

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1624

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Meryl ROBERTS**

le 01 octobre 2019

**ETUDE POLYSOMNOGRAPHIQUE DES TROUBLES  
RESPIRATOIRES ET DE LA DYSAUTONOMIE AU COURS DU  
SOMMEIL DANS L'ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE**

Directeur de thèse : Pr. Anne PAVY LE TRAON

**JURY**

Monsieur le Professeur RASCOL

Madame le Professeur PAVY LE TRAON

Monsieur le Professeur PARIENTE

Madame le Docteur DEBS

Madame le Docteur ORY MAGNE

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2018**

**Professeurs Honoraires**

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

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis  
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
 Professeur ARBUS Louis  
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth  
 Professeur BOCCALON Henri  
 Professeur BONEU Bernard  
 Professeur CARATERO Claude  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur CONTE Jean  
 Professeur COSTAGLIOLA Michel  
 Professeur DABERNAT Henri  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MANELFE Claude  
 Professeur MASSIP Patrice  
 Professeur MAZIERES Bernard  
 Professeur MOSCOVICI Jacques  
 Professeur MURAT  
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
 Professeur SALVAYRE Robert  
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
 Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe		P.U. - P.H. 2 <sup>ème</sup> classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphaël	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. GAME Xavier	Urologie	M. OUSTRIC Stéphane	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	<b>Professeur Associé Médecine générale</b>	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	<b>Professeur Associé en Neurologie</b>	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe		P.U. - P.H. 2 <sup>ème</sup> classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Inteme	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEUX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Inteme		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme EVRRAD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MOREAU Marion	Physiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. VERGEZ François	Hématologie
<b>M.C.U. Médecine générale</b>		<b>M.C.U. Médecine générale</b>	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr LATROUS Leila

## Remerciements

Monsieur le Professeur Olivier Rascol,

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

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

Madame le Professeur Anne Pavy Le-Traon,

Je vous remercie d'avoir accepté de me confier ce travail et de m'avoir encouragée à chaque étape. C'était une chance et un honneur de travailler avec vous.

Monsieur le Professeur Jérémie Pariente,

Merci pour votre accueil dans le DES de neurologie et pour votre enseignement. Vous me faites l'honneur de votre présence pour juger cette thèse.

Madame le Docteur Rachel Debs,

Merci pour ton implication, tes conseils, ta bienveillance et ton humanité en toutes circonstances. Je suis heureuse que cette thèse m'ait permis de travailler avec toi.

Madame le Docteur Fabienne Ory-Magne,

Merci pour votre soutien tout au long de mon internat et pour votre confiance. C'est pour moi une chance de pouvoir continuer à travailler avec vous.

Merci à ceux qui m'ont aidée pour ce travail : Marc, Siham, Marie-Jo, Sébastien, Thierry.

Aux neurologues du CHU pour votre enseignement, votre encadrement, votre patience.

A l'équipe de Auch : Mathieu, Marcel, Serge, Mihaela et toute l'équipe paramédicale. Mon passage parmi vous est un souvenir formidable.

A l'équipe d'anesthésie de Montauban, à Mireille, Vivi, Michel, Stéphanie, Aude, Vincent.

Aux neuroradiologues pour ce fantastique semestre parmi vous.

Aux neurologues de Montauban, Philippe, Antoine, Céline, Ségolène, j'ai hâte de travailler à vos côtés !

Aux équipes paramédicales de neurologie. A l'équipe de la B8, vous m'avez tant soutenue ce semestre ! A la super équipe des explos.

A mes co-internes : A Antoine et Camille, ma petite famille pendant l'hiver en B6, Guillaume pour ton indéfectible soutien depuis le premier jour, Eve et Ali pour tous ces bons moments passés ensemble passés et à venir, Alice, Pierre, Anaïs, à Marine, Amandine, Hélène C, Hélène D et Racan, pour m'avoir supportée ces dernières semaines (dans tous les sens du terme !), Numa, Florence, Clémence B, Clémence L, Claire C, Hélène D, Louis, Julien, Camille T, Julie, Marie R, Anne, Claire G, Mélanie, Charlotte, Kim, Marie W, Juliette, et les démons Laurène, Louise, Jeanne, Fleur, Kylvynne, Noémie ! Merci à tous !

A mes co-internes de Auch. Aux super nanas Mona, Margaux, Alice, vous êtes au top ! A Jonathan, Tom, Quentin, Matthieu, Etienne, pour tous ces bons moments sur notre colline !

A Sylvain, à Julien, à Juliette, Toulousains voyageurs qui avez exporté votre bonne humeur et l'envie de découvrir le Sud Ouest !

Aux copains Brestois, Laurent, Maël, Goulven, Charles, Kevin, Tristan, Gwen, Luc, Alex, Margaux, Gwenvael, Marie, Ines, Oriane, Maïwenn, Etienne, Guillaume, Simon, Gaël, Lenaïg, Aourell, Iona, Erell, Anna, Marie, et tous les autres, pour m'avoir tant fait rire toutes ces années et pour ce sentiment de n'être jamais partie quand je vous retrouve. Vous me manquez !

A Oriane, pour ton amitié précieuse depuis si longtemps.

Alla mia famiglia italiana, Manuela, Giacomo, Tiffany, Matteo e Vittoria, Diva e Tino. Grazie di tutto!

A ma grand-mère Yvette et à Charles.

A mon frère, ma sœur, et leurs jolies familles : Jenny, Romain, Evan-Angelo, Athéna, Richard, Morgane, Maïa et Timothé.

A mes merveilleux parents. Vous savez comme je vous aime !

A Vittorio, sei il sole dei miei giorni!



## Serment d'Hippocrate

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

## Table des matières

Serment d'Hippocrate .....	10
INDEX DES ABREVIATIONS.....	
I. INTRODUCTION .....	19
A. Atrophie Multi-Systématisée .....	20
1. Généralités .....	21
a) Epidémiologie .....	21
b) Causes.....	21
c) Physiopathologie .....	21
d) Diagnostic .....	22
❖ AMS certaine .....	23
❖ AMS probable.....	23
❖ AMS possible .....	23
e) Imagerie.....	25
IRM .....	25
Imagerie nucléaire par émission monophotonique .....	27
TEP-FDG cérébrale.....	28
f) Pronostic.....	28
2. Symptômes.....	29
a) Syndrome parkinsonien.....	29
b) Syndrome cérébelleux.....	29
c) Dysautonomie .....	29
❖ Dysautonomie Cardiovasculaire.....	30
➤ Hypotension orthostatique .....	30
➤ Autres altérations de la régulation tensionnelle .....	31
❖ Dysautonomie uro-génitale.....	31
❖ Autres manifestations de la dysautonomie .....	32
➤ Dysautonomie gastro-intestinale .....	32
➤ Troubles de la sudation .....	32
➤ Trouble de la thermorégulation .....	32
d) Syndrome pyramidal .....	32
e) Autres signes moteurs.....	32
f) Autres signes non moteurs.....	33
B. AMS et sommeil .....	34
1. Sommeil : généralités .....	34
2. Troubles du sommeil dans l'AMS .....	39

a)	Insomnie .....	39
b)	Somnolence .....	40
c)	Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes.....	40
❖	Syndrome des jambes sans repos .....	40
❖	Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil.....	41
d)	Troubles du comportement en sommeil paradoxal.....	41
e)	Troubles respiratoires du sommeil.....	44
1.	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) .....	44
	Stridor .....	46
	Troubles respiratoires centraux du sommeil .....	47
C.	Explorations de la dysautonomie cardiovasculaire .....	51
1.	Le système nerveux autonome .....	51
a)	Organisation du SNA .....	51
b)	Régulation centrale autonome du système cardiovasculaire .....	53
c)	Innervation sympathique et parasymphatique cardiaque.....	54
d)	La dysautonomie dans l'AMS .....	55
2.	Explorations du SNA .....	56
a)	Test d'Ewing .....	56
	Evaluation du système sympathique :.....	56
	Evaluation du système parasymphatique : .....	56
b)	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) sur 24h.....	57
c)	Scintigraphie cardiaque au 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) .....	58
d)	Dosage des catécholamines plasmatiques.....	58
3.	Variabilité du rythme cardiaque.....	59
a)	Introduction.....	59
b)	Paramètres de variabilité du rythme cardiaque.....	59
❖	Domaine temporel .....	59
❖	Domaine fréquentiel : transformée de Fourier .....	60
❖	Analyse géométrique.....	63
❖	Approche non linéaire et complexité de la VRC.....	64
➤	Diagramme de Poincaré (Poincaré plot) : .....	64
➤	Autres analyses de la VRC.....	65
c)	Applications cliniques de la VRC.....	65
d)	La VRC dans l'AMS .....	66
4.	SNA et sommeil .....	66
a)	Sommeil lent.....	67

b)	Sommeil paradoxal.....	67
c)	Variabilité du rythme cardiaque pendant le sommeil.....	68
II.	ETUDE.....	69
A.	Objectifs.....	69
B.	Méthodes.....	70
1.	Schéma de l'étude.....	70
2.	Population.....	70
3.	Polysomnographies.....	70
4.	Evaluation clinique.....	71
a)	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale : UMSARS.....	71
b)	Scales for the Outcomes in Parkinson's disease : SCOPA-Aut.....	71
c)	Mesure de la PA.....	71
d)	Décès.....	72
5.	VRC.....	73
❖	Domaine temporel :.....	73
❖	Domaine fréquentiel :.....	73
❖	Analyse géométrique :.....	73
❖	Poincaré Plot :.....	73
6.	Analyse statistique.....	74
C.	Résultats.....	74
1.	Généralités.....	74
a)	Description de la population.....	74
b)	Caractéristiques démographiques et sévérité.....	76
c)	Caractéristiques polysomnographiques.....	77
d)	Comparaison en fonction de la présence d'un SAOS.....	78
e)	Analyse de survie en fonction de la présence d'un SAOS.....	80
f)	Comparaisons par sous-groupes en fonction de la présence ou non d'un stridor et de TCSP :.....	81
g)	Comparaisons à la sévérité de l'hypotension orthostatique.....	82
2.	Seconde partie : VRC.....	83
a)	Comparaison entre groupe de patients AMS et groupe contrôle.....	83
➤	Marqueurs de variabilité globale :.....	84
➤	Marqueurs parasympathiques :.....	85
➤	Marqueurs LF et SD2 :.....	87
➤	Marqueurs de la balance sympatho-vagale :.....	88

b)	Variations de la VRC entre les stades : comparaison de la VRC pendant les différents stades de sommeil avec la VRC pendant la veille.....	88
➤	Marqueurs de variabilité globale : .....	89
➤	Marqueurs parasympathiques : .....	90
➤	Marqueurs LF et SD2 : .....	91
➤	Marqueurs de la balance sympatho-vagale : .....	92
c)	VRC, paramètres cliniques et polysomnographiques.....	94
D.	Discussion .....	98
1.	Partie I : données polysomnographiques, UMSARS, données SNA .....	98
	Stades de sommeil et efficacité du sommeil.....	98
	Impact du SAOS sur la sévérité de la maladie .....	99
	Troubles respiratoires centraux .....	100
	Stridor .....	100
	TCSP.....	101
	Mouvements périodiques des jambes .....	102
	Sévérité de l'hypotension orthostatique et paramètres polysomnographiques.....	102
2.	Partie II : analyse de la VRC .....	103
a)	Sujets contrôles .....	103
b)	Comparaison aux contrôles.....	103
	Régulation de la VRC entre les stades.....	105
c)	Comparaison aux paramètres cliniques et polysomnographiques .....	106
	Caractéristiques cliniques.....	106
	Echelles cliniques.....	106
	Troubles respiratoires du sommeil.....	107
	TCSP .....	108
	Hypotension orthostatique : delta PAS et delta PAD .....	109
E.	Limites .....	109
F.	Perspectives.....	110
	Conclusion .....	112
	ANNEXES.....	115
	Annexe 1 : analyse des paramètres de VRC pendant le sommeil .....	115
	Annexe 1: analyse des paramètres de VRC pendant le sommeil (suite) .....	116
	Annexe 2: Comparaison de la VRC aux paramètres cliniques et polysomnographiques.....	117
	Annexe 3 : échelle UMSARS .....	120
	Annexe 3 : échelle SCOPA-AUT .....	126
	<b>Bibliographie :</b> .....	128

## Index des abréviations

AMS : Atrophie Multisystématisée

AMS-C : AMS de type cérébelleuse

AMS-P : AMS de type parkinsonienne

COMPASS-31 : Composite Autonomic Scoring Scale 31 items

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*, Ventilation en Pression Positive Continue

EEG : Electroencéphalogramme

FC : Fréquence Cardiaque

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Heart Rate

IAH : Index Apnée-Hypopnée

IAC : Index d'Apnées Centrales

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMP : Index de Mouvements Périodiques (des jambes)

LC : Locus Coeruleus

LDT : *Latero-Dorsal Tegmental nucleus*, Noyau Tegmental Latéro-Dorsal

MCL : Maladie à Corps de Lewy

MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique

MPJ : Mouvements Périodiques des Jambes

MRVL : Médulla Rostrale Ventro-Latérale

MSA-QoL : Multiple System Atrophy - Quality of Life

N1, N2, N3 : stade 1, 2 et 3 de sommeil

NST : *Nucleus of the Solitary Tract*, Noyau du Tractus Solitaire

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAG : *Peri-Aqueducal Gray*, Substance Grise Périaqueducale

PAS : Pression Artérielle Systolique

PLM : *Periodic Limb Movement*, mouvements périodiques des jambes

PPC : Ventilation mécanique à Pression Positive Continue

PPT/PPN : *Pedunculopontine Nucleus*, Noyau Pédiculo-Pontin

Rd : Raphé dorsal

SACS : Syndrome d'Apnées Centrales du Sommeil

SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil

SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du sommeil

SC : locus sub-coeruleus

SCOPA : Scales for the Outcomes in Parkinson's disease

SLP : Sommeil Lent Profond

SP : Sommeil Paradoxal

TCSP : Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal

TEP : Tomographie par Emission de Positron

TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique

TMN : *Tubero-Mammillary Nucleus*, Noyau Tubéro-Mammilaire

TST : Temps de Sommeil Total

UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale

UPDRS : Unified Parkinson Disease Rating Scale

VLPO : *Ventro-Lateral Preoptic Nucleus*, Noyau Ventrolatéral Préoptique

## I. INTRODUCTION

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative rare, débutant en général pendant la cinquième décennie. Son pronostic est sombre et il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement curatif avec une survie médiane de 6 à 10 ans (Schrag et al., 2008; Wenning et al., 2013). Les principales causes de décès sont les troubles respiratoires, souvent en rapport avec une pneumopathie de déglutition, et la mort subite pendant le sommeil, dont le mécanisme reste débattu, pouvant être en lien avec la dysautonomie ou avec les fréquents troubles respiratoires du sommeil (Papapetropoulos et al., 2007; Zhang et al., 2018). Afin de mieux cibler les patients à risque de présenter ces complications et d'optimiser leur prise en charge, différentes études au cours des dernières années ont recherché des marqueurs pronostiques de survie, tels la sévérité et la précocité de la dysautonomie ou la présence d'un stridor précoce (Coon et al., 2015; Figueroa et al., 2014; Giannini et al., 2016; Glasmacher et al., 2017; Tada et al., 2007).

Ces morts subites survenant principalement la nuit et impliquant probablement à la fois les troubles respiratoires du sommeil et la dysautonomie, nous proposons dans cette étude d'analyser différents paramètres respiratoires et de dysautonomie cardio-vasculaire au cours du sommeil chez des patients présentant une AMS afin de mieux les caractériser et de rechercher des marqueurs de sévérité de la maladie.

## A. Atrophie Multi-Systématisée

L'AMS est une maladie neurodégénérative de l'adulte, sporadique, dont l'étiologie reste incertaine. Il s'agit d'une protéinopathie appartenant à la famille des alpha-synucléinopathies, comme la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et la maladie à corps de Lewy (MCL). Contrairement à ces deux maladies, le processus pathologique implique une accumulation oligodendrogliale des dépôts d'alpha-synucléine (et non intra-neuronale) dans de multiples régions du système nerveux central entraînant leur dégénérescence (Jellinger and Wenning, 2016). Les systèmes striato-nigrique, olivo-ponto-cérébelleux et autonome sont particulièrement atteints.

Le terme d'AMS (*multiple system atrophy*) a été introduit par Graham et Oppenheimer en 1969 (Graham and Oppenheimer, 1969), réunissant les syndromes précédemment décrits d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (Dejerine J., Thomas A. *L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse*, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1900), de dégénérescence nigro-striée (Adams et al., 1961) et de syndrome de Shy-Drager (Shy and Drager, 1960).

Cette pathologie est caractérisée par l'association variable et progressive d'un syndrome parkinsonien, de signes de dysfonction dysautonomique cardiovasculaire ou uro-génitale, d'un syndrome cérébelleux et d'un syndrome pyramidal (Gilman et al., 2008). Depuis un premier consensus en 1998 (Gilman et al., 1999), l'AMS est divisée en deux sous-types selon le phénotype clinique de la maladie : AMS de forme P (parkinsonienne) lorsque les signes parkinsoniens initient ou dominant la maladie (80% des cas), AMS de forme C (cérébelleuse) lorsque les signes cérébelleux dominant.

## 1. Généralités

### a) Epidémiologie

L'AMS est une pathologie rare, sporadique, survenant le plus souvent entre 45 et 65 ans (avec des extrêmes entre 30 et 88 ans). Il s'agit de l'une des formes plus fréquentes de syndrome parkinsonien dit « atypique », avec la paralysie supra-nucléaire progressive. Sa prévalence est estimée entre 1,6 à 5 cas pour 100 000 habitants avec une incidence estimée entre 0,6 et 1,6 cas pour 100 000 habitants par an. Il semble exister une discrète prédominance masculine (Bjornsdottir et al., 2013; Schrag et al., 1999; Tison et al., 2000). La forme parkinsonienne est la plus fréquente dans la population caucasienne (environ 65%) et la forme cérébelleuse est la plus fréquente dans la population asiatique ; il n'a pas été mis en évidence d'autre différence épidémiologique entre les formes à prédominance cérébelleuse ou parkinsonienne.

### b) Causes

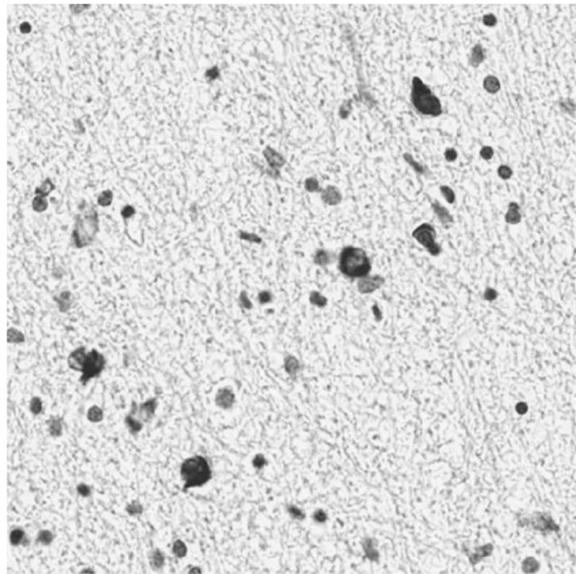
Aucun facteur environnemental augmentant le risque de développer une AMS n'a à ce jour été mis en évidence.

Bien que l'AMS soit considérée comme sporadique, il existe des facteurs génétiques chez certaines familles. Dans quelques familles européennes et japonaises, l'AMS a été transmise selon un mode autosomique dominant ou récessif (Itoh et al., 2014; Stemberger et al., 2011). Des mutations de COQ2, gène codant pour l'enzyme synthétisant le coenzyme Q10, ont été décrites en 2014 comme augmentant le risque de développer la maladie dans des cas familiaux mais aussi sporadiques (Multiple-System Atrophy Research Collaboration, 2013). Ces mutations n'étaient cependant retrouvées que dans les populations japonaises, et absentes dans les populations européennes et nord-américaines.

### c) Physiopathologie

La physiopathologie de l'AMS est liée à une accumulation d'alpha-synucléine mal conformée et agrégée, formant des inclusions gliales cytoplasmiques oligodendrocytaires. A l'état physiologique, l'alpha-synucléine est une protéine cytosolique soluble localisée dans les terminaisons présynaptiques. Dans l'AMS, il semble exister une accumulation d'alpha-synucléine soluble monomérique entraînant des modifications conformationnelles vers une forme insoluble, filamenteuse, qui s'agrège, formant les inclusions gliales cytoplasmiques.

Il semble que cette accumulation entraîne une perte neuronale multifocale, par le biais d'une dysfonction oligodendrogliale, responsable d'une atrophie prédominant au niveau de la substance blanche cérébelleuse, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont, de la moelle épinière, des pallidums et des putamen, ainsi que de la substance noire associée à une dépigmentation. Les inclusions gliales cytoplasmiques sont présentes dans les régions atteintes par la perte neuronale (Papp et al., 1989) avec une corrélation entre charge en inclusions gliales cytoplasmiques et neurodégénérescence, en faveur d'une atteinte primaire oligodendrogliale (Ozawa et al., 2004), ce qui reste controversé (Miller et al., 2005).



*Figure 1. Inclusions gliales cytoplasmiques oligodendrogiales dans l'AMS ; coloration par anticorps anti-alpha-synucléine humaine. D'après N. R. McFarland, American Academy of Neurology (McFarland, 2016).*

#### d) Diagnostic

Un premier consensus a permis d'identifier les premiers critères diagnostiques en 1999 (Gilman et al., 1999), définissant les deux catégories cliniques (AMS-P, AMS-C) et trois niveaux de probabilité du diagnostic (possible, probable, certaine). Ces critères ont été révisés en 2008 (Gilman et al., 2008), notamment en ajoutant des critères paracliniques permettant d'intégrer les résultats d'imagerie anatomique et métabolique au diagnostic.

Les critères diagnostiques actuels pour évaluer la probabilité du diagnostic sont les suivants :

❖ AMS certaine

Confirmation anatomopathologique post-mortem : mise en évidence d'inclusions gliales cytoplasmiques associées à une dégénérescence striato-nigrique ou olivopontocérébelleuse.

❖ AMS probable

Dysautonomie	Incontinence urinaire et dysfonction érectile (chez l'homme), <b>Ou</b> Hypotension orthostatique avec baisse de la pression artérielle systolique de 30 mmHg ou diastolique de 15 mmHg dans les 3 minutes à l'orthostatisme.
--------------	---

**Et**

Syndrome parkinsonien peu dopa-sensible	Bradykinésie et rigidité, tremblement ou instabilité posturale.
<b>Ou</b>	
Syndrome cérébelleux	Marche ataxique et dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux.

❖ AMS possible

Atteinte progressive, sporadique, chez un adulte (âge >30 ans) :

Syndrome parkinsonien peu dopa-sensible	Bradykinésie, Rigidité ou tremblement ou instabilité posturale.
<b><u>ou</u></b>	
Syndrome cérébelleux	Marche ataxique et dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux.

