



HAL
open science

Association entre lésion cérébrale et apnées du sommeil après un infarctus cérébral : étude transversale

Sarah Alexandre

► **To cite this version:**

Sarah Alexandre. Association entre lésion cérébrale et apnées du sommeil après un infarctus cérébral : étude transversale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03087205

HAL Id: dumas-03087205

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03087205>

Submitted on 23 Dec 2020

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2019

**ASSOCIATION ENTRE LESION CEREBRALE ET APNEES DU SOMMEIL APRES UN INFARCTUS
CEREBRAL : ETUDE TRANSVERSALE.**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Sarah ALEXANDRE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 10/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr DETANTE Olivier (directeur de thèse)

Membres :

Dr BAILLIEUL Sébastien (co-directeur de thèse)

Pr MORO Elena

Pr TAMISIER Renaud

Pr BASTUJI Hélène

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

*« Nous sommes de l'étoffe dont sont faits les rêves,
et notre petite vie est entourée de sommeil. »*

William Shakespeare.

Remerciements

Je tiens à dire merci à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon cursus et tout particulièrement,

Au Docteur Sébastien Baillieul, pour son infinie patience. D'abord co-interne puis ami et mentor. Il a su partager et m'a ainsi transmis sa passion pour le sommeil, sa physiologie et ses pathologies.

Au Professeur Olivier Detante, pour son soutien, son enseignement, et sa bonne humeur, de ma première année d'internat à aujourd'hui. De par son écoute et sa compréhension, mon rêve de travailler dans le sommeil a pu devenir réalité.

Au Professeur Renaud Tamisier, pour son encadrement au cours de cette année ainsi que pour sa participation au projet de collaboration entre la neurologie et le laboratoire du sommeil. Cette opportunité, en constante évolution, ne cesse de m'émerveiller.

Au Professeur Elena Moro, pour son encadrement, ses conseils pendant ces quatre années d'internat et son perpétuel combat au bien-être des internes en neurologie.

Au Professeur Hélène Bastuji, pour m'avoir accueillie avec bienveillance au sein du laboratoire du sommeil de la Croix Rousse, m'avoir fait bénéficier de son expérience et de son enseignement, notamment sur les enjeux de la coordination des pneumologues et des neurologues dans les pathologies du sommeil et de surcroît d'être présente aujourd'hui au sein de mon jury de thèse.

C'est un honneur de vous voir, tous les cinq, figurer au sein de ce jury de thèse.

A Fabien Yonnet, pour son aide précieuse dans la gestion de la base de données MARS et pour les nombreuses tasses de café partagées.

A la neurologie grenobloise, pour son encadrement et sa bienveillance tout au long de mon cursus (Gérard Besson, Olivier Moreaud, Mathilde, Olivier Detante, Isabelle, Katia, Lorella, Philippe, Olivier Casez, Mathieu, Valérie, Anna, Olivier Véran, Laurent, Cécile, Martial), également à l'ensemble des assistants (Clémentine, Anne-Sophie, Hannah, Manon).

A Katia qui ne me refuse jamais son aide en échange d'un sourire.

A Olivier Casez et à l'ensemble des personnes présentes à ce moment-là (Amélie Serra, Jérémie, Alexis, Rémi) qui dès mon premier stage d'externat, à travers leur passion et leurs enseignements et surtout leur bonne humeur, m'ont donné l'envie de les rejoindre dans cette aventure qu'est la neurologie. Malheureusement ou heureusement le surnom « Salma » tend à tomber dans l'oubli.

A la neurologie chambérienne, pour son accueil et sa convivialité. Au Dr Vincent Tarel et à Marie pour m'avoir fait découvrir les joies de l'EEG et EMG, pour leur patience et leur confiance. A Manon et Hannah pour leur amitié et leur bonne humeur. A Laure et Laurence pour m'avoir prise sous leurs ailes. A l'ensemble des techniciens du laboratoire des EFSN pour leur chaleureuse compagnie autour d'une tasse de café, de chocolat et de proverbe « le chat ».

A mes co-internes et amis, Giovanni pour son soutien au cours de mon premier semestre, Guillaume qui ne comprend pas mon refus de rencontrer son couchsurfeur, Hélène et nos nombreux voyages guidés par nos DIU, Thomas qui m'a évité pendant tout notre internat, Lucie que j'ai connu d'abord comme « super » résidente (me conseillant sur les prescriptions et les erreurs à surtout ne pas commettre comme prescrire du Kardegic ou des AOD en post-AVC), Loïc pour sa capacité à souder l'ensemble des internes malgré nos différences, Hugo pour son côté « vert et jaune » comme moi (vive Poufsouffle !), Florent et Gauthier toujours prêts à nous emmener danser sur le rythme endiablé des musiques bretonnes de leur Lille natale, Inès avec qui je partage une grande richesse culturelle et qui m'aurait rejointe sans hésiter dans le dédale des escaliers de Poudlard au risque de ne pas manger.

Aux plus jeunes que j'ai hâte de mieux connaître : Pomme, Célia et Christo.

Aux plus anciens, qui resteront toujours mes co-internes : Nastasia, Pauline, Jérémie, Fanny, Anne, et Giovanni.

Au laboratoire du sommeil lyonnais, pour m'avoir initiée à l'étude du sommeil et à l'ensemble de ses facettes. Aux pneumologues (Pr Thierry Petit-Jean, Frédéric, Emeric, Pierre) de me faire découvrir leur spécialité. A Laure et Hélène pour leur accompagnement, leur enseignement et leur confiance. A François pour sa gentillesse et ses notes d'humour. A mes deux co-internes Alex et Sophie qui doivent, pour quelques mois encore, me supporter.

A mes amis de l'externat (Géraldine, Lucille, Julie, Johanna, Salomé, Reaksmei, Manon, Joël, Myriam, Aurélie et tant d'autres). Que le temps passe vite. Je me souviens encore que nous disions que l'ECN était loin.

A tous ceux rencontrés au fil de l'internat, dans des locaux parfois vétustes, mais où sont nées de belles amitiés : Clotilde et Mathieu, Céline, Mathilde, Pierre, Nicolas, Anne Pauline, David.

A mes différents colocataires, Arnaud pour sa bonne humeur, Aurélie pour m'avoir fait partager son amour pour la montagne, et évidemment Rémi pour ses mots réconfortants tout au long de cette année difficile. A Emilien avec qui je partage un peu trop de soirées thèses à son goût et pas assez d'escalade.

A mon amie d'enfance, ma jolie Flo qui est toujours présente à mes côtés. A Franck sur lequel je peux toujours compter.

A ma famille, mes parents et ma sœur pour leur soutien, leur amour et leurs encouragements tout au long de mon cursus. Ils se demandent, à juste titre, si mes études se termineront un jour. A mes grands-parents, Judo et Téta, qui ont eu le courage de m'héberger pendant mes deux premières années de médecine. Une pensée particulière pour mon Judo qui est parti trop tôt mais qui serait fier je pense. A mes cousins John et Laye qui ont un peu partagé mes études. A tous les autres qui sont toujours à mes côtés : Sabine, Nabil, Tatïe Liliane, Tonton Michel, tonton Mounir, Aïcha, Yanis, Mélanie.

A Virginie, Patrick, Noa, Jade, de m'avoir si bien intégrée dans leur famille.

Pour finir, mes derniers remerciements vont à David, qui sait si bien me compléter et qui a réussi à me supporter au cours de cette année. J'ai hâte de vivre la suite de notre histoire !

Table des matières

| | |
|--|----|
| Remerciements..... | 3 |
| Table des matières..... | 5 |
| Liste des abréviations | 6 |
| Abréviations françaises :..... | 6 |
| Abréviations en anglais..... | 7 |
| Introduction : syndrome d’apnées du sommeil et accidents vasculaires cérébraux | 8 |
| Définitions et épidémiologie..... | 8 |
| AVC et syndrome d’apnées du sommeil : « The chicken-egg paradigm »..... | 11 |
| Conséquences du SAS post-AVC | 16 |
| Prise en charge du SAS post-AVC..... | 16 |
| Problématiques soulevées..... | 18 |
| Le parcours de soins sommeil et AVC du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes | 19 |
| Un parcours de soins en réponse à un enjeu de santé publique | 19 |
| Un parcours de soins s’intégrant dans une dynamique de recherche clinique..... | 22 |
| Projets de recherche en cours SAS-AVC | 23 |
| Association of lesion location and sleep apnea following ischemic stroke: a cross-sectional study .. | 24 |
| Abstract..... | 24 |
| Introduction | 25 |
| Materials and methods..... | 26 |
| Study population..... | 26 |
| Data collection | 28 |
| Statistical analysis | 31 |
| Results..... | 31 |
| Participants (Figure 2)..... | 31 |
| Main results | 32 |
| Discussion | 37 |
| Conclusion:..... | 42 |
| Bibliographie..... | 44 |
| Conclusion générale:..... | 48 |

Liste des abréviations

Abréviations françaises :

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

EFCR : Explorations Fonctionnelles Cardiologiques et Respiratoires

HAS: Haute Autorité de Santé

CHU: Centre Hospitalier et Universitaire

CO2 : Dioxyde de Carbone

CNIL: Commission Nationale Informatique

FOP : Foramen Oval Permeable

HZ : Hazard Ratio

IAH: Index d'Apnées-Hypopnées

IC: Infarctus Cérébral

IC95: Intervalle de confiance à 95 %

MARS: Multimorbidity Apnea Respiratory failure Sleep Database

PG: Polygraphie ventilatoire

PPC: Pression Positive Continue

PSG: Polysomnographie

SACS : Syndrome d'Apnées Centrales du Sommeil

SAOS: Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

SAS: Syndrome d'apnées du sommeil

TC : Tronc Cérébral

Abréviations en anglais

ACA: Anterior Cerebral Artery

AF: Atrial Fibrillation

AHI: Apnea-Hypopnoea Index

AICA: Anterior Inferior Cerebellar Artery

BMI: Body Mass Index

CSA: Central Sleep Apnoea

CT: Computed Tomography

ESS: Epworth Scale Score

KOMS: Known-Onset Morning Stroke

MCA: Middle Cerebral Artery

MRI: Magnetic Resonance Imaging

mRS: modified Rankin Scale

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

OSA: Obstructive Sleep Apnoea

PCA: Posterior Cerebral Artery

PFO: Patent Foramen Ovale

PG: Respiratory Polygraphy

PICA: Posterior Inferior Cerebellar Artery

PSG: Polysomnography

SA: Sleep Apnoea

SCA: Superior Cerebellar Artery

SDB: Sleep Disorder Breathing

TIA : Transient Ischemic Attack

TICI: Thrombolysis In Cerebral Infarction

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

WUS: Wake-Up Stroke

Introduction : syndrome d'apnées du sommeil et accidents vasculaires cérébraux

Définitions et épidémiologie

1. Les accidents vasculaires cérébraux

En France, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la deuxième cause de mortalité, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la première cause de handicap de l'adulte (Béjot et al. 2016; De and Pratique 2009). L'incidence annuelle est de 1,6 à 2,4/1000 personnes tous âges confondus, soit de 100 000 à 150 000 nouveaux cas chaque année, dont 25% d'entre eux ont moins de 65 ans. Les infarctus cérébraux (IC) représentent 80% des AVC. Les 20 % restants sont d'origine hémorragique, par rupture vasculaire cérébrale ou méningée (P Amarenco et al. 2009).

L'optimisation de la prise en charge en aigüe des AVC, avec notamment le développement de la thrombectomie et le perfectionnement du parcours de soin, a permis de réduire la mortalité. Malgré ces avancées, 75% des patients victimes d'AVC survivent avec des séquelles sensitivo-motrices et cognitives affectant leur qualité de vie. Le cout socio-économique des AVC, fortement lié à l'importance des séquelles neurologiques, est très élevé (Mozaffarian et al. 2016).

Le risque de récurrence reste inchangé. En moyenne, il est estimé entre 3 et 4 % la première année, et entre 30 et 43% à 5 ans (Dhamoon et al. 2006). Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS), dont la prévalence est fortement augmentée en post-AVC, affecte entre 30 et 75% des patients (Seiler et al. 2019). Il est associé à un risque de récurrence accru, et peut altérer le processus de récupération fonctionnelle (Boyd et al. 2017). Son dépistage représente un enjeu majeur de santé publique (Kernan et al. 2014).

2. Le syndrome d'apnées du sommeil

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est une pathologie respiratoire fréquente. Il regroupe, entre autres, deux grandes entités cliniques sous-tendues par des mécanismes physiopathologiques et une prise en charge thérapeutique très différents: le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (Randerath et al. 2018) et le syndrome d'apnées centrales du sommeil (SACS) (Baillieux et al. 2019). Ces deux syndromes sont caractérisés par la répétition de limitation ou d'arrêt transitoire du flux aérien naso-buccal, par collapsus pharyngé dans le cas du SAOS ou par arrêt de la commande centrale de la ventilation au cours du sommeil pour le SACS.

Le SAOS concerne 2 à 5% des adultes d'âge moyen dans la population générale (Benjafield et al. 2019). Sa prévalence est sous-estimée, en raison de la faible spécificité des symptômes (ex. ronflements, asthénie matinale, somnolence diurne, nycturie). La prévalence du SACS au sein de la population générale est moins élevée. Elle est surreprésentée dans des sous-populations bien spécifiques comme celles des insuffisants cardiaques (prévalence de 21-37% avec un IAH \geq 15 parmi les patients ayant une insuffisance cardiaque stable à fraction d'éjection altérée (Yumino et al. 2009)), des AVC (prévalence estimée entre 3 et 72% (Johnson and Johnson 2010b)) ou parmi les patients consommateurs d'opioïdes. Le SAS est à ce jour également considéré comme un problème de santé publique majeur, du fait de sa fréquence au sein de la population générale et de ses complications notamment cardio-vasculaires (Lévy et al. 2015), incluant l'AVC (Seiler et al. 2019).

L'examen diagnostique de référence est la polysomnographie (PSG). Elle permet de coter les événements respiratoires survenant uniquement au cours du sommeil, selon les critères de l'American Academy of Sleep Medicine (Berry et al. 2017). Les apnées sont définies par un arrêt complet du flux aérien pendant \geq 10 secondes. Elles sont dites « obstructives » si un effort respiratoire est présent, ou « centrales » en cas d'absence d'effort respiratoire thoracique ou abdominal. Les hypopnées correspondent à une diminution du flux \geq 30% de son état de base associée à une désaturation \geq 3% et/ou un micro-éveil (**Figure 1**) (Stevens et al. 2018).

Le calcul du nombre d'apnées et hypopnées au cours du sommeil permet de définir un index d'apnées-hypopnées (IAH) par heure de sommeil. Celui-ci est utilisé pour classer le SAS par stade de sévérité : absence de SAS (IAH $<$ 5 événements par heure de sommeil (evts/h)), SAS léger (IAH entre 5 et 14 evts/h), SAS modéré (IAH entre 15 et 29 evts/h) et SAS sévère (IAH \geq 30 evts/h).

Après un AVC, la prévalence du SAS est fortement augmentée. Elle est estimée entre 30 et 75% (Seiler et al. 2019). Celle-ci varie selon le seuil d'index d'apnées-hypopnées utilisé et la population étudiée. L'association fréquente entre AVC et SAS et leur impact négatif cumulé en termes de morbi-mortalité toutes causes confondues en font un enjeu clinique et scientifique majeur afin de mieux comprendre, prévenir, dépister et traiter le SAS chez les patients victimes d'un AVC (Hermann and Bassetti 2016).

