H, Matsuyama N, Hokari S, Sakagami T, Sato T, et al. Natural course and potential prognostic factors for sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med*. 2017;34:13-7.
80. Flabeau O, Ghorayeb I, Perez P, Maillard A, Taillard J, Philip P, et al. Impact of sleep apnea syndrome on survival in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;35:92-5.
81. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
82. Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, Ozawa T, Terajima K, Yoshizawa H, et al. Daytime hypoxemia, sleep-disordered breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch Neurol*. 2007;64(6):856-61.
83. Munschauer FE, Loh L, Bannister R, Newsom-Davis J. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology*. 1990;40(4):677-9.
84. Ghorayeb I, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders in multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005;112(12):1669-75.
85. Benarroch EE. Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2007;22(2):155-61.

86. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:239-66.
87. Benarroch EE, Schmeichel AM, Parisi JE. Depletion of cholinergic neurons of the medullary arcuate nucleus in multiple system atrophy. *Auton Neurosci.* 2001;87(2-3):293-9.
88. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. *Brain.* 2007;130(Pt 2):469-75.
89. Nomura H, Konno H, Takase S, Saito H. Decrease of substance P in the parabrachial nucleus of multiple system atrophy. *Auton Neurosci.* 2001;92(1-2):86-91.
90. Benarroch EES, A. M.; Low, P. A.; Parisi, J. E. Parabrachial nucleus involvement in multiple system atrophy. *Auton Neurosci.* 2013;177(2):170-4.
91. Flabeau O, Meissner WG, Ozier A, Berger P, Tison F, Fernagut PO. Breathing variability and brainstem serotonergic loss in a genetic model of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2014;29(3):388-95.
92. Deguchi K, Ikeda K, Shimamura M, Urai Y, Tsukaguchi M, Touge T, et al. Assessment of autonomic dysfunction of multiple system atrophy with laryngeal abductor paralysis as an early manifestation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(10):892-5.
93. Lalich IJ, Ekbom DC, Starkman SJ, Orbelo DM, Morgenthaler TI. Vocal fold motion impairment in multiple system atrophy. *Laryngoscope.* 2014;124(3):730-5.
94. Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2000;15(4):699-704.
95. Kakitsuba N, Sadaoka T, Kanai R, Fujiwara Y, Takahashi H. Peculiar snoring in patients with multiple system atrophy: its sound source, acoustic characteristics, and diagnostic significance. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(5):380-4.
96. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E, Vilaseca I, Valldeoriola F, Marti MJ, et al. Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology.* 2004;63(5):930-2.

97. Isozaki E, Shimizu T, Takamoto K, Horiguchi S, Hayashida T, Oda M, et al. Vocal cord abductor paralysis (VCAP) in Parkinson's disease: difference from VCAP in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1995;130(2):197-202.
98. Nonaka M, Imai T, Shintani T, Kawamata M, Chiba S, Matsumoto H. Non-invasive positive pressure ventilation for laryngeal contraction disorder during sleep in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2006;247(1):53-8.
99. Isono S, Shiba K, Yamaguchi M, Tanaka A, Hattori T, Konno A, et al. Pathogenesis of laryngeal narrowing in patients with multiple system atrophy. *J Physiol.* 2001;536(Pt 1):237-49.
100. Shiba K, Isono S, Nakazawa K. Paradoxical vocal cord motion: a review focused on multiple system atrophy. *Auris Nasus Larynx.* 2007;34(4):443-52.
101. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Plazzi G, Vicini C, Campanini A, et al. Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2007;22(5):673-8.
102. Shiba K, Isono S. Tracheostomy abolishes paradoxical activation of the vocal cord adductor in multiple system atrophy. *Auris Nasus Larynx.* 2006;33(3):295-8.
103. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. *The Lancet.* 2000;356(9238):1329-30.
104. Ghorayeb I, Yekhlef F, Bioulac B, Tison F. Continuous positive airway pressure for sleep-related breathing disorders in multiple system atrophy: long-term acceptance. *Sleep Med.* 2005;6(4):359-62.
105. Isozaki E, Naito A, Horiguchi S, Kawamura R, Hayashida T, Tanabe H. Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(4):399-402.
106. Iranzo A. Management of sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med.* 2005;6(4):297-300.
107. Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, Tomita M, Shinoda H, Nishizawa M. Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. *J Neurol.* 2008;255(10):1483-5.