**Et**

Au moins un critère de dysautonomie	Urgences mictionnelles non expliquées, vidange vésicale incomplète ou fréquente, dysfonction érectile chez l'homme, ou
-------------------------------------	--

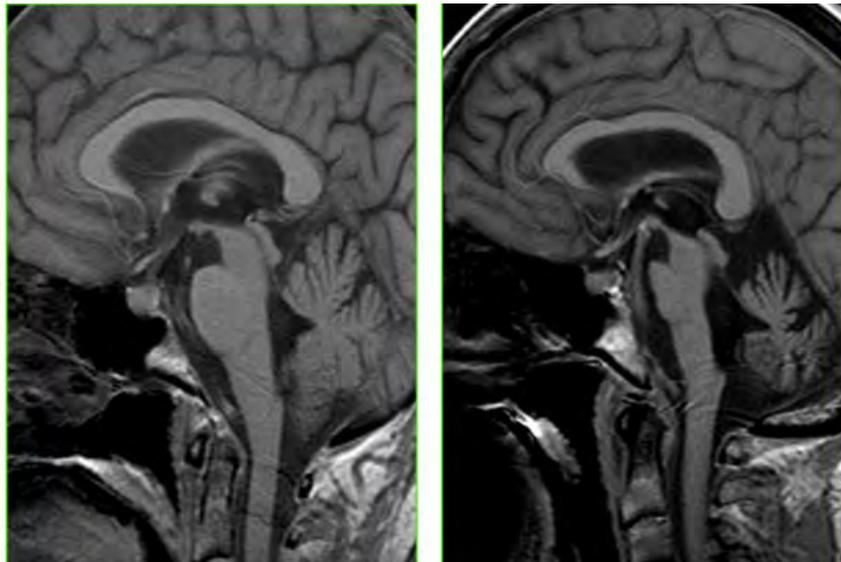
	hypotension orthostatique significative n'atteignant pas le niveau requis pour l'AMS probable.	
<b><u>Et</u></b>		
Au moins un des critères additionnels cliniques ou radiologiques	Pour l'AMS-C ou l'AMS-P	Signe de Babinski et hyperréflexie, Stridor.
	Pour l'AMS-P	Syndrome parkinsonien rapidement progressif, Faible réponse à la L-dopa, Instabilité posturale dans les trois ans suivant le début des symptômes moteurs, Marche ataxique, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou trouble oculomoteur de type cérébelleux, Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des symptômes moteurs, Atrophie à l'IRM des putamens, pédoncules cérébelleux, protubérance ou cervelet, Hypométabolisme des putamen, du tronc cérébral ou du cervelet en TEP-[F18]fluorodeoxyglucose.
	Pour l'AMS-C	Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité), Atrophie putaminale, des pédoncules cérébelleux, du pont ou du cervelet, Hypométabolisme putaminal en TEP-[F18]fluorodeoxyglucose, Dénervation dopaminergique nigrostriée présynaptique en TEMP.

## e) Imagerie

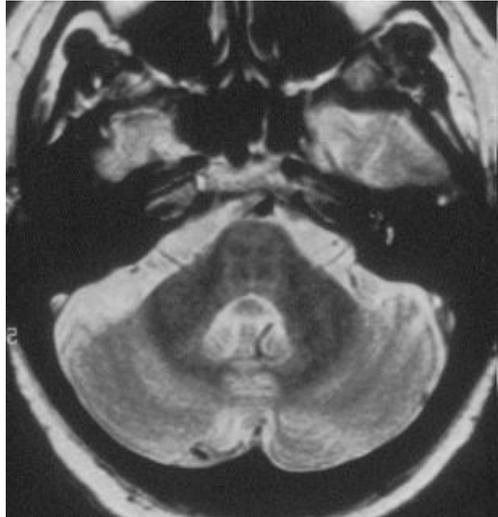
### IRM

Parmi les critères diagnostiques révisés d'AMS possible, on trouve des critères cliniques mais aussi radiologiques. Il est possible de s'aider de l'imagerie, et notamment de l'IRM cérébrale, pour retenir ce diagnostic. De nombreux signes radiologiques sont décrits :

- Une atrophie ponto-cérébelleuse est retrouvée dans toutes les AMS-C et dans 25% des AMS-P. Elle réalise parfois un « signe de la croix pontique » qui reflète la perte neuronale et la gliose au niveau de la protubérance. On le décrit sur les séquences T2, T2\* et FLAIR. Il s'agit d'un signe évocateur, avec une spécificité évaluée à 97%, bien que l'on puisse l'observer dans d'autres pathologies, comme les ataxies spino-cérébelleuses. Sa sensibilité est plus faible, de l'ordre de 50% (Schrag et al., 2000).

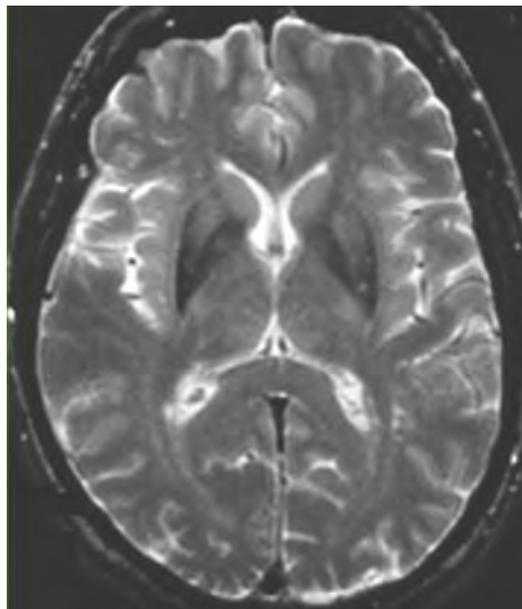


*Figure 2. Atrophie ponto-cérébelleuse. A gauche, sujet sain ; à droite, sujet atteint d'une AMS. D'après E. Krim, F. Tison, EMC © 2008 Elsevier Masson SAS.*



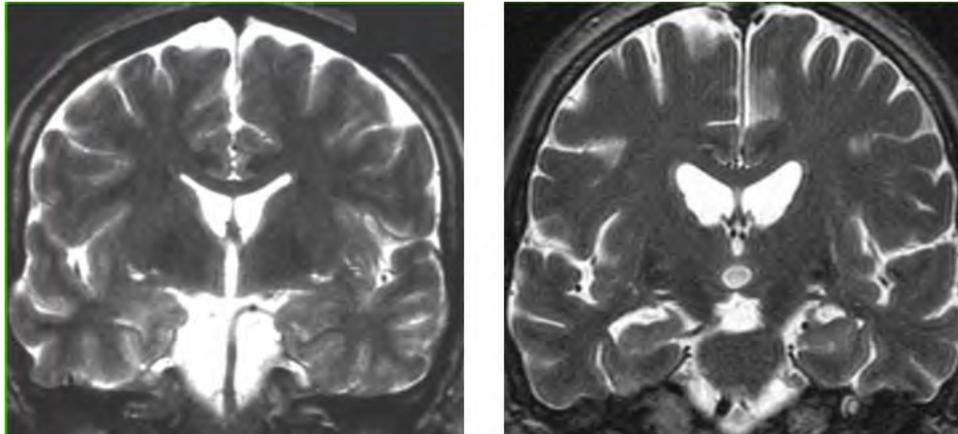
*Figure 3. Signe de la croix pontique, séquence T2. D'après E. Krim, F. Tison, EMC © 2008 Elsevier Masson SAS.*

- Hyposignal postérieur des putamen en T2 et T2\*, retrouvé dans 54 % des AMS-P et 31 % des AMS-C. Sa spécificité est évaluée à 90% et sa sensibilité à 72%. Cette hypointensité putaminale est parfois bordée d'un signal hyperintense linéaire anormal. Il semble que ces anomalies soient corrélées au degré de dégénérescence striatale et à la surcharge en fer (Lee et al., 2004).



*Figure 4. Hyposignal postérieur des putamens sur une séquence T2. D'après E. Krim, F. Tison, EMC © 2008 Elsevier Masson SAS.*

- L'atrophie putaminale est retrouvée principalement dans l'AMS-P. Bien qu'elle ne soit pas spécifique à l'AMS, une étude de 2014 a montré que l'atrophie putaminale est un signe radiologique discriminant entre la MP et l'AMS de forme débutante (Sako et al., 2014)



*Figure 5. Atrophie putaminale, séquence coronale T2. A gauche : sujet sain ; à droite : patient AMS. On remarque la dilatation passive des ventricules en rapport avec l'atrophie. D'après E. Krim, F. Tison, EMC © 2008 Elsevier Masson SAS.*

- D'autres signes non spécifiques sont décrits comme l'hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens et l'hyposignal des noyaux dentelés, visibles en séquence T2.

#### Imagerie nucléaire par émission monophotonique

L'imagerie nucléaire par émission monophotonique (TEMP) de type DAT-Scan marquant les terminaisons dopaminergiques présynaptiques montre une dénervation dopaminergique du striatum, généralement bilatérale et asymétrique. Elle ne permet cependant pas de faire la distinction entre une AMS, une MPI ou toute autre maladie neurodégénérative s'accompagnant d'une dénervation dopaminergique (Brooks et al., 1990).

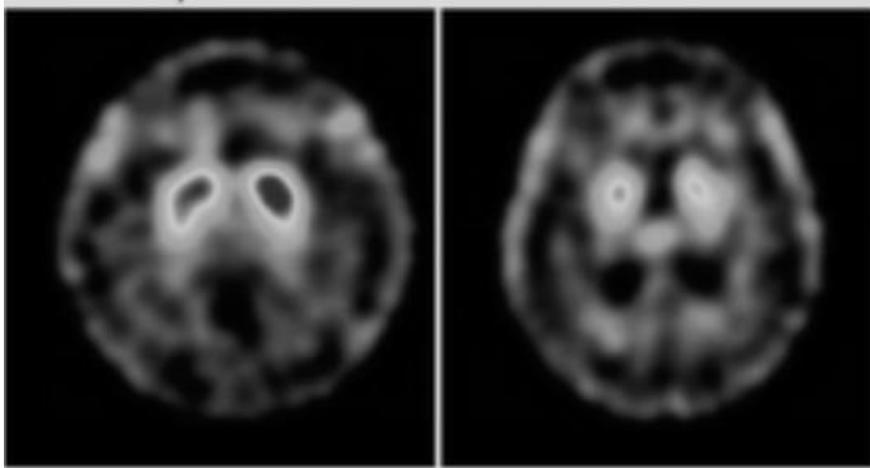


Figure 6. Anomalie de fixation du traceur sur les terminaisons dopaminergiques pré-synaptiques, signant une dénervation dopaminergique. A gauche : sujet sain, à droite : patient AMS. D'après Shen et al., 2012.

#### TEP-FDG cérébrale

La tomographie par émission de positon (TEP), après injection de 18fluorodésoxyglucose (FDG), permet d'analyser le métabolisme cérébral. Dans l'AMS, on peut retrouver un hypométabolisme mésencéphalique et cérébelleux ou putaminal, aidant au diagnostic différentiel avec la MP (Brooks et al., 2009; Eidelberg et al., 1993). Ces anomalies font partie des nouveaux critères diagnostiques.

#### f) Pronostic

Le pronostic est sombre, avec une survie médiane après le début des symptômes de 6 à 9 ans (Ben-Shlomo et al., 1997; Schrag et al., 2008) .

Les causes de décès sont multiples, mais sont représentées majoritairement par les morts subites, pouvant concerner jusqu'à 70% des causes de décès dans certaines séries et survenant principalement pendant le sommeil, et les affections respiratoires qui sont généralement en lien avec des pneumopathies d'inhalation (jusqu'à 65% des décès). Les autres causes de décès retrouvées régulièrement dans les séries sont la dénutrition en lien avec la dysphagie, les infections des voies urinaires, les suicides (Papapetropoulos et al., 2007; Saito et al., 1994; Shimohata et al., 2008; Zhang et al., 2018).

## 2. Symptômes

### a) Syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien dans l'AMS concerne par définition l'ensemble des patients présentant une AMS de type P ainsi que 50 à 60% des patients présentant une AMS de type C (Köllensperger et al., 2010). Il s'agit classiquement d'un syndrome akinéto-rigide asymétrique, à prédominance axiale. Le tremblement concerne environ la moitié des patients et est volontiers postural, myoclonique et irrégulier, le tremblement de repos typique de la maladie de Parkinson étant plus rare.

Il existe une instabilité posturale et des chutes précoces, mais cependant de façon moins marquée qu'au cours de la paralysie supra-nucléaire progressive (Tison et al., 2002).

L'efficacité du traitement par Lévodopa sur le syndrome parkinsonien de l'AMS reste faible, de l'ordre de 30%, et peu durable. Les dyskinésies dopa-induites sont fréquentes après 5 ans de traitement (environ 30% des patients) mais peuvent apparaître précocement, parfois au cours des premiers mois de traitements (Ahlskog and Muenter, 2001; Boesch et al., 2002). Elles concernent principalement la face et ont souvent un caractère dystonique : hémispasme, blépharospasme, dystonie cervicale...

### b) Syndrome cérébelleux

Le syndrome cérébelleux dans les AMS-C est généralement inaugural et bilatéral. Il concerne par ailleurs environ la moitié des patients présentant une AMS-P, et apparaît alors de façon tardive et plus discrète. Il est souvent complet et comprend une ataxie, un syndrome cérébelleux statique et cinétique, un tremblement d'action, une dysarthrie, un nystagmus multidirectionnel associé à une décomposition de la poursuite oculaire (Köllensperger et al., 2010; Lin et al., 2016).

### c) Dysautonomie

La dysautonomie est un des signes majeurs présent dans l'AMS, nécessaire au diagnostic selon les critères consensuels et concerne par conséquent l'ensemble des patients. Cette atteinte peut précéder les premiers signes moteurs (Jecmenica-Lukic et al., 2012).

Toutes les manifestations de dysautonomie peuvent être présentes : cardiovasculaires, génito-sphinctériennes, digestives, pupillaires, dysfonction de la thermorégulation...

## ❖ Dysautonomie Cardiovasculaire

### ➤ *Hypotension orthostatique*

L'hypotension orthostatique est définie par une diminution inadaptée de la pression artérielle (PA) lors du passage de la position assise à la position debout. Elle est habituellement définie par une diminution de la PAS dans les 3 minutes après changement de position de 20 mmHg ou plus, et/ou de la PAD de 10 mmHg ou plus. Cependant, les critères de dysautonomie permettant le diagnostic d'AMS probable retiennent une diminution de PAS de plus de 30 mmHg et/ou une diminution de PAD de plus de 15 mmHg (Gilman et al., 2008). Malgré ces critères restrictifs, l'hypotension orthostatique est très fréquente dans l'AMS et concerne 70 à plus de 80% des patients (Low et al., 2015; Roncevic et al., 2014; Wenning and Krismer, 2013). Il peut s'agir d'un symptôme inaugural apparaissant au stade pré-moteur (Kaufmann et al., 2017; Roncevic et al., 2014).

Plusieurs études ont montré que dans le cadre de l'AMS, la sensibilité de diagnostic d'hypotension orthostatique était nettement meilleure (72% contre 54%) lorsque le test d'hypotension orthostatique était prolongé 10 minutes au lieu de 3, permettant de ne pas méconnaître une hypotension orthostatique survenant de façon plus tardive (Pavy-Le Traon et al., 2016).

Bien que la présentation clinique de l'hypotension orthostatique dans l'AMS soit proche de celle observée dans la MPI et la MCL, son mécanisme physiopathologique est différent. Comme nous l'avons vu, chez les patients atteints d'AMS, la dégénérescence neuronale en lien avec les dépôts d'alpha-synucléine survient presque exclusivement dans le système nerveux central (SNC), bien qu'elle puisse concerner dans une moindre mesure les fibres nerveuses périphériques du SNA. Les fibres post-ganglionnaires noradrénergiques du SNA sont donc peu altérées, et le mécanisme de l'hypotension orthostatique est principalement central, possiblement par atteinte des neurones sympathiques du tractus intermédiolateral de la moelle dans les cornes latérales (Palma and Kaufmann, 2017). Cette différence se traduit entre autre par un taux de noradrénaline sérique normal ou faiblement diminué chez les patients AMS et plus nettement diminué dans l'hypotension orthostatique d'origine postganglionnaire (Jordan et al., 2015).

L'hypotension orthostatique peut être asymptomatique ou responsable de syncopes, de sensations vertigineuses, de céphalées, et de douleurs dans la nuque et les épaules en lien avec une hypoperfusion cérébrale et/ou un bas débit musculaire. Elle peut être aggravée par les traitements anti-parkinsoniens du fait de leurs caractéristiques vaso-dilatatrices et sympathicolytiques.

➤ *Autres altérations de la régulation tensionnelle*

La dysautonomie cardiovasculaire peut également se manifester par une hypotension post-prandiale ainsi que par une altération du profil tensionnel physiologique au cours du nyctémère et notamment la nuit : alors que l'on observe chez le sujet sain une diminution de la PA pendant le sommeil (« *dipping* »), cette variation disparaît voire s'inverse chez les patients ayant une dysautonomie cardiovasculaire.

La dysautonomie cardiovasculaire et ses manifestations sont détaillées dans le chapitre C : Exploration de la dysautonomie cardiovasculaire.

❖ **Dysautonomie uro-génitale**

Les troubles uro-génitaux sont extrêmement fréquents, et précèdent souvent l'apparition des autres symptômes. Ils sont souvent sévères.

Ils associent une dysfonction érectile et des troubles urinaires variés. Les patients peuvent présenter un syndrome irritatif avec une hypertonie du détrusor, responsable d'une pollakiurie, d'une urgenturie, d'impériosités mictionnelles et d'une incontinence ; ou un syndrome rétentionnel et notamment une dyssynergie vésico-sphinctérienne avec une rétention chronique chez un tiers des patients (Sakakibara et al., 2018).

La réalisation d'une échographie vésicale et des voies urinaires est utile afin de rechercher un résidu post-mictionnel, fréquent en raison d'une hypoactivité du détrusor lors de la miction, ainsi que ses éventuelles complications vésicales et rénales.

L'exploration uro-dynamique est utile principalement pour mettre en évidence une dyssynergie vésico-sphinctérienne.

## ❖ Autres manifestations de la dysautonomie

### ➤ *Dysautonomie gastro-intestinale*

Les symptômes gastro-intestinaux du haut appareil digestif (dysphagie, dysfonction œsophagienne et gastroparésie) et du bas appareil digestif (constipation souvent sévère) sont quasiment universels chez les patients AMS et altèrent leur qualité de vie (Park et al., 2015). Il peut également exister une incontinence fécale par dénervation du sphincter anal (Colosimo, 2011).

### ➤ *Troubles de la sudation*

Il existe fréquemment une hyposudation voire d'une anhydrose, qui concernerait quasiment l'ensemble des patients AMS (Coon et al., 2017) (contre 35% chez les patients atteints d'une MPI (Lipp et al., 2009)). Ces troubles de la fonction sudorale peuvent être évalués par la mesure des conductances de la peau des paumes des mains (*Sudoscan*).

### ➤ *Trouble de la thermorégulation*

Il existe également une dysfonction vasomotrice et de la thermorégulation, qui se traduisent par des extrémités froides, violacées, avec un temps de recoloration cutanée allongée (Asahina et al., 2013; Klein et al., 1997). Ces manifestations sont plus fréquentes que dans la MP et constituent un drapeau rouge faisant évoquer le diagnostic d'AMS.

## d) Syndrome pyramidal

Selon une étude réalisée par Köllenberg et al., une hyperréflexie est retrouvée chez 43% des patients, et un réflexe cutané plantaire anormal est retrouvée chez 28% des patients. Le syndrome pyramidal était plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints d'une AMS-C (54% contre 38% chez les patients atteints d'une AMS-P) (Köllensperger et al., 2010).

## e) Autres signes moteurs

Au cours de la maladie, environ 40% des patients développent des postures anormales (Palma et al., 2018) pouvant comprendre une camptocornie (flexion du tronc vers l'avant, s'aggravant à la marche), un syndrome de la tour de Pise (déviation latérale dystonique du tronc), une dystonie cervicale responsable d'un antécolis.

Les dystonies non dopa-induites sont fréquentes et concernent surtout les AMS-P, elles sont associées à des lésions du putamen ou du noyau caudé (Ashour et al., 2005; Boesch et al., 2002). Les déformations dystoniques de la main associent flexion métacarpo-phalangienne,

extension des inter-phalangiennes proximales, flexion inter phalangiennes distale et déviation ulnaire. Les déformations dystoniques du pied sont en varus équin de la cheville, avec creusement du pied et griffe des orteils, pouvant être associée à une extension du gros orteil (Palma et al., 2018). Les dystonies sont généralement aggravées par le traitement par lévodopa dans l'AMS (Boesch et al., 2002).

Le tremblement peut s'intégrer dans le cadre du syndrome parkinsonien ou du syndrome cérébelleux, mais il s'agit souvent d'un tremblement irrégulier, myoclonique, postural ou d'action, correspondant à un polymyoclonus. Les patients présentent le plus souvent plusieurs types de tremblement associés (Kaindlstorfer et al., 2013).

#### f) Autres signes non moteurs

Bien qu'un tableau associant un syndrome parkinsonien et une démence précoce ou des hallucinations visuelles ne soit pas évocateur d'une AMS et doive orienter en premier lieu vers une MCL, une méta-analyse a montré que les troubles cognitifs étaient variés et fréquents dans l'AMS (Stankovic et al., 2014). L'atteinte la plus fréquente était dysexécutive et concernait jusqu'à la moitié des patients (planification, résolution de problèmes, raisonnement, prise de décision, anticipation, inhibition). 20% des patients présenteraient un syndrome frontal, 8 à 10% une apraxie. Les troubles mnésiques étaient également fréquents, atteignant jusqu'à 66% des patients dans des proportions variées.

Des troubles neuropsychiatriques sont également fréquemment décrits, notamment la dépression qui atteindrait une prévalence de 70% au cours de la maladie, l'anxiété, les idées suicidaires (Schrag et al., 2010).

Par ailleurs, jusqu'à la moitié des patients rapporte des douleurs invalidantes (Tison et al., 1996), principalement chez les patients de sexe féminin, ayant une maladie à un stade avancé et/ou présentant des dystonies.

Enfin, les troubles du sommeil sont fréquents et divers dans l'AMS ; ils seront traités de façon spécifique dans la partie B.2. : Troubles du sommeil dans l'AMS.

## B. AMS et sommeil

### 1. Sommeil : généralités

L'alternance veille-sommeil est un rythme circadien caractérisé par une alternance de phases d'activité et de repos, le sommeil étant lui-même caractérisé par différentes phases correspondant à des activités cérébrales, végétatives (PA, rythme cardiaque, rythme respiratoire, température centrale) et somatiques (mouvements des yeux, tonus musculaire) particulières.

L'ensemble de ces paramètres a permis d'identifier trois stades de sommeil lent, dont la profondeur augmente progressivement, caractérisé par une synchronisation de plus en plus marquée de l'activité des neurones corticaux, et une phase de sommeil caractérisée par une activité cérébrale désynchronisée similaire à celle de la veille malgré une profondeur de sommeil maximale, raison pour laquelle on le nomme sommeil paradoxal (SP) (la profondeur de sommeil est appréciée par l'intensité de stimulus nécessaire pour éveiller le dormeur). Pendant une nuit de sommeil chez l'individu sain, les premiers cycles sont complets, puis plus la nuit avance et moins le sommeil devient profond, en dehors du SP qui devient plus fréquent et plus long (Brown et al., 2012).

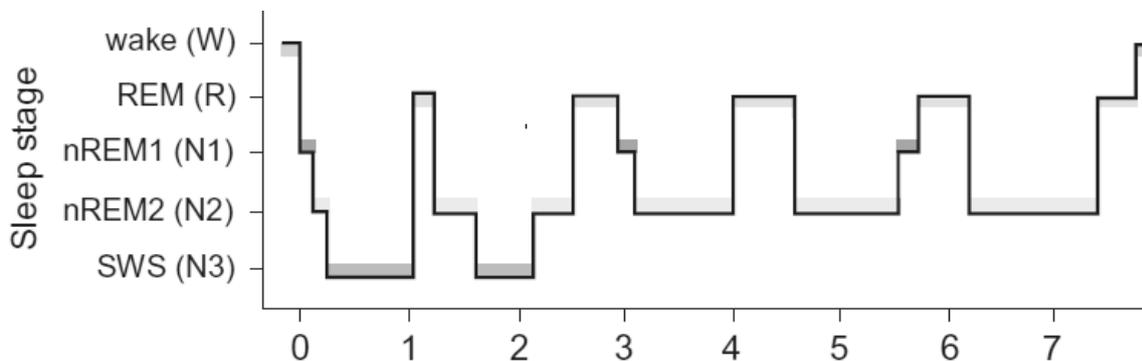


Figure 7. Hypnogramme chez le sujet sain jeune, montrant la succession des phases de sommeil pendant une nuit complète. W : veille, R : sommeil paradoxal (« REM sleep »), N1 : stade 1, N2 : stade 2, N3 : stade 3. D'après E. F. Pace-Schott et al., Age-related changes in the cognitive function of sleep, 2011, *Progress in Brain Research*, Vol. 191 (Pace-Schott and Spencer, 2011).

L'analyse du signal de l'électroencéphalogramme (EEG) au cours du sommeil, couplée à l'enregistrement des mouvements oculaires et du tonus musculaire, permet de préciser les stades de sommeil.

- **Le sommeil lent** correspond à une activité EEG ralentie par rapport à l'éveil. En fonction de l'importance du ralentissement de cette activité, reflétant le degré de synchronisation des neurones corticaux, on décrit le sommeil lent léger à prédominance d'ondes thêta (4 à 7 Hz) et le sommeil lent profond à prédominance d'ondes delta (<4 Hz).