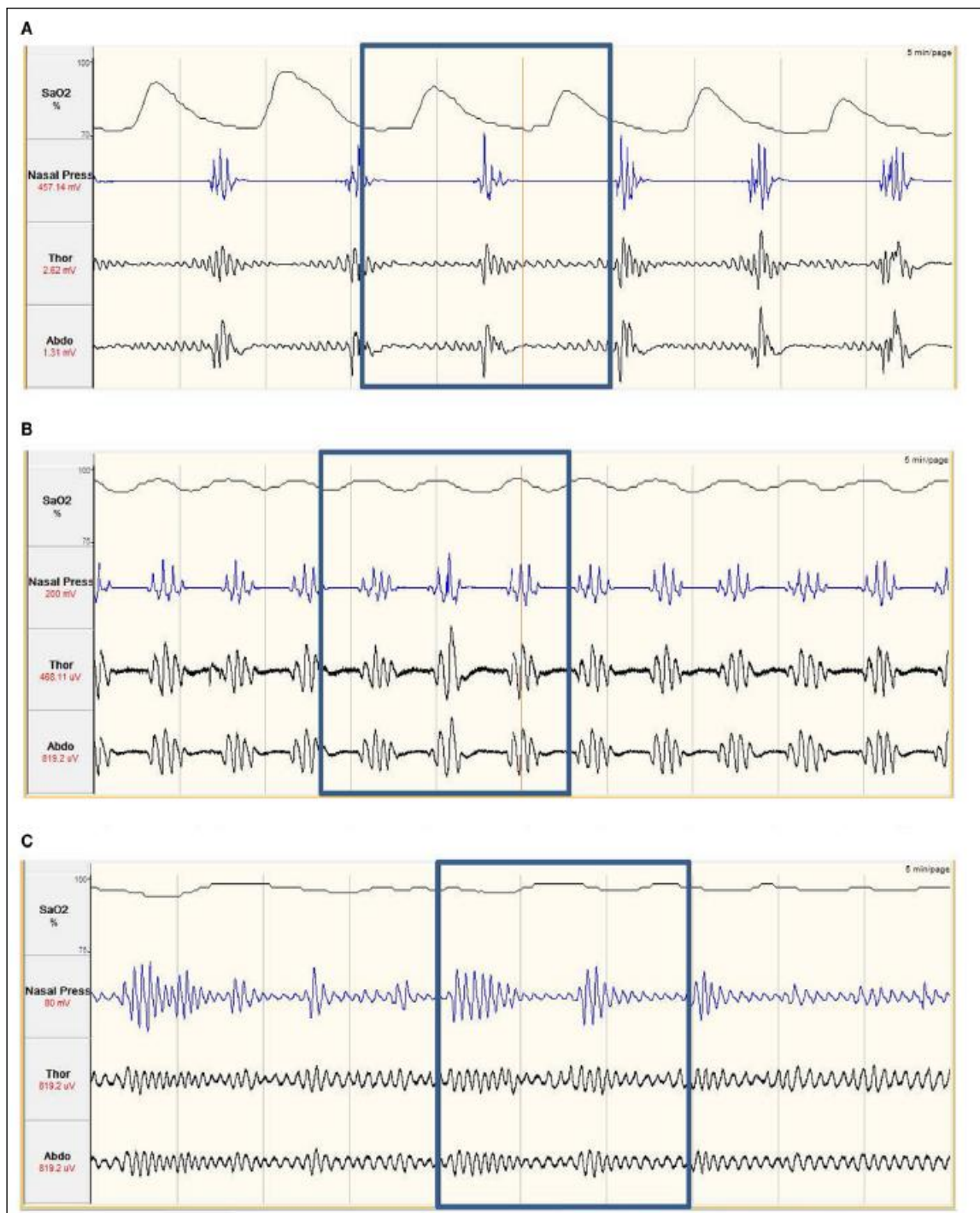


Figure 1 (Stevens et al. 2018):

- (A) Apnées Obstructives. Désaturation transitoire visible sur le capteur en oxygène transcutanée. Arrêt complet transitoire du flux aérien nasal à travers la canule de pression nasale. Persistance de mouvements thoraciques et abdominaux visibles sur les sangles.
- (B) Apnées centrales. Désaturation transitoire visible sur le capteur en oxygène transcutanée. Arrêt complet transitoire du flux aérien nasal à travers la canule de pression nasale. Absence de mouvement thoracique et abdominal visible sur les sangles.
- (C) Hypopnées. Diminution du flux aérien nasal à travers la canule de pression nasale $\geq 30\%$ de son état de base associée à une désaturation $\geq 3\%$ visible sur le capteur en oxygène transcutanée.

Abdo : sangle abdominale. **Nasal Press** : canule de pression nasale. **SaO2** : saturation transcutanée en oxygène. **Thor** : sangle thoracique.

Si SAS et AVC sont deux pathologies étroitement liées (Hermann and Bassetti 2016). Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette association ne sont à ce jour que partiellement compris.

1. SAS comme facteur de risque d'AVC (Figure 2)

Le SAS est actuellement reconnu comme étant un facteur de risque indépendant d'AVC (Alexiev et al. 2018; Hermann and Bassetti 2016; Yaggi et al. 2005). Sur la base de la méta-analyse réalisée par Loke et al (Loke et al. 2012), les patients porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ont deux fois plus de risque de faire un AVC que les individus ne présentant pas de SAOS (OR 2.24 [IC 95% 1.57–3.19]). Ce risque augmente proportionnellement avec la sévérité du SAOS, évalué par l'IAH (Munoz et al. 2006).

De nombreux mécanismes d'action sont impliqués dans l'élévation du risque neuro-cardio-vasculaire en lien avec le SAS. Les événements respiratoires nocturnes sont responsables de micro-éveils corticaux répétés et d'une hypoxie intermittente qui activent le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette cascade a pour conséquence une élévation de la pression artérielle. D'autres facteurs sont concernés comme **i)** les variations de pression intra thoracique induisant une hyperexcitabilité myocardique et favorisant les shunts cardiaques droite-gauche **ii)** l'augmentation du stress oxydatif générant une inflammation systémique et une dysfonction endothéliale et **iii)** une dérégulation métabolique secondaire à la fragmentation du sommeil. L'ensemble de ces effets se pérennise en période diurne et est imputable dans la genèse des maladies neuro-cardio-vasculaires (coronaropathie, AVC, athérosclérose, insuffisance cardiaque, arythmie) et endocrinienne (diabète, syndrome métabolique, dysthyroïdie) (Lévy et al. 2015; Sánchez-de-la-Torre, Campos-Rodriguez, and Barbé 2013).

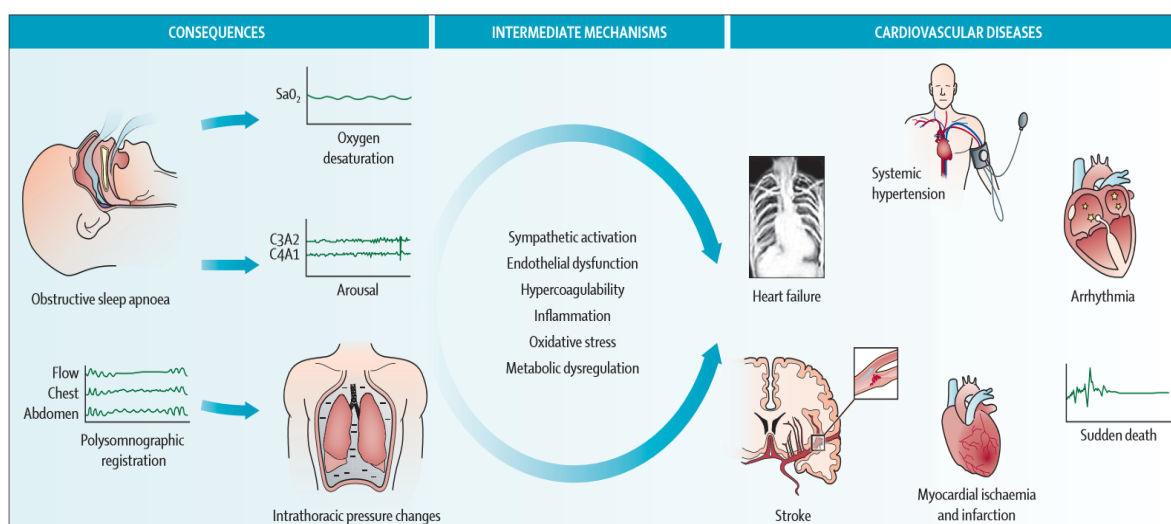


Figure 2 :(Sánchez-de-la-Torre, Campos-Rodriguez, and Barbé 2013) **Les conséquences du syndrome d'apnées obstructives du sommeil et les mécanismes pouvant contribuer aux maladies cardio-vasculaires.**
C3A2, C4A1 : capteurs d'électroencéphalographiques. SaO₂ : saturation transcutanée en oxygène.

2. SAS au décours d'un AVC

Une méta-analyse sur la prévalence du SAS après un AVC ou un accident ischémique cérébral (AIT) a été publiée par Seiler et al. en 2019 (Seiler et al. 2019). Plusieurs informations ressortent de cette étude: **i)** la prévalence du SAS sévère est élevée après un AVC (30% ont un IAH ≥ 30 (IC95 24.4-35.5%)), **ii)** l'IAH reste stable dans le temps et **iii)** les données sur la prévalence du SACS sont peu nombreuses. Des questions n'ont pour le moment pas de réponse sur : **i)** l'indication d'un contrôle PSG pour les patients ayant ou non un SAS ; **ii)** la durée d'utilisation du traitement par ventilation en pression positive continue ; et **iii)** l'utilité de surveiller l'évolution des événements respiratoires centraux en PSG. Quelques études suggèrent que les événements centraux prédominent en phase aiguë, mais sont remplacés avec le temps par les événements respiratoires de nature obstructives (Parra et al. 2000). Un contrôle PSG s'avérera éventuellement nécessaire à distance afin d'adapter au mieux le traitement en fonction de la typologie du SAS, dont les mécanismes physiopathologiques divergent.

Comme nous l'avons vu ci-dessus, le SAS peut favoriser la survenue d'un AVC. Une autre hypothèse physiopathologique, de type lésionnel, est actuellement discutée. Celle que l'AVC pourrait être un facteur de risque de SAS ou du moins qu'il pourrait aggraver un SAS préexistant. Les mécanismes impliqués sont nombreux. Les AVC supra ou infratentoriels occasionnent fréquemment des troubles de la coordination des muscles ventilatoires (muscles des voies aériennes supérieures, muscle diaphragmatique et muscles intercostaux). Ces troubles peuvent favoriser la survenue d'apnées obstructives (Brown et al. 2014). La lésion, elle-même, pourrait altérer la commande centrale ventilatoire si elle est située notamment dans le tronc cérébral (Y. Kim et al. 2018; Siccoli et al. 2008) ou modifier la sensibilité des chémorécepteurs au CO₂ (Morrell et al. 1999). D'autres mécanismes peuvent intervenir comme le décubitus prolongé, les traitements utilisés (*i.e.* thrombolyse intra-veineuse (Huhtakangas et al. 2017), traitements hypnotiques), la fragmentation du sommeil et les comorbidités associées aux AVC (infections pulmonaires, décompensations cardiaques, maladies thrombo-emboliques veineuses, dépressions) (Alexiev et al. 2018) (**Figure 3 et figure 4**).

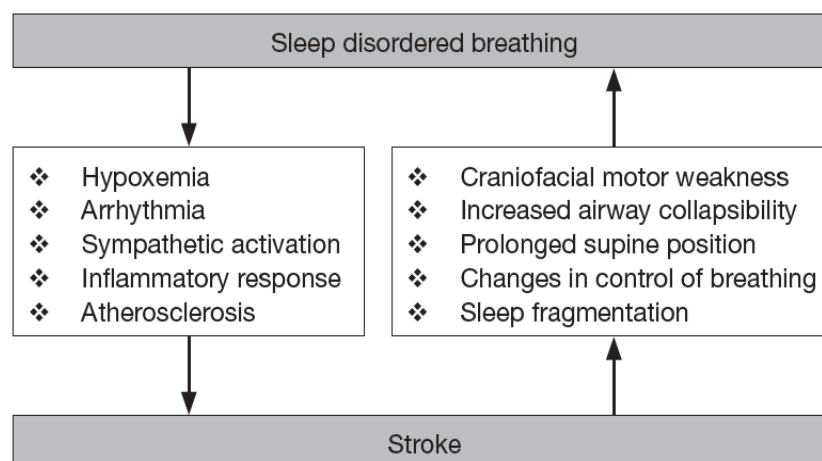


Figure 3 (Alexiev et al. 2018) : Relation bidirectionnelle entre le syndrome d'apnées du sommeil et l'accident vasculaire cérébral.

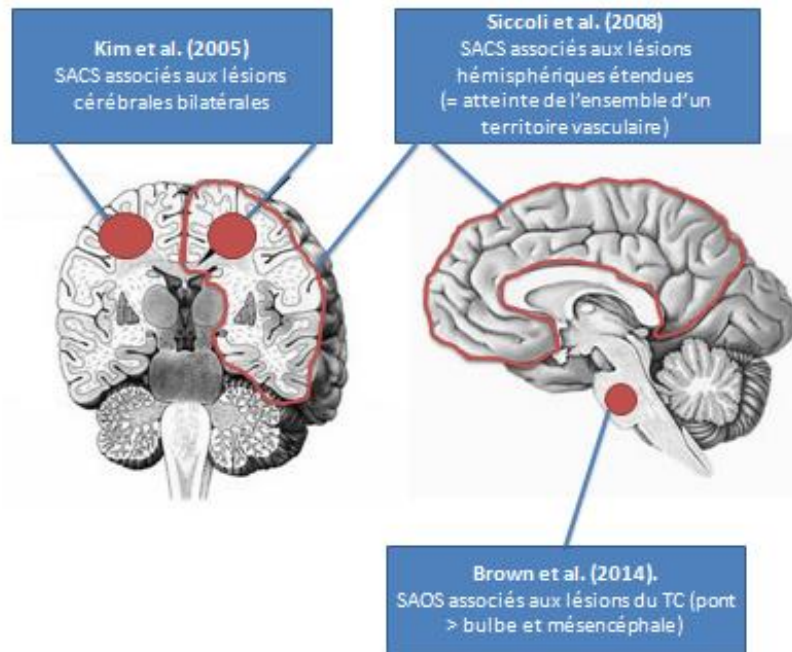


Figure 4 : représentation schématique des études objectivant un lien entre SAS et localisation cérébrale

SACS : syndrome d'apnées centrales du sommeil. **SAOS** : syndrome d'apnées obstructives du sommeil. **SAS** : syndrome d'apnées du sommeil. **TC** : tronc cérébral.

Actuellement, le lien entre localisation cérébrale et SAS reste débattu. De nombreuses études n'ont pas réussi à mettre en évidence d'association cliniquement significative (Fisse et al. 2017; Parra et al. 2000; Stahl et al. 2015) (**Tableau 1**).

Ce manque de reproductibilité peut s'expliquer par la grande hétérogénéité des données comme la taille des effectifs, le seuil d'IAH utilisé, le délai et les modalités de dépistage du SAS et les méthodes d'évaluation en imagerie et de détection des lésions cérébrales.

Tableau 1 : Tableau comparatif des caractéristiques méthodologiques et des résultats des différentes études ayant pour sujet localisation cérébrale et SAS.
AIT : accident ischémique transitoire. **HC** : hématomate cérébral. **IAH** : Index d'apnées hypopnées. **IRM** : imagerie par résonance magnétique. **PG** : Polygraphie ventilatoire. **PSG** : polysomnographie.
SAS : syndrome d'apnées du sommeil. **SACS** : syndrome d'apnées centrales du sommeil. **SAOS** : syndrome d'apnées obstructives du sommeil. **TC** : tronc cérébral. **TDM** : tomographie axiale

| Articles, caractéristiques générales | | | | Caractéristiques de l'AVC | | | Evaluation du sommeil | | Résultats principaux |
|---|--|--------------------------------|--------------------------------|---|--|--|--|-------------------------------------|---|
| Référence Et Année de publication | Population étudiée | Modalité de recueil de données | Objectif | Type d'imagerie | Modalité d'analyse lésionnelle | Modalité d'analyse du sommeil (PSG/PG) | Délai entre l'AVC et l'enregistrement du sommeil | Définition du groupe apnéique (IAH) | Résultats |
| En faveur d'un lien SAS AVC | | | | | | | | | |
| Brown et al. (Brown et al. 2014) 2014 | 355 IC, dont 38 lésions du TC | Rétrospective | Lien entre SAS et lésion du TC | IRM ou TDM cérébrale, réalisée en phase aigue | Rapport d'imagerie (lésion du TC ou non) | PG | Délai médian de 13 jours après l'AVC | IAH ≥10 | Risque 3 fois augmenté de SAS en cas de lésion du TC (OR 3.71 (IC 95% : 1.44, 9.81)) |
| Siccoli et al. (Siccoli et al. 2008) 2008 | 74 IC, dont 53 SACS | prospective | Localisation de l'AVC et SACS | IRM ou TDM cérébrale, réalisée en phase aigue | Rapport d'imagerie | PG | 1 ^{ère} nuit | IAH ≥10 | SACS plus sévère en cas d'AVC hémisphérique étendu (n = 6, p <0.0001) |
| Kim et al. (Y. Kim et al. 2018) 2018 | 182 IC, dont 35 SACS | prospective | SACS et lésion cérébrale | IRM ou TDM cérébrale en phase aigue | Rapport d'imagerie | PG | Délai moyen de 9.48 jours | IAH ≥5 | Atteinte bilatérale (p= 0.004) |
| Absence de lien | | | | | | | | | |
| Fisse et al. (Fisse et al. 2017) 2017 | 142 patients IC inclus, 86 SDB (59%) | prospective | Localisation de l'AVC et SAS | IRM cérébrale – dans un délai de 12 jours | Cartographie cérébrale standardisée, délimitation manuelle des lésions | PG | 12h après l'admission | IAH ≥10 | Pas d'association statistiquement significative. Les infarctus du TC sont plus fréquents dans le groupe SAS (10 sur 86 patients (11.6%)) que non SAS (2 sur 56) (p=0.09) |
| Stahl et al. (Stahl et al. 2015) 2015 | 73 patients IC/AIT inclus, 58 (79%) SAOS | prospective | | TDM ou IRM – dans les 48h | Rapport d'imagerie cérébrale | PSG | Dans la semaine | IAH ≥5 | Pas d'association statistiquement significative. |
| Parra et al. (Parra et al. 2000) 2000 | 161 patients (IC, HC et AIT) | prospective | Localisation de l'AVC et SACS | TDM ou IRM | Rapport d'imagerie cérébrale | PG | 1) 48-72h ET 2) >3mois | IAH ≥10 | Pas d'association statistiquement significative. |

Du fait de l'atteinte cérébrale, la survenue d'un AVC peut-être à l'origine de SAS *de novo*, aggraver un SAS préexistant ou entraîner un changement de phénotype de SAS (*i.e.* un SAOS connu préalablement à l'AVC, devenant SAS central en post-AVC) (Alexiev et al. 2018; Johnson and Johnson 2010b).