108. Tada M, Kakita A, Toyoshima Y, Onodera O, Ozawa T, Morita T, et al. Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain*. 2009;132(Pt 7):1810-9.
109. Shimohata T, Aizawa N, Nakayama H, Taniguchi H, Ohshima Y, Okumura H, et al. Mechanisms and prevention of sudden death in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;30:1-6.
110. Guo XY, Cao B, Lei F, Huang L, Chen K, Song W, et al. Clinical and polysomnographic features of patients with multiple system atrophy in Southwest China. *Sleep Breath*. 2013;17(4):1301-7.
111. Nam H, Hong YH, Kwon HM, Cho J. Does multiple system atrophy itself affect sleep structure? *Neurologist*. 2009;15(5):274-6.
112. Nomura T, Inoue Y, Hogg B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, et al. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(3):264-71.
113. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol*. 2007;9(5):347-53.
114. De Cock VC, Debs R, Oudiette D, Leu S, Radji F, Tiberge M, et al. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain*. 2011;134(Pt 3):856-62.
115. Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2015;25(1):69-75.
116. McKenna D, Peever J. Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2017;32(5):636-44.
117. Benarroch EES, A. M.; Parisi, J. E. Depletion of mesopontine cholinergic and sparing of raphe neurons in multiple system atrophy. *Neurology*. 2002;59(6):944-6.
118. Gilman S, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Little R, An H, et al. REM sleep behavior disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA. *Neurology*. 2003;61(1):29-34.

119. Ferini-Strambi L, Marelli S. Sleep dysfunction in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(5):464-73.
120. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep.* 2000;23(3):361-7.
121. Ghorayeb I, Dupouy S, Tison F, Meissner WG. Restless legs syndrome in multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(12):1523-7.
122. Moreno-Lopez C, Santamaria J, Salamero M, Del Sorbo F, Albanese A, Pellicchia MT, et al. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). *Arch Neurol.* 2011;68(2):223-30.
123. Cao B, Wei QQ, Ou R, Zhao B, Hu T, Chen Y, et al. Impact of sleep-related breathing disorder on motor and non-motor symptoms in multiple system atrophy. *Sleep Breath.* 2018.
124. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2015;3(4):310-8.
125. Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, Low PA, Parisi JE. Involvement of hypocretin neurons in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol.* 2007;113(1):75-80.
126. Martinez-Rodriguez JE, Seppi K, Cardozo A, Iranzo A, Stampfer-Kountchev M, Wenning G, et al. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 levels in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2007;22(12):1822-4.
127. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-53.
128. AASM AAoSM. *International Classification of Sleep Disorders.* 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
129. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.

130. Muntean ML, Sixel-Doring F, Trenkwalder C. No Difference in Sleep and RBD between Different Types of Patients with Multiple System Atrophy: A Pilot Video-Polysomnographical Study. *Sleep Disord.* 2013;2013:258390.
131. Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Papatsoris AG, Papapetropoulos N, Mash DC. Causes of death in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(3):327-9.
132. Zhang L, Cao B, Zou Y, Wei QQ, Ou R, Liu W, et al. Causes of Death in Chinese Patients with Multiple System Atrophy. *Aging Dis.* 2018;9(1):102-8.
133. Shimohata T, Nakayama H, Aizawa N, Nishizawa M. Discontinuation of continuous positive airway pressure treatment in multiple system atrophy. *Sleep Med.* 2014;15(9):1147-9.
134. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet.* 2014;383(9918):736-47.
135. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Preisig M, et al. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol.* 2016;79(3):464-74.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

## ABSTRACT

**Introduction :** Multiple system atrophy (MSA) is a rare and severe neurodegenerative disorder, without any treatment available to slow down the relentlessly progressing disease. Sleep respiratory disorders are frequently found in MSA patients, in particular sleep apnea syndrome (SAS). However, their impact on the prognosis of MSA remain a matter of debate. This study aimed at characterizing factors associated with SAS and at determining the impact of SAS on survival in MSA patients.