On décrit 3 stades de sommeil lent : les stades 1 (N1) et 2 (N2), appartenant au **sommeil lent léger**, et le stade 3 (N3), correspondant au **sommeil lent profond** (SLP). Il était anciennement décrit un stade 4 qui a été intégré au stade N3. Le tonus musculaire diminue mais est conservé, la PA et le rythme cardiaque diminuent progressivement, la respiration est régulière, la motilité intestinale augmente. Les pupilles sont en myosis mais il n'y a pas de mouvement oculaire. Les rêves sont possibles mais rares.

- **Le SP** est caractérisé par une augmentation de la fréquence et une diminution d'amplitude des ondes EEG en lien avec la désynchronisation des neurones corticaux, et est associé à une abolition du tonus musculaire et l'apparition de mouvements oculaires rapides, d'où son nom anglo-saxon « *Rapid Eye Movement sleep* » (REM). Il est accompagné d'une augmentation de la fréquence et de la variabilité des rythmes cardiaques et respiratoires et d'une dérégulation de la thermorégulation (Brown et al., 2012). Les rêves sont très fréquents pendant le SP, jusqu'à 95% des dormeurs réveillés pendant cette phase sont capables de raconter un rêve (Dement and Kleitman, 1957).

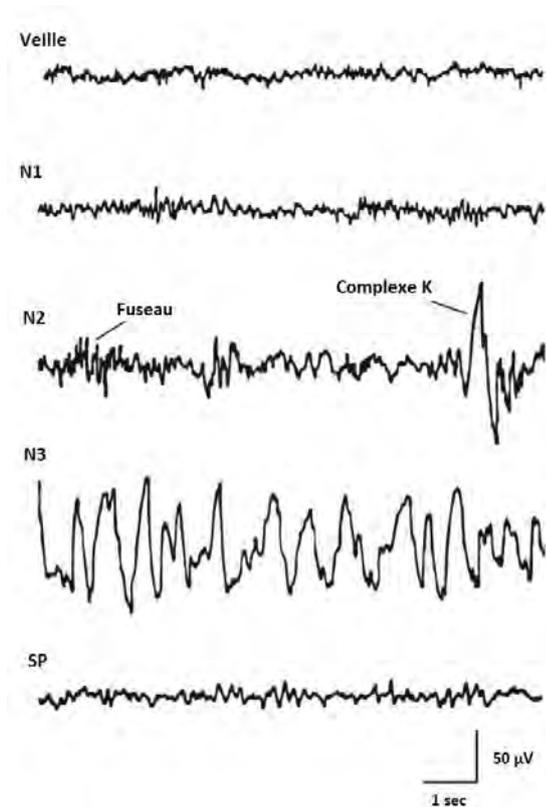


Figure 8. Enregistrements EEG de l'activité cérébrale au cours des stades de sommeil. N1 : stade 1, l'activité cérébrale commence à ralentir. N2 : stade 2, on note l'apparition de figures caractéristiques, les fuseaux et les complexes K. N3 : stade 3, sommeil lent profond, l'activité se ralentit encore et devient plus ample (synchronisme des neurones corticaux). SP : sommeil paradoxal, l'activité cérébrale se désynchronise et s'accélère malgré un sommeil profond. D'après Brown R.E. et al., *Control of Sleep and Wakefulness*, *Physiol Rev.* 2012 Jul; 92(3): 1087–1187 (Brown et al., 2012).

Il semble que la transition entre l'éveil et le sommeil soit liée à l'activation progressive des neurones inhibiteurs des principales structures de l'éveil. Ces neurones sont situés dans l'hypothalamus, notamment les noyaux préoptique ventrolatéral (VLPO) et préoptique médian (MPO), et réalisent des projections GABAergiques inhibitrices sur les systèmes d'éveil hypothalamiques et du tronc cérébral : noyau tubéro-mammillaire (TMN), raphé dorsal (Rd), locus coeruleus (LC), substance grise périaqueducule (PAG), noyau tegmental latéro-dorsal et noyau pédonculo-pontin (LTD/PPN), favorisant la survenue du sommeil lent (Gvilia, 2010).

L'alternance de périodes de sommeil lent et de SP semble être liée à un phénomène d'interaction réciproque entre les neurones inhibiteurs du SP (SP-off), principalement noradrénergiques et localisés dans le LC ; et les neurones favorisant le sommeil paradoxal (SP-on), cholinergiques et localisés dans les noyaux LTD/PPN (Saper et al., 2001).

De la même façon, un système d'inhibition réciproque entre le VLPO et le complexe LC/Rd/TMN expliquerait l'alternance de la veille et du sommeil. L'activation du VLPO inhiberait ainsi le LC/Rd/TMN, induisant le sommeil, et l'activation de LC/Rd/TMN inhiberait le VLPO, favorisant l'éveil. Le déclenchement du passage d'un état à un autre serait lié aux facteurs hypnogènes, pouvant être des peptides, facteurs de croissance, cytokines et neuromodulateurs et dont les concentrations varient au cours du nyctémère (Gvilia, 2010).

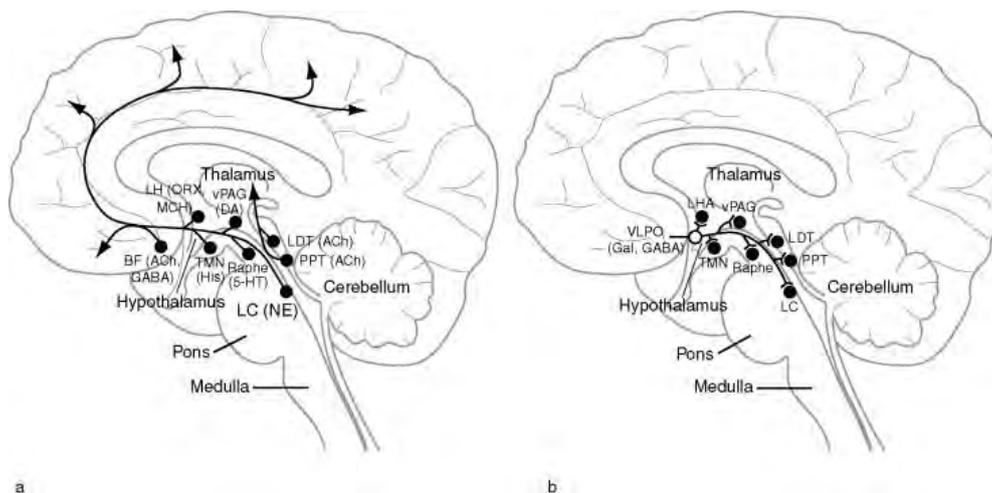


Figure 9. Systèmes de contrôle du système veille/sommeil. (a) Eveil : excitation corticale (« arousal ») par le système réticulaire d'éveil ascendant, constitué de deux voies : la voie dorsale via le thalamus constituée par les neurones glutamatergiques de la formation réticulaire mésencéphalique, pontine et bulbaire et par les neurones cholinergiques du noyau pédunculo-pontin (PPT) et du noyau tegmental latéro-dorsal (LDT) ; et la voie ventrale via l'hypothalamus médial recevant des afférences du noyau tubéro-mammillaire (TMN), du locus coeruleus (LC), du raphé dorsal, de la substance grise périaqueducule (PAG). (b) Sommeil lent : inhibition des structures de l'éveil, principalement par le noyau pré-optique ventro-latéral (VLPO situé dans l'hypothalamus). D'après P.M. Fuller et al., Encyclopedia of Neuroscience, 2009, © Elsevier B.V.

Ces structures et leurs rapports anatomo-fonctionnels sont détaillées dans le tableau 1, montrant les liens structurels entre la régulation du cycle éveil-sommeil et du SNA qui sera détaillé dans le chapitre C : *Exploration du système nerveux autonome cardiovasculaire*.

Région du SNC	Noyau du SNC	Connexion anatomiques principales	Connexions fonctionnelles principales
Hypothalamus	Aire pré-optique (VLPO)	Projections GABAergiques sur les systèmes monoaminergiques de l'hypothalamus et sur le noyau paraventriculaire	Inhibition de l'éveil Fonction sympatho-excitatrice
	Zone subparaventriculaire	Reçoit des afférences du noyau supra-chiasmatique	Inhibition de la synthèse de vasopressine : diminution PA
	Noyaux suprachiasmatiques	Projections polysynaptiques sur la glande pinéale Reçoit des afférences des neurones rétiniens (lumière)	Régulation de la sécrétion de mélatonine et donc du rythme circadien
Pont et mésencéphale	Noyau parabrachial	Projections inhibitrices sur le noyau sous-thalamique	Rôle dans la modulation du baroréflexe
	Noyau pédunculo-pontin	Projections cholinergiques sur le thalamus et la médulla ventro-latérale rostrale	Favorise l'éveil, contribue à l'activité EEG du SP Possible rôle dans la régulation cardiovasculaire sympathique
	Substance grise périaqueducale	Projections GABA-ergiques sur les neurones pontiques impliqués dans la régulation du SP	Régulation du SP Possible rôle dans la modulation du baroréflexe
Médulla	Noyau du tractus solitaire (NTS)	Reçoit des signaux afférents des barorécepteurs périphériques, des chémorécepteurs, du système sympathique cardiaque et du nerf vague parasympathique	Régule l'innervation sympathique cardiaque
	Complexe Bötzinger	Reçoit des projections du NTS	Innervé les centres respiratoires
	Médulla ventro-latérale caudale	Projections GABAergiques sur la médulla ventro-latérale rostrale	Régule l'innervation sympathique rénale
	Médulla ventro-latérale rostrale	Projections pré-motrices sur la colonne intermédiolatérale qui projette sur les neurones post-ganglionnaires rénaux	Régule le débit sanguin rénal, la réabsorption et excrétion d'eau et de sodium, le système rénine-angiotensine

*Tableau 1. Noyaux de l'hypothalamus, du tronc cérébral et de la médulla : rapports anatomo-fonctionnels entre les structures du cycle éveil-sommeil et du contrôle central du système nerveux autonome. D'après A. Fink, Autonomic regulation during sleep and wakefulness: a review with implications for defining the pathophysiology of neurological disorders, 2018 (Fink et al., 2018).*

## **2. Troubles du sommeil dans l'AMS**

Les troubles du sommeil sont variés, fréquents et souvent sévères au cours de l'AMS. Ils concerneraient environ 70 à 75% des patients atteints (Ghorayeb et al., 2005).

Les patients rapportent de nombreux troubles, tels que l'insomnie, la somnolence diurne, un syndrome des jambes sans repos, des troubles du comportement en SP (TCSP), ainsi que des troubles respiratoires du sommeil (Cochen, 2018). Le processus neurodégénératif diffus qui concerne entre autres les structures clés de la régulation du sommeil participe à la genèse de ces manifestations.

### **a) Insomnie**

L'insomnie est très fréquente chez les patients atteints d'AMS et toucherait environ 70% des patients (Ghorayeb et al., 2002), soit nettement plus que chez les patients atteints de MP (environ 50%).

L'insomnie chez les patients atteints d'AMS comprend habituellement à la fois une fragmentation du sommeil et un éveil précoce, qui est confirmé par les données de polysomnographie objectivant une diminution du temps total de sommeil et de l'efficacité du sommeil ; ainsi qu'une augmentation de la proportion de sommeil de stade N1 par rapport aux patients atteints de MPI et a fortiori aux sujets sains (Guo et al., 2013; Rekik et al., 2018).

La sévérité de ces atteintes est corrélée à l'ancienneté de la maladie (Guo et al., 2013).

L'insomnie chez les patients atteints d'AMS est multifactorielle, en lien avec les multiples autres symptômes causés par cette maladie : douleurs, inconfort nocturne, anxiété, dépression ; ainsi qu'avec les autres troubles du sommeil de différentes natures (Cochen, 2018).

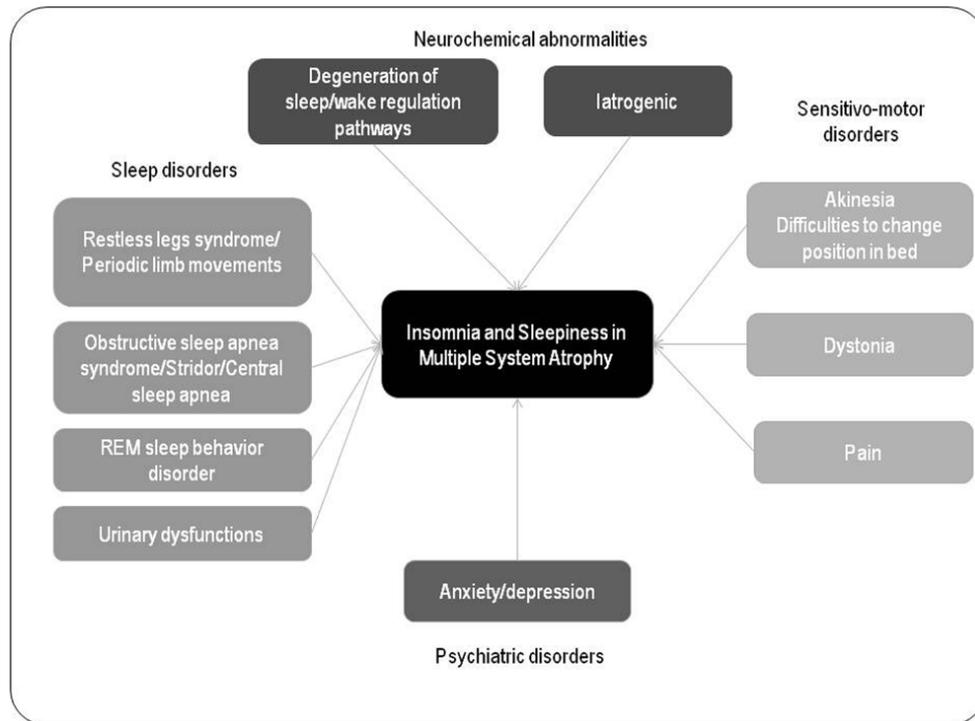


Figure 10 : Différents mécanismes impliqués dans l'insomnie et la somnolence dans l'AMS, d'après Cochen De Cock, V. (2018) (Cochen, 2018).

## b) Somnolence

La somnolence est une plainte fréquente chez les patients atteints d'AMS, bien que certaines études (Rekik et al., 2018) montrent qu'elle est moins fréquente et moins sévère que chez les patients atteints d'une MPI.

## c) Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes

### ❖ Syndrome des jambes sans repos

Le syndrome des jambes sans repos est un besoin impérieux de bouger les membres inférieurs, accompagné ou non de sensations désagréables, débutant ou s'aggravant durant les épisodes de repos ou d'inactivité, s'améliorant lors du mouvement, survenant exclusivement ou principalement dans la soirée ou la nuit (critères diagnostiques ICSD-3, 2014) (Marelli et al., 2015). La prévalence du syndrome des jambes sans repos dans l'AMS varie selon les séries entre 4.7 et 28% (Bhalsing et al., 2013; Ghorayeb et al., 2014; Moreno-López et al., 2011).

Cette prévalence peut être surestimée en raison de la proximité entre les manifestations d'autres symptômes fréquents chez les patients AMS et le syndrome des jambes sans repos,

notamment les symptômes moteurs nocturnes, dystoniques, et l'akathisie. Le diagnostic de syndrome des jambes sans repos est donc difficile, y compris en appliquant les critères diagnostiques validés.

#### ❖ Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil

Les mouvements périodiques des jambes (MPJ) sont des mouvements répétés et stéréotypés des membres inférieurs au cours du sommeil, non épileptiformes. Il s'agit généralement de l'extension du gros orteil et de la dorsiflexion du pied, avec parfois une flexion du genou et de la hanche. Ils peuvent être accompagnés d'un micro-éveil ou d'un éveil.

Le diagnostic se fait lors d'un enregistrement polysomnographique, avec mise en évidence sur l'enregistrement EMG des membres inférieurs de la présence d'un mouvement stéréotypé et périodique. L'enregistrement polysomnographique montre que ces anomalies sont régulièrement associées à des micro-éveils et contribuent donc à augmenter la fragmentation du sommeil.

Les index de MPJ dans l'AMS varient beaucoup selon les études : certaines études montrent une prévalence proche de la MPI, d'autres l'évaluent nettement plus important dans l'AMS (De Cock et al., 2011; Iranzo et al., 2005; Wetter et al., 2000).

Les MPJ au cours du sommeil sont plus fréquents au cours des stades N1 et N2, et plus rares pendant le SP (Wetter et al., 2000). Cependant les MPJ sont plus fréquents durant le SP chez les patients présentant un SP sans atonie et un TCSP (Lapierre and Montplaisir, 1992).

#### d) Troubles du comportement en sommeil paradoxal

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) sont une parasomnie survenant durant le sommeil paradoxal, préférentiellement en fin de nuit, consistant en un comportement moteur élaboré ainsi que des cris ou de la parole. Si le dormeur est réveillé à ce moment-là, il est fréquemment capable de se souvenir d'un rêve expliquant le comportement moteur, faisant évoquer la possibilité que celui-ci corresponde au rêve expérimenté par le patient, qui « vit » son rêve (Schenck et al., 1986). Ces comportements sont souvent défensifs ou agressifs, entraînant par conséquent un risque pour le patient et son entourage (Comella et al., 1998; Iranzo et al., 2016).

Il s'agit d'un symptôme très fréquent dans l'AMS. Une méta-analyse européenne de 2015 sur 374 patients (Palma et al., 2015) retrouvait chez 88% des patients un TCSP confirmé par polysomnographie. Il n'est pas spécifique à l'AMS et s'observe dans d'autres pathologies neurologiques, principalement dans les synucléopathies (AMS mais aussi MP et MCL) et est souvent un symptôme précoce voire précurseur de ces pathologies (Iranzo et al., 2014). Dans l'AMS, des séries ont retrouvé que les TCSP précédaient les signes moteurs et la dysautonomie chez 44% des patients, souvent de plusieurs années et jusqu'à 19 ans (Plazzi et al., 1997), et devenaient moins sévères avec l'évolution de la maladie et même disparaissaient au cours des trois premières années de la maladie chez 50% des patients (Nomura et al., 2011).

Il est possible qu'il puisse être parfois idiopathique, mais les études de suivi ont montré que la majorité des patients (jusqu'à 82% selon les séries) présentant un TCSP développe une maladie neuro-évolutive, généralement de la famille des synucléinopathies (Iranzo et al., 2016).

Ce trouble est expliqué par une perte de l'atonie physiologique accompagnant le SP. Cette atonie physiologique est liée principalement à l'inhibition des motoneurones spinaux, liée à une activation des interneurones des noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires (formation réticulaire magnocellulaire, MCRF). Lors du SP, il existe une activation des neurones cholinergiques « SP on » localisés dans les noyaux LDT et PPN. Ces neurones se projettent sur ceux, glutamatergiques, du locus sub-coeruleus (SC) au sein de la formation réticulée pontique, qui vont eux-mêmes activer les interneurones des noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires dans le bulbe rachidien (médulla ventro-médiane). Ces derniers vont alors inhiber par hyperpolarisation les motoneurones spinaux, grâce à des projections glycinergiques.

De façon intéressante, il semble que les troubles moteurs associés à l'AMS soient atténués lors des TCSP (De Cock et al., 2011), avec un vraisemblable mécanisme de court-circuitage des noyaux gris centraux.

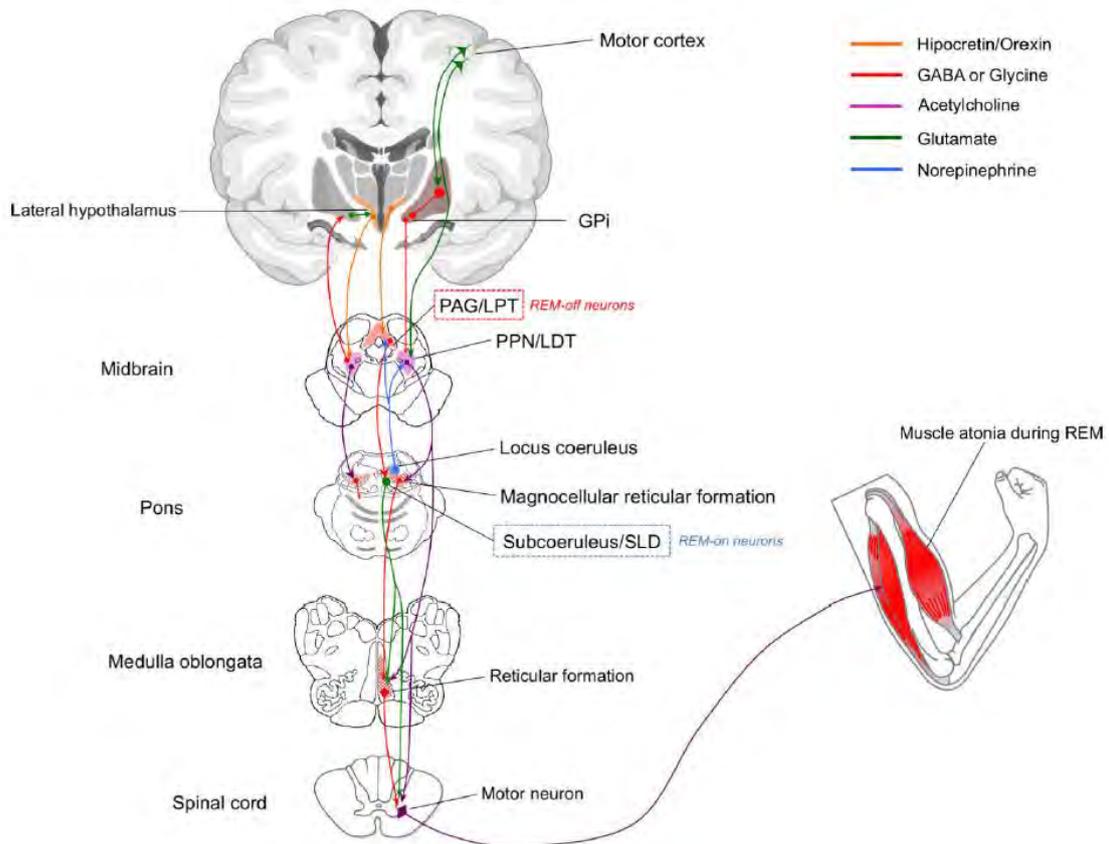


Figure 11. Noyaux et voies impliqués dans la physiopathologie des TCSP.

GPI = globus pallidus interne, LC = locus coeruleus, LDT = noyau laterodorsal tegmental, LPT = tegmentum lateropontin, MCRF = formation réticulaire magnocellulaire, PAG = matière grise périaqueducale, PPN = noyau pédonculo-pontin, SC = noyau subcoeruleus, SLD = noyau sublaterodorsal. D'après J.A. Palma, Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis, *Clin Auton Res.* 2015 February (Palma et al., 2015).

Des études sur des modèles animaux avec inactivation de certaines régions du tronc cérébral (Brown et al., 2012) ont permis de montrer que des lésions de la médulla ventrale entraînent une diminution de la quantité de SP ainsi qu'une perte de l'atonie musculaire, chez le chat (Holmes and Jones, 1994; Kohyama et al., 1998; Siegel et al., 1983) et le rat (Karlsson et al., 2005). Des lésions ciblant spécifiquement le SC et le noyau sublaterodorsal entraînent également une perte de l'atonie lors du SP (Crochet and Sakai, 2003, 1999; Tononi et al., 1991).

Chez les patients présentant une AMS, une diminution des neurones cholinergiques des noyaux LDT et PPT a été mise en évidence (Benarroch et al., 2002), ce qui va également dans le sens d'une atteinte du système précédemment décrit dans la genèse des TCSP.

De nombreuses études suggèrent une dysautonomie à la fois cardiovasculaire, génito-sphinctérienne et digestive, chez les patients présentant des TCSP (Lanfranchi et al., 2007; Postuma et al., 2009, 2006). L'étude de Postuma et al. en 2010 montrait une claire dysautonomie à la fois cardio-vasculaire et génito-sphinctérienne chez les patients présentant des TCSP dit « idiopathiques », qu'il y ait eu ou non une évolutivité vers une pathologie neurodégénérative au cours du suivi. Par ailleurs, dans la MPI, on retrouve une dysautonomie significativement plus marquée chez les sujet ayant des TCSP que chez ceux n'en présentant pas, mais qui n'est pas différente de celle présentée par les patients ayant des TCSP « idiopathiques » (Bugalho et al., 2018). La présence de TCSP était d'ailleurs plus prédictive de la présence d'une dysautonomie que la MPI elle-même. L'une des hypothèses de cette association serait que la dysfonction du SNA soit l'un des éléments de la physiopathologie des TCSP ; bien qu'elle telle dysfonction ne soit pas toujours mise en évidence chez les sujets ayant des TCSP (Postuma et al., 2010).