La mise en évidence d'une association entre localisation lésionnelle et SAS est importante pour arriver à mieux caractériser les patients qui vont présenter un SAS dans les suites d'un AVC, afin de les dépister précocement pour mieux les prendre en charge.

3. Cas particulier : AVC du réveil

Un AVC du réveil est défini comme étant un AVC qui survient entre 01h00 et 11h00 du matin, après que le patient se soit endormi pendant au moins 3 heures. Le déficit neurologique secondaire à l'AVC est observé au moment du réveil (Denny 2015). Ils servent de modèle pour les études s'intéressant à la physiopathologie du SAS post-AVC.

Tout d'abord, les horaires de survenue des AVC sont influencés par une composante circadienne forte. En effet, 40 à 50% des infarctus cérébraux surviennent le matin quel que soit l'état d'éveil du patient (Elliott 1998).

En cas d'AVC du réveil, les patients sont asymptomatiques avant de s'endormir mais se réveillent avec un déficit neurologique. Ils sont plus fréquemment d'origine cardio-embolique. Les AVC du réveil concernent environ 14 à 30% des infarctus cérébraux (Xiao et al. 2018), et sont fortement liés au SAS. Hsieh et al. (Hsieh et al. 2012) ont montré que l'IAH dans cette population était plus élevé (23.1 ± 19.4 vs. 12.5 ± 11.9 dans les AVC standard, $p = 0.016$). Koo et al. (Koo et al. 2016) ont mis en évidence que l'IAH (AHI >30: 45.0 vs. 17.6%; $p = 0.03$) et la désaturation nocturne sont plus sévères (moyenne ± 1 DS : 57.0 ± 63.9 vs. 31.8 ± 22.9 ; $p = 0.06$) parmi les patients victimes d'un AVC du réveil.

Les mécanismes probablement impliqués dans l'association AVC du réveil-SAS passent par les mêmes mécanismes que ceux du SAS post-AVC auxquels se surajoutent des facteurs bien spécifiques (Johnson and Johnson 2010a). En effet, les étiologies cardio-emboliques, fortement représentées par la fibrillation atriale (Riccio et al. 2013) et le foramen ovale perméable (FOP) (Man et al. 2019), prédominent en cas de AVC du réveil. Par exemple, le risque de découvrir une fibrillation atriale non préalablement connue est 3 fois plus élevé en cas d'AVC ou d'AIT du réveil que pour les autres types d'AVC (odds ratio 3.6, 95% confidence intervalle 1.2-7.7, $p = 0.019$) (Riccio et al. 2013). L'hypoxémie nocturne, maximale le matin au réveil, favorise les passages en arythmie. Les shunts cardiaques droite-gauche sont favorisés par l'augmentation de la pression intra-thoracique secondaire aux événements respiratoires obstructifs nocturnes (Man et al. 2019). Cette variation de pression augmente le risque d'embolie paradoxale via le FOP.

En plus de servir de modèle physiopathologique, les études sur l'AVC du réveil ont apporté une information capitale pour la pratique clinique en neurologie vasculaire : tout AVC du réveil doit faire suspecter un SAS. Les AVC du réveil sont donc un « drapeau rouge » pour le neurologue qui motive les demandes de PSG et pour le médecin du sommeil qui les reçoit. Ainsi, le dépistage de SAS doit être systématique en cas d'AVC du réveil.

Conséquences du SAS post-AVC

Le dépistage et le traitement du SAS sont des enjeux cliniques importants.

Les données actuelles de la littérature permettent d'affirmer avec certitude l'impact négatif de cette association sur le devenir à long terme du patient, tant sur l'augmentation du risque de récurrence que sur le devenir fonctionnel des patients.

L'étude réalisée par Lisabeth et al en 2019, permet d'affirmer que les patients ayant SAS non traité ($IAH \geq 10/h$), à 90 jours de l'AVC, ont une moins bonne récupération fonctionnelle (différence des moyennes des « activities of daily living/instrumental activities of daily living score » (ADL/IADL) = 0.15 entre les SAS et non SAS, Intervalle de confiance à 95% (IC95) = 0.01-0.28) et cognitive (différence des moyennes des Mini mental test Examination : -2.66 ; IC95 = -4.85 à 0.471), que les patients non apnéiques (Lisabeth et al. 2019).

Ces patients ont également 2 fois plus de risque de décéder que les patients non apnéiques (Hazard ratio (HR) ajusté 1.76, IC95 = 1.05-2.95 ; p-value : 0.03 (Sahlin et al. 2008)).

Pour finir, il existe une augmentation du risque de récurrence cérébro-vasculaire (Duss Simone B. et al. 2018; Loke et al. 2012). Le risque d'événement cardiovasculaire secondaire (défini comme la survenue d'une récurrence d'AVC, de syndrome coronarien aigu ou de décès de cause cardiovasculaire) est estimé à 12-20% durant les trois premiers mois après un accident ischémique transitoire ou un AVC mineur (Johnson and Johnson 2017; Lovett et al. 2003). A un an, ce risque est estimé à 6.2% (Pierre Amarengo and Steering Committee Investigators of the TIAregistry.org 2016). L'identification des facteurs de risque d'événements cardio- et cérébro-vasculaires secondaires à un premier AVC permettrait d'améliorer leur prévention.

L'incidence des AVC augmente avec l'âge, mais 25% d'entre eux ont moins de 65 ans. Les conséquences sociales sont importantes parmi ces jeunes patients. L'AVC impacte négativement sur la reprise de l'activité professionnelle avec des conséquences financières, sur la santé physique et psychologique de l'aidant principal, et sur les relations intrafamiliales (Daniel et al. 2009).

En pratique clinique, le dépistage post-AVC de ce trouble ventilatoire est donc capital afin d'identifier ces patients, de leur proposer un traitement adapté et d'optimiser leur suivi médical (Kernan et al. 2014).

Prise en charge du SAS post-AVC

Le dépistage et le traitement du SAS font parties intégrantes depuis 2014 des recommandations de l'American Heart Association / American Stroke Association (classe IIb, niveau de preuve B) (Kernan et al. 2014).

En France, la même année, la Haute Autorité de Santé (HAS) (HAS 2014) a préconisé, dans les suites d'un AVC, l'introduction d'un traitement par ventilation en pression positive continue (PPC) (traitement de référence du SAOS) pour les SAOS modérés à sévères ($IAH \geq 15/h$).

Le postulat sur lequel se base ces recommandations internationales et nationales est que la prise en charge du SAS par support ventilatoire permettrait, en ciblant la cascade d'événements induits par le SAS, d'en réduire les conséquences et notamment le risque de récurrence d'événement cardio-cérébro-vasculaire post-AVC.

En cas de bonne observance (définie par une observance moyenne d'utilisation >4h par jour) l'efficacité du traitement du SAS sur la somnolence et les performances cognitives n'est plus à démontrer. Par contre, les données sur le risque de complications cardio-vasculaires en population générale restent incertaines (Marin et al. 2005).

En post-AVC l'effet du traitement sur le risque de récurrence n'est pas encore établi. Mc Evoy et al. (McEvoy et al. 2016) a publié en 2016 l'étude randomisée SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints) menée chez 2 717 adultes âgés de 45 à 75 ans ayant un SAOS modéré à sévère et une pathologie cardiaque ou cérébro-vasculaire. Ce travail posait la question de l'efficacité de la PPC sur le risque de récurrence cardio-cérébro-vasculaire dans cette population. Les résultats pour cet objectif sont non significatifs, hormis pour la récurrence d'AVC (HR= 0.56; 95% CI, 0.32–1.00) (Javaheri et al. 2017) et la qualité de vie dans les analyses en sous groupe (observance thérapeutique >4h/jour).

La mise en place d'une ventilation nocturne en pression positive continue post-AVC est recommandée puisque des effets thérapeutiques bénéfiques ont été apportés sur l'amélioration de la qualité de vie (McEvoy et al. 2016), sur la somnolence et surtout sur le potentiel de récupération fonctionnel post-AVC (J. A. et al Aaronson 2016; Brill et al. 2018; Johnson and Johnson 2017; Kushida et al. 2012). Cela permettrait de potentialiser les bénéfices d'une prise en charge en centre de rééducation, limiter le risque de chute, favoriser les interactions sociales (Brill et al. 2018).

Toutefois le délai d'introduction précis du traitement par support ventilatoire n'est pas encore établi (Bravata et al. 2018; Pincherle et al. 2017). Des questions restent en effet en suspens quant à l'évolution du SAS au cours du temps et à la tolérance de l'interphase thérapeutique en phase aiguë de l'AVC (répercussions psychologiques, paralysie faciale gênant la mise en place de l'interface, parésie des membres supérieurs, troubles de l'humeur, trouble non ventilatoire du sommeil). De plus en plus d'études suggèrent que l'introduction précoce d'un traitement par PPC pourrait favoriser le potentiel de récupération fonctionnelle post-AVC, par l'intermédiaire de nombreux mécanismes neurobiologiques intra-et péri-lésionnels (**figure 5**) (Pincherle et al. 2017).

L'essai prospectif eSATIS est en cours, et devrait permettre de répondre à la question des effets potentiels d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce d'un SAS après un AVC (ClinicalTrials.gov, NCT02554487).

D'autres facteurs sont également importants tels que l'application de mesures hygiéno-diététiques (perte pondérale, sevrage alcool-tabagique, éviction de traitement sédatif) et l'éducation thérapeutique (information et accompagnement du patient et de son entourage).

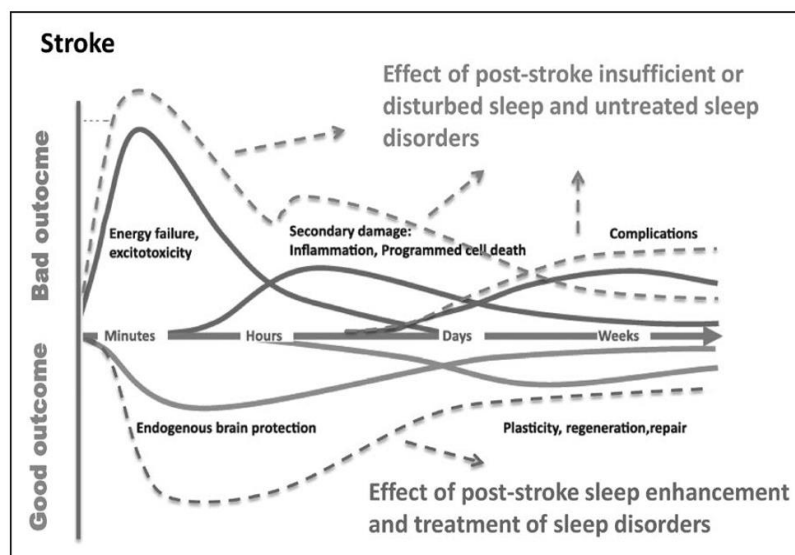


Figure 5 (Pincherle et al. 2017): L'influence du sommeil sur les mécanismes de restauration neuronale post-accident vasculaire cérébral

Problématiques soulevées

En raison de la forte prévalence de l'AVC, le dépistage systématique recommandé est difficile à mettre en place en pratique courante. La PSG présente des contraintes logistiques limitant son accessibilité. De plus, la disponibilité de cet examen est très hétérogène par centre.

L'optimisation des capacités de dépistage peut être menée en agissant sur deux leviers d'actions dont les effets sont synergiques.

D'une part, des solutions doivent être trouvées pour réduire la demande. Il semble donc crucial d'identifier dans un avenir proche des phénotypes de patients à risque de développer un SAS dans les suites d'un AVC basés sur des biomarqueurs cliniques, biologiques et d'imageries (Fleming et al. 2018; Takala et al. 2018; Xiaolin Gu 2017). Un axe de recherche important serait d'identifier des caractéristiques lésionnelles cérébrales (localisation et volume) spécifiques pour les populations SAS et non SAS. Cela permettrait d'améliorer la compréhension du réseau cortico-sous cortical cérébral impliqué dans le contrôle ventilatoire nocturne et d'autre part d'identifier des biomarqueurs d'imagerie, dans l'objectif de préciser les indications de PSG post AVC.

D'autre part, l'autre priorité est d'améliorer l'accessibilité à la PSG. Il est donc important de définir et de mettre en place un parcours de soins standardisé sur l'ensemble du territoire français afin de faciliter l'accès au dépistage systématique.

Le parcours de soins sommeil et AVC du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

Un parcours de soins en réponse à un enjeu de santé publique

1. Informations générales.

a) *Parcours de soins cliniques*

Depuis 2014, la haute autorité de santé et les sociétés savantes internationales recommandent donc d'élargir le dépistage du SAS à l'ensemble des patients ayant fait un AVC, qu'il soit ischémique ou hémorragique, ou un AIT. L'examen diagnostique de référence est la polysomnographie. Cet examen, encadré par du personnel soignant formé, nécessite une nuit d'hospitalisation complète.

Pour répondre à cette problématique, le laboratoire du sommeil dirigé par le Professeur Renaud Tamisier et le service de neurologie vasculaire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Grenoble Alpes dirigé par le Professeur Olivier Detante ont constitué une filière de soins sommeil et AVC, depuis janvier 2017 et dont le Dr Sébastien Baillieul assure la coordination et l'expertise (**Figure 7**).

Les patients admis en service de neurologie vasculaire pour un AVC bénéficient, grâce à cette filière, d'une consultation spécialisée « sommeil et AVC » et d'un dépistage du SAS au sein du laboratoire du sommeil du CHU Grenoble Alpes.

L'objectif de cette filière est double, à la fois clinique et scientifique :

- Sur le plan clinique : dépistage et prise en charge précoce des troubles du sommeil et en particulier du SAS dans les suites d'un évènement vasculaire cérébral, s'intégrant dans le cadre de la prévention secondaire.
- Sur le plan scientifique : alimentation d'une base de données unique sur le sommeil post-AVC, qui devrait permettre de répondre aux enjeux de meilleure caractérisation des patients SAS post-AVC et servir de base au développement de projets de recherche clinique sur les modalités de prise en charge thérapeutique du SAS post-AVC.

b) *Description de la base MARS (Multimorbidity Apnea Respiratory failure Sleep database) Figure 6 et 7:*



Figure 6: logo de la base de données MARS (*Multimorbidity Apnea Respiratory failure Sleep database*)

Cette base de données a pour objet d'être un outil commun permettant de regrouper sur une même structure les données des patients en soins courant, en cohorte et dans des protocoles de recherche clinique.

- Base de données conçue par le laboratoire HP2, Université Grenoble Alpes.
- Inclusion d'environ 4000 patients en soin courant jusqu'à aout 2019.
- Elle a reçu à ce jour l'ensemble des autorisations légales requises pour son utilisation et son exploitation scientifique.

Déclaration de la base de données :

- C.C.T.I.R.S : Demande d'avis N°15.925bis, avis favorable obtenu le 23/03/2016
- CNIL : Déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR003 N° 1996650v0 le 05/10/2016
- Modalités de codification des sujets : PA (pour PATient) accompagné d'un numéro codé à 4 chiffres propre à la base de données MARS.

En utilisant cet outil, ont pu être inclus, entre janvier 2017 et janvier 2019, **229 patients** ayant présenté un AVC ou un AIT pris en charge initialement en service de soins intensifs neuro-vasculaires du Centre Hospitalier Grenoble Alpes.

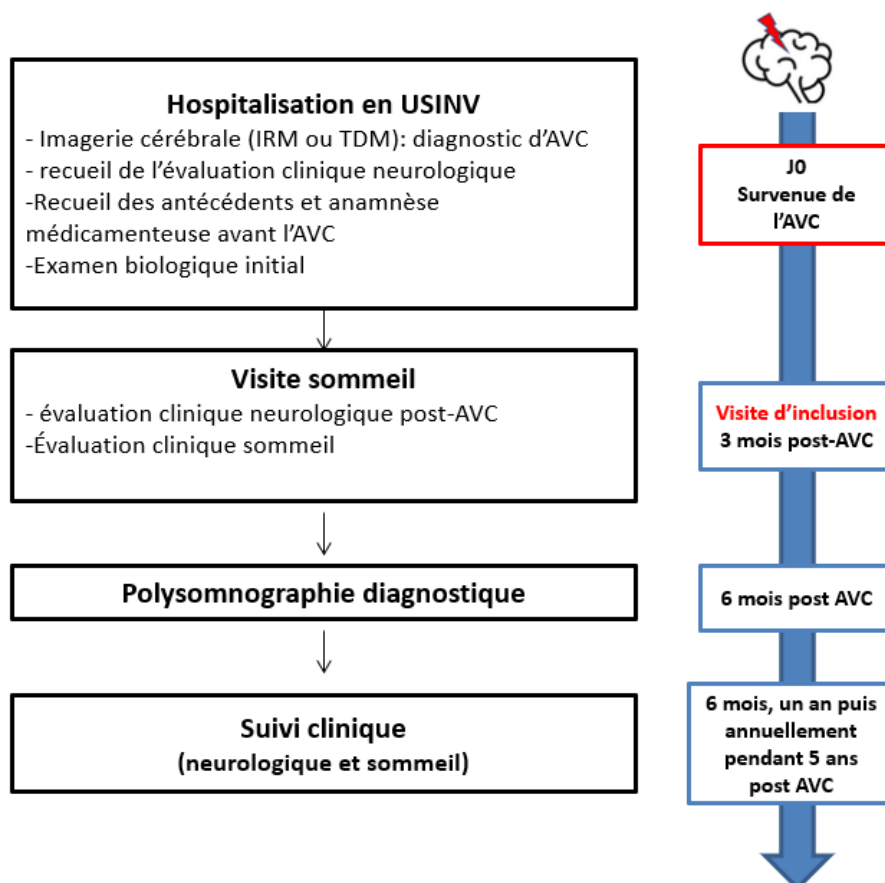


Figure 7 : Représentation schématique du parcours de soins « AVC-sommeil » du CHU Grenoble Alpes
 AVC : accident vasculaire cérébral. IRM : imagerie par résonance magnétique. TDM : tomodensitométrie.