**Methods :** This monocentric retrospective study was based on clinical, demographical and polysomnographic (PSG) data of patients followed at the French Reference Center for MSA in Bordeaux. PSG were not guided by patient' complains. Activities of daily living, motor symptoms, overall disability, autonomic function and quality of life were examined annually with validated rating scales, i.e. UMSARS, COMPASS-31, MSA-QoL. For some patients, data of several PSG were available to study the progression of sleep apnea over time.

**Results :** Ninety-five patients were included, 58% had a SAS, as defined by an apnea/hypopnea index (AHI) superior or equal to 15 per hour of sleep. Patients with and without SAS had no differences in clinical and demographical data except tendencies for faster motor progression, higher proportion of cerebellar MSA phenotype, higher age of disease and body mass index in case of SAS. Micro-awakening and periodic respiration were higher in patients with SAS. In patients without SAS at baseline, AHI increased over time with 37.5 % of diagnosis of SAS. AHI was reduced by continuous positive airway pressure (CPAP) with 91% of residual AHI lower than 15/hour. An univariate analysis showed a trend toward reduced survival in MSA patients with SAS. However, SAS was not a predictive factor of survival in the final multivariate analysis.

**Conclusion :** Even if SAS was found in 58% of MSA patients, it had no effect on survival of MSA patients in the final multivariate analysis.

**Key-words :** Multiple system atrophy, sleep apnea, polysomnography, continuous positive airway pressure

## RESUME

**Introduction** : L'atrophie multisystématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative rare et sévère. Des troubles respiratoires du sommeil y sont fréquemment retrouvés, en particulier un syndrome d'apnées du sommeil (SAS). Néanmoins, leur rôle dans l'évolution de la maladie reste peu connu. L'objectif de cette étude était de caractériser les facteurs associés à la présence d'un SAS et l'impact du SAS sur la survie des patients.

**Méthodes** : Cette étude rétrospective monocentrique au centre de référence AMS du CHU de Bordeaux était basée sur le recueil des données clinico-démographiques et de polysomnographies (PSG) réalisées sans point d'appel clinique. Les patients étaient suivis de façon annuelle avec des échelles cliniques validées dans l'AMS, concernant l'évolution motrice et l'autonomie (UMSARS) et la dysautonomie (COMPASS-31), la qualité de vie (MSA-QoL). Le suivi du SAS était possible à travers les PSG successives réalisées pour certains patients.

**Résultats** : Sur 95 patients inclus, 58% avaient un SAS, défini par un index apnée/hypopnée (IAH) supérieur ou égal à 15. Les patients avec et sans SAS avaient des caractéristiques clinico-démographiques équivalentes en dehors de tendances à une progression motrice plus rapide, plus d'AMS-cérébelleuses, un âge de début de maladie et un indice de masse corporelle plus élevés dans le groupe SAS. En présence de SAS, on retrouvait plus de micro-éveils et de respiration périodique. Au cours du suivi, dans le groupe sans SAS à l'inclusion, on notait une augmentation de l'IAH et 37.5% de SAS. L'IAH était réduit par la ventilation mécanique à pression positive continue avec 91% d'IAH résiduels inférieurs à 15. Il existait une tendance à une réduction de la survie en présence d'un SAS. En analyse multivariée, l'IAH n'était pas un facteur pronostique de survie significatif.

**Conclusion** : Bien que retrouvé pour 58% des patients AMS, le SAS ne semble pas avoir d'effet direct sur la survie des patients en analyse multivariée.

---

## DISCIPLINE

Neurologie

---

## MOTS CLES

Atrophie multisystématisée, syndrome d'apnées du sommeil, polysomnographie, ventilation mécanique à pression positive continue

---

## UFR

Université Bordeaux Segalen – UFR des Sciences Médicales

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX CEDEX