Les benzodiazépines permettent une amélioration des TCSP, et les traitements proposés sont le clonazépan, entre 0,5 et 2mg par jour (Gagnon et al., 2006) ou la mélatonine entre 3 et 12mg par jour (Kunz and Bes, 1997).

#### e) Troubles respiratoires du sommeil

##### 1. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

Les troubles respiratoires obstructifs du sommeil sont liées à un collapsus pharyngé lors de l'inspiration, soit partiel (responsable d'une hypopnée), soit complet (responsable d'une apnée). Ce collapsus est plurifactoriel, pouvant être lié à une diminution du calibre des voies aériennes supérieures, à des anomalies tissulaires du pharynx ou à une perte d'efficacité des muscles pharyngés. Le trouble obstructif est associé à une augmentation de l'effort respiratoire pour lutter contre l'obstruction, parfois responsables de micro-éveils voire d'éveils.

Les apnées obstructives sont définies par un arrêt du flux aérien supérieur ou égal à 10 secondes, avec persistance d'efforts ventilatoires. Les hypopnées obstructives sont définies par une diminution de plus de 30% du signal de débit de durée égale ou supérieures à 10 secondes associée à une désaturation de plus de 3% et/ou à un micro-éveil (Berry et al., 2012).

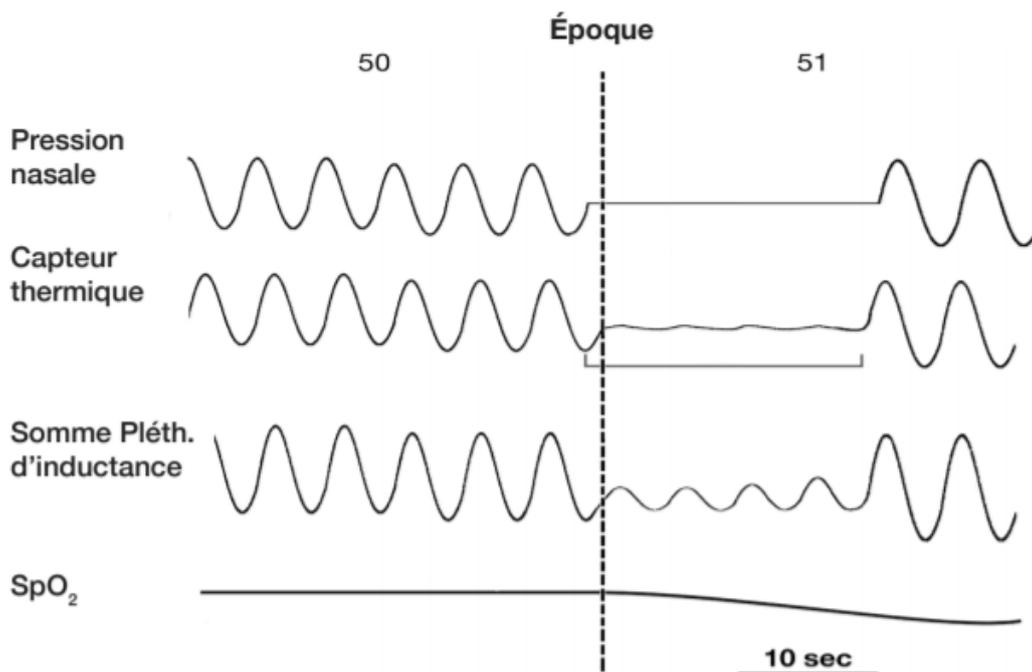


Figure 12. Apnée. Le crochet indique la durée totale de l'événement d'apnée. © 2014 American Academy of Sleep Medicine.

Un SAOS est défini, selon les critères de l'AASM, par un indice d'apnées hypopnées (IAH) supérieur ou égal à 5/heure, associé à des symptômes cliniques évocateurs (sommolence diurne excessive). Le SAOS est défini comme léger lorsque l'IAH est entre 5 et 15 / heure, modéré entre 15 et 30/heure, sévère au-delà de 30/heure (Sateia, 2014).

La présence d'un SAOS est fréquente dans l'AMS, avec une prévalence selon les études de cohorte entre 15 et 37% (Plazzi et al., 1997; Vetrugno et al., 2004). Il semble que les troubles respiratoires soient liés principalement au rétrécissement de la filière glottique qui est multifactoriel : parésie des abducteurs des cordes vocales (probablement par dégénérescence du noyau ambigu d'où proviennent les nerfs glosso-pharyngien (IX) et vague (X)), dystonie des adducteurs des cordes vocales, obstruction au niveau de la base de la langue ou du palais mou, laryngomalacie épiglottique (« floppy epiglottis ») (Shimohata et

al., 2007). De plus, du fait des troubles moteurs et notamment du syndrome parkinsonien, la mobilisation au cours du sommeil est difficile et les patients AMS dorment le plus souvent en décubitus dorsal (Ghorayeb et al., 2005), position favorisant les apnées obstructives (Cock et al., 2015).

Une étude prospective de 2016 sur 4,5 ans (Flabeau et al., 2017) montre que la présence d'un SAOS est associée à la mortalité en analyse univariée, mais qu'il ne s'agit par d'un facteur indépendant associé à la mortalité lorsque les données sont corrigées sur la sévérité et la durée de la maladie.

Le traitement de référence du SAOS dans l'AMS est la ventilation mécanique à pression positive continue (PPC) (Ghorayeb et al., 2005).

Une récente étude prospective sur 24 patients non traités par ventilation en pression positive continue, explorant l'évolution naturelle des troubles ventilatoires du sommeil, a montré que l'IAH s'améliorait spontanément pour 29% des patients (7 patients). Trois patients avaient un indice de masse corporelle (IMC) significativement diminué, pouvant expliquer en partie cette amélioration, mais quatre patients avaient au contraire un IMC augmenté, ce qui suggère un autre mécanisme non connu. Par ailleurs, dans cette étude, trois patients changeaient de profil et développaient un syndrome d'apnées centrales du sommeil, en l'absence de toute ventilation mécanique (Ohshima et al., 2017).

## 2. Stridor

Le stridor est un bruit inspiratoire d'origine laryngée lié à un passage turbulent de l'air au sein des voies aériennes supérieures (larynx ou trachée). Il s'agit d'un symptôme fréquent chez les patients atteints d'AMS, touchant 15 à 40% des patients selon les séries (Ghorayeb et al., 2002). Il s'agit d'un son aigu, avec une fréquence fondamentale entre 260 et 330 Hz (contre habituellement moins de 170Hz pour le ronflement), en lien avec la mise en vibration des cordes vocales et non de la réduction de l'espace vélopalatin (Kakitsuba et al., 1997).

Dans le cadre de l'AMS, le stridor est classiquement nocturne et inspiratoire, mais peut devenir diurne et biphasique avec l'évolution de la maladie. La présence d'un stridor peut précéder l'apparition des signes moteurs (Deguchi et al., 2007), et n'est que très rarement observé dans la MP ou dans les autres syndromes parkinsoniens atypiques. Il s'agit donc

d'un drapeau rouge pour le diagnostic d'AMS avec une valeur prédictive positive importante (Gilman et al., 2008; Köllensperger et al., 2008; Osaki et al., 2009).

Le rôle pronostique du stridor n'est pas clair. Certains travaux retrouvent une altération du pronostic chez les patients présentant un stridor, en lien principalement avec la survenue plus fréquente de détresse respiratoire et de mort subite (Silber and Levine, 2000; Zhang et al., 2018). Une étude de 2013 montre que l'altération du degré de mobilité des cordes vocales est inversement corrélée à la survie des patients atteints d'AMS, mais sans mettre en évidence de modification du pronostic chez les patients présentant un stridor (Kakitsuba et al., 1997; Lalach et al., 2014). En revanche, une récente étude sur 136 patients a montré que l'apparition précoce d'un stridor au cours de la maladie (moins de trois ans après les premiers symptômes) était un facteur indépendant de mauvais pronostic (Giannini et al., 2016).

Le mécanisme du stridor dans l'AMS est encore controversé. Il semblerait que celui-ci associe une paralysie des abducteurs des cordes vocales par dégénérescence du noyau ambigu et une manifestation dystonique des adducteurs et abducteurs des cordes vocales (Isozaki et al., 1996; Merlo et al., 2002; Ozawa et al., 2016). L'amélioration subjective des symptômes par injection de toxine botulique dans l'adducteur des cordes vocales ainsi que des données récentes notamment d'imagerie fonctionnelle vont dans le sens d'une origine dystonique prédominante (Merlo et al., 2002; Ozawa et al., 2016).

### 3. Troubles respiratoires centraux du sommeil

Les troubles respiratoires centraux du sommeil sont liés à un défaut de la commande centrale de la respiration. Dans l'AMS, ils sont provoqués par la neurodégénérescence du tronc cérébral et des centres de régulation de la respiration (Benarroch, 2007) que nous verrons de façon plus détaillée ci-dessous.

On peut rencontrer d'autres causes aux troubles respiratoires centraux, pouvant se cumuler avec la neurodégénérescence des centres respiratoires : iatrogènes (opioïdes, bêtabloquants, ventilation mécanique par CPAP) ou extra-neurologiques (insuffisance cardiaque chronique, fibrillation auriculaire, insuffisance rénale sévère) (Escourrou, 2007).

Il s'agit d'anomalies régulièrement observées dans l'AMS mais dont la prévalence n'est pas bien connue puisqu'elle est comprise entre 0 et 53% selon les séries (Cao et al., 2018; Guo et

al., 2013; Rekik et al., 2018). Ces anomalies surviennent le plus souvent de façon tardive au cours de la maladie mais peuvent parfois être un signe précurseur (Garcia-Sanchez et al., 2016).

Il existe trois centres respiratoires :

- **Le groupe respiratoire pontique (GRP)** constitué par les structures pontiques dorsolatérales : les noyaux parabrachiaux (médié et latéral), et le noyau de Kolliker-Fuse. Ce groupe respiratoire est historiquement appelé « centre pneumotaxique ». Il est impliqué dans l'alternance entre inspiration et expiration. Les descriptions historiques font état d'un « centre apneustique » situé à la partie inférieure du pont et dont le fonctionnement n'est pas connu, mais son existence réelle est contestée.
- **Le groupe respiratoire dorsal (GRD)**, dans le NTS, intègre les informations périphériques provenant des mécanorécepteurs, barorécepteurs et chémorécepteurs périphériques. Il projette ses efférences vers les motoneurones phréniques et le GRV.
- **Le groupe respiratoire ventral (GRV)**, est constitué de colonnes bilatérales longitudinales, d'organisation rostro-caudale, comprenant le complexe Bötzing, le complexe pré-Bötzing, le complexe GRV rostral dans les environs du noyau ambigu puis le noyau rétro-ambigu. Les neurones générant le rythme respiratoire semblent être les neurones Neurokinine-1-Récepteur positifs du complexe pré-Bötzing et les neurones de la médulla ventrale (Benarroch, 2007; Feldman et al., 2003)

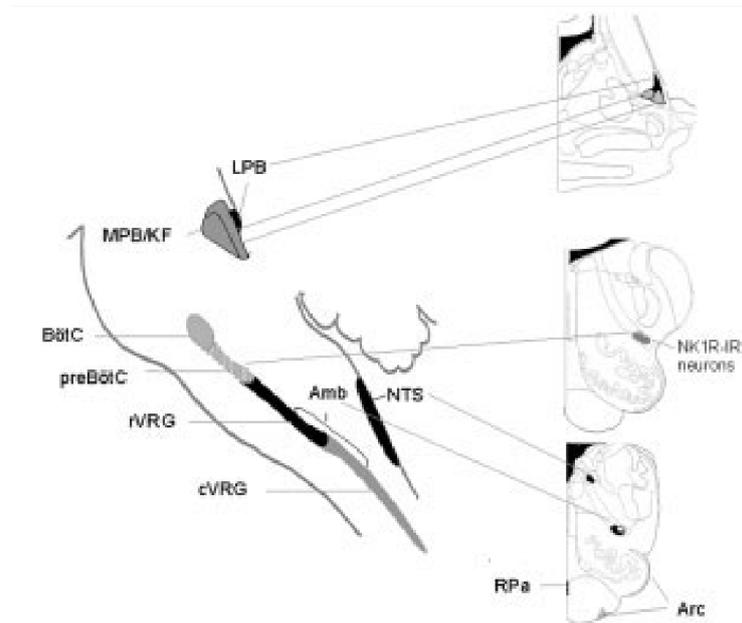


Figure 13. Organisation des centres respiratoires bulbo-protubérantiels (d'après Benarroch, 2007)

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

De nombreuses données cliniques et expérimentales (Benarroch, 2007) vont dans le sens d'un mécanisme de neurodégénérescence des réseaux ponto-médullaires et principalement du noyau latéro-dorsal du tegmentum (LDT), du NTS et de la MRVL. Au niveau cellulaire, ce sont les neurones NK1R du complexe pré-Bötzing, les neurones sérotoninergiques du raphé médullaire et les neurones du noyau arqué de la médulla qui sont atteints. Ces neurones sont impliqués dans le contrôle du rythme respiratoire, la chémosensitivité (notamment à l'hypoxie) et dans le contrôle laryngé. Leur dysfonction explique le trouble du contrôle respiratoire et la réponse altérée à l'hypoxie, entraînant les troubles respiratoires centraux.

Les troubles respiratoires centraux dans l'AMS comprennent principalement les apnées centrales du sommeil, la respiration périodique et la respiration ataxique au cours du sommeil (Iranzo, 2007) :

- Les **apnées centrales** sont définies comme des événements remplissant les critères d'apnée, c'est-à-dire un arrêt du flux aérien supérieur ou égal à 10 secondes, et associés à une absence d'effort inspiratoire pendant toute la période d'absence de flux respiratoire. Un **syndrome d'apnées centrales du sommeil** est défini par > 5 apnées ou hypopnées par heure de sommeil avec prédominance d'évènements respiratoires centraux (>50%).

Les apnées centrales apparaissent classiquement à des stades avancés de la maladie et seraient une conséquence de la sévérité de l'atteinte des neurones de la médulla ventro-médiane, du NTS et du noyau arqué principalement (Benarroch, 2007). Des cas d'apnées centrales précoces révélateurs de l'AMS ont cependant été rapportés (Garcia-Sanchez et al., 2016).

- La **respiration périodique** (de Cheyne-Stokes) est définie par au moins trois cycles respiratoires consécutifs caractérisés par une variation crescendo-decrescendo de l'amplitude respiratoire, alternant avec des apnées centrales ; et au moins 5 apnées et/ou hypopnées centrales par heure de sommeil.

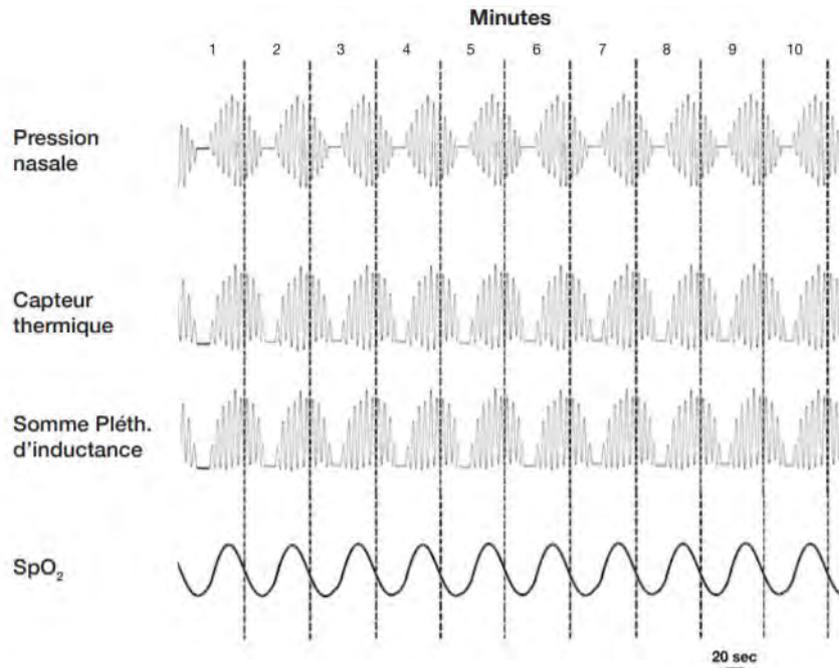


Figure 14. Respiration périodique (de Cheyne Stokes) :  $\geq 3$  apnées consécutives avec une respiration crescendo-decrescendo entre chaque cycle. © 2014 American Academy of Sleep Medicine.

- La respiration ataxique au cours du sommeil est une respiration irrégulière et imprévisible, parfois entrecoupée de pauses respiratoires.

## C. Explorations de la dysautonomie cardiovasculaire

### 1. Le système nerveux autonome

#### a) Organisation du SNA

Le SNA assure la plupart des fonctions de maintien de l'homéostasie et de nutrition, dites végétatives. Il innerve notamment le myocarde, les muscles lisses et les tissus glandulaires. Il est constitué de fibres afférentes et efférentes, sous contrôle central. Ces voies efférentes sont classiquement divisées en deux contingents différenciés sur les plans anatomique et fonctionnel, le système sympathique (ou orthosympathique) et le système parasympathique :

- Le système sympathique est essentiellement impliqué dans les réactions d'alerte (menace, combat, variation brutale de l'environnement) via une activation

hypothalamique. Il s'agit d'un système ergotrope, c'est-à-dire relatif à l'habituación aux changements de rythme et à l'urgence.

- Le système parasympathique contrôle en grande partie le rythme cardiaque, le rythme respiratoire et l'activité digestive dans des conditions physiologiques normales. Il s'agit d'un système trophotrope, c'est-à-dire relatif aux fonctions de nutrition et au métabolisme.

Ces deux systèmes ont une organisation anatomique différente de celle du système nerveux somatique. Les voies de ces systèmes sont composées chacune de deux neurones reliés entre eux par une synapse, située dans un ganglion végétatif, mettant en communication le système nerveux central et les effecteurs périphériques. Le neurone central est donc qualifié de neurone préganglionnaire, le neurone périphérique de neurone postganglionnaire.

Le corps des neurones effecteurs sympathiques préganglionnaires, centraux, est situé dans le tractus intermedio-latéral de la moelle au niveau de la 1<sup>ère</sup> racine dorsale (D1) jusqu'aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> racines lombaires (L2-L3). Il fait synapse avec le neurone sympathique postganglionnaire le plus souvent dans la chaîne des ganglions sympathiques paravertébraux. Le neurone préganglionnaire est cholinergique tandis que le neurone postganglionnaire est adrénergique, à l'exception des fibres destinées aux glandes sudoripares et des fibres vasodilatatrices des muscles squelettiques qui sont cholinergiques. Certaines fibres (préganglionnaires) innervent les cellules chromaffines de la médullosurrénale.

Le corps des neurones effecteurs parasympathiques, en revanche, est situé dans le tronc cérébral pour le contingent crânien, et dans la corne latérale de la moelle de S2 à S4 pour le contingent sacré. Les fibres du contingent crânien sont annexées aux 3<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> nerfs crâniens. La synapse avec le neurone postganglionnaire est située à proximité voire au sein de l'organe innervé. Les neurones parasympathiques préganglionnaires et postganglionnaires sont cholinergiques.

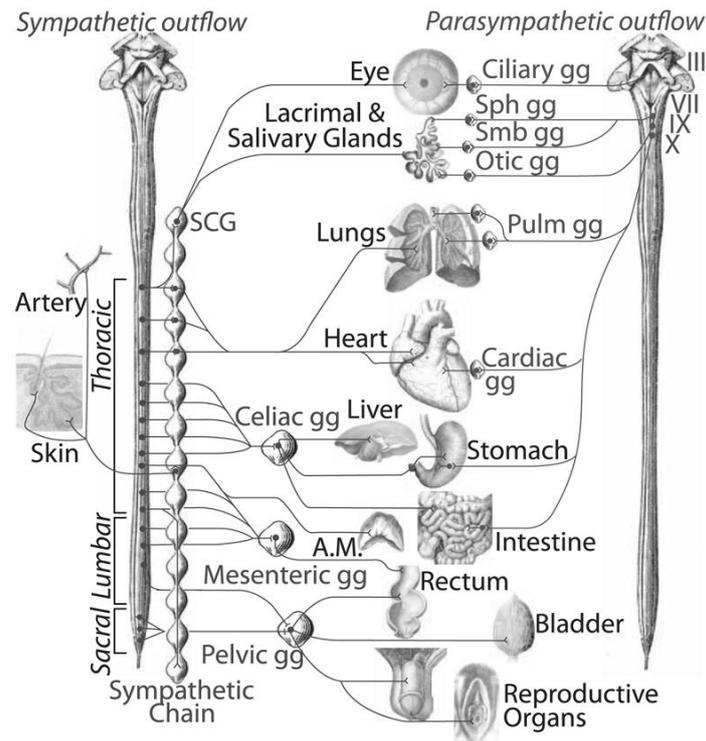


Figure 15. Organisation du SNA. En rouge, le système sympathique, dont les neurones centraux sont situés dans le tractus intermédiaire-latéral de la moelle. En bleu, le système parasympathique, dont les neurones centraux régulant le système cardiovasculaire sont situés dans les noyaux du tronc cérébral. D'après I. Espinosa-Medina, Science. 2016 (Espinosa-Medina et al., 2016)

Ces effecteurs sont soumis à un contrôle central (que nous allons détailler ci-dessous) par les formations du tronc cérébral et l'hypothalamus notamment, en fonction des afférences reçues par les différents récepteurs : barorécepteurs, chémorécepteurs, thermorécepteurs ; ainsi que par les projections du cortex limbique sur l'hypothalamus (comportements émotionnels et instinctifs).

#### b) Régulation centrale autonome du système cardiovasculaire

Durant l'éveil et notamment au cours de l'activité physique, il existe d'importantes variations de fréquence cardiaque (FC) et de fréquence respiratoire. Le tronc cérébral répond de façon réflexe aux signaux afférents provenant des barorécepteurs et chémorécepteurs.

Les NTS et la MRVL sont les principaux régulateurs des modifications cardiovasculaires. Les barorécepteurs aortiques et carotidiens relaient l'information concernant les modifications de PA jusqu'aux NTS via le nerf vague (X) et glossopharyngien (IX) respectivement (Andresen et al., 2001).

Lorsque la PA augmente, les efférences du NTS diminuent l'activation sympathique cardiaque et augmentent le tonus vagal, parasympathique (Michelini, 2007). Le NTS projette également des efférences inhibitrices GABA-ergiques sur la MRVL, permettant une régulation sympathique sur le rein et le système rénine-angiotensine (DiBona and Kopp, 1997).

L'activation des barorécepteurs diminue également le rythme respiratoire, via une action sur le complexe Bötzing qui se trouve dans la MRVL et la colonne respiratoire ventrale. Au sein de la MRVL, les neurones sympathiques sont mêlés et connectés avec les neurones modulateurs de la respiration (Zoccal et al., 2014). Le complexe Bötzing reçoit des projections du NTS qui projette lui-même sur l'ensemble des centres respiratoires (Baekey et al., 2010).

Les chémorécepteurs carotidiens projettent sur le NTS via le nerf glossopharyngien afin de permettre une réponse respiratoire à l'hypoxie sur un mode excitateur des centres respiratoires, y compris du complexe Bötzing (Baekey et al., 2010).

### c) Innervation sympathique et parasympathique cardiaque

Le myocarde est constitué de fibres musculaires possédant des caractéristiques intermédiaires entre celles des fibres musculaires striées et celles des fibres lisses. Elles sont constituées de cellules individualisées réunies entre elles par des jonctions serrées (type gap).

Dans le tissu nodal, les fibres ne sont pas différenciées en structures contractiles, mais en éléments « pace-maker » dont la membrane se dépolarise de façon rythmique, permettant une activité cardiaque autonome. Un cœur totalement désafférenté continue donc à battre (Maltsev and Lakatta, 2007).