2. Résultats en pratique clinique

Parmi les 1835 patients hospitalisés en unités de Neurologie Vasculaire du CHU de Grenoble Alpes entre janvier 2017 et janvier 2019 pour un AVC ischémique (1027 infarctus cérébraux, **Tableau 2**) ou hémorragique ou un AIT, **229 patients** ont bénéficié d'une consultation « AVC-sommeil » dans un délai de 3 mois post-AVC.

Cette consultation préliminaire est importante. Elle permet au praticien, à un délai subaigu de l'AVC, d'évaluer cliniquement la sévérité des perturbations du sommeil, de rechercher des signes de SAS nocturnes (arrêt respiratoire constaté par l'entourage, nycturie, sensation d'étouffement, ronflements) et diurnes (asthénie et somnolence diurne, céphalée matinale, trouble cognitif, trouble sexuel) et de programmer un enregistrement polysomnographique diagnostique au laboratoire du sommeil ou à défaut au domicile. Pour mieux préciser les caractéristiques ventilatoires des patients, ils bénéficient suite à leur passage au laboratoire du sommeil d'explorations fonctionnelles cardiorespiratoires, de gaz du sang le matin au réveil, d'un test de réponse ventilatoire au CO₂. Elle permet également de faire sortir de la filière de soins les diagnostics différentiels également appelés « *stroke mimics* » (ex. crise d'épilepsie, migraine avec aura, trouble fonctionnel).

A l'issue du passage au laboratoire du sommeil, les troubles du sommeil identifiés sont pris en charge de façon personnalisée pour chaque patient, en fonction du niveau de sévérité.

Les patients sont ensuite suivis en consultation à 6 mois, un an, puis annuellement pendant 5 ans, quel que soit le statut, SAS ou non SAS.

Au total, **164 patients** ont pu bénéficier d'une polysomnographie complète au laboratoire du sommeil avec un délai préconisé AVC-consultation <3 mois et AVC-PSG <6 mois. Les causes de refus sont représentées par des patients refusant l'examen, ou présentant un nouvel évènement médical ne permettant pas de réaliser l'examen.

Tableau 2 : Données RENAU-AVC (réseau nord alpin des urgences).

Nombre de patients admis en neurologie vasculaire pour un AVC ischémique par année (Données non publiées)

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
| n total | 816 | 990 | 926 | 925 | 1208 | 1415 | 1382 | 1542 |
| Annecy | 370 | 415 | 336 | 376 | 339 | 382 | 329 | 359 |
| Chambéry | 226 | 221 | 244 | 223 | 248 | 321 | 381 | 390 |
| Grenoble | 220 | 354 | 346 | 326 | 449 | 457 | 486 | 541 |
| CHAL | - | - | - | - | 172 | 255 | 186 | 252 |
| Moyenne d'âge | 68 | 68 | 69 | 68 | 70 | 69 | 72 | 71 |
| Décès (%) | 58 (7,1) | 65 (5,6) | 65 (7,0) | 63 (6,8) | 82 (6,8) | 105 (7,4) | 105 (7,6) | 95 (6,2) |

Ce parcours de soins présente quelques limites, expliquant qu'une partie des patients hospitalisés pour AVC en neurologie n'ont pu être évalués en consultation sommeil :

- 1) Présence d'un biais de recrutement au moment d'adresser les patients au laboratoire du sommeil (ex. séquelles neurocognitives importantes, hospitalisation en centre de rééducation intensive, aggravation clinique secondaire). Certains de ces patients intègrent le parcours plus tardivement, au décours de la consultation de contrôle en neurologie vasculaire. Cela souligne l'importance du travail de l'infirmière de coordination pos-AVC (Mme Alexandra STENIKAR).
- 2) Certains sont perdus de vue à la suite de l'hospitalisation en neurologie vasculaire ou au décours de la consultation sommeil-AVC.
- 3) Pour finir, en raison de la forte incidence de l'AVC et de l'AIT, les unités d'hospitalisation en neurologie vasculaire ne peuvent accueillir l'ensemble des patients. Nombre d'entre eux retournent au domicile avec un bilan étiologique à réaliser en ambulatoire ou sont hospitalisés dans une autre unité de neurologie ou de médecine polyvalente, selon la gravité de leur état clinique. Ces patients ne passent donc pas par le parcours de soins conventionnel.

L'ensemble des hypothèses énoncées ci-dessus n'ont pas été évalués scientifiquement. Elles sont formulées sur la base des observations effectuées au cours de la pratique clinique quotidienne.

Ainsi, la création de cette filière de soins SAS-AVC a permis d'optimiser le suivi, le dépistage et l'accompagnement des patients en post-AVC. Elle peut être encore améliorée, en sensibilisant notamment le personnel médical et paramédical à la problématique complexe du SAS post- AVC. Des pistes d'amélioration sont à l'étude, notamment pour réduire le délai entre l'AVC et l'enregistrement polysomnographique diagnostique.

Un parcours de soins s'intégrant dans une dynamique de recherche clinique

Tous les patients vus en consultation sommeil, et ce quel que soit le motif de leur consultation (insomnie, hypersomnie, parasomnie, trouble respiratoire du sommeil), sont sollicités pour être inclus dans la base de données MARS, permettant un recueil exhaustif clinique et paraclinique des signes et symptômes en lien avec les pathologies du sommeil. Tous les patients inclus ont reçu une information écrite et orale et ont donné leur consentement écrit.

L'ensemble des informations cliniques sont reportées de façon systématique au cours de la consultation sommeil ou d'une hospitalisation au laboratoire du sommeil. Une fois entrées dans la base par les secrétaires d'accueil, les infirmières ou les médecins, les possibilités d'export et d'exploitation des données anonymisées ouvrent des perspectives sur le plan scientifique, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients. La base est en constante évolution. Elle a l'avantage également d'être ergonomique.

Pour mon travail de thèse, j'ai pu ajouter une partie rétrospective inhérente aux données issues de l'hospitalisation en neurologie vasculaire. Les pistes de développement sont nombreuses avec la possibilité de développer des extensions personnalisées en fonction des différentes pathologies du sommeil (narcolepsie, troubles du comportement en sommeil paradoxal, insomnie) et des examens complémentaires (imagerie, donnée électro-encéphalographique).

De nombreuses études s'intéressant au sommeil ont pu et vont pouvoir être menées à bien grâce à cette immense banque de données cliniques et paracliniques.

Projets de recherche en cours SAS-AVC

Entre janvier 2017 et ce jour, plus de 330 patients, vus en consultation AVC-sommeil, ont pu être inclus dans la base de données MARS, formant ainsi une cohorte unique, en soins courants, colligeant le phénotypage clinique, d'imagerie, biologique et de sommeil des patients ayant fait un AVC ou un AIT.

Les données de cette cohorte entre janvier 2017 et janvier 2019, associées aux informations rétrospectives cliniques, anamnestiques, biologiques et d'imagerie cérébrale recueillies au cours de l'hospitalisation en neurologie vasculaire, ont servi de base à mon travail de thèse, présenté dans le prochain chapitre, intitulé « Association of lesion location and sleep apnea following ischemic stroke: a cross-sectional study ».

Faisant suite à cette cohorte rétrospective, un projet de cohorte prospective dénommée ASCENT, pour Apnea, Stroke and incident Cardiovascular EveNTs, est en cours d'élaboration. Cette cohorte devrait permettre d'identifier l'incidence et les paramètres prédictifs du risque d'événements cardiovasculaires secondaires dans les suites d'un premier AVC ou d'un AIT, parmi les caractéristiques cliniques, les paramètres polysomnographiques, les paramètres d'imagerie, ainsi que des marqueurs biologiques de l'inflammation et du stress oxydant.

Association of lesion location and sleep apnea following ischemic stroke: a cross-sectional study

Abstract

Introduction:

Stroke and sleep disorder breathing (SDB) are intertwined pathologies. Despite of the high prevalence of SDB post-stroke, its determinants are understudied. The main objective of the study was to investigate, among ischemic stroke patients, the relationship between stroke location and the prevalence of SDB.

Materials and methods:

We conducted a single-centre cross-sectional study. The population consisted of ischemic stroke patients referred to Grenoble University Hospital Sleep Lab after a stroke, between January 1, 2016 and January 31, 2019.

Patients were included if they were ≥ 18 and < 85 years old, had a first ischemic stroke, and had performed a complete polysomnography (PSG) in the sleep laboratory of CHU Grenoble Alpes.

Patients were not included for the following reasons: known and treated SDB; suspected sleep disorder other than SDB; suspected stroke-mimics; old brain infarction ≥ 1.5 cm seen in the first brain imaging; symptomatic intra-cerebral haemorrhage; transient ischemic attack.

Stroke location was classified on the basis of acute brain imaging (brain magnetic resonance imaging or computed tomography scans). Lesions were described and classified according to their neuroanatomic location and arterial territories.

SDB group was defined by an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events/ hour.

Results:

142 patients were included in the study. SDB was found in 46% patients (52% obstructive SDB, 25% coexistent SDB and 22% central SDB). Median main characteristics of the population were: age = 60 [IQR: 50.75; 69], initial NIHSS was 3 [IQR: 1; 6.25], delay between stroke event and PSG was 134.5 days [IQR: 97; 227.3], AHI was 16.5 [IQR: 5.6; 29.3] per hour of sleep.

Cerebellum lesions (SDB group: $n=14$ (18.7%) vs no SDB group: $n=2$ (2.99%); $p=0.003$) and more precisely cerebellar lobes' damage (SDB group: $n=9$ (12%) vs no SDB group: $n=0$ (0%); $p=0.003$) are associated with the presence of SDB. Consistently with the aforementioned association, ischemic stroke due to the posterior inferior cerebellar artery (PICA) occlusion was more frequent in SDB patients (SDB group: $n=10$ (10.3%) vs. no SDB group: $n=1$ (1.5%); $p=0.010$).

Conclusion:

We show that a cerebellar ischemic stroke is associated with both the presence and the severity of SDB.

A more precise analysis of other characteristics of the brain lesion, such as lesion size and delineation, should be taken into account while studying encephalic lesion and SDB association.

Key words:

Stroke; infarct; location; sleep-disordered breathing

Introduction

Stroke is a global health problem, and is considered as the second leading cause of death and the third cause of adult disability worldwide (GBD 2016 Stroke Collaborators 2019).

Obstructive sleep apnoea (OSA), which represents more than 70% of sleep disordered breathing, is also considered as a major health issue. In the general population, OSA impact 1 billion people aged 30-69 years worldwide, based on an apnoea-hypopnoea index (AHI) cutoff value of five or more events per hour, with 425 million (>45%) of these individuals having an AHI of 15 or more events per hour (Benjafield et al. 2019). OSA is associated with substantial cardiovascular morbidity and mortality, and in particular an increased stroke risk (Lévy et al. 2015).

Stroke and OSA are intertwined pathologies (Alexiev et al. 2018). If OSA is an acknowledged risk factor for stroke, about 70% of stroke survivors have an apnoea-hypopnoea index (AHI) $\geq 5/h$ and about 30% an AHI $>30/h$, even at a subacute delay post-stroke (Seiler et al. 2019). Central sleep apnoea (CSA) burden following stroke is uncertain, mainly due to a lack of diagnosis and recognition (Alexiev et al. 2018; Johnson and Johnson 2010b).

Post-stroke SDB are associated with poor functional outcome (J. A. Aaronson et al. 2015; Lisabeth et al. 2019), recurrence of vascular and stroke events (Sahlin et al. 2008; Yaggi et al. 2005) and higher rates of mortality (Loke et al. 2012). Since 2014, The American Heart Association / American Stroke Association (Class IIb, Level of Evidence B) (Kernan et al. 2014) and HAS (HAS 2014) recommend to screen and treat all stroke patients for SDB. Unfortunately, access to polysomnographie (PSG) remains limited, limiting the diagnosis of post-stroke SDB.

Moreover, pre-screening methods, based on clinical or physiological data, failed to correctly identify patients with or without SDB following stroke, whatever the delay (Takala et al. 2018). None of these methods considers the specific characteristics of stroke patients. After a stroke, subjective symptoms are not reliable as they may vary over time. Excessive daytime sleepiness and asthenia are very current and their causes are multifactorial (due to stroke event, depressive disorders, SDB). Neuro-cognitive and speech deficiencies limit the description of symptoms and use of auto-questionnaires. Moreover, available scales are not validated in stroke population.

It is thus necessary to develop objective SDB pre-screening tools, based on stroke-related specific biomarkers. Among them, brain imaging and brain lesion characteristics may represent a useful biomarker in clinical practice, even in the acute setting of stroke. To a pathophysiological point of view, specific brain damages, involved in the control of ventilation or oropharyngeal musculature, could promote or worsen SDB (Brown et al. 2014; Morrell et al. 1999; Siccoli et al. 2008).

Some authors have investigated this potential link, with encouraging results. Damage to the brainstem is associated with a 3-fold increase risk of SDB (OR 3.71 (IC 95%: 1.44, 9.81)) (Brown et al. 2014). CSA was significantly associated with hemispheric ($n = 6$, $p < 0.0001$) (Siccoli et al. 2008) or bilateral ($p = 0.004$) (Y. Kim et al. 2018) brain lesions. These results are still debated, with some studies finding no association between SDB severity and stroke location (Fisse et al. 2017; Parra et al. 2000; Stahl et al. 2015). These contrasting results may be linked to the small size and heterogeneity of study populations (haemorrhagic/ischemic stroke, severity and typology of SDB), by the methodology of the neuroanatomy analyses (global analysis defined in neuro-vascular territories damage, analysis based on manual delineation methods), and also by

the variability of SDB diagnosis methodology (PSG vs. PG) as well as the chosen cut-off for SDB severity.

Another marker to identify SDB patients could be the time by which stroke occurred. The risk of stroke onset is significantly higher in the morning (Elliott 1998) and more precisely just before waking-up. SDB prevalence and severity have been found to be very high after a wake-up stroke, potentially linked to the burden of nocturnal hypoxemia (Hsieh et al. 2012; Koo et al. 2016).

We thus hypothesize that specific brain damages and onset time of ischemic stroke could help to identify patients with and without SDB.

The main objective of this study is to investigate the potential relationship between stroke location and the prevalence of SDB assessed at a sub-acute delay following stroke.

Related objectives were to: **(1)** describe the typology of SDB (central, obstructive or coexistent sleep apnoea) and their relationship with stroke location; **(2)** evaluate the association between SDB and the occurrence of wake-up stroke (WUS) and known-onset morning stroke (KOMS).

Materials and methods

Study population

Study design

This is a cross-sectional, monocentric study conducted in Grenoble University Hospital between January 2016 and January 2019.

Participants

Patients aged between 18 and 85 years old were included following their admission to the Neurovascular Intensive Care Unit of Grenoble University Hospital if: **(1)** they presented a first ischemic stroke confirmed by brain imagery (magnetic resonance imagery (MRI) or computed tomography (CT) scanner), and **(2)** had performed a full-night PSG in the Grenoble University Hospital Sleep Laboratory.

Ischemic stroke was defined as an acute onset of focal neurological deficit specifically attributable to a cerebrovascular distribution that persists for greater than 24 hours, thought to be due to cerebral ischemia (except in cases of sudden death or if the development of symptoms is interrupted by a surgical or interventional procedure). Symptoms must not be attributable to another disease process such as seizure, brain tumour, hypoglycaemia, metabolic encephalopathy or hysteria (Asplund et al. 1988).

Exclusion criteria were: **(1)** known and treated SDB pre-existing to stroke; **(2)** suspected sleep disorder other than SDB (e.g., narcolepsy); **(3)** transient ischemic attack (TIA); **(4)** intracerebral haemorrhage; **(5)** suspected stroke-mimic (e.g., epileptic seizure, migraine with aura, functional disorder); **(6)** past medical history of stroke, with a residual brain infarction ≥ 1.5 cm on brain imagery; and **(7)** symptomatic haemorrhagic transformation defined by an increase in NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) score ≥ 4 (based on the European Cooperative Acute Stroke Study–II definition).

Study protocol (Figure 1)

Patients were included between January 1, 2016 and January 31, 2019.

All stroke patients were systematically evaluated by a sleep specialist 3 months after stroke onset (questionnaires, sleep habit). Eligible patients were included by the time of this consultation, after giving their signed informed consent. A full-night PSG was then planned in the Sleep Laboratory of Grenoble University Hospital.

Acute stroke data, including initial imagery, were collected retrospectively, based on medical records.