Le rythme spontané du cœur désafférenté est plus rapide que le rythme cardiaque normal physiologique lorsque l'organisme est calme. Dans ces conditions, le système parasympathique est donc prédominant et ralentit le rythme cardiaque.

- Le système sympathique modifie le rythme et la contractilité cardiaque par le biais de l'innervation du myocarde ; mais aussi par l'adrénaline circulante libérée par la médullo-surrénale, elle-même innervée par des neurones préganglionnaires sympathiques. La stimulation noradrénergique se fait essentiellement par fixation de la noradrénaline sur les récepteurs  $\beta_1$  couplés à une protéine G excitatrice. L'effet global de la stimulation sympathique est une augmentation du rythme cardiaque par stimulation des cellules nodales, ainsi qu'une augmentation de la contractilité par stimulation des cellules musculaires.
- Le système parasympathique agit sur les cellules nodales via l'activation des récepteurs muscariniques par l'acétylcholine couplés à une protéine G inhibitrice, entraînant une diminution du rythme cardiaque. Contrairement au système sympathique, le système parasympathique n'innerve pas les cellules musculaires et n'a donc pas d'action sur la contractilité (DiFrancesco, 2010). L'innervation parasympathique cardiaque se fait via le nerf vague (10<sup>e</sup> nerf crânien).

Le rythme cardiaque et surtout la variabilité du rythme cardiaque (VRC) reflètent donc l'activité du système nerveux autonome et la balance entre le système nerveux sympathique et parasympathique. Nous verrons par la suite qu'il s'agit d'un bon marqueur de l'activité parasympathique, non seulement au niveau cardiaque mais aussi de façon globale.

#### d) La dysautonomie dans l'AMS

La dysautonomie dans l'AMS est majoritairement centrale, préganglionnaire (Lipp et al., 2009). L'atteinte de la MRVL serait principalement responsable de l'hypotension orthostatique, l'atteinte du centre pontique de la miction, des noyaux sacrés préganglionnaires et du noyau d'Onuf responsables des troubles vésico-sphinctériens neurogènes, l'atteinte du complexe pré-Bötzinger et du raphé médullaire participeraient aux troubles respiratoires du sommeil ; l'atteinte parasympathique cardiaque serait liée principalement à la neurodégénérescence du noyau dorsal du nerf vague (Cersosimo and Benarroch, 2013).

Des études ont cependant mis en évidence une participation post-ganglionnaire à la dysautonomie (Coon et al., 2017), notamment dans les formes avancées (Nagayama et al., 2010).

## 2. Explorations du SNA

### a) Test d'Ewing

Le calcul du score d'Ewing permet d'évaluer la sévérité et le type d'atteinte du SNA. Il a été défini pour la première fois en 1985 pour évaluer les neuropathies autonomes cardiovasculaires et consiste en 5 tests de référence standardisés, regroupant deux tests évaluant principalement le système sympathique et trois tests évaluant le système nerveux parasympathique (Ewing and Clarke, 1986).

*Evaluation du système sympathique :*

- Recherche d'hypotension orthostatique (cf. ci-dessus)
- Hand grip : contraction isométrique de l'avant-bras, contrôlée par un manomètre, pendant l'enregistrement de la PA. Une augmentation de PAD < 10 mmHg à 30% de la force maximale signe une atteinte sympathique.

*Evaluation du système parasympathique :*

- Epreuve de Valsalva : afin d'étudier le fonctionnement du baroréflexe, on enregistre en continu la FC et la PA, le plus souvent de façon non invasive par un capteur digital, pendant la réalisation d'une manœuvre de Valsalva. En augmentant la pression intra-thoracique, cette manœuvre induit une diminution du retour veineux au cœur et donc, par baroréflexe, une tachycardie et une vasoconstriction. Les variations de la PA et de la FC au cours de la manœuvre sont quantifiées.
- Mesure de la tachycardie réflexe au passage en orthostatisme au 15<sup>e</sup> battement par le rapport 30<sup>e</sup> battement / 15<sup>e</sup> battement, la bradycardie réflexe post-tachycardie étant maximale au 30<sup>e</sup> battement.
- Evaluation de la variabilité de la FC au cours de la respiration ample. On calcule le ratio E/I correspondant à la FC maximale en inspiration sur la FC minimale en expiration. Ces variations sont interprétées en fonction de l'âge.

D'autres explorations plus sophistiquées de la VRC sont également utilisées. Nous les détaillerons dans le chapitre suivant.

## b) Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) sur 24h

La mesure répétée de la PA pendant 24h permet de mettre en évidence la perte des variations physiologiques nyctémérales de la PA, notamment la perte du *dipping* nocturne (diminution physiologique de la PA nocturne de 10 à 20% de la PA diurne), voire l'apparition d'une hypertension de décubitus (Palma et al., 2018). L'enregistrement sur 24h permet aussi de rechercher une hypotension orthostatique et une hypotension post-prandiale.

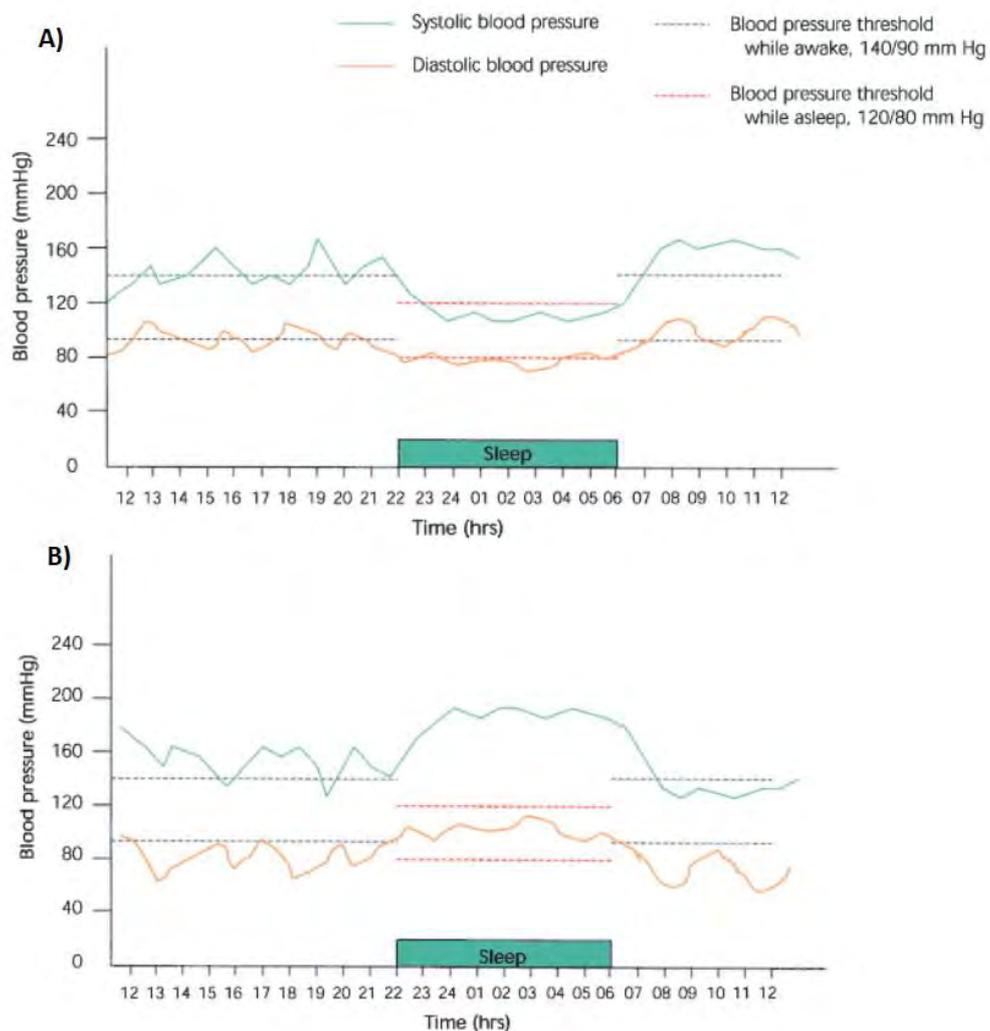


Figure 16. *Dipping* nocturne physiologique. A) Sujet sain, le *dipping* physiologique est présent : la PA nocturne est diminuée par rapport à la PA diurne. B) Perte du *dipping* nocturne : la PA nocturne ne diminue pas, voire augmente, par rapport à la PA diurne. Rod J. Marchiando, *Am Fam Physician*. 2003.

### c) Scintigraphie cardiaque au 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)

Cet examen permet d'explorer la dénervation sympathique postganglionnaire, présente dans la MP mais rarement retrouvée dans l'AMS où l'atteinte est préférentiellement préganglionnaire (Braune et al., 1999; Takatsu et al., 2000). Il peut cependant exister une atteinte postganglionnaire associée à l'atteinte préganglionnaire dans l'AMS et l'examen peut donc être anormal, notamment dans les formes avancées (Nagayama et al., 2010). C'est donc principalement la valeur prédictive négative de la normalité de l'examen pour le diagnostic de MP (Brooks et al., 2009).

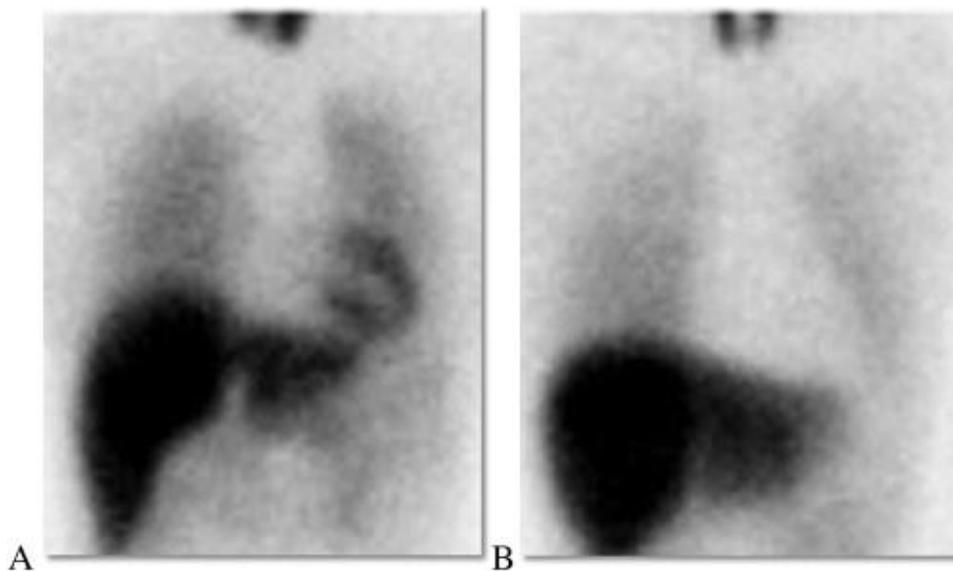


Figure 17. Scintigraphie myocardique au MIBG. A : Contrôle. B : Dénervation sympathique cardiaque post-ganglionnaire. (Sakakibara et al, 2014)

### d) Dosage des catécholamines plasmatiques

Le taux de catécholamines sériques permet de préciser si la dysautonomie est centrale préganglionnaire, le taux étant alors normal, ou postganglionnaire, avec un taux qui est alors abaissé (Jordan et al., 2015). Dans l'AMS, les taux sont donc normaux ou faiblement diminués. En pratique clinique, ce dosage n'est pas utilisé pour le diagnostic d'AMS et notamment pour discriminer une AMS d'une MP (Goldstein et al., 2012).

### 3. Variabilité du rythme cardiaque

#### a) Introduction

Afin de maintenir l'homéostasie en s'adaptant aux variations de l'environnement, la FC varie à tout instant. Elle est régulée par le SNA principalement via le baroréflexe mais aussi le chémoréflexe (Souza Neto et al., 2003).

Le rythme cardiaque correspond au nombre de battement cardiaque par minute. La VRC correspond à la fluctuation des intervalles de temps entre deux battements cardiaques adjacents. Le rythme cardiaque physiologique n'est pas régulier et l'intervalle de temps entre deux battements cardiaques varie de façon complexe.

Comme nous venons de le voir, la VRC est sous le contrôle du SNA et participe à l'adaptation à l'environnement et à l'activité physique. Chez les individus sains, une VRC élevée est un marqueur du bon fonctionnement du SNA, traduisant une bonne capacité d'adaptation à l'environnement de façon continue et dynamique. Les variations physiologiques du rythme cardiaque sont complexes et non linéaires, permettant une adaptation rapide. On notera cependant qu'une pseudo-augmentation pathologique de la VRC peut être en lien avec une pathologie de la conduction cardiaque ou une fibrillation atriale.

La VRC peut être analysée de façon non invasive et peu coûteuse grâce à l'électrocardiogramme (ECG) et l'analyse de la variabilité de l'intervalle RR. Il s'agit de l'un des paramètres les plus utilisés dans l'évaluation de l'activité du SNA, notamment de l'activité parasympathique (Berntson et al., 1997; "Heart rate variability," 1996; Rajendra Acharya et al., 2006).

#### b) Paramètres de variabilité du rythme cardiaque

La VRC est analysée selon les recommandations de la *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Heart rate variability* ("Heart rate variability," 1996).

##### ❖ Domaine temporel

Les analyses dans le domaine temporel expriment la dispersion temporelle des données hémodynamiques. Cette méthode permet de rendre compte de la variabilité cardiaque globale du SNA, généralement utilisée sur 24h. Sa principale limite est que les calculs temporels n'apportent pas de renseignement concernant la chronologie de la variabilité.

Les calculs basés sur l'intervalle RR lors d'un enregistrement ECG utilisent les variables suivantes :

- Intervalle NN : intervalle entre deux battements cardiaques « normaux », après élimination des extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires ainsi que des artéfacts.
- SDNN (*standard deviation of all NN intervals*) : déviation standard de l'intervalle NN qui renseigne sur la **variabilité globale**, comprenant à la fois les composantes sympathiques et parasympathiques.
- SDANN (*standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording*) : renseigne sur la variabilité globale des cycles de 5 minutes et donc sur la **variabilité à long terme**.
- NN50 : nombre d'intervalles RR successifs supérieurs à 50 ms.
- pNN50 : NN50 divisés par le nombre total d'intervalles NN : renseigne sur la **variabilité de haute fréquence**, principalement d'origine parasympathique.
- RMSSD (*Root Mean Square of the Successive Differences*) : renseigne également sur la variabilité de haute fréquence principalement d'origine parasympathique. L'analyse est réalisée sur chaque battement successif.

Les SDNN, SDANN et RMSSD sont les mesures recommandées par la *Task Force* pour étudier la VRC.

#### ❖ Domaine fréquentiel : transformée de Fourier

Joseph Fourier a démontré en 1807 que tout signal périodique correspond à la superposition d'oscillations simples sinusoïdales d'amplitude et fréquence variées, appelées « harmoniques » ; l'onde résultante étant la superposition de ces sinusoïdales. Ces harmoniques sont caractérisées par trois variables : leur amplitude, leur fréquence et leur forme.

La transformation de Fourier du signal temporel permet de calculer le spectre du signal composite et d'accéder à sa représentation fréquentielle. L'analyse spectrale permet donc de décrire la VRC non pas en fonction du temps (domaine temporel) mais en fonction des oscillations qui la composent en décrivant la distribution des ondes selon leur fréquence. (Akselrod, 1988; Cerutti et al., 1991) On peut utiliser la transformée rapide de Fourier,

décrite initialement par Akselrod en 1985, qui est un algorithme de calcul de la transformation de Fourier qui en diminue la complexité.

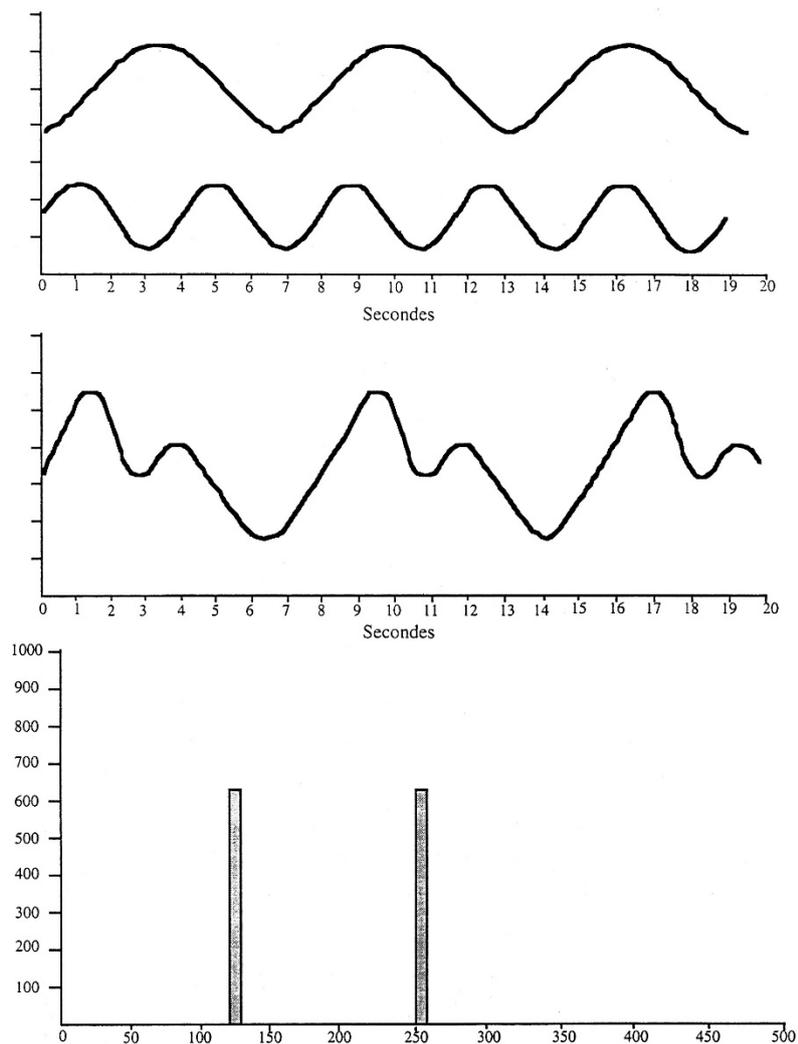


Figure 17. Représentation de la superposition d'ondes sinusoïdes aboutissant à un signal périodique complexe. En bas, l'analyse spectrale dissocie les deux oscillations et montre deux pics correspondant à leurs fréquences. D'après Laude et Elghozi, 1982.

Le rythme cardiaque est une oscillation reflétant à la fois les perturbations physiologiques le modifiant et des réponses dynamiques le régulant, principalement le SNA. Chez l'humain, l'analyse du spectre de fréquences composant le rythme cardiaque a montré différents niveaux de fréquence (Souza Neto et al., 2003) :

- Les ultrabasses fréquences (ULF : 0,0001 à 0,003 Hz) : ce sont des rythmes très lents spontanés, dont la mise en évidence nécessite un enregistrement d'au moins 24h.
- Les très basses fréquences (VLF : 0,003 à 0,04 Hz) : elles traduisent les mécanismes de régulation à long terme, comme le système rénine-angiotensine, la vasomotricité ou encore la thermorégulation.
- Les basses fréquences (LF : 0,04 à 0,15 Hz) : ces oscillations sont liées à l'activité du système baroréflexe. Cette analyse permet de mesurer le **tonus sympathique** (Bianchi et al., 1990; Pagani et al., 1989). L'augmentation des LF dans le spectre de la FC correspond le plus souvent à une activation du système sympathique.
- Les hautes fréquences (HF : 0,15 à 0,4 Hz) : elles sont un indice de l'**activité parasympathique** (Akselrod, 1988).

Le rapport normalisé (en unités normalisées *nu*) de ces indices spectraux (LF/(LF+HF)) est utilisé pour quantifier la modulation des branches sympathique et parasympathique du SNA.

Le rapport LF/HF est classiquement utilisé comme un reflet de la balance sympatho-vagale, bien que cette interprétation soit contestée (Billman, 2013).

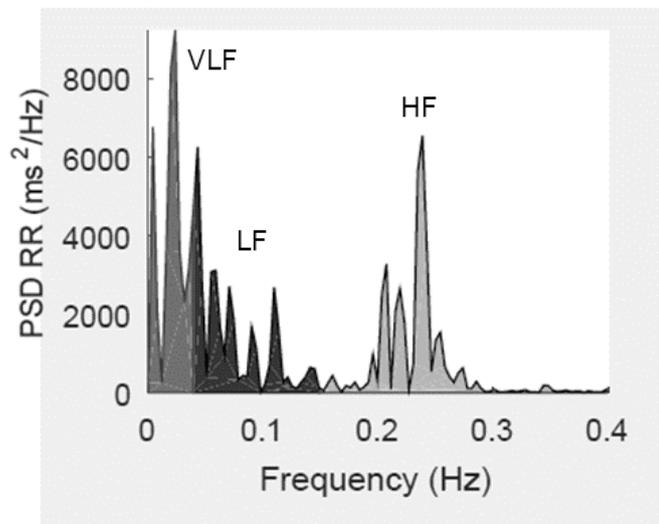


Figure 18. Analyse en domaine fréquentiel (sujet sain). A gauche, les très basses fréquences (VLF) ; au milieu, les basses fréquences (LF) ; à droite, les hautes fréquences (HF).

La puissance spectrale est utilisée pour quantifier les caractéristiques spectrales. Elle correspond à l'aire sous la courbe du spectre. La puissance totale du spectre ( $P_{tot}$ ) correspond à l'aire sous le spectre de la totalité des fréquences étudiées ; on peut aussi évaluer la puissance d'une bande de fréquence donnée.

La puissance relative divise la puissance absolue pour une bande de fréquence spécifique par la somme des puissances absolues des bandes de HF et LF : elle permet de comparer les mesures de chaque domaine de fréquence. Elle s'exprime en pourcentage de la puissance VRC totale.

#### ❖ Analyse géométrique

Le calcul des indices géométriques est basé sur la distribution de la densité des intervalle NN de même durée, en utilisant pour transformer cette distribution en valeurs discrètes des échantillons de durée fixe, représentés par un histogramme ("Heart rate variability," 1996).

L'analyse géométrique est construite ensuite à partir d'indices géométriques calculés sur la base de cette représentation graphique. **L'indice triangulaire de la VRC** correspond à l'intégrale de la distribution des densités divisée par son maximum ( $Y$ ) ; il s'agit d'une estimation de la VRC totale. **L'indice TINN** (*Triangular Interpolation of the NN interval histogram*) est calculé simplement en utilisant les valeurs de  $M$  et  $N$  représentant le segment de base du triangle :  $TINN = M - N$  (Cf. figure). Ces deux indices sont corrélés à SDNN, ce qui indique que plus leurs valeurs respectives seront grandes plus la variabilité globale sera importante.

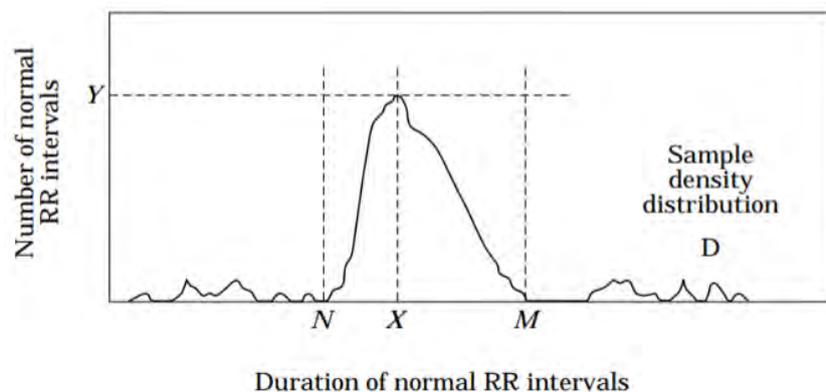


Figure 19. Illustration du TINN, extrait de Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996), ("Heart rate variability," 1996)

Les analyses géométriques nécessitent un nombre conséquent de battements cardiaques et une durée d'enregistrement d'au moins 20 minutes est classiquement conseillée. Cependant plusieurs études semblent montrer que cette analyse peut également être pertinente pour des durées d'enregistrement courtes de 5 minutes.