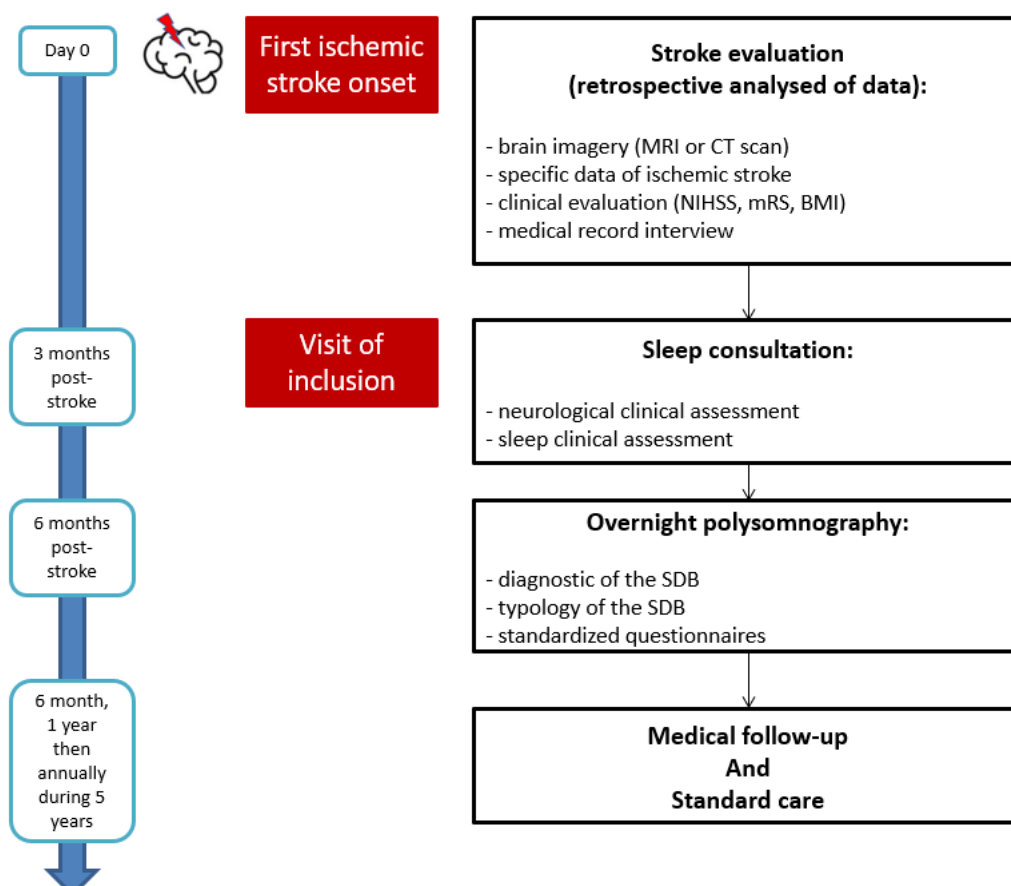


Figure 1 : Study design.

BMI: body mass index. **CT scan:** Computed Tomography. **MRI:** Magnetic Resonance Imaging. **mRS:** modified Rankin Scale. **SDB:** sleep disorder breathing.

Data collection

1) Database

Data were collected in MARS database (**M**ultimorbidity **A**pnea **R**espiratory failure **S**leep Database) (C.C.T.I.R.S: N°15.925bis, 2016.03.23; CNIL: AMR003 N° 1996650v0 2016.10.05). MARS database is a fully anonymized database developed by the Hypoxia Physiopathology laboratory (HP2 laboratory – INSERM U1042), Grenoble Alpes University. It allows the collection of clinical and paraclinical exams gathered in the usual-care setting of sleep diseases.

All study participants gave their written informed consent prior to their inclusion in this study.

2) Stroke characteristics

a. Clinical data

Data on demographic characteristics, medical history, medication use, and habits before stroke were obtained retrospectively thanks to the medical database of Grenoble Alpes University Hospital. We collected acute stroke information recorded during the hospitalisation in vascular neurology department, including comorbidities and cardiovascular risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, atrial fibrillation and congestive heart failure), tobacco or alcohol use and body mass index (BMI).

The following ischemic stroke data were recorded: time of stroke onset, recanalization process (thrombolysis, thrombectomy or bridging), location and level of arterial occlusion, thrombolysis in cerebral infarction (TICI) score (Higashida and Furlan 2003), assessment of stroke severity using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Schlegel et al. 2003) at the admission and at discharge, assessment of stroke-related functional independency using score on the modified Rankin scale (mRS) (Wilson et al. 2002), length of hospitalisation in neurology unit, and stroke etiology based on “Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST) classification (Chung et al. 2014).

WUS was defined as a stroke occurring in a patient known to be asleep for at least 3 hours and had stroke symptoms noted upon awakening between 01h00 and 11h00. KOMS was defined as a patient who was already awake when their stroke symptoms were first noted during the same time interval (01h00 – 11h00) (Denny 2015).

TOAST classification was used to classify stroke etiology (Chung et al. 2014). It allows the classification of stroke etiology in 5 major categories: atherosclerosis (atherosclerosis with and without stenosis, large vessel disease), cardio-embolic disease (embolic heart disease, including atrial fibrillation and patent foramen ovale, ventricular thrombus, infective endocarditis), lacunar stroke (small vessel disease), other determined etiology (arterial dissection, blood disease and other etiologies) and undetermined etiology (when the cause was no found).

b. Brain imaging

All patients included in this study underwent a diagnosis brain imaging in acute stroke phase, using CT scan or MRI.

Each brain imaging was retrospectively reviewed by a neurologist, blinded for sleep data. Acute ischemic stroke location was classified on the basis of brain imaging (MRI or CT) according to anatomic brain segmentation and the corresponding vascular territory. Both vascular and anatomical territories are described in **table 1**.

In patients with strokes involving multiple lobes, each lobe was quoted independently (e.g. a patient with a MCA stroke involving the frontal, temporal, and parietal lobes, each of these 4 territories was quoted as lesioned). This measure was used as a proxy of infarct size, as it couldn't be precisely measured.

Table 1 : Anatomical and vascular territories used to classify stroke location.

| Brain study | Anatomical brain lesion | Vascular territory |
|-----------------------|--|---|
| Supratentorial | <p>Lobar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frontal - Parietal - Temporal - Insular - Occipital <p>Subcortical:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thalamus - Caudate nucleus - Lentiform nucleus | <p>Middle cerebral artery (MCA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Superficial MCA - Deep MCA <p>Anterior cerebral artery (ACA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Superficial ACA - Deep ACA <p>Posterior cerebral artery (PCA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Superficial PCA - Deep PCA |
| Infratentorial | <p>Brainstem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Midbrain - Pons - Medulla <p>Cerebellum:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cerebellar lobe - Cerebellar vermis | <p>Vertebral territory</p> <p>Basilar territory</p> <p>Posterior inferior cerebellar artery (PICA)</p> <p>Anterior inferior cerebellar artery (AICA)</p> <p>Superior cerebellar artery (SCA)</p> |

3) Sleep characteristics

a. *Clinical characteristics*

Before PSG, patients underwent a medical assessment dedicated to sleep evaluation. Medical examination included an interview about sleep habits and disturbances, validated sleep-related questionnaires (Epworth Sleepiness Scale (M. Johns and Hocking 1997; M. W. Johns 1991), Pichot's fatigue scale, Berlin questionnaire) and a medical examination.

All these data were included in MARS database.

b. Polysomnography data

Each patient's height and weight were recorded by the time of polysomnography and used to calculate the body-mass index (BMI).

Participants underwent a full night PSG at a median [Q1; Q3] delay of 134.5 days [97; 227.3] in the sleep laboratory of Grenoble University Hospital. Polysomnographic recordings were undertaken with electroencephalography (EEG) electrode positions C3/A2-C4/A1-Cz/O1 of the international 10-20 Electrode Placement System, eye movements, chin electromyogram and electrocardiogram (ECG) with a modified V2 lead. Sleep was scored manually according to standard criteria. Airflow was measured with nasal pressure prongs, together with the sum of oral and nasal thermistor signals. Respiratory effort was monitored using abdominal and thoracic bands. Oxygen saturation was measured using a pulse oximeter.

Sleep data was analysed by a sleep specialist, based on the American Academy of Sleep Medicine criteria (Berry et al. 2017).

Sleep stages were differentiated in N1, N2, N3, Rapid Eye Movement (REM) stage according to the American Academy of Sleep Medicine criteria, on the basis of the EEG signal (Berry et al. 2017).

Respiratory events were scored as follow (Berry et al. 2017):

- **Apnoea** if both the following are met:
 - a) There is a drop in the peak signal excursion by $\geq 90\%$ of pre-event baseline using an oronasal thermal sensor
 - b) And the duration of the $\geq 90\%$ drop in sensor signal is ≥ 10 seconds.
- **Hypopnoea** if:
 - a) There is 30% or greater drop in flow for 10 seconds
 - b) AND is associated with a $\geq 3\%$ oxygen desaturation OR an arousal.

The classification of apnoea as obstructive, mixed, or central is based on respiratory effort. Respiratory events were classified as "obstructive" if respiratory effort was present or "central" in the absence of respiratory effort. Mixed apnoea is an apnoea that begins as a central apnoea and ends as an obstructive apnoea.

The apnoea-hypopnoea index (AHI), reflecting the number of respiratory events per hour of sleep, was calculated. For this study, patients with an AHI ≥ 15 events/hours were considered as having SDB and those with an AHI < 15 events/hours as not having SDB.

Percentage of central events allows us to classify patients according to the typology of their SDB: $< 20\%$ of central events for OSA, 20-50 % for coexistent SA and $> 50\%$ for CSA.

Statistical analysis

Descriptive statistics (mean with standard deviations, median, quartiles, frequencies and proportions depending on the type of variable considered) were used.

No imputations were made for missing data.

We used non-parametric statistics for between-group comparison. Chi-square tests or Fisher's exact tests were used for binary variables (e.g., OSA presence/absence) and Wilcoxon signed rank sum tests for continuous variables. Data with three or more variables were compared using Chi square tests for trend. Two-sided *p*-values were used.

Given that this was an exploratory analysis of an existing dataset, no sample size calculation was performed. According to the literature, studies' sample size investigating the link between stroke location and SDB vary between 73 and 149 patients (Brown et al. 2014; Fisse et al. 2017; Siccoli et al. 2008; Stahl et al. 2015).

Results

Participants (Figure 2)

199 patients who experienced a first event stroke and previously hospitalised in neurovascular department for an acute ischemic stroke or TIA were referred to the sleep department of Grenoble University Hospital between January 2016 and January 2019 and agreed to be included in the MARS database.

Among them, 164 (82.4%) first ischemic stroke patients, confirmed by brain imaging were eligible to the analysis. 35 patients were not included: 23 patients presented a TIA, 5 patients had SDB treated by CPAP and 7 other had an old stroke > 1.5 cm on brain imagery (**Figure 2**).

Finally, we were able to include 142 patients who had valid polysomnographic recordings. PSG was performed at a median of 134.5 days [IQR: 97; 227.3] days after stroke onset.

PSG recordings results (Figure 2):

Among these 142 patients, 67 (47%) have no SDB (AHI <15 events/hour). Moderate to severe SDB (AHI ≥15 events/hour) was found in 53% patients. 39 (52%) of patients presented obstructive SDB, 25% coexistent SDB and 22% central SDB.

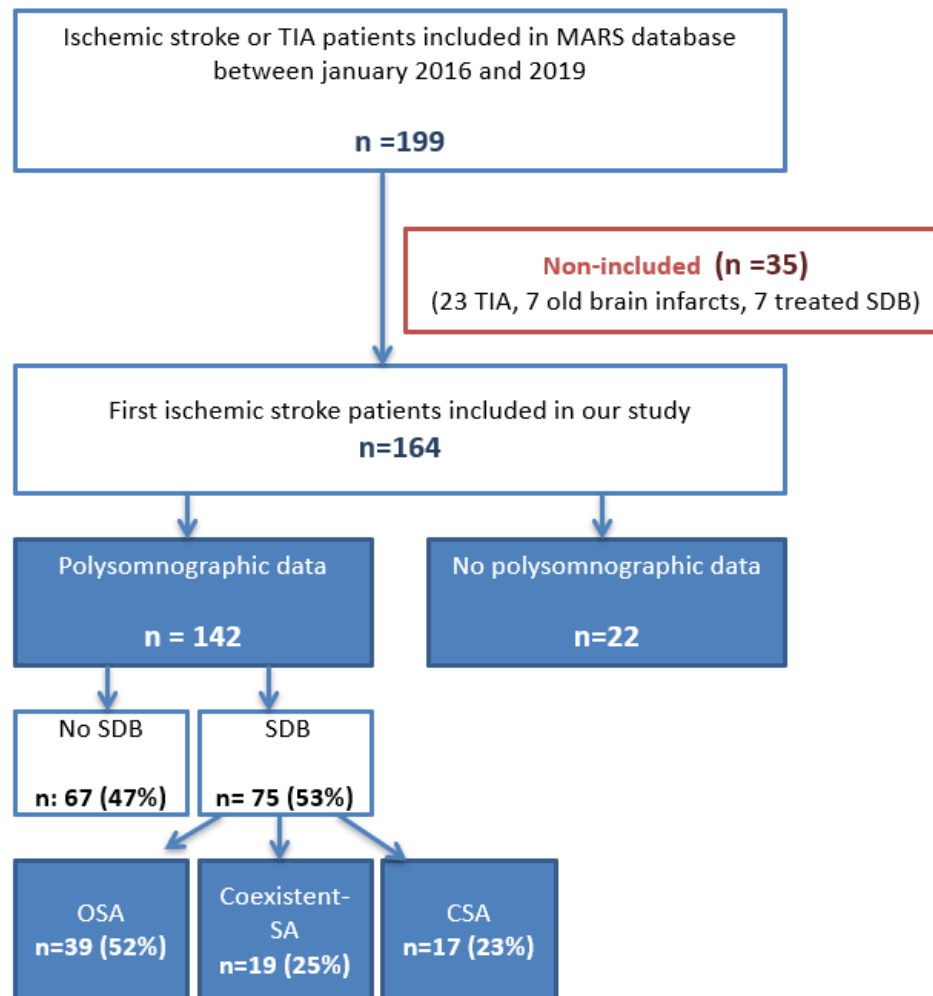


Figure 2 : FLOWCHART of the study.

CSA: central sleep apnoea. OSA: obstructive sleep apnoea. SDB: sleep disorder breathing.
TIA: transient ischemic attack

Main results

1) Demographic and anthropometric data (Table 2)

Baseline characteristics of the 142 patients are displayed in Table 2.

The 142 patients included 48 (29.2%) women ($p=0.006$) and 116 men with a median [Q1; Q3] age of 60 years [52; 69]. BMI did not differ between the two groups.

2) Acute stroke data (Table 2)

Minor stroke mainly were included in the study as reflected by median [Q1; Q3] initial NIHSS of 3 [1; 6.3] and 1 [0; 3] at the admission in the Stroke Intensive Care Unit.

There was no significant difference between SDB and no-SDB groups on all stroke data, including stroke etiologies (TOAST classification).

Table 2 baseline characteristics of patients

Shown are median [Q1;Q3] or n(%).

BMI: body mass index. **IQR:** interquartile range. **NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale.**PFO:** patent foramen ovale. **SD:** standard deviation. **SDB:** sleep disorder breathing

| Visit inclusion Characteristics | Overall | No SDB (AHI <15/h) | SDB (AHI ≥15/h) | p-value |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| Median [Q1 ;Q3] Frequency(%) | n=142 (100%) | n=67 (47%) | n=75 (53%) | |
| General data (inclusion visit) | | | | |
| Demographics | | | | |
| Age, years | 60 [52 ; 69] | 53 [48 ; 63] | 65 [55 ; 71] | < 0.0001 |
| Female sex | 48 (29.2) | 27 (40.3) | 14 (18.7) | 0.01 |
| BMI, kg/m ² | 26.1 [14.1 ; 28.9] | 25.3 [23.3 ; 27.9] | 27.2 [24.5 ; 30.6] | 0.02 |
| Comorbidities [n], (%) | | | | |
| Coronary artery disease | 16 (11.3) | 6 (9) | 10 (13.4) | 0.44 |
| hypertension | 75 (52.8) | 32 (47.8) | 43 (57.3) | 0.31 |
| Dyslipidemia | 109 (76.8) | 49 (73.1) | 60 (80) | 0.42 |
| Diabetes mellitus | 19 (13.4) | 6 (9) | 13 (17.3) | 0.21 |
| Atrial fibrillation | 17 (12) | 3 (4.5) | 14 (18.7) | 0.01 |
| Presence of PFO | 19 (13.4) | 11 (16.4) | 8 (10.7) | 0.34 |
| History of tobacco use | 91 (55.5) | 56 (83.6) | 35 (46.7) | < 0.0001 |
| Current alcohol use | 31 (19) | 11 (16.4) | 20 (26.7) | 0.16 |
| Stroke data | | | | |
| Initial NIHSS | 3 [1 ; 6.25] | 4 [2 ; 8] | 3 [1.5 ; 6] | 0.54 |
| NIHSS at discharge | 1 [0;3] | 1 [0; 3] | 1 [0; 3] | 0.80 |
| Facial weakness on NIHSS | 76 (53.5) | 41 (61.2) | 35 (46.6) | 0.09 |
| Dysarthria on NIHSS | 76 (53.5) | 40 (59.7) | 36 (48) | 0.18 |
| Modified Rankin Scale at discharge | 2 [1 ; 3] | 2 [1 ; 3] | 2 [1 ; 3] | 0.15 |
| Wake-up stroke | 28 | 10 (14.9) | 18 (24) | 0.21 |
| Take care <6h | 81 (49) | 33 (49.2) | 39 (52.0) | 0.87 |
| Take care >6h | 47 (28.6) | 18 (24) | 23 (30.6) | 0.71 |
| Unknown delay of stroke care | 14 | 16 (21.3) | 13 (17.3) | 0.41 |
| Revascularization procedure | 53 (32.3) | 24 (35.8) | 25 (33.3) | 0.86 |
| Leucoarosis (ARWMC) | 2 [0 ; 5] | 2 [0 ; 4] | 3 [0 ; 6] | 0.43 |
| Stroke etiologies (TOAST classification) [n], (%) | | | | |
| Atherosclerosis | 67 (40.9) | 27 (40.3) | 29 (38.7) | 0.86 |
| Cardioembolic | 42 (25.6) | 16 (23.9) | 19 (25.3) | 0.99 |
| Lacunar stroke | 3 (1.8) | 0 (0) | 3 (4) | 0.25 |
| Other determined etiology | 11 (6.7) | 7 (10.4) | 3 (4) | 0.19 |
| Undetermined etiology | 41 (25) | 17 (25.4) | 21 (28) | 0.85 |

3) Sleep baseline characteristics (Table 3)

The median [Q1; Q3] delay between stroke and PSG was 134.5 days [97; 227.3] and did not differ between SDB and no-SDB group.

The overall median [Q1; Q3] AHI was 16.48 [5.6; 29.3] per hour of sleep.

The sleep characteristics median [Q1; Q3] differed significantly between patients with SDB and those without SDB. Notably percentage of N3 stage was significantly lower in SDB group (no SDB group: 11.8 [4.6; 17.3]; SDB group: 4 [0; 9.1], $p < 0.001$).

Berlin questionnaire discriminates SDB and no-SDB patients (no SDB group: 32 (47.8); SDB group: 50 (66.7), p -value: 0.027).

There was no significant difference between groups regarding scores on sleep-related standardized questionnaires (ESS, Pichot's fatigue scale).

Table 3: Sleep characteristics of the study population (n=142) and according to their SDB status

p -values are given for between group comparisons.

AHI: apnoea hypopnea index. **ESS:** Epworth sleepiness scale. **ODI:** oxygen desaturation index.

REM: Rapid Eye Movement. **SD :** standard deviation.

| Sleep data | Overall | No SDB (AHI <15/h) | SDB (AHI ≥15/h) | p -value |
|--|---------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| <i>Median [Q1 ;Q3] Frequency (%)</i> | n=142 (100%) | n=67 (47%) | n=75 (53%) | |
| Standardized questionnaires | | | | |
| ESS > 10 | 7 [4; 10] | 6 [4; 10] | 7.5 [4; 12] | 0.13 |
| Pichot's fatigue scale, | 8.5 [3.3 ; 19] | 11 [3.5 ; 20] | 8 [3; 18] | 0.48 |
| Berlin questionnaire | 82 (57,7%) | 32 (47.8) | 50 (66.7) | 0.027 |
| Polysomnographic data | | | | |
| Delay between stroke and PSG (day) | 134.5 [97; 227.3] | 150 [98.5; 232.6] | 127 [95; 225.3] | 0.29 |
| AHI | 16.48 [5.6; 29,3] | 4.96 [2.3; 10.7] | 28.3 [20.9; 42.7] | < 0.0001 |
| ODI | 12.2 [3.8; 30] | 4.1 [1.1; 7.7] | 28.6 [15.9; 40.9] | < 0.0001 |
| Mean O2 | 94 [92;95] | 95 [93; 96] | 93 [92; 95] | < 0.0001 |
| Sleep stages (% total sleep time) | | | | |
| N1 | 14.4 [6; 25.8] | 9.6 [5.3; 22] | 15.7 [7.5; 31.1] | 0.01 |
| N2 | 50.3 [39.3; 62.5] | 50.3 [39.4; 61.3] | 50.3 [36.5; 63.5] | 0.94 |
| N3 | 6.6 [0.4; 13.5] | 11.8 [4.6; 17.3] | 4 [0; 9.1] | < 0.001 |
| REM | 22.5 [16; 28.4] | 22.4 [15.6; 29.6] | 22.9 [16.3; 27.6] | 0.64 |

4) Stroke location and prevalence of SDB (table 4)

From an anatomical point of view, cerebellum damage (SDB group [n, (%) : 14 (18.7%)] vs no SDB group [n, (%) : 2 (2.99%)] p : 0.0031) and more precisely cerebellar lobes damage (SDB group [n, (%) : 9 (12%)] vs no SDB group [n, (%) : 0 (0%)] p : 0.0034) were significantly associated with the prevalence of SDB.

Consistently with the aforementioned association, ischemic stroke due to posterior inferior cerebellar artery (PICA) occlusion was more frequent in SDB patients (SDB group [n, (%): 10 (10.3%)] vs. no SDB group [n, (%): 1 (1.5)] p -value: 0.01) compared to no SDB patients.

A small infarction size, as indicated by number of lobes involved, is significantly associated with the absence of SDB (SDB group [n, (%): 12 (16%)] vs. no SDB group [n, (%): 21 (31.3)] p : 0.030).

The others stroke locations, both from an anatomical or vascular point of view, were not associated with the presence of SDB.

Table 4: Stroke location according to the diagnosis of SDB

Shown are n(%)

ACA: anterior cerebral artery. AICA: anterior inferior cerebellar artery. MCA : middle cerebral artery. PCA : posterior cerebral artery. PICA: posterior inferior cerebellar artery. SCA: superior cerebellar artery

| Stroke Location | No-SDB (AHI < 15/h) N=67 (47%) | SDB (AHI ≥ 15/h) N=75 (53%) | <i>p</i> -value |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Lobar | | | |
| - Frontal | 25 (37.3) | 17 (22.7) | 0.06 |
| - Parietal, | 21 (31.3) | 18 (24) | 0.33 |
| - Temporal | 11 (16.4) | 17 (22.7) | 0.35 |
| - Insular | 16 (23.9) | 16 (21.4) | 0.71 |
| - Occipital | 8 (11.9) | 11 (14.7) | 0.63 |
| - 0 lobe | 24 (35.8) | 36 (48) | 0.14 |
| - 1 lobe involved | 21 (31.3) | 12 (16) | 0.03 |
| - 2 lobes involved | 10 (15) | 17 (22.7) | 0.24 |
| - > 2 lobes involved | 12 (18) | 10 (13.3) | 0.4 |
| subcortical : | | | |
| - Thalamus | 6 (9) | 6 (8) | 0.83 |
| - Caudate nucleus | 8 (12) | 6 (8) | 0.43 |
| - Lentiform nucleus | 10 (15) | 14 (18.7) | 0.5 |
| - Internal capsule | 9 (13.4) | 18 (24) | 0.11 |
| Brainstem | | | |
| - Midbrain | 2 (3) | 4 (5.3) | 0.68 |
| - Pons | 2 (3) | 4 (5.3) | 0.68 |
| - Medulla | 3 (4.5) | 1 (1.3) | 0.31 |
| Cerebellum | | | |
| - Cerebellar lobes | 0 | 9 (12) | 0.0034 |
| - Cerebellar vermis | 2 (3) | 5 (6.7) | 0.4 |
| - Cerebellum (Lobe + vermis) | 2 (3) | 14 (18.7) | 0.0031 |
| - Superficial ACA | 3 (4.5) | 6 (8) | 0.73 |
| - deep ACA | 2 (3) | 3 (4) | 0.8 |
| - superficial MCA | 39 (58.2) | 28 (37.3) | 0.01 |
| - deep MCA | 16 (23.9) | 20 (26.7) | 0.70 |
| - superficial PCA | 6 (9) | 8 (10.7) | 0.73 |
| - deep PCA | 7 (10.5) | 9 (12) | 0.77 |
| - Vertebral artery | 2 (3) | 1 (1.3) | 0.6 |
| - basilar artery | 3 (4.5) | 7 (9.3) | 0.3 |
| - PICA | 1 (1.5) | 10 (10.3) | 0.01 |
| - AICA | 0 | 0 | 1 |
| - Superior cerebellar artery (SCA) | 2 (3) | 5 (6.7) | 0.4 |

5) Stroke location and typology of SDB (table 5)

The evaluation of ischemic stroke location according the SDB typology highlighted a significant association between CSA and cerebellar vermis [n (%): CSA: 3 (17.65); coexistent SA : 1(5.26); OSA : 1 (2.56); p-value= 0.0483].

The same association was found between cerebellar vermis and superior cerebellar artery territory [n (%): CSA: 3 (17.65); coexistent SA: 1 (5.26); OSA: 1 (2.56); $p = 0.0483$].

Table 5 Stroke location and typology of SDB

Results are shown as n (%)

ACA: anterior cerebral artery. AICA: anterior inferior cerebellar artery. CSA: central sleep apnoea. NA: not applicable. MCA: middle cerebral artery. PCA : posterior cerebral artery. PICA: posterior inferior cerebellar artery. OSA: obstructive sleep apnoea.

| Stroke Location | OSA (central apnoeas < 20%) n=39 (52%) | Coexistent SA (central apnoeas <20-50%) n=19 (25%) | CSA (central apnoeas > 50%) n = 29 (23%) | p-value |
|-------------------------------------|--|--|--|---------------|
| Lobar | | | | |
| - Frontal | 13 (33.3) | 1 (5.3) | 3 (17.7) | 0.09 |
| - Parietal | 13 (33.3) | 1 (5.3) | 4 (23.5) | 0.22 |
| - Temporal | 10 (25.6) | 3 (15.8) | 4 (23.5) | 0.73 |
| - Insular | 12 (30.8) | 1 (5.3) | 3 (17.7) | 0.14 |
| - Occipital | 5 (12.8) | 2 (10.5) | 4 (23.5) | 0.37 |
| - 0 lobe | 14 (35.9) | 13 (68.4) | 9 (52.9) | 0.11 |
| - 1 lobe involved | 7 (18) | 3 (15.8) | 2 (11.8) | 0.57 |
| - 2 lobes involved | 10 (25.6) | 3 (15.8) | 4 (23.5) | 0.73 |
| - > 2 lobes involved | 8 (20.5) | 0 | 2 (11.8) | 0.20 |
| subcortical : | | | | |
| - Thalamus | 4 (10.3) | 1 (5.3) | 1 (5.8) | 0.52 |
| - Caudate nucleus | 2 (5.1) | 1 (5.3) | 3 (17.7) | 0.15 |
| - Lentiform nucleus | 8 (20.5) | 1 (5.3) | 5 (29.4) | 0.69 |
| - Internal capsule | 8 (20.5) | 6 (31.6) | 4 (23.5) | 0.67 |
| Brainstem | | | | |
| - Midbrain | 3 (7.7) | 1 (5.3) | 0 | 0.25 |
| - Pons | 1 (2.6) | 3 (15.8) | 0 | 0.91 |
| - Medulla | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0.10 |
| Cerebellum | | | | |
| - Cerebellar lobes | 3 (7.7) | 3(15.8) | 3 (17.7) | 0.25 |
| - Cerebellar vermis | 1 (2.6) | 1(5.2) | 3 (17.7) | 0.0483 |
| -Superficial ACA | 4 (10.3) | 1 (5.3) | 1 (5.9) | 0.51 |
| -deep ACA | 1 (2.6) | 1 (5.3) | 1 (5.9) | 0.52 |
| - superficial MCA | 19 (48.7) | 3 (15.8) | 6 (35.3) | 0.16 |
| - deep MCA | 9 (23.1) | 6 (31.6) | 5 (29.4) | 0.55 |
| - superficial PCA | 5 (12.8) | 2 (10.5) | 1 (5.9) | 0.45 |
| - deep PCA | 4 (10.3) | 2 (10.5) | 3 (17.7) | 0.47 |
| - Vertebral artery | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0.11 |
| - basilar artery | 3 (7.7) | 4 (21.1) | 0 | 0.64 |
| - PICA | 3 (7.7) | 3 (15.8) | 4 (23.5) | 0.10 |
| - AICA | 0 | 0 | 0 | NA |
| - Superior cerebellar artery | 1 (2.6) | 1 (5.3) | 3 (17.7) | 0.0483 |

6) Onset timetable of stroke and prevalence of SDB (table 6)

In our study, there was no significantly association between the prevalence of SDB and WUS or KOWN.

There were more WUS in the SDB group than no-SDB group, but this association was not significant ((SDB group [n, (%): 18 (24%)] vs. no SDB group [n, (%): 10 (14.9) p : 0.17).

Table 6 :WUS and KOMS and prevalence in SDB and no-SDB patients

Shown are n(%).

KOMS : known onset of morning stroke. **SDB**: sleep disorder breathing. **WUS**: Wake-up stroke,

| Onset timetable of stroke | No-SDB (AHI <15/h) N=67 (47%) | SDB (AHI ≥ 15/h) N=75 (53%) | p-value |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------|
| Wake up stroke | 10 (14.9) | 18 (24) | 0.17 |
| KOMS | 22 (32.8) | 21 (28) | 0.53 |
| WUS + KOMS | 32 (47.8) | 39 (52) | 0.61 |
| No wake-up stroke | 57 (85.1) | 57 (76) | 0.17 |

Discussion

Study population

In accordance with prior findings (Seiler et al. 2019), we found that SDB is a frequent disorder after stroke.

In our study, after a first ischemic stroke, the prevalence of SDB evaluated at a subacute delay following stroke was 53%. SDB patients were defined by a cut-off AHI ≥ 15 events per hour rather than ≥ 5 compared to most of the other studies. We chose this threshold as it is the one used in clinical practice to identify patients that should benefit from an appropriate ventilatory support (e.g. continuous positive airway pressure (CPAP), adaptive servo-ventilation or non-invasive ventilation (NIV)). This discrimination is important, as consequences of SDB left without treatment following stroke may be detrimental. Poor functional outcome (J. A. Aaronson et al. 2015; Lisabeth et al. 2019), recurrent vascular and stroke events (Sahlin et al. 2008; Yaggi et al. 2005) and an increased risk of mortality (Loke et al. 2012) are described to be associated with untreated OSA following stroke.

PSG was performed with a mean delay of 134.8 days (about 4 months) after stroke. Our study is the first to classify SDB patients into three groups according to the percentage of central respiratory events. Knowing the nature of the respiratory event allows to choose the most appropriate treatment and to better understand the physiopathology of SDB post-stroke.

The standardized questionnaire of sleepiness (ESS) and asthenia (Pichot's fatigue scale) didn't discriminate patients with or without SDB, as shown previously (Martynowicz et al. 2019). They however could be useful for patients' clinical follow-up, especially in those treated with ventilator support, to evaluate treatment effects. The Berlin questionnaire is used to evaluate the risk of SDB in the general population. In our study, this questionnaire discriminated SDB and no SDB patient, at a sub acute delay after a first ischemic stroke. This result must be confirmed by a specific study.

SDB patients had more N1 stage and less N3 stage than no-SDB patients. So SDB patients had a sleep less deep than no-SDB group, due to a higher sleep fragmentation, that may be detrimental and may contribute to poor recovery in this subgroup (Duss Simone B. et al. 2018; Lisabeth et al. 2019).

Stroke location and SDB profile (Figure 3 and Table 7)

The main finding of this study is that lesions to the cerebellum, occurring in the vascular territory of PICA, are significantly more prevalent in patients with SDB. Moreover, the cerebellum (vermis damage and SCA infarction) is significantly associated with CSA subtype.

This anatomic and neuro-vascular correlation is consistent. The cerebellum receives its blood supply from three paired arteries – the posterior inferior cerebellar artery (PICA), the anterior inferior cerebellar artery (AICA) and the superior cerebellar artery (SCA) - which are all branches of the posterior circulation, also known as the vertebrobasilar system. PICA supplies the posterolateral medulla (V, VIII, IX, X cranial nerve nuclei and spinothalamic tract) and the postero-inferior cerebellum (Edlow 2008).

The cerebellum is composed of two lateral hemispheres and a midline vermis. The cerebellum is a key structure of movement control. Most of these functions follows a regional segregation: superior parts of the cerebellum are primarily concerned with limbs (lateral hemispheres) and trunk (midline vermis) movements and motor control of speech articulation (paravermal area); inferior areas are primarily associated with oculomotor control and vestibular adaptation (DelRosso and Hoque 2014).