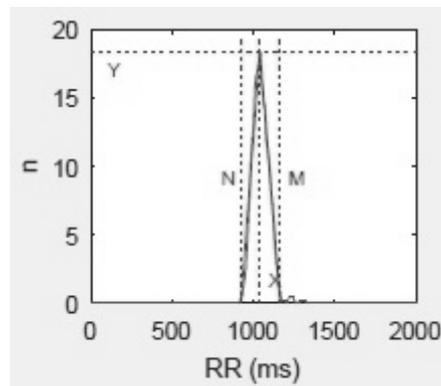


Figure 20. Exemple de représentation d'une analyse géométrique de la VRC (sujet sain).

❖ Approche non linéaire et complexité de la VRC

➤ Diagramme de Poincaré (Poincaré plot) :

Il s'agit d'un outil graphique permettant de visualiser une série d'intervalles RR (Kamen and Caldwell, 1996) ; chaque intervalle étant représenté en fonction de la valeur de celui qui le précède.

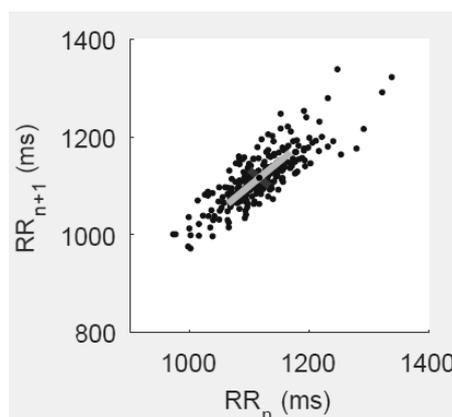


Figure 21. Diagramme de Poincaré. Chaque intervalle est représenté en fonction de la valeur de celui qui le précède, leur valeur en abscisse et la valeur du précédent en ordonnée.

Une analyse quantitative de ce diagramme permet le calcul de plusieurs paramètres : les indices non-linéaires SD1 et SD2 sont basés sur le calcul des écarts types selon l'axe  $x=y$  et l'axe perpendiculaire. SD1 représente la variabilité à court terme (écart type de la variabilité

*instantanée battement à battement*) et SD2 la variabilité à long terme (*écart type de la variabilité à long terme*). SD1 est donc généralement considéré comme étant un indice de l'activité parasympathique, SD2 un indice de l'activité sympathique et le rapport SD1/SD2 est utilisé comme un indice représentant la balance sympatho-vagale. SD1 et SD2 peuvent être exprimées en valeurs normalisées en les divisant par l'intervalle RR moyen puis en multipliant par 1000, permettant de prendre en compte l'évolution de la FC. Les indices SD1nu et SD2nu représentent les indices SD1 et SD2 en unités normalisées, et sont utilisés pour représenter la part de composante parasympathique et sympathique respectivement (Tulppo et al., 1996).

➤ *Autres analyses de la VRC*

On utilise également d'autres types d'analyses afin de décrire la complexité de la VRC, comme l'analyse par fractales qui consiste à quantifier la répétition de patterns à différentes échelles, l'entropie qui mesure la probabilité de ressemblance de deux ensembles de mesures pris à des échelles de temps différentes, et la HRT (*Heart Rate Turbulence*) qui mesure les fluctuations de l'intervalle RR suivant une unique extrasystole ventriculaire (ESV) (Bauer et al., 2008), les capacités d'accélération et de décélération du rythme cardiaque, l'exposant de Liapounov permettant de quantifier la stabilité ou l'instabilité d'un système dynamique non linéaire.

Nous n'avons pas utilisé ces analyses dans notre travail, soit car elles ne sont pas adaptées à ce type d'étude, soit car elles ne sont pas utilisées dans la littérature. Nous ne détaillerons donc pas leur utilisation.

c) *Applications cliniques de la VRC*

La VRC a été utilisée dans de nombreuses études cliniques comme marqueur de risque cardiovasculaire, notamment dans les suites d'un infarctus du myocarde ; la diminution de la VRC étant un facteur pronostic établi de mortalité et de complications rythmiques post-infarctus (Bigger et al., 1992; Huikuri et al., 2009; Kleiger et al., 1987; Ponikowski et al., 1997) et permet une stratification du risque, utile notamment dans l'indication de la mise en place d'un défibrillateur implantable. Elle est également utilisée dans l'évaluation des neuropathies diabétiques puisque de nombreuses études depuis les années 1970 ont démontré qu'une altération de la VRC peut précéder la survenue de signes cliniques (Pagani

et al., 1988; Wieling, 1983). Son intérêt a aussi été démontré dans l'évaluation du stress, notamment en contexte professionnel (Vrijkotte et al., 2000) et dans le cadre de la prévention primaire chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires (Crawford et al., 1999).

#### d) La VRC dans l'AMS

Plusieurs études ont réalisé une analyse sur 6 à 24h de la VRC chez des patients AMS et retrouvent une diminution significative de la VRC, reflétant une nette diminution du tonus vagal, par rapport aux contrôles (Furushima et al., 2012; Kitae et al., 2001; Kiyono et al., 2012; Kuriyama et al., 2005).

Il semble y avoir une diminution du rapport LF/HF chez les patients AMS par rapport aux contrôles qui pourrait aller, selon les auteurs, dans le sens d'un décalage de la balance sympatho-vagale vers le versant parasympathique (Kitae et al., 2001; Kiyono et al., 2012), cependant ce résultat est inconstant dans la littérature (Furushima et al., 2012; Kuriyama et al., 2005) et l'interprétation du rapport LF/HF est controversée. De même, l'interprétation des paramètres LF et SD2, classiquement utilisés comme représentant le tonus sympathique, est critiquée car ils sont influencés de façon non négligeable par le tonus parasympathique (Pichot et al., 2016).

En 2014, une étude a montré que l'analyse de la VRC était plus sensible et plus précise pour évaluer la dysautonomie dans l'AMS et la MPI que le score d'Ewing (Brisinda et al., 2014)

#### 4. SNA et sommeil

La fréquence respiratoire et la VRC sont des paramètres qui varient selon le rythme circadien, entre la veille et le sommeil et entre les différents stades de sommeil (Bartsch et al., 2012; Yoon et al., 2017). L'analyse de l'activité nerveuse du SNA et l'analyse spectrale de la VRC a permis de mettre en évidence des variations d'activité sympathique et parasympathique pendant la veille, les différentes phases du sommeil lent (N1, N2 et N3) et le sommeil paradoxal (Baharav et al., 1995; Somers et al., 1993).

La VRC est par ailleurs utilisée pour évaluation de la sévérité d'un SAOS, puisque certaines études ont mis en évidence une corrélation entre le rapport LF/HF et l'IAH (Park et al., 2008)

et qu'il semble exister une hyperactivité sympathique nocturne chez les patients ayant un SAOS sévère.

#### a) Sommeil lent

Pendant le sommeil lent, le tonus parasympathique augmente, associé à une diminution de l'activité sympathique cardiaque conduisant à un ralentissement de la fréquence cardiaque (Jafari, 2017). La diminution du tonus sympathique aboutit à une diminution relative de la PA d'environ 10% par rapport à la pression artérielle durant la veille (*dipping phenomenon*, voir chapitre C.2. Explorations du SNA). Il s'agit d'un phénomène physiologique. Au contraire, l'absence de diminution de la PA pendant le sommeil ou son augmentation, ainsi qu'une diminution exagérée, sont associées à une dysfonction du SNA et à une augmentation du risque cardiovasculaire (Silvani and Dampney, 2013). Le sommeil lent est également accompagné d'une diminution du tonus musculaire et une diminution de la fréquence respiratoire (Sowho et al., 2014). Plus le sommeil lent est profond, plus la PA et la FC diminuent et plus la respiration devient régulière. C'est en sommeil lent profond (stade N3) que les fonctions physiologiques sont les plus ralenties et les plus stables.

#### b) Sommeil paradoxal

Contrairement au sommeil lent, il existe pendant le SP une activation du système nerveux sympathique avec une augmentation de la PA qui rejoint un niveau proche de celui observé pendant la veille (Somers et al., 1993). Les épisodes de courte levée physiologique de l'atonie musculaire pendant le SP (*REM twitches*) semblent cependant associés à une interruption de cette hyperactivité sympathique, dont le mécanisme n'est pas connu. Les rythmes cardiaque et respiratoire deviennent irréguliers (Bunde et al., 2000; Kantelhardt et al., 2003; Schmitt et al., 2009).

Une instabilité de PA et de FC ont été rapportées au cours du SP (Cabiddu et al., 2012; Gould et al., 1988; Séi, 2012). Cette instabilité est possiblement en lien avec l'activation des noyaux pontiques tel le tegmentum pédunculo-pontin qui ont des projections sur les centres respiratoires et les centres de contrôle du SNA (NST, MRVL) (Steininger et al., 1992; Yasui et al., 1990).

### c) Variabilité du rythme cardiaque pendant le sommeil

Les mesures de l'activité sympathique et l'analyse spectrale de la VRC au cours du sommeil a permis de confirmer un tonus parasympathique dominant pendant le sommeil non paradoxal, et une activation du système sympathique pendant le sommeil paradoxal ainsi que pendant la veille (Baharav et al., 1995; Somers et al., 1993).

Schmitt et al. ont montré en 2009 qu'il existe une modification du pattern de la VRC selon les différents stades de sommeil suivant une stratification du degré de non-linéarité du rythme cardiaque. Ainsi, de la non-linéarité la plus forte jusqu'à la plus faible, on retrouve la veille, puis le SP, le sommeil lent léger et enfin le sommeil lent profond. Cette stratification restait nette chez les individus âgés malgré une diminution physiologique de la VRC avec l'âge (Schmitt et al., 2009).

## II. ETUDE

### A. Objectifs

Ce travail contient deux analyses concernant deux groupes de patients :

- La première partie correspond à la description des troubles respiratoires du sommeil chez les patients ayant une AMS, suivis au Centre de Référence des Maladies Rares - AMS du CHU de Toulouse, ayant eu une polysomnographie.

**L'objectif principal** de cette première partie est l'étude d'associations entre les troubles respiratoires du sommeil et les caractéristiques de la maladie, évaluées par des échelles cliniques validées dans l'AMS, concernant les aspects moteurs et fonctionnels (UMSARS) et la dysautonomie (SCOPA-AUT), ainsi que la sévérité de l'hypotension orthostatique.

L'objectif secondaire de cette première partie est l'analyse de l'effet des troubles respiratoires du sommeil sur la sévérité de la maladie.

- La deuxième partie a consisté à étudier plus précisément la dysautonomie cardiovasculaire pendant le sommeil en étudiant la VRC au cours de l'enregistrement polysomnographique de 21 de ces patients comparativement à un groupe de sujets sains.

**L'objectif principal** de cette seconde partie est l'analyse de la dysautonomie au cours du sommeil par la VRC.

L'objectif secondaire est l'évaluation des différents paramètres mesurables et calculables de la VRC dans l'évaluation de la dysautonomie chez les patients présentant une AMS et leur association avec les caractéristiques cliniques de la maladie.

## B. Méthodes

### 1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique rétrospective, menée au sein du CHU Toulouse Purpan auprès de patients présentant une AMS et ayant bénéficié de la réalisation d'une polysomnographie entre janvier 2007 et juillet 2019 dans le cadre du soin courant.

### 2. Population

Etaient inclus les patients ayant un diagnostic d'AMS possible ou probable selon les critères diagnostiques validés (Gilman et al., 2008), de forme parkinsonienne ou cérébelleuse, suivis au CHU de Toulouse et ayant bénéficié d'au moins une polysomnographie.

### 3. Polysomnographies

Au cours du suivi de leur AMS, une polysomnographie était réalisée chez certains patients dans le cadre du soin courant en raison de la fréquence élevée des troubles du sommeil, en particulier respiratoires, dans cette pathologie.

Ces polysomnographies étaient réalisées dans le laboratoire du sommeil du CHU de Toulouse et analysées par le Dr. Tiberge, le Dr. Debs, le Dr. Perrier ou le Dr. Ratti, spécialistes du sommeil, selon les recommandations de l'AASM (Berry et al., 2012).

L'analyse comprenait un électroencéphalogramme (EEG) enregistré selon le système international 10-20 avec 6 électrodes (F4-C4-O2-F3-C3-O1) et une référence mastoïdienne, un électro-oculogramme, un électromyogramme de surface (muscles jambiers antérieurs droit et gauche, muscle mentonnier), deux capteurs du flux respiratoire (canule de pression nasale et thermistance), une mesure des mouvements respiratoires par sangles élastiques thoracique et abdominale, une mesure de la saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>), un électrocardiogramme, un ECG, un enregistrement vidéo et sonore.

Selon l'enregistrement des mouvements respiratoires thoraciques et abdominaux, les apnées étaient classées en apnées centrales (absence de mouvement respiratoire), obstructives (mouvements respiratoires présents ou augmentés) ou mixte (mouvements respiratoires réapparaissant en fin d'apnée). Les patients ayant plus de 15

apnées/hypopnées obstructives par heure de sommeil étaient considérés comme ayant un SAOS, modéré à sévère (Berry et al., 2012). Un syndrome d'apnées centrales du sommeil (SACS) était défini par un index d'apnées centrales (IAC) supérieur ou égal à 5 avec plus de 50% des événements respiratoires constitués d'apnées centrales selon les recommandations de l'AASM.

#### *4. Evaluation clinique*

L'ensemble des patients présentant une AMS et suivis au centre de référence de Toulouse sont évalués de façon annuelle avec une évaluation clinique et la réalisation d'une série de questionnaires, comprenant les échelles cliniques standardisées d'évaluation motrice, fonctionnelle et dysautonomique validées dans l'AMS. Nous avons utilisé l'UMSARS pour l'évaluation du handicap fonctionnel, de la motricité, de l'hypotension orthostatique et du handicap global et la SCOPA-AUT pour évaluation des symptômes de dysautonomie.

Les données recueillies concernaient l'évaluation la plus proche de la polysomnographie (moins de 6 mois d'écart). Les questionnaires utilisés pour calcul de ces scores sont disponibles en annexe.

##### **a) Unified Multiple System Atrophy Rating Scale : UMSARS**

Cette échelle définie en 2004 (Wenning et al., 2004) afin d'évaluer les patients présentant une AMS de façon globale est inspirée de l'UPDRS, utilisée dans la MP. Cette échelle comprend plusieurs sous-parties et évalue les activités de la vie quotidienne, la déficience autonome et motrice, ainsi que le handicap global.

La partie I évalue le handicap fonctionnel, la partie II l'atteinte motrice, la partie III l'hypotension orthostatique et la partie IV le handicap global.

##### **b) Scales for the Outcomes in Parkinson's disease : SCOPA-Aut**

Cette échelle a été développée pour évaluer la dysautonomie dans la MPI et est utilisée également dans l'AMS (Visser et al., 2004). Elle comprend 25 items évaluant les fonctions digestive, urinaire, cardiovasculaire, thermorégulatrice, pupillomotrice, sexuelle.

##### **c) Mesure de la PA**

La PAS et la PAD étaient mesurées en décubitus puis toutes les minutes pendant 10 minutes dans le cadre de l'UMSARS III.

Pour évaluer la sévérité de l'hypotension orthostatique, nous avons calculé le delta maximum entre la PAS et la PAD en décubitus puis la PAS et la PAD mesurée au cours des 10 minutes suivantes en position debout.

#### d) Décès

Les dates et causes des décès étaient répertoriés d'après les données disponibles dans les dossiers médicaux des patients.

### 5. Variabilité du rythme cardiaque

24 polysomnographies étaient disponibles pour analyse sur le logiciel de polysomnographie Cohérence, dont 3 n'étaient pas analysable en raison d'un signal ECG de mauvaise qualité. 21 polysomnographies ont pu être analysées.

Nous avons procédé à des extractions de signal ECG pendant la veille et pour chaque phase de sommeil. Chaque extrait dure 5 minutes, comme recommandé par la *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* ("Heart rate variability," 1996).

Ces extraits étaient ensuite analysés grâce au logiciel HRVanalysis (Pichot et al., 2016) afin d'analyser la variabilité du rythme cardiaque.

Ces paramètres ont été analysés pour la veille et 3 stades de sommeil (veille, sommeil léger représenté par N2, sommeil profond N3, SP) pour les patients AMS ainsi que pour le groupe de contrôles sains.

Nous n'avons pas retenu dans notre analyse les paramètres adaptés pour l'analyse de la VRC à long terme (24h) et non à court terme, tels que les paramètres fractaux et caractérisant l'entropie. Nous n'avons pas non plus retenu les paramètres qui étaient à la fois peu utilisés dans la littérature, comme les paramètres de dynamique symbolique. En revanche, nous avons utilisé les paramètres d'analyse géométrique (index triangulaire, TINN) utilisés fréquemment dans la littérature.

Les paramètres de VRC que nous avons utilisés sont donc les suivants :

❖ *Domaine temporel :*

- Mean HR : fréquence cardiaque moyenne,
- NN50 : nombre d'intervalle NN successifs supérieurs à 50ms,
- pNN50 : NN50 divisé par le nombre d'intervalle NN,
- SDNN : déviation standard de l'intervalle NN,
- RMSSD : moyenne quadratique des différences successives de NN.

❖ *Domaine fréquentiel :*

- Ptot : la puissance spectrale pour la totalité des fréquences étudiées,
- LF : indice spectral de basse fréquence,
- HF : indice spectral de haute fréquence,
- LFnu, LF après normalisation,
- HFnu, HF après normalisation,
- LF/HF.

❖ *Analyse géométrique :*

- Triangular index : index triangulaire, intégrale de la distribution des densités divisé par son maximum,
- TINN.

❖ *Poincaré Plot :*

- SD1 : écart type de la variabilité instantanée battement à battement,
- SD2 : écart type de la variabilité à long terme,
- SD1/SD2,
- SD1nu : SD1 après normalisation,
- SD2nu : SD2 après normalisation.

Nous avons comparé ces résultats à un groupe de 26 contrôles sains, comparables pour l'âge et le sexe, ayant réalisé au laboratoire du sommeil une polysomnographie pour ronflement, céphalées ou somnolence diurne, et dont la polysomnographie ne retrouvait pas de SAS (IAH < 5). Ces contrôles ne présentaient aucune comorbidité neurologique, endocrinologique ou cardiologique.

## 6. Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel Minitab.

Le test d'Anderson Darling a été appliqué aux données quantitatives pour vérifier la normalité de leur distribution et adapter les tests statistiques utilisés.

Des tests ANOVA ont été effectués en cas de distribution gaussienne et des tests de Kruskal Wallis en cas de distribution non gaussienne.

Des tests de Pearson et de Spearman ont été réalisés pour la recherche de corrélations, en fonction de la distribution gaussienne ou non gaussienne.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ( $\pm$  déviation standard) pour les données normales et médiane (minimum - maximum) pour les données dont la distribution ne respectait pas la loi normale.

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

Dans la première partie, un seuil de significativité de  $p < 0,05$  a été retenu.

Dans la deuxième partie, le seuil de significativité a été ajusté en fonction du nombre de comparaisons ( $0,05/40 = 0,00125$  pour les valeurs normales et  $0,05/32 = 0,00156$  pour les valeurs non normales) soit  $p < 0.001$  retenu comme seuil significatif, selon la méthode de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

## C. Résultats

### 1. Généralités

#### a) Description de la population

Le screening réalisé grâce au recueil de données systématique annuel montrait que 63 patients avaient eu une polysomnographie au cours de leur suivi au Centre de Référence de l'AMS entre 2007 et 2019. Deux polysomnographies étaient ininterprétables pour des raisons techniques. 5 polysomnographies avaient été réalisées dans des établissements privés et ont donc été exclues. Enfin, 5 patients ont été exclus car leur diagnostic a été orienté vers un diagnostic différentiel au cours du suivi.

51 patients ont donc été inclus dans la première partie de notre étude, concernant l'analyse des paramètres polysomnographiques et cliniques.

En raison d'un déménagement du service de neurologie en 2014, nous ne disposions pas du signal source sur le logiciel Cohérence et avons donc utilisé les données disponibles dans le compte-rendu et le dossier médical. Nous avons procédé de même pour les examens réalisés dans d'autres CHU (3 réalisées à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière et 1 au CHU de Limoges).

Un des patients parmi les patients inclus était déjà traité par ventilation mécanique lors de la réalisation de la polysomnographie.

Nous disposions du signal source de la polysomnographie pour 23 patients parmi les 51 patients inclus, permettant une analyse de la VRC. 2 examens étaient trop artéfactés pour permettre l'analyse du signal ECG. 21 patients ont donc été inclus dans la seconde partie de ce travail concernant l'analyse de la VRC pendant les différentes phases de sommeil chez les patients AMS.

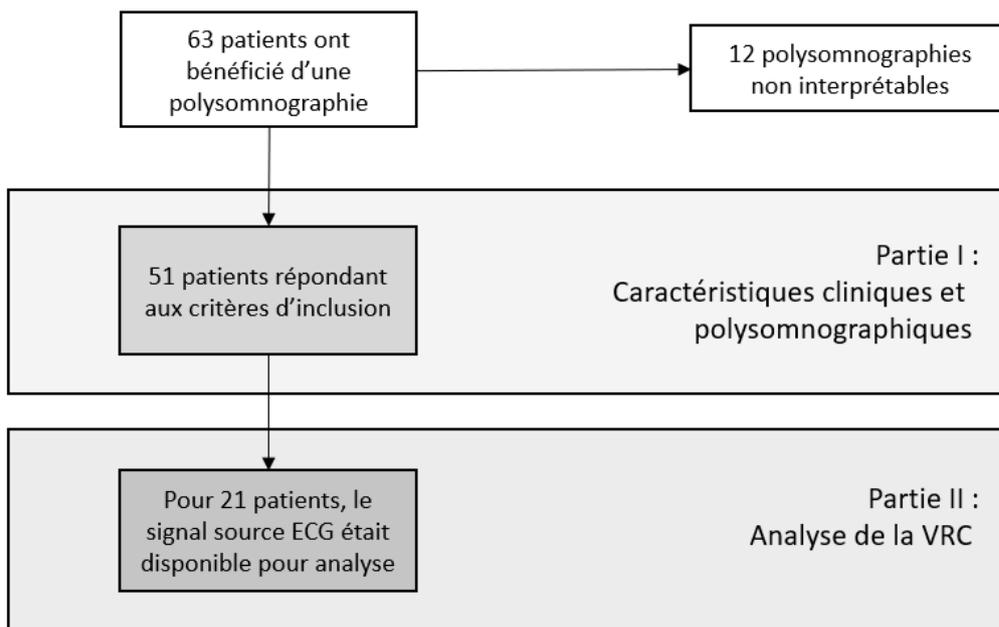


Figure 22. Schéma de l'étude.

## b) Caractéristiques démographiques et sévérité

Les caractéristiques démographiques sont décrites dans le tableau 1.

<b>Caractéristiques cliniques</b>	<b>Total</b>
Sexe (% hommes)	27 (52,94%)
IMC	24,87 (3,80)
Age à l'inclusion	63,98 (8,68)
Durée AMS	5,25 (2,50)
Age 1ers symptômes	58,73 (8,93)
AMS-P (%)	32 (62,75%)
AMS probable (%)	40 (78,43%)
Décédés au cours du suivi (%)	21 (41,18%)
Hypotension orthostatique (%)	31 (64,58%)
<b>Traitements</b>	
LEDD (mg/jour)	460 (0 - 753,1)
Antidépresseur (%)	19 (38%)
Benzodiazépine (%)	12 (24%)

*Tableau 2 : caractéristiques démographiques et traitements. IMC : Indice de Masse Corporelle, AMS-P : AMS de forme parkinsonienne, LEDD : dose équivalent dopa quotidienne. Les données qualitatives sont représentées en nombre de patients (pourcentage), les données gaussiennes sont représentées en moyenne (déviatation standard) et les données non gaussiennes en médiane (intervalle interquartile).*

L'âge à l'inclusion était en moyenne de 63,98 ans ( $\pm 3,8$ ), avec une durée de la maladie moyenne de 5,26 ans ( $\pm 2,5$ ). L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen était de 24,87 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 3,8$ ). L'âge des premiers symptômes allait de 38 à 76 ans et était de 58,73 ans en moyenne. 62,75% des patients inclus présentaient une AMS de type P. 64,58% présentaient une hypotension orthostatique significative.

Sur les 51 patients inclus, 21 sont décédés au cours du suivi.

La dose d'équivalent dopa (ED) quotidienne reçue était en moyenne de 445mg ( $\pm 379,2$ ). 38% étaient traités par un anti-dépresseur, 24% par une prise quotidienne de benzodiazépine.