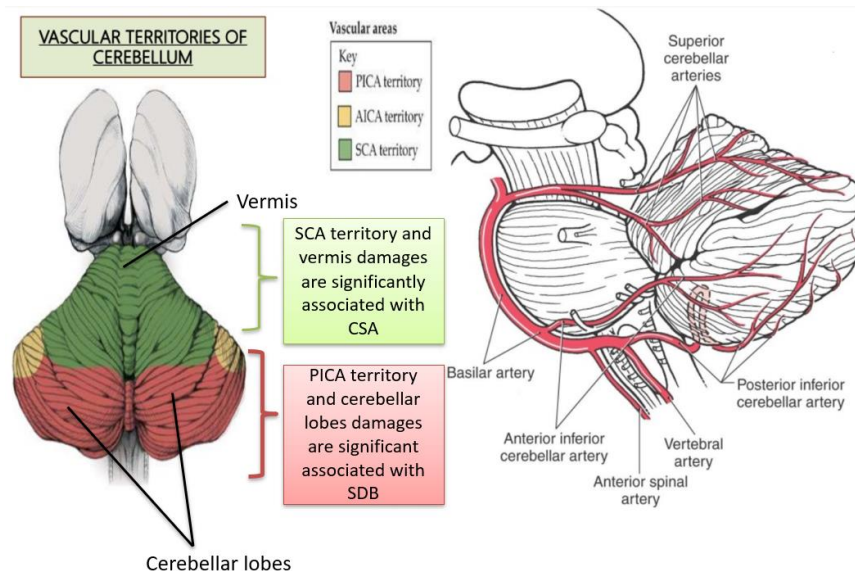


Figure 3 : Normal anatomy of the cerebellum and his vascular territories, and their relationship with SDB, modified from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/anterior-inferior-cerebellar-artery>.

AICA: anterior inferior cerebellar arteries. **CSA:** central sleep apnoea. **PICA:** posterior inferior cerebellar arteries. **SCA:** superior cerebellar artery. **SDB:** sleep disorder breathing.

Table 7(Edlow 2008): Typical arterial supply of the cerebellum and associated clinical vascular syndromes

| | Posterior inferior cerebellar artery | Anterior inferior cerebellar artery | Superior cerebellar artery |
|--|--|---|--|
| Typical origin | Vertebral artery | Proximal or mid-basilar artery | Distal basilar artery |
| Major branches | Medial branch, lateral branch | Cerebellar branches, internal auditory artery | Medial branch, lateral branch |
| Key brainstem structures supplied by proximal branches | Posterolateral medulla: cranial nerve nuclei (V, VIII [vestibular], IX, X) and fascicles (IX, X); sympathetic tract; spinothalamic tract; inferior cerebellar peduncle | Posterolateral pons: cranial nerve nuclei (V, VII, VIII [vestibular, cochlear]) and fascicles (VII, VIII); sympathetic tract; spinothalamic tract; middle cerebellar peduncle | Posterolateral midbrain (and upper lateral pons): cranial nerve nuclei (IV*, V) and fascicle (IV*); sympathetic tract; spinothalamic tract; medial lemniscus; superior cerebellar peduncle |
| Cerebellar and distal structures supplied by major branches | Posteroinferior cerebellum, including: inferior vermis (including uvula, nodulus); paraflocculus | Anteroinferior cerebellum, including: flocculus. Inner ear: vestibular labyrinth; cochlea | Superior cerebellum, including: superior vermis; dentate nucleus |
| Core cerebellar syndrome | Isolated acute vestibular syndrome without auditory symptoms (pseudo-vestibular neuritis) | Isolated acute vestibular syndrome with auditory symptoms (pseudo-labyrinthitis) | Acute gait or trunk instability with associated dysarthria (pseudo-intoxication); nausea or vomiting (pseudo-gastroenteritis) |
| Indicative neurological signs | Lateral medullary syndrome: hemifacial analgesia†; unilateral absent gag reflex; palatal palsy; vocal cord palsy; Horner's syndrome; body hemianalgesia†; limb hemiataxia; dysmetria Vertebral artery syndrome: 12th nerve palsy; body hemisensory loss; hemiplegia or quadriplegia | Lateral pontine syndrome: hemifacial sensory loss; facial palsy (lower motor neuron type); Horner's syndrome; body hemianalgesia† limb hemiataxia; dysmetria Mid-basilar syndrome: impaired arousal or coma; sixth nerve palsy or internuclear ophthalmoplegia; horizontal gaze palsy; body hemisensory loss; hemiplegia or quadriplegia | Lateral midbrain syndrome: fourth nerve palsy*; hemifacial sensory loss; Horner's syndrome; body hemisensory loss; limb hemiataxia; dysmetria Top of the basilar syndrome: impaired memory or attention; visual field cut; ptosis; third nerve palsy; vertical gaze palsy; hemiplegia or quadriplegia |
| Data from ^{7,43,47} . *Note that because the fourth nerve fascicle crosses before exiting the brainstem posteriorly, a superior oblique palsy can occur either ipsilateral (fascicular post-decussation) or contralateral (nuclear, fascicular pre-decussation) to the cerebellar infarction. †Analgesia (loss of sharp sensitivity) and thermanaesthesia (loss of temperature sensitivity) typically cluster together. | | | |

This is the first time that the cerebellum is described as being associated with SDB, and this result as to be confirmed in further studies.

Others locations emerged of previous studies:

- In 2008, Siccoli et al.(Siccoli et al. 2008) have found that CSAS were more severe in patients with **extensive hemispheric strokes** (n=6, p<0.0001) than in patients with partial strokes involving the left insula (n=5, p<0.0001) and the mesencephalon (n=5, p=0.002).
- Brown et al. in 2014 (Brown et al. 2014) had concluded that **brainstem** involvement was associated with over three times the odds of SDB (OR 3.71 (95% CI: 1.52, 9.13)). The prevalence of SDB was 84% in those with and 59% in those without brainstem infarction. There is no significant difference of central events between those with brainstem infarction, and those not.
- In 2018, Kim et al, (Y. Kim et al. 2018) found that CSA prevalence was significantly associated with **bilateral hemispheric involvement** (p= 0.004).

These results are still widely debated. These contrasting results could be explained by the small size and heterogeneity of the included study populations (haemorrhagic/ischemic stroke, severity and typology of SDB), by the methodology of the neuroanatomy analyses (global analysis defined in neuro-vascular territories damage, analysis based on manual delineation methods), and variability of SDB diagnosis methodology (PSG vs. PG) and severity. More recent studies failed to shown a significant association between stroke location and SDB, especially for brainstem location (Fisse et al. 2017; Parra et al. 2000; Stahl et al. 2015).

Pathophysiological hypothesis

The present findings showing an association between the cerebellum and SDB raise issues of his implication in SDB pathophysiology. Two hypotheses may be raised to explain the observed association.

a) Cerebellar stroke as risk factor of SDB

To a neuroanatomical point of view, the cerebellum is involved in motor coordination (DelRosso and Hoque 2014). The cerebellum's role in respiration is complex. Breathing involves a coordinated motor response to various mechanical and neurologic signals. During sleep, cerebellar participation in motor control also involves regulation of position, movements and muscle tone included diaphragm (Lois et al 2009) and muscle involved in keeping the patency of upper airway (Lu et al. 2013). Thus, damage to the cerebellum could favour the development of OSA, by promoting muscle respiratory control dysfunction.

Beyond the expected role in motor coordination, the cerebellum may have additional roles in respiration. The maintenance of eupneic breathing changes during sleep requires additional compensatory mechanisms beyond the rhythmogenesis associated with the brainstem's respiratory control centres. Those additional compensatory mechanisms may be housed in the cerebellum (Xu and frazied 2002). Deep cerebellar nuclei, such as the fastigial nuclei, are thought to serve as integration points of autonomic tracts between the cortex and the brainstem. These structures plausibly contain respiratory signal pathways and may serve as a mediation site when respiration is challenged (Xu et frazier 2002). Thus, the cerebellum may play a role in the modulation and/or adaptation of central respiratory control.

Thus, cerebellum damage, as brainstem damage, could contribute to the impairment of the central regulation of breathing and upper airway tone during sleep. This result is in line with data arguing that SDB after stroke could be a direct consequence of the injury of specific central nervous system structures or networks.

b) SDB as risk factor of vertebro-basilar stroke (Figure 4).

The second hypothesis is that SDB could favour the occurrence of cardio-embolic disease and would be responsible for preferential infratentorial brain injury.

Cardio-embolic disease, like atrial fibrillation (AF) and patent foramen ovale (PFO), are strongly associated with SDB. Emboli go preferentially to the vertebro-basilar circulatory (Ter Schiphorst et al. 2019).

The most common mechanism of cerebellar infarctions was arterial occlusion as a result of intracranial vertebral artery dissection (40%), mainly with PICA involvement and embolism from a cardiac source. All these stroke etiologies can be promoted by SDB (Lipford et al. 2015; Zhou et al. 2018).

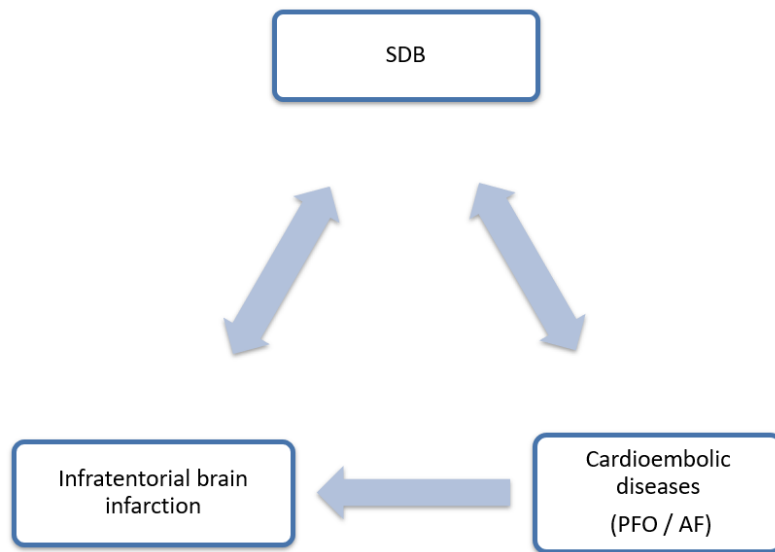


Figure 4 : diagram of mechanisms implicated in infra-tentorial brain infarction.
AF : atrial fibrillation. **PFO**: Patent foramen ovale. **SDB** : sleep disorder breathing

Patent foramen ovale (PFO) is a common congenital heart malformation in adult, characterized by the incomplete closure of the intra-atrial septum, leading to right-to-left shunt. PFO occurs in 20 to 25% of the general population. However, recent studies indicate that PFO is present in up to 65% of patients with sleep apnoea (Beelke et al. 2003; Mojadidi et al. 2015). OSA related intra-thoracic pressure swings could ease pressure gradient inversion between right atrium and the left atrium. It is a necessary condition for PFO patency, thereby increasing the probability of stroke.

Moreover, the strokes in patients with PFO occur more frequently in the vertebra-basilar circulation (Y. Kim et al. 2018)(B. J. Kim et al. 2013).

The relationship between atrial fibrillation and infra-tentorial stroke overlaps. AF (Ter Schiphorst et al. 2019) is strongly associated with SDB (Kwon et al. 2018), and as mentioned above, tends to send cardiac emboli in the posterior cerebral circulation. In our study, AF is the only stroke etiology that differs significantly between SDB and no SDB group (no SDB group: 3 (4.5%); SDB group: 14 (18.7%); $p < 0.01$).

Hence, the link between SDB and cerebellar stroke could be explained by the fact that SDB may favour cardiac emboli preferentially located in the posterior cerebral circulation. This hypothesis supports the hypothesis that a majority of SAS could pre-exist to stroke.

Force and Limits of the study

a) Strengths:

This is the first study to include this number of first-ischemic stroke patients (Brown et al. 2014; Fisse et al. 2017; Siccoli et al. 2008; Stahl et al. 2015).

All the included patients underwent a complete PSG, whereas an unattended PSG or a respiratory polygraph is often used in previous studies.

Anatomical or neurovascular territories are used in clinical practice and could serve if validated as biomarkers of SDB following stroke.

b) Limitations

Our study is a retrospective study. Prospective study should be performed, allowing the analysis of the image in the acute setting, as well as the recording of other important hemodynamic and respiratory parameters.

As less severe strokes were common in our patients due to our population-based design, our results may not be generalizable to patients with severe stroke.

A general limitation of studies on post-stroke SRBD is that SRBD developed after stroke cannot be distinguished from SRBD existing prior to stroke.

The methods to detect stroke location were based on visual assessment: (1) volumetric assessment of infarct size was not available; (2) MRI was not available for every patient; (3) a delineation of lesion should deepen our analysis; (4) there is no distinction of lesion lateralisation.

The delay between stroke event and the PSG is highly variable, with consequences on homogeneity of database. Further investigations should be performed by selecting patients having PSG delay <3 months post-stroke.

Conclusion:

Results from this study indicate that cerebellum infarction was associated with moderate to severe SDB.

The mechanisms underlying this association are not yet elucidated. Two intertwined hypotheses are raised: on one hand, SDB could favour infra-tentorial stroke; on the other hand, cerebellum damage could contribute to SDB.

The high degree of overlap between stroke and SDB highlights the need for further research into the mechanisms that underlie the relationship between these two pathologies.

Our results highlight the potential usefulness of imagery as a biomarker of SDB following stroke.

THÈSE SOUTENUE PAR : ALEXANDRE Sarah

TITRE :

ASSOCIATION ENTRE LESION CEREBRALE ET APNEES DU SOMMEIL APRES UN
INFARCTUS CEREBRAL : UNE ETUDE TRANSVERSALE.

CONCLUSION :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) sont deux pathologies étroitement liées. La prévalence du SAS après un AVC est importante mais ses déterminants sont encore peu connus. Cette étude transversale a pour objectif d'étudier le lien potentiel entre la localisation de la lésion vasculaire cérébrale et le SAS.

142 patients, âgés de 18 à 85 ans (médiane= 60 [50.75 ; 69], 29% de femmes) et ayant fait un premier infarctus cérébral, ont été inclus dans l'étude. Les patients présentant un accident ischémique transitoire (AIT), un hématome cérébral ou un SAS traité n'ont pas été inclus. Les patients inclus ont bénéficié d'une polysomnographie 3 à 6 mois après l'AVC. La médiane du score NIHSS était de 3 [1 ; 6.25]. La localisation de l'AVC a été classée, sur la base des rapports d'imagerie cérébrale réalisée en phase aiguë (Imagerie par Résonance Magnétique ou tomodensitométrie). Les lésions sont décrites selon leur territoire anatomique et vasculaire.

Un SAS modéré à sévère (apnées-hypopnées (IAH) \geq 15 événements / heure) a été constaté chez 46% des patients (52% de SAS obstructifs, 25% de SAS coexistants et 22% de SAS centraux). Les patients atteints d'un SAS présentaient plus de lésions infra-tentorielles que le groupe des non apnéiques (IAH<15 événements / heure). Plus précisément, les lésions cérébelleuses étaient significativement prédominantes dans le groupe SAS ($p = 0,003$). Conformément à l'association susmentionnée, les infarctus cérébraux dans le territoire de l'artère cérébelleuse postérieure inférieure (PICA) sont plus fréquents dans le groupe SAS ($p = 0,01$). Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse commune selon laquelle les AVC peuvent être la cause d'un SAS, et ouvrent des perspectives dans l'identification des substrats neuro-anatomiques du SAS.