<b>Echelles</b>	<b>Moyenne</b>
UMSARS I	21,56 (8,18)
UMSARS II	24,7 (8,5)
UMSARS IV	2 (2 - 3)
SCOPA-Aut	20,43 (10,46)

Tableau 3 : résultats des échelles standardisées validées dans l'AMS. UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS I : autonomie fonctionnelle (score maximum : 48), UMSARS II : évaluation de la motricité (score maximum : 56), UMSARS IV : échelle d'invalidité (score maximum : 5), SCOPA-Aut : Scales for the Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic.

### c) Caractéristiques polysomnographiques

<b>Polysomnographie</b>	<b>N</b>	<b>Total</b>
Temps de sommeil total (min)	49	298,3 (93,9)
Efficacité du sommeil (%)	48	66,4 (19,64)
% N1	35	8,67 (421-13,6)
% N2	35	54,5 (45,87-65,9)
% N3 (sommeil lent profond)	49	19,1 (7,66 - 27,7)
% SP	49	10,3 (5,25 - 21,77)
Présence de SP (%)	50	45 patients (88%)
Indice de microéveils (/h)	48	5,75 (2,33 - 21,85)
Index MPJ (/h)	48	0,76 (0 - 45,8)
Présence de TCSP (%)	44	35 patients (79,5%)
<b>Paramètres respiratoires</b>	<b>N</b>	
IAH	49	7,5 (2,4 - 17,95)
Présence d'un SAOS (IAH > 15)	50	14 patients (27,45%)
Saturation moyenne (%)	51	93 (91,3 - 94)
< 90% SpO2 (% TST)	50	0,73% (0 - 14,15)
IAC (/h)	49	0,24 (0 - 1)
Stridor (%)	51	7 patients (13,73%)
Respiration périodique (%)	51	5 patients (9,8%)

Tableau 4 : Caractéristiques polysomnographiques. N1 : Stade 1 - sommeil lent léger, N2 : Stade 2 – sommeil lent léger, N3 : stade 3 – sommeil lent profond, SP : sommeil paradoxal,

*PLM : mouvements périodiques des jambes, TCSP : Troubles du comportement en sommeil paradoxal, IAH : Index apnées/hypopnées, SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil, <90% SpO2 : temps passé en dessous de 90% de saturation en oxygène, IAC : Index d'Apnées Centrales. Les données qualitatives sont représentées en nombre de patients (pourcentage), les données gaussiennes sont représentées en moyenne (déviations standard) et les données non gaussiennes en médiane (intervalle interquartile). La présence ou non de TCSP a été considérée comme donnée manquante chez les patients n'ayant pas présenté de SP au cours de l'enregistrement.*

27,45% des patients avaient un SAOS significatif, défini par un IAH supérieur ou égal à 15. 7 patients présentaient un stridor (13,73%). 2 patients présentaient un SACS défini par un index d'apnées centrales par heure (IAC) supérieur à 5 et plus de 50% d'apnées centrales. 5 patients ont présenté une respiration périodique, dont l'un des 2 patients ayant un SACS. 6 patients au total présentaient donc un trouble respiratoire central caractérisé.

45 patients ont présenté du SP au cours de l'enregistrement, et parmi ceux-ci 35 patients (79,5%) présentaient des TCSP.

d) Comparaison en fonction de la présence d'un SAOS

	Total	N	Absence de SAOS (IAH<15)	N	SAOS (IAH≥15)	N	P-value
Age	63,98 (8,7)	51	63,68 (8,72)	37	64,79 (8,85)	14	0,688
Age 1ers symptômes	58,73 (8,9)	51	58,3 (9,46)	37	59,86 (7,55)	14	0,583
Durée AMS	5 (3 - 7)	51	5 (4-7)	37	4,5 (2-7,25)	14	0,419
Sexe (% hommes)	24 (47,06 %)	51	17 (45,95%)	37	7 (50%)	14	0,798
AMS-P	32 (62,75 %)	51	23 (62,16%)	37	9 (64,29%)	14	0,89
IMC	24,87 (3,8)	50	24,44 (4,12)	37	25,97 (2,67)	14	0,205
LEDD	460 (0 - 753,1)	50	540 (0-759,4)	36	262,5 (0-650)	14	0,322
Benzodiazépine	12 (24 %)	50	8 (22,22%)	36	4 (28,57%)	14	0,64
Décès au cours du suivi	21 (41,18 %)	51	14 (37,84%)	37	7 (50%)	14	0,436
Durée AMS lors du décès	7,5 (6 - 11)	20	8 (6-10,5)	13	6 (5-12)	7	0,968
UMSARS I	21,56 (8,18)	50	22,06 (8,69)	36	20,29 (6,82)	14	0,498
UMSARS II	24,7 (8,5)	50	25,08 (9,21)	36	23,71 (6,49)	14	0,614
UMSARS I+II	46,26 (16,22)	50	47,14 (17,50)	36	44,00 (12,63)	14	0,544
UMSARS IV	2 (2-3)	50	2 (2-3,75)	36	2 (2-3)	14	0,446

Polysomnographie	Total	Absence de SAOS		SAOS	P-value
		N	N		
TST (min)	298,3 (93,9)	49	296,3 (89,4)	36	0,807
Efficacité sommeil (%)	66,43 (19,64)	48	66,19 (19,63)	35	0,891
% N3	19,1 (7,66 - 27,7)	49	19,09 (8,12-26,24)	36	0,838
% SP	10,3 (5,25 - 21,77)	49	9,97 (5,19-22,49)	36	0,587
IAC (/h)	0,24 (0 - 1)	49	0,22 (0-0,88)	36	0,118
Index MPJ (/h)	0,76 (0 - 45,8)	47	0 (0-48,72)	35	0,337
Présence de TCSP	35 (79,6 %)	44	28 (84,84%)	33	0,286
<b>Paramètres respiratoires</b>					
Saturation O2 moyenne	93 (91,3 - 94)	51	93 (90,9-94,15)	37	0,881
< 90% SpO2 (%)	0,73 (0 - 14,15)	50	0,165 (0-14,57)	36	0,065
Stridor	7 (13,73 %)	51	6 (16,21%)	37	0,405
Respiration périodique	5 (9,8 %)	51	1 (2,7%)	37	0,089

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et polysomnographiques en fonction de la présence ou non d'un SAS obstructif. N : nombre de patients, SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil, IAH : Index Apnées/Hypopnées, IMC : Indice de Masse Corporelle, LEDD : dose équivalent dopa quotidienne, UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, N3 : stade 3 – sommeil lent profond, SP : sommeil paradoxal, PLM : mouvements périodiques des jambes, TCSP : Troubles du comportement en sommeil paradoxal, <90% SpO2 : temps passé en dessous de 90% de saturation en oxygène, IAC : Index d'Apnées Centrales. Les données qualitatives sont représentées en nombre de patients (pourcentage), les données gaussiennes sont représentées en moyenne (déviations standard) et les données non gaussiennes en médiane (intervalle interquartile).

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant les données démographiques ni la sévérité de la maladie en fonction de la présence ou non d'un SAOS. Il n'y avait pas non plus de différence concernant l'efficacité du sommeil, l'index MPJ ou la présence de TCSP.

Concernant les troubles respiratoires, on ne retrouvait pas de différence significative, mais cette analyse est limitée par le faible nombre de patients présentant un stridor.

Il existe une tendance à l'augmentation de la proportion du temps de sommeil total passée avec une SpO2 à moins de 90% chez les patients présentant un SAOS, mais la SpO2 moyenne au cours de la nuit était similaire dans les deux groupes.

e) Analyse de survie en fonction de la présence d'un SAOS

L'analyse de survie concernait les patients décédés (n = 21).

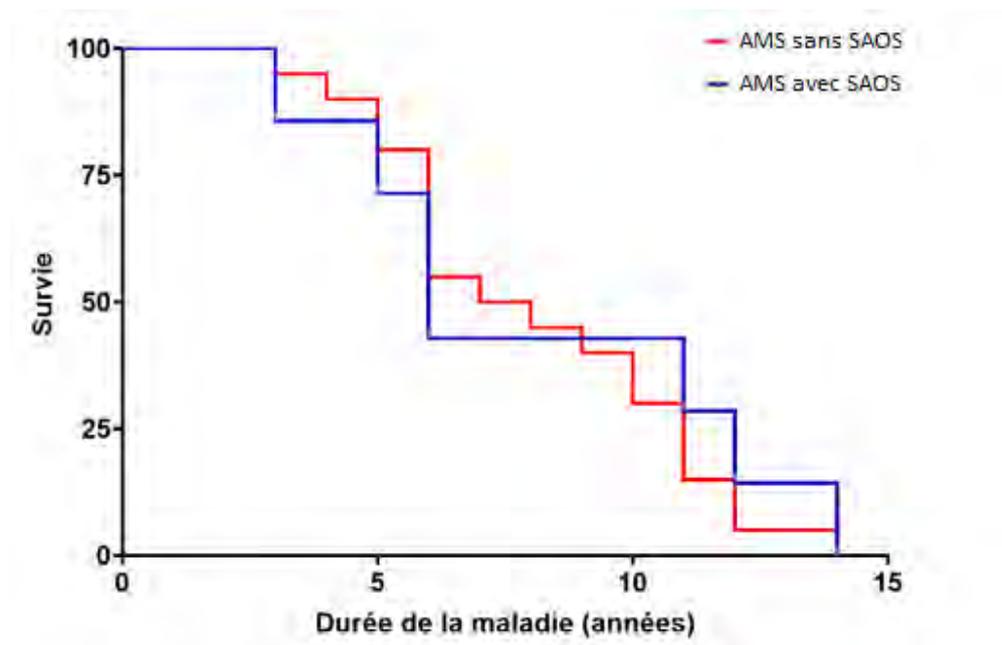


Figure 23. Survie des patients à partir du début des symptômes, en fonction de la mise en évidence d'un SAOS lors de la polysomnographie.

On ne retrouve strictement aucune différence significative ni tendance concernant la survie des patients décédés en fonction de la mise en évidence d'un SAOS ( $P > 0,99$ ). Les courbes de survie sont superposables.

f) Comparaisons par sous-groupes en fonction de la présence ou non d'un stridor et de TCSP :

	Total	N	Absence de stridor	N	Stridor	N	P-value
IAH	7,5 (2,4 - 17,95)	49	7,5 (2,2-18,2)	43	7,77 (4,7-32,3)	6	0,63
Durée AMS (ans)	5,255 (2,5)	51	5 (3-7)	44	5 (4-6)	7	0,79
AMS-C	19 (37,25%)	51	12 (27,27%)	44	7 (100%)	7	<b>0,00</b>
UMSARS I	21,56 (8,18)	50	22,09 (8,48)	43	18,29 (5,35)	7	0,26
UMSARS II	24,7 (8,5)	50	25,16 (9)	43	22,86 (3,44)	7	0,35
UMSARS I + II	46,26 (16,22)	50	47,26 (17,08)	43	40,14 (7,43)	7	0,29
UMSARS IV	2 (2 - 3)	50	2 (2-4)	43	2 (2-2)	7	0,09
HTO	31 (64,58%)	48	26 (63,41%)	41	5 (71,43%)	7	0,69
Absence TCSP	35 (79,6 %)	44	29 (78,38%)	37	6 (85,71%)	7	0,11
IAC (/h)	0,24 (0 - 1)	49	0,33 (0-1,04)	42	0 (0-0,33)	7	0,15

	Total	N	Absence de TCSP	N	TCSP	N	P-value
IAH	7,5 (2,4 - 17,95)	46	2,2 (0,44-12,05)	9	9 (4,3-17,95)	33	0,06
Durée AMS (ans)	5,255 (2,5)	48	6,22 (1,72)	9	5,29 (2,5)	35	0,30
AMS-C	19 (37,25%)	48	3 (33,33%)	9	17 (48,57%)	35	0,25
UMSARS I	21,56 (8,18)	47	22,33 (10,01)	9	21,97 (7,96)	34	0,91
UMSARS II	24,7 (8,5)	47	24,44 (11,13)	9	25,53 (7,95)	34	0,74
UMSARS I + II	46,26 (16,22)	47	46,78 (20,8)	9	47,50 (15,37)	34	0,91
UMSARS IV	2 (2 - 3)	47	3 (2-4)	9	2 (2-3)	34	0,15
HTO	31 (64,58%)	45	5 (55,55%)	9	21 (65,63%)	32	0,40
Stridor	7 (13,73%)	48	1 (11,11%)	9	6 (17,14%)	35	0,11
IAC (/h)	0,24 (0 - 1)	47	0,2 (0-0,68)	9	0,28 (0-1,16)	34	0,54

Tableau 4 : Comparaison par groupe des caractéristiques cliniques et polysomnographiques.

IAH : Index Apnées/Hypopnées, UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, TCSP : Troubles du comportement en sommeil paradoxal, SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil, <90% SpO2 : temps passé en dessous de 90% de saturation en oxygène, IAC : Index d'Apnées Centrales. Les données qualitatives sont représentées en nombre de patients (pourcentage), les données gaussiennes sont représentées en moyenne (déviations standard) et les données non gaussiennes en médiane (intervalle interquartile).

En comparant les groupes de patients présentant un TCSP au groupe n'en présentant pas, nous ne retrouvons pas de différence significative concernant l'IAH, la durée d'évolution de la maladie, le type d'AMS, les scores UMSARS, la présence d'une hypotension orthostatique, la présence d'un stridor ou l'indice d'apnées centrales.

En comparant le groupe de patients présentant un stridor aux patients n'en présentant pas, nous ne retrouvons pas de différence significative concernant l'IAH (P = 0,685), la présence de TCSP (P = 0,483), l'indice d'apnées centrales (P = 0,149). On remarque que l'ensemble des 7 patients présentant un stridor sont tous des AMS-C.

g) Comparaisons à la sévérité de l'hypotension orthostatique

	Total	N	Absence de SAOS (IAH<15)	N	SAOS (IAH≥15)	N	P-value
PAS couché	132,44 (26,44)	48	129,71 (26,22)	35	139,77 (26,66)	13	0,246
PAD couché	77,69 (13,26)	48	77,46 (13,79)	35	78,31 (12,22)	13	0,846
Delta PAS	37,5 (24 - 48,75)	48	37 (24 - 48)	35	38 (24 - 56)	13	0,668
Delta PAD	10,5 (5,25 - 24)	48	10 (4 - 27)	35	12 (7 - 17,5)	13	0,617

	Total	N	TCSP non	N	TCSP oui	N	P-value
PAS couché	132,44 (26,44)	48	140,89 (22,83)	9	125,67 (24,73)	33	0,104
PAD couché	77,69 (13,26)	48	26 (4-42,5)	9	37 (24-48)	33	0,073
Delta PAS	37,5 (24 - 48,75)	48	10 (6-23,5)	9	7 (3,5-20,5)	33	0,701
Delta PAD	10,5 (5,25 - 24)	48	81,89 (11,22)	9	75,36 (13,62)	33	0,195

	Total	N	Stridor non	N	Stridor oui	N	P-value
PAS couché	132,44 (26,44)	48	133,22 (27,54)	41	127,86 (19,82)	7	0,625
PAD couché	77,69 (13,26)	48	77,51 (13,74)	41	78,71 (10,83)	7	0,827
Delta PAS	37,5 (24 - 48,75)	48	37 (24 - 48)	41	47 (24 - 59)	7	0,52
Delta PAD	10,5 (5,25 - 24)	48	10 (4,5 - 24)	41	12 (6 - 36)	7	0,65

	Total	N	SACS non	N	SACS oui	N	P-value
PAS couché	132,44 (26,44)	48	131,1 (27,1)	42	141,83 (20,74)	6	0,358
PAD couché	77,69 (13,26)	48	76,86 (13,55)	42	83,5 (9,99)	6	0,255
Delta PAS	37,5 (24 - 48,75)	48	39,5 (24 - 48,25)	42	27 (19,8 - 65,8)	6	0,743
Delta PAD	10,5 (5,25 - 24)	48	10,5 (5,75 - 24,75)	42	9,5 (3 - 24)	6	0,731

Tableau 5 : Sévérité de l'hypotension orthostatique en fonction de la présence d'un SAS, de TCSP, d'un stridor, d'un SACS. SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil, PAS : Pression Artérielle Systolique, PAD : Pression Artérielle Diastolique, TCSP : Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal, SACS : Syndrome d'Apnées Centrales du Sommeil.

Nous n'avons pas mis en évidence de relation significative entre la sévérité de l'hypotension orthostatique et la présence ou non d'un stridor, d'un SAS significatif ou de TCSP.

Il n'existait pas de corrélation entre la sévérité de l'hypotension orthostatique et l'IAC ( $P = 0,551$  pour le delta de PAS,  $P = 0,770$  pour le delta de PAD).

## 2. Seconde partie : VRC

Nous présentons dans cette partie les diagrammes des résultats les plus significatifs.

L'ensemble des résultats peut être consulté en annexe.

### a) Comparaison entre groupe de patients AMS et groupe contrôle

Nos résultats sont en faveur d'une diminution de l'ensemble des marqueurs de variabilité globale, du tonus parasympathique et des marqueurs influencés par le tonus sympathique. En revanche, les marqueurs de la balance sympatho-vagale sont inchangés.

- La fréquence cardiaque (HR) est significativement plus élevée chez les patients AMS pendant la veille et à tous les stades, surtout pendant la veille et le sommeil lent léger ( $P < 0,01$ ).

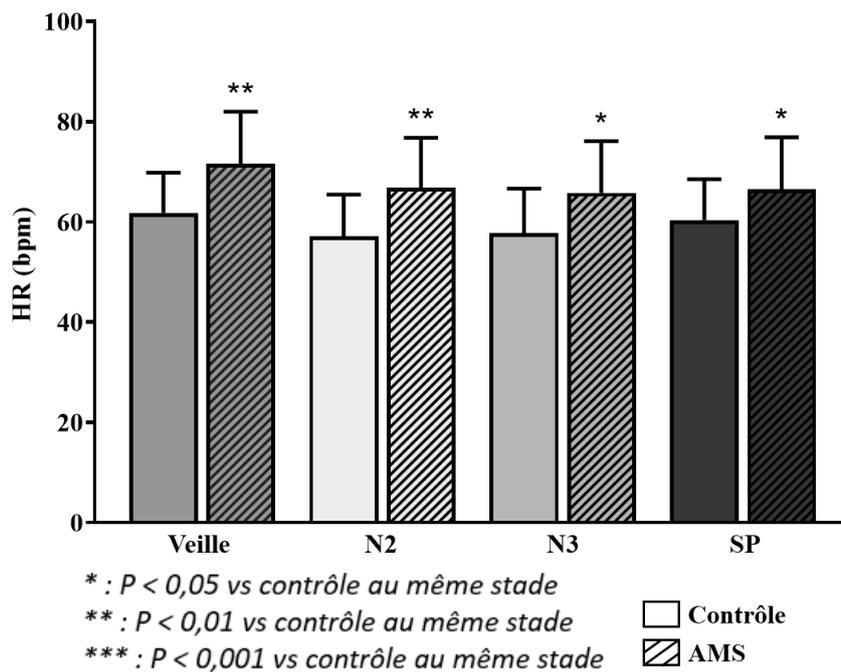


Figure 24. Fréquence cardiaque HR au cours de la veille et du sommeil, comparaison entre patients AMS et sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

- Les marqueurs de variabilité étaient globalement tous diminués et à tous les stades chez les patients AMS par rapport aux contrôles.

➤ *Marqueurs de variabilité globale :*

SDNN est diminuée pendant tous les stades et particulièrement pendant la veille et le SP ( $p < 0,01$ ). Ptot est diminuée pendant la veille et le sommeil paradoxal ( $p < 0,05$  respectivement). L'index triangulaire et le TINN sont diminués à tous les stades et notamment la veille ( $p < 0,01$ ). Les marqueurs de variabilité globale sont donc diminués à tous les stades et en particulier pendant la veille et le SP.

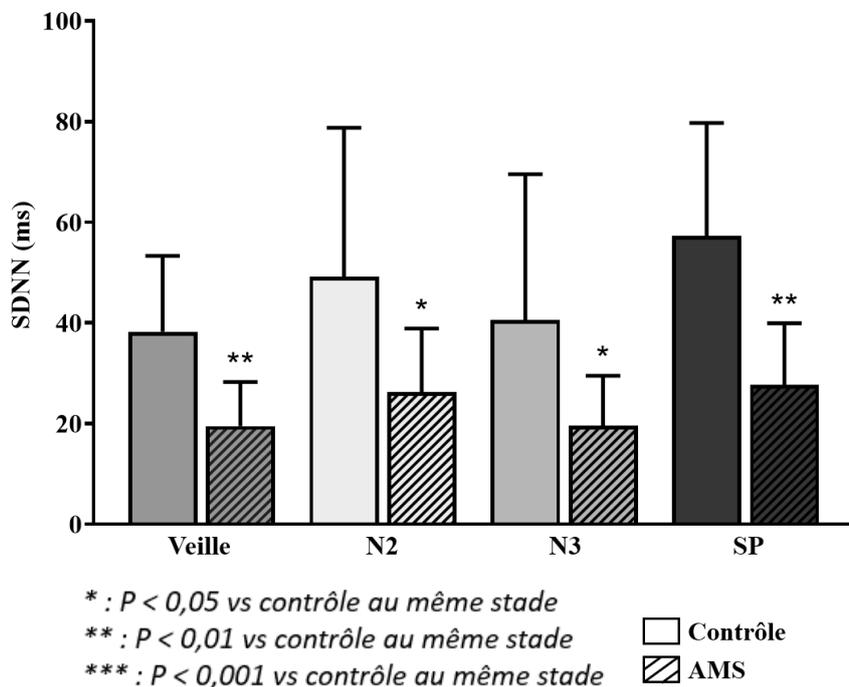


Figure 25. SDNN, marqueur de variabilité globale, au cours de la veille et du sommeil, comparaison entre patients AMS et sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

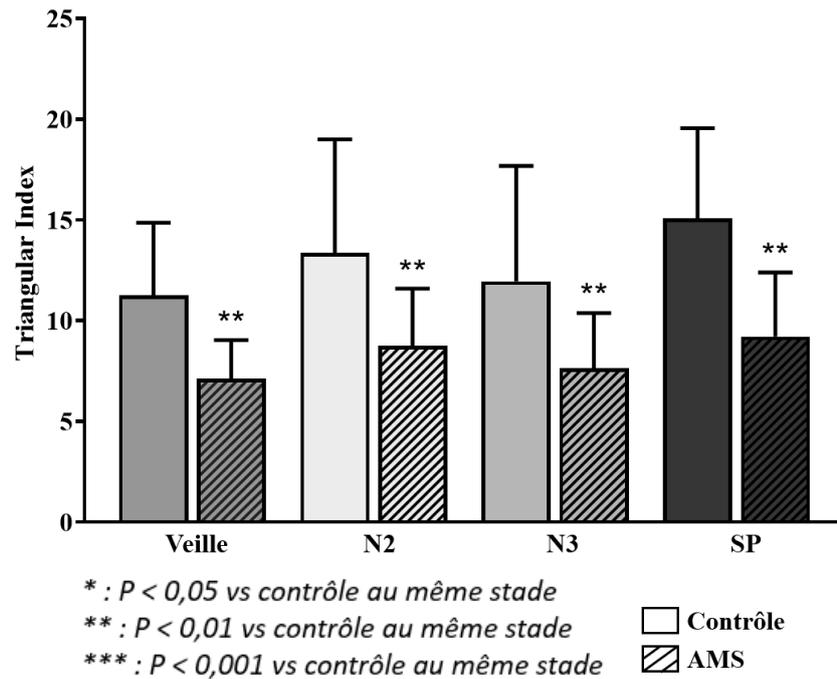


Figure 26. Index triangulaire, marqueur de variabilité globale, au cours de la veille et du sommeil, comparaison entre patients AMS et sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

➤ Marqueurs parasympathiques :

RMSSD est diminué significativement à tous les stades, notamment pendant le sommeil lent léger et profond ( $p < 0,01$ ). HF et SD1 sont diminués significativement pendant la veille et le sommeil lent profond ( $p < 0,01$  et  $p < 0,05$  respectivement).

Les marqueurs parasympathiques sont donc également globalement diminués à tous les stades, et semblent diminuer de façon plus significative pendant le sommeil lent profond.