Des études complémentaires sont obligatoires pour confirmer et préciser ces résultats. Une analyse plus précise d'autres caractéristiques de la lésion cérébrale, telles que la taille de la lésion, doit être prise en compte lors de l'étude de la lésion et de l'association SAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 16/07/2019

LE DOYEN



Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. DETANTE Olivier

Bibliographie

- Aaronson, Justine A. et al. 2015. "Obstructive Sleep Apnea Is Related to Impaired Cognitive and Functional Status after Stroke." *Sleep* 38(9): 1431–37. <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/sleep.4984>.
- Aaronson, Justine A. et al. 2016. "Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cognitive and Functional Outcome of Stroke Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial." *Sleep* 39(1): 35–41. <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/sleep.5312>.
- Alexiev, Filip et al. 2018. "Sleep-Disordered Breathing and Stroke: Chicken or Egg?" *Journal of Thoracic Disease* 10(S34): S4244–52.
- Amarenco, P et al. 2009. "Classification of Stroke Subtypes." *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 27(5): 493–501. <https://www.karger.com/Article/FullText/210432> (August 11, 2019).
- Amarenco, Pierre, and Steering Committee Investigators of the TIA Registry.org. 2016. "Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke." *New England Journal of Medicine* 375(4): 386–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464211> (August 13, 2019).
- Asplund, K et al. 1988. "Diagnostic Criteria and Quality Control of the Registration of Stroke Events in the MONICA Project." *Acta medica Scandinavica. Supplementum* 728: 26–39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3202029> (August 7, 2019).
- Baillieux, Sébastien et al. 2019. "Diagnosis and Management of Central Sleep Apnea Syndrome." *Expert Review of Respiratory Medicine* 13(6): 545–57. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1604226>.
- Beelke, Manolo et al. 2003. "Prevalence of Patent Foramen Ovale in Subjects with Obstructive Sleep Apnea: A Transcranial Doppler Ultrasound Study." *Sleep medicine* 4(3): 219–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14592325> (August 22, 2019).
- Béjot, Yannick, Henri Bailly, Jérôme Durier, and Maurice Giroud. 2016. "Epidemiology of Stroke in Europe and Trends for the 21st Century." *Presse Medicale* 45(12): e391–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>.
- Benjafield, Adam V et al. 2019. "Estimation of the Global Prevalence and Burden of Obstructive Sleep Apnoea: A Literature-Based Analysis." *The Lancet Respiratory Medicine*: 9–12. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260019301985>.
- Berry, Richard B. et al. 2017. "AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4)." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 13(05): 665–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416048> (August 4, 2019).
- Boyd, Lara A et al. 2017. "Biomarkers of Stroke Recovery: Consensus-Based Core Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable." *International Journal of Stroke* 12(5): 480–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697711> (August 4, 2019).
- Bravata, Dawn M. et al. 2018. "Diagnosing and Treating Sleep Apnea in Patients with Acute Cerebrovascular Disease." *Journal of the American Heart Association* 7(16).
- Brill, Anne-Kathrin et al. 2018. "CPAP as Treatment of Sleep Apnea after Stroke." *Neurology* 90(14): e1222–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523641> (April 21, 2019).
- Brown, Devin L. et al. 2014. "Brainstem Infarction and Sleep-Disordered Breathing in the BASIC Sleep Apnea Study." *Sleep Medicine*.
- Chung, Jong-Won et al. 2014. "Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Classification and Vascular Territory of Ischemic Stroke Lesions Diagnosed by Diffusion-Weighted Imaging." *Journal of the American Heart Association* 3(4). <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.001119> (August 7, 2019).
- Daniel, Katie, Charles D A Wolfe, Markus A Busch, and Christopher McKeivitt. 2009. "What Are the Social Consequences of Stroke for Working-Aged Adults? A Systematic Review." *Stroke* 40(6): e431-40. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.108.534487> (August 13, 2019).
- De, Recommandations, and Bonne Pratique. 2009. "Accident Vasculaire Cérébral : Prise En Charge Précoce (Alerte, Phase Préhospitalière, Phase Hospitalière Initiale, Indications de La Thrombolyse)." www.has-sante.fr.
- DelRosso, Lourdes M., and Romy Hoque. 2014. "The Cerebellum and Sleep." *Neurologic Clinics* 32(4):

- 893–900. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.003>.
- Denny. 2015. "Wake-up Strokes Are Similar to Known-Onset Morning Strokes in Severity and Outcome." *Journal of Neurology and Neurological Disorders* 1(1): 1–7.
- Dhamoon, M. S. et al. 2006. "Recurrent Stroke and Cardiac Risks after First Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study." *Neurology* 66(5): 641–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16534100> (August 11, 2019).
- Duss Simone B. et al. 2018. "Sleep-Wake Disorders in Stroke—Increased Stroke Risk and Deteriorated Recovery? An Evaluation on the Necessity for Prevention and Treatment." *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18(10): 72. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0879-6>.
- Edlow, Jonathan A et al. 2008. "Diagnosis and Initial Management of Cerebellar Infarction." *The Lancet Neurology* 7(10): 951–64.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2008433152>.
- Elliott, William J. 1998. "Circadian Variation in the Timing of Stroke Onset." *Stroke* 29(5): 992–96.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.29.5.992> (August 4, 2019).
- Fisse, Anna Lena et al. 2017. "The Association of Lesion Location and Sleep Related Breathing Disorder in Patients with Acute Ischemic Stroke" ed. Mathias Gelderblom. *PLOS ONE* 12(1): e0171243.
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0171243> (April 11, 2019).
- Fleming, Wesley Elon et al. 2018. "Use of Blood Biomarkers to Screen for Obstructive Sleep Apnea." *Nature and Science of Sleep* Volume 10: 159–67. <https://www.dovepress.com/use-of-blood-biomarkers-to-screen-for-obstructive-sleep-apnea-peer-reviewed-article-NSS>.
- GBD 2016 Stroke Collaborators, GBD 2016 Stroke. 2019. "Global, Regional, and National Burden of Stroke, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet. Neurology* 18(5): 439–58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30871944> (August 19, 2019).
- HAS. 2014. "Haute Autorité de Santé - Apnées Du Sommeil : De Nouvelles Recommandations de Prise En Charge Des Patients." 10/09/2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients.
- Hermann, Dirk M, and Claudio L Bassetti. 2016. "Role of Sleep-Disordered Breathing and Sleep-Wake Disturbances for Stroke and Stroke Recovery." 0.
- Higashida, Randall T., and Anthony J. Furlan. 2003. "Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke." *Stroke* 34(8).
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000082721.62796.09> (August 7, 2019).
- Hsieh, Sun-Wung et al. 2012. "Obstructive Sleep Apnea Linked to Wake-up Strokes." *Journal of neurology* 259(7): 1433–39. <http://link.springer.com/10.1007/s00415-011-6370-9> (August 4, 2019).
- Huhtakangas, Jaana K, Juha Huhtakangas, Risto Bloigu, and Tarja Saaresranta. 2017. "Prevalence of Sleep Apnea at the Acute Phase of Ischemic Stroke with or without Thrombolysis." *Sleep Medicine* 40: 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.08.018>.
- Javaheri, Shahrokh et al. 2017. "Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences." *Journal of the American College of Cardiology* 69(7): 841–58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209226> (August 13, 2019).
- Johns, M, and B Hocking. 1997. "Daytime Sleepiness and Sleep Habits of Australian Workers." *Sleep* 20(10): 844–49. <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/20.10.844> (August 7, 2019).
- Johns, Murray W. 1991. "A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale." *Sleep* 14(6): 540–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888> (August 7, 2019).
- Johnson, Karin G., and Douglas C. Johnson. 2017. "Cognitive Dysfunction: Another Reason to Treat Obstructive Sleep Apnea in Stroke Patients." *Sleep Medicine* 33: 191–92.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.12.014>.
- Johnson, Karin G, and Douglas C Johnson. 2010a. "Obstructive Sleep Apnea Is a Risk Factor for Stroke and Atrial Fibrillation." *Chest* 138(1): 239; author reply 239-40.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369210603856> (August 5, 2019).

- . 2010b. "RESEARCH DESIGN AND METHODS Data Extraction Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-Analysis." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 6(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2854698/pdf/jcsm.6.2.131.pdf>.
- Kernan, Walter N. et al. 2014. "Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack." *Stroke* 45(7): 2160–2236. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000024> (April 11, 2019).
- Kim, Bum Joon et al. 2013. "Imaging Characteristics of Ischemic Strokes Related to Patent Foramen Ovale." *Stroke* 44(12): 3350–56.
- Kim, Yuna et al. 2018. "Factors Associated with Cheyne-Stokes Respiration in Acute Ischemic Stroke." *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 14(4): 542–48.
- Koo, Brian B. et al. 2016. "Observational Study of Obstructive Sleep Apnea in Wake-up Stroke: The SLEEP TIGHT Study." *Cerebrovascular Diseases* 41(5–6): 233–41.
- Kushida, Clete A. et al. 2012. "Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Neurocognitive Function in Obstructive Sleep Apnea Patients: The Apnea Positive Pressure Long-Term Efficacy Study (APPLES)." *Sleep* 35(12): 1593–1602. <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.5665/sleep.2226>.
- Kwon, Younghoon et al. 2018. "Sleep, Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: Questions and Answers." *Sleep Medicine Reviews* 39: 134–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2017.08.005>.
- Lévy, Patrick et al. 2015. "Obstructive Sleep Apnoea Syndrome." *Nature Reviews Disease Primers* 1(1): 15015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188535> (August 4, 2019).
- Lipford, Melissa C. et al. 2015. "Associations between Cardioembolic Stroke and Obstructive Sleep Apnea." *Sleep* 38(11): 1699–1705.
- Lisabeth, Lynda D et al. 2019. "Sleep-disordered Breathing and Post-Stroke Outcomes." *Annals of Neurology* 86(2): ana.25515. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31155749> (August 5, 2019).
- Loke, Yoon K et al. 2012. "Association of Obstructive Sleep Apnea with Risk of Serious Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 5(5): 720–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828826> (April 15, 2018).
- Lovett, J.K. et al. 2003. "Very Early Risk of Stroke After a First Transient Ischemic Attack." *Stroke* 34(8): e138-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855835> (August 13, 2019).
- Man, Honghao et al. 2019. "The Coexistence of a Patent Foramen Ovale and Obstructive Sleep Apnea May Increase the Risk of Wake-up Stroke in Young Adults." *Technology and Health Care* 27: 23–30.
- Marin, Jose M, Santiago J Carrizo, Eugenio Vicente, and Alvar GN Agusti. 2005. "Long-Term Cardiovascular Outcomes in Men with Obstructive Sleep Apnoea-Hypopnoea with or without Treatment with Continuous Positive Airway Pressure: An Observational Study." *The Lancet* 365(9464): 1046–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781100> (August 13, 2019).
- Martynowicz, Helena et al. 2019. "The Estimation of Excessive Daytime Sleepiness in Post-Stroke Patients - a Polysomnographic Study." *Respiratory Physiology & Neurobiology* 267: 1–5. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569904818303392> (August 6, 2019).
- McEvoy, R. Doug et al. 2016. "CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea." *New England Journal of Medicine*.
- Mojadidi, Mohammad Khalid et al. 2015. "Sleep Apnea in Patients with and without a Right-to-Left Shunt." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 11(11): 1299–1304.
- Morrell, M J et al. 1999. "Unilateral Focal Lesions in the Rostrolateral Medulla Influence Chemosensitivity and Breathing Measured during Wakefulness, Sleep, and Exercise." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 67(5): 637–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10519871> (August 4, 2019).
- Mozaffarian, Dariush et al. 2016. "Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update." *Circulation* 133(4): e38-360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673558> (August 4, 2019).
- Munoz, Roberto et al. 2006. "Severe Sleep Apnea and Risk of Ischemic Stroke in the Elderly." *Stroke* 37(9): 2317–21. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000236560.15735.0f> (August 4, 2019).
- Parra, Olga et al. 2000. "Time Course of Sleep-Related Breathing Disorders in First-Ever Stroke or Transient Ischemic Attack." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

- Pincherle, Alessandro et al. 2017. "Sleep, Preconditioning and Stroke." *Stroke* 48(12): 3400–3407. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.117.018796> (August 5, 2019).
- Randerath, Winfried et al. 2018. "Challenges and Perspectives in Obstructive Sleep Apnoea." *European Respiratory Journal* 52(3).
- Riccio, Patricia M et al. 2013. "Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Linked to Wake-up Stroke and TIA: Hypothetical Implications." *Neurology* 80(20): 1834–40. <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e318292a330> (August 15, 2019).
- Sahlin, Carin et al. 2008. "Obstructive Sleep Apnea Is a Risk Factor for Death in Patients with Stroke: A 10-Year Follow-Up." *Archives of internal medicine* 168(3): 297–301. <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2007.70> (August 5, 2019).
- Sánchez-de-la-Torre, Manuel, Francisco Campos-Rodriguez, and Ferran Barbé. 2013. "Obstructive Sleep Apnoea and Cardiovascular Disease." *The Lancet Respiratory Medicine* 1(1): 61–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24321805> (August 4, 2019).
- Ter Schiphorst, Adrien et al. 2019. "Small Obliquely Oriented Cortical Cerebellar Infarctions Are Associated with Cardioembolic Stroke." *BMC Neurology* 19(1): 1–8.
- Schlegel, Daniel et al. 2003. "Utility of the NIH Stroke Scale as a Predictor of Hospital Disposition." *Stroke* 34(1): 134–37. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000048217.44714.02> (August 7, 2019).
- Seiler, Andrea et al. 2019. "Prevalence of Sleep-Disordered Breathing after Stroke and TIA: A Meta-Analysis." *Neurology* 92(7): e648–54.
- Siccoli et al. 2008. "Central Periodic Breathing during Sleep in 74 Patients with Acute Ischemic Stroke - Neurogenic and Cardiogenic Factors." 255(11): 1687–92.
- Stahl, Stephanie M. et al. 2015. "Infarct Location and Sleep Apnea: Evaluating the Potential Association in Acute Ischemic Stroke." *Sleep Medicine* 16(10): 1198–1203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26429745> (April 11, 2019).
- Stevens, David, Rodrigo Tomazini Martins, Sutapa Mukherjee, and Andrew Vakulin. 2018. "Post-Stroke Sleep-Disordered Breathing—Pathophysiology and Therapy Options." *Frontiers in Surgery* 5(February): 1–8. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fsurg.2018.00009/full>.
- Takala, Mari, Juha Puustinen, Esa Rauhala, and Anu Holm. 2018. "Pre-Screening of Sleep-Disordered Breathing after Stroke: A Systematic Review." *Brain and Behavior* (May): e01146. <http://doi.wiley.com/10.1002/brb3.1146>.
- Wilson, J.T. Lindsay et al. 2002. "Improving the Assessment of Outcomes in Stroke." *Stroke* 33(9): 2243–46. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD> (August 7, 2019).
- Xiao, Zijian et al. 2018. "Wake-up Stroke and Sleep-Disordered Breathing: A Meta-Analysis of Current Studies." *Journal of Neurology* 265(6): 1288–94. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8810-2>.
- Xiaolin Gu, M. M. 2017. "Risk Factors of Sleep Disorder after Stroke: A Meta-Analysis." *Topics in Stroke Rehabilitation* 24(1): 34–40. <http://dx.doi.org/10.1080/10749357.2016.1188474>.
- Yaggi, H Klar et al. 2005. "Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death." *New Engl J Med* 353(19): 2034–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282178>.
- Yumino, Dai et al. 2009. "Prevalence and Physiological Predictors of Sleep Apnea in Patients with Heart Failure and Systolic Dysfunction." *Journal of cardiac failure* 15(4): 279–85. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916408010993> (August 11, 2019).
- Zhou, Xiushi et al. 2018. "Obstructive Sleep Apnea and Risk of Aortic Dissection: A Meta-Analysis of Observational Studies." *Vascular* 26(5): 515–23. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1708538118766102> (August 21, 2019).

Conclusion générale:

AVC et SAS sont deux pathologies fortement associées. Les mécanismes sous-tendant cette association ne sont pas pour le moment complètement élucidés. Le SAS non traité impacte négativement la récupération fonctionnelle post-AVC, et augmente le risque de mortalité et de récurrence cardio-neuro-vasculaire. C'est pourquoi, le dépistage et le traitement du SAS font partie intégrante de la prévention secondaire dans les suites d'un AVC.

La forte prévalence de l'AVC au sein de la population générale est telle que les capacités de dépistage du SAS sont souvent dépassées. Les solutions évoquées sont la mise en place d'un parcours de soins standardisé pour l'ensemble du territoire français et la mise en évidence de méthodes de présélection basées sur des phénotypes cliniques et d'imageries d'AVC, accessibles en pratique clinique quotidienne. Les capacités de dépistage du SAS en post-AVC seront ainsi optimisées.

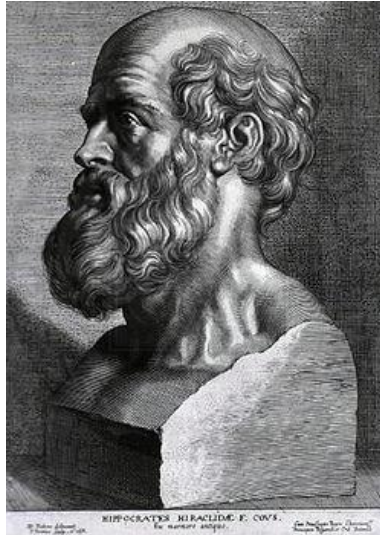
Un des outils de phénotypage des patients, facilement accessible dans un service de neurologie vasculaire, est l'imagerie cérébrale et plus précisément le niveau d'atteinte lésionnelle. Une des hypothèses actuelles est que la structure anatomique lésée par l'infarctus cérébral pourrait favoriser la survenue d'un SAS, de par son rôle dans le contrôle de la commande centrale ventilatoire et des muscles respiratoires.

Notre étude avait pour objectif de mettre en évidence une association entre localisation lésionnelle cérébrale et présence d'un SAS modéré à sévère après un premier infarctus cérébral. Nous avons pu conclure que l'atteinte du cervelet, était significativement associée à la présence d'un SAS modéré à sévère, et plus précisément à un SACS. Aucune étude préalable n'avait étudié les différentes typologies du SAS en fonction de la localisation cérébrale. De même, c'est la première fois que l'atteinte du cervelet ressort dans la littérature scientifique.

Les résultats de cette présente étude sont encourageants. Ils permettent d'appuyer la faisabilité de mon projet de Master 2 ayant pour objectif d'explorer plus précisément ce lien entre lésion cérébrale et le profil apnéique en post-AVC. Nous allons utiliser pour cela des outils de délimitation automatique et manuelle des lésions permettant ainsi une meilleure définition des volumes lésionnels et du niveau d'atteinte anatomique. Les résultats obtenus vont aboutir à une meilleure caractérisation du SAS (sévérité, typologie) selon différents paramètres lésionnels (volume, localisation).

L'objectif de ce futur projet sera de pouvoir mettre en place des phénotypes de patients basés sur des données d'imagerie cérébrale (localisation et volume de la zone de l'infarctus cérébral) afin de présélectionner les patients qui auront besoin d'être traité ou non pour un SAS.

Pour conclure, ces résultats sont prometteurs. Ils ne sont néanmoins pas assez robustes pour éviter le dépistage systématique du SAS en post-AVC. Par contre, ils appuient la nécessité de poursuivre les investigations afin de mieux comprendre la physiopathologie du SAS en post-AVC et d'identifier des stratégies efficaces pour limiter les conséquences négatives de cette association sur la santé des patients.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.