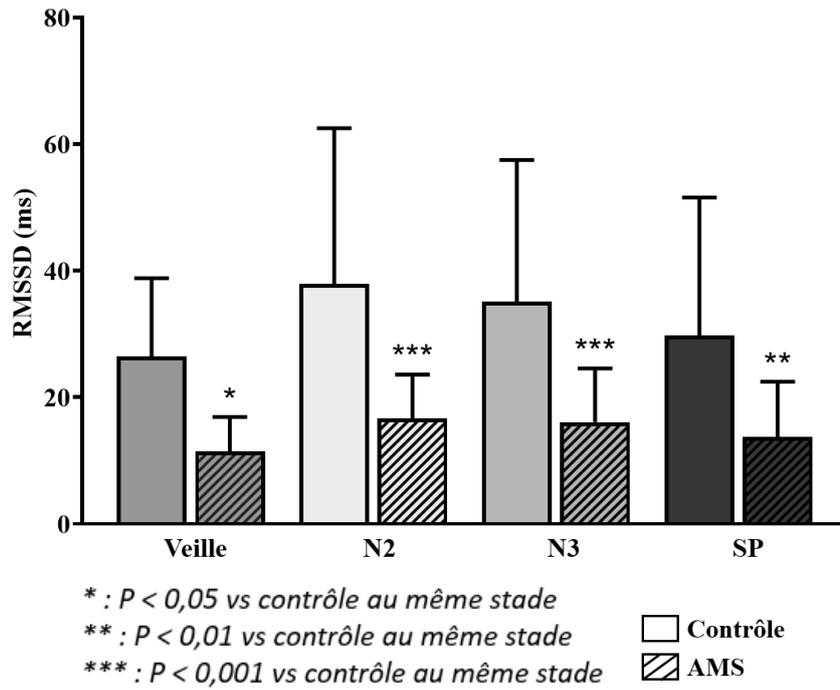


Figure 27. RMSSD, marqueur parasympathique, au cours de la veille et du sommeil, comparaison entre patients AMS et sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

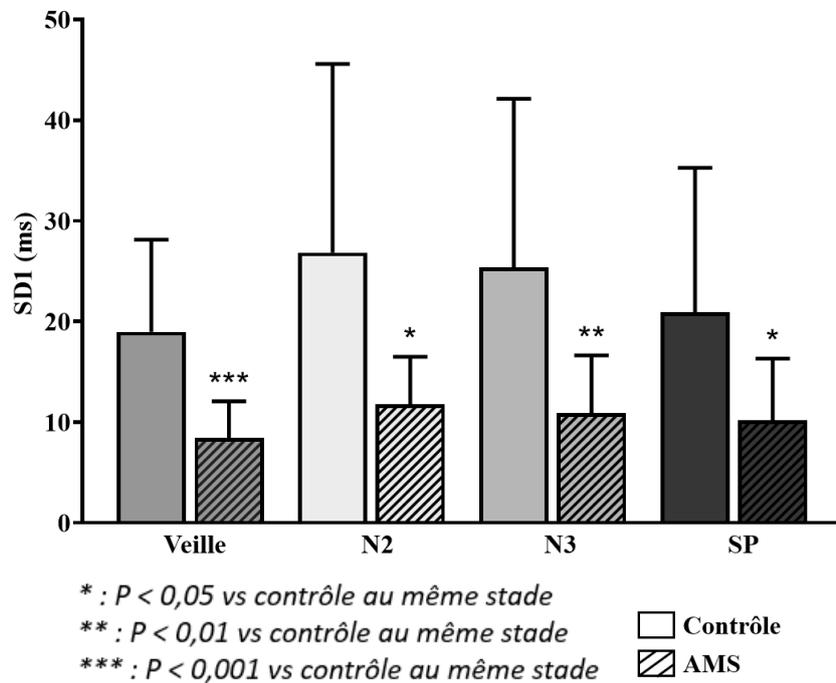


Figure 28. SD1, marqueur parasympathique, au cours de la veille et du sommeil, comparaison entre patients AMS et sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

➤ Marqueurs LF et SD2 :

Ces deux paramètres sont traités à part car ils sont utilisés classiquement pour évaluer le tonus sympathique, bien qu'ils soient influencés également par le tonus parasympathique. Ils sont également diminués, LF uniquement pendant la veille ( $p < 0,05$ ) et SD2 à tous les stades.

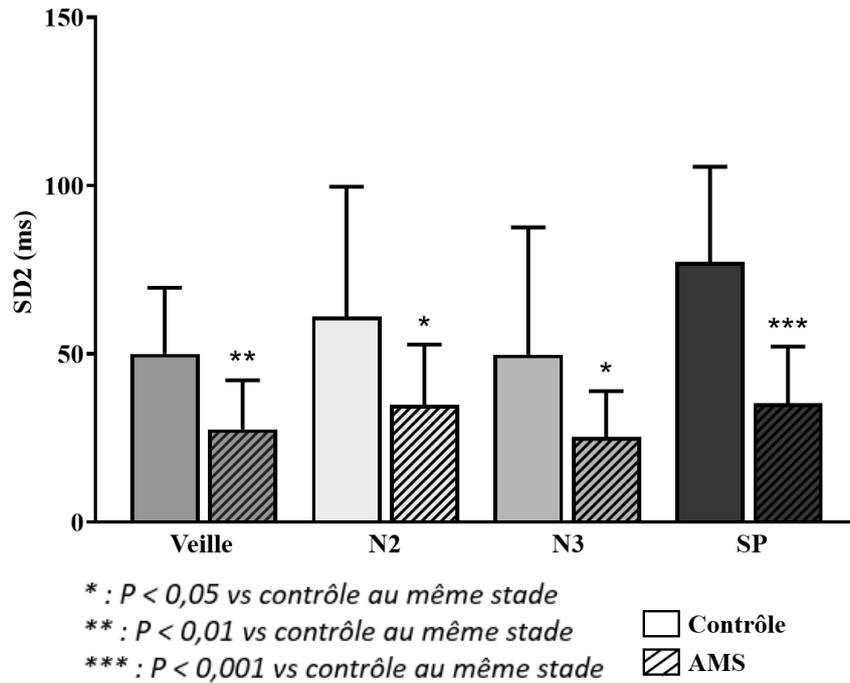


Figure 29. SD2, au cours de la veille et du sommeil, comparaison entre patients AMS et sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

➤ Marqueurs de la balance sympatho-vagale :

Les rapports LF/HF et SD1/SD2 sont inchangés par rapport aux contrôles.

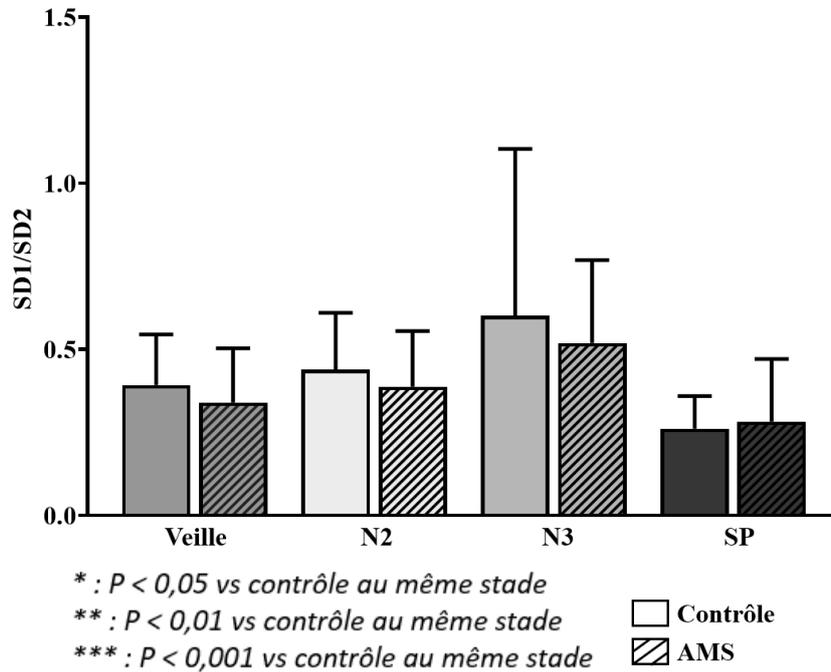


Figure 30. SD2, au cours de la veille et du sommeil, comparaison entre patients AMS et sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

b) Variations de la VRC entre les stades : comparaison de la VRC pendant les différents stades de sommeil avec la VRC pendant la veille

- **HR** est significativement diminuée par rapport à la veille chez les patients AMS pendant tous les stades de sommeil ( $P < 0,001$  en stade N3). Chez les contrôles, elle est significativement diminuée pendant le sommeil lent léger ( $P < 0,01$ ) et profond ( $P < 0,05$ ).

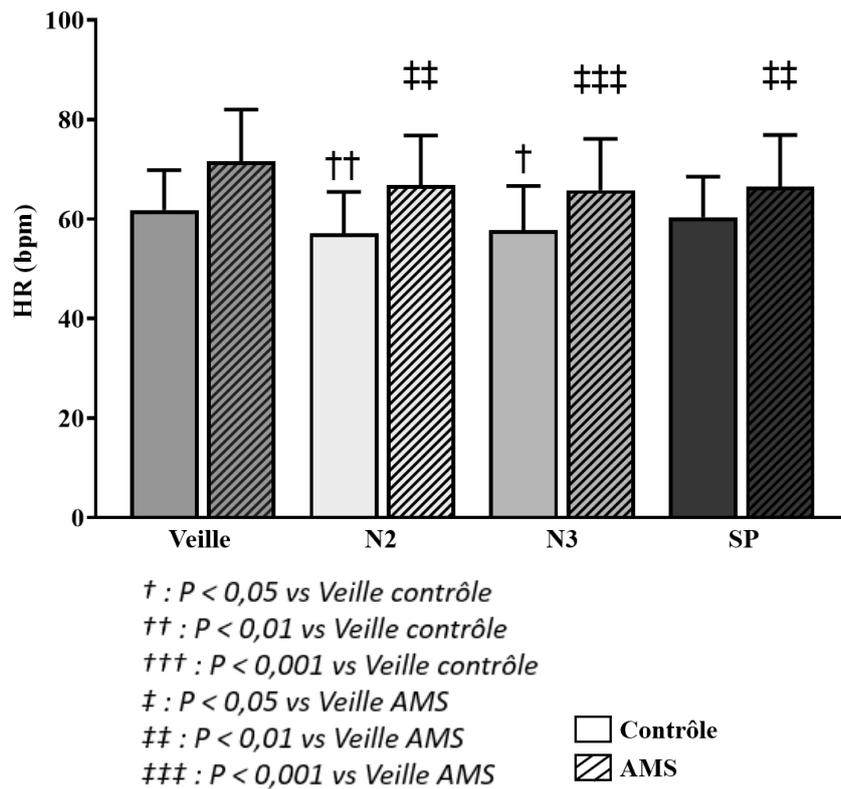


Figure 31. HR, fréquence cardiaque, au cours de la veille et du sommeil. Comparaison entre les différents stades de sommeil et la veille, pour les patients AMS et les sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

➤ Marqueurs de variabilité globale :

La SDNN est augmentée en sommeil paradoxal à la fois chez les AMS et les contrôles ( $P < 0,01$ ). Ptot augmente chez les sujet AMS pendant le sommeil en stade N2 et en SP ( $P < 0,01$ ). L'index triangulaire et le TINN augmentent en SP à la fois pour les AMS et les contrôles ( $P < 0,01$ ) ; ils augmentent de façon significative en stade N2 ( $P < 0,01$ ) pour les AMS uniquement. Ces marqueurs montrent une augmentation de la variabilité pendant le sommeil et notamment pendant le SP, de façon plus reproductible et significative chez les patients AMS que chez les contrôles.

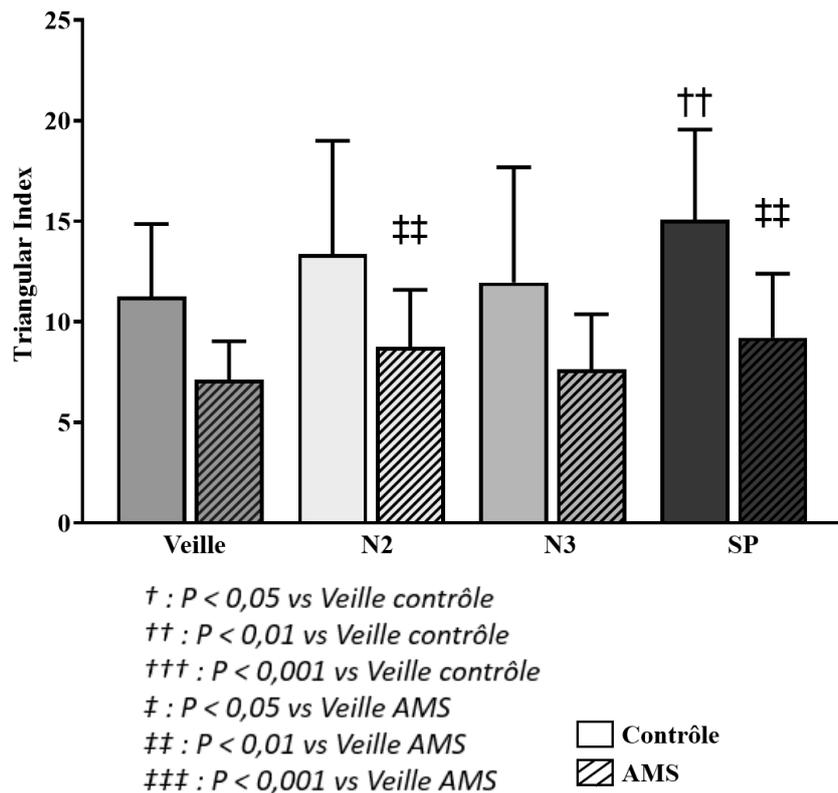


Figure 32. Index triangulaire, marqueur de variabilité globale, au cours de la veille et du sommeil. Comparaison entre les différents stades de sommeil et la veille, pour les patients AMS et les sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

➤ Marqueurs parasympathiques :

RMSSD et SD1 sont augmentés en stade N2 chez les patients AMS ( $p < 0,01$  et  $p < 0,05$  respectivement) mais pas de façon significative chez les contrôles malgré une tendance proche de la significativité. HF augmente en stade N2 chez les contrôles ( $P < 0,05$ ). On remarque que le tonus parasympathique augmente significativement uniquement en stade N2, mais il existe une tendance proche de la significativité à l'augmentation pendant tous les stades de sommeil à la fois chez les sujets AMS et chez les contrôles.

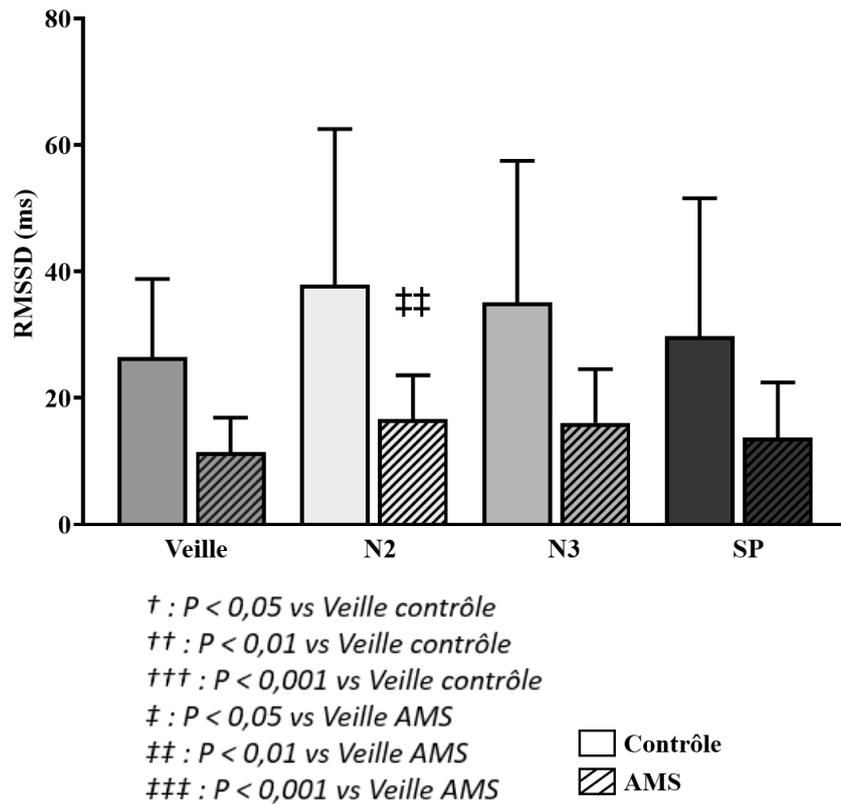


Figure 33. RMSSD, marqueur parasympathique, au cours de la veille et du sommeil.

Comparaison entre les différents stades de sommeil et la veille, pour les patients AMS et les sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

➤ Marqueurs LF et SD2 :

LF est augmenté en stade N2 chez les patients AMS ( $P < 0,01$ ) et de façon proche de la significativité chez les contrôles. SD2 est augmenté en SP pour les contrôles ( $P < 0,05$ ). Ces deux marqueurs sont donc globalement augmentés pendant le sommeil mais de façon moins reproductible et significative chez les marqueurs de variabilité globale et parasympathiques.

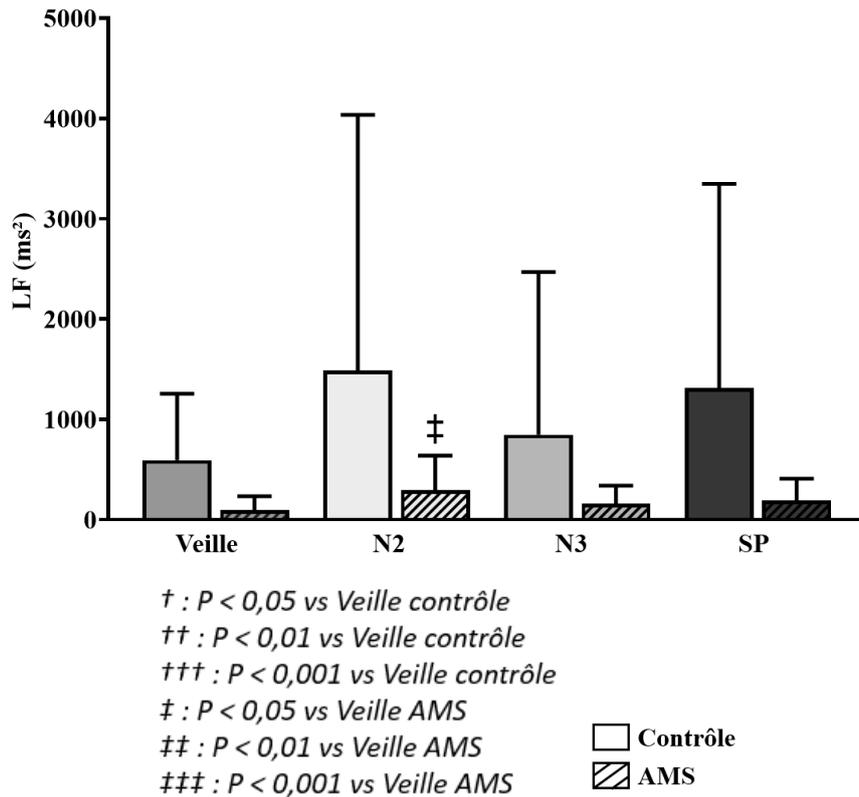


Figure 34. LF au cours de la veille et du sommeil. Comparaison entre les différents stades de sommeil et la veille, pour les patients AMS et les sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

➤ Marqueurs de la balance sympatho-vagale :

LFnu, HFnu et LF/HF sont inchangés entre le sommeil et la veille à la fois chez les patients AMS et les sujets contrôles.

Cependant, SD1/SD2 est augmenté en stade N3 chez les patients AMS ( $P < 0,01$ ), en faveur d'un décalage de la balance sympatho-vagale vers le versant parasympathique, et diminué en SP chez les contrôles ( $P < 0,05$ ), cette fois en faveur d'un décalage vers le versant sympathique pendant le SP.

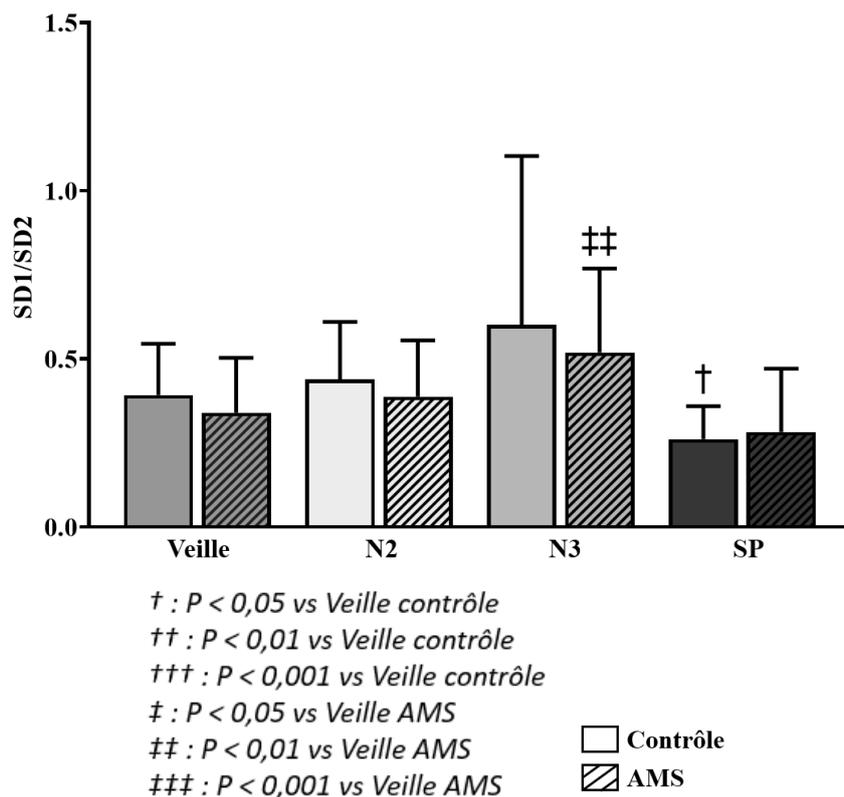


Figure 35. SD1/SD2, marqueur de la balance sympatho-vagale, au cours de la veille et du sommeil. Comparaison entre les différents stades de sommeil et la veille, pour les patients AMS et les sujets contrôles. N2, N3 : stades de sommeil N2 et N3. SP : sommeil paradoxal.

Ces résultats montrent donc que les résultats des sujets AMS et contrôles suivent des tendances similaires et qu'il existe une globale préservation de la régulation du SNA entre les stades chez les patients AMS. On observe principalement une augmentation du tonus parasympathique pendant le sommeil et notamment pendant le sommeil lent. On retrouve chez les sujets sains une tendance similaire proche de la significativité.

### c) VRC, paramètres cliniques et polysomnographiques

Le détail des résultats est présenté en annexe.

#### Age, IMC, durée de la maladie

La durée de la maladie n'était corrélée à aucun paramètre de VRC.

Nous n'avons pas retrouvé de différence entre les paramètres en fonction du sexe ni entre les patients ayant une AMS de forme parkinsonienne ou cérébelleuse. Nous n'avons pas retrouvé de différence dans les paramètres de VRC selon que les patients recevaient ou non un traitement par lévodopa.

Nous avons retrouvé des relations inverses proches de la significativité entre l'IMC et la FC pendant le sommeil ( $p = 0,004$  en stade N2,  $p = 0,007$  en stade N3,  $p = 0,005$  en SP).

#### Echelles cliniques : UMSARS, SCOPA-Aut

L'échelle UMSARS I, évaluant le handicap fonctionnel, est inversement corrélée au RMSSD pendant le stade N3 ( $p < 0,001$ ) avec un coefficient de corrélation de  $-0,677$ . On remarque par ailleurs qu'il y a une tendance vers une relation inverse des paramètres de VRC pendant le stade N3, notamment RMSSD et SD1, et les scores de l'UMSARS I et de l'UMSARS II évaluant l'atteinte motrice (pendant le stade 3 : RMSSD et UMSARS II :  $p = 0,006$  ; SD1 et UMSARS I :  $p = 0,004$ ).

Nous n'avons retrouvé aucune tendance entre les paramètres de VRC et les échelles UMSARS IV et SCOPA-Aut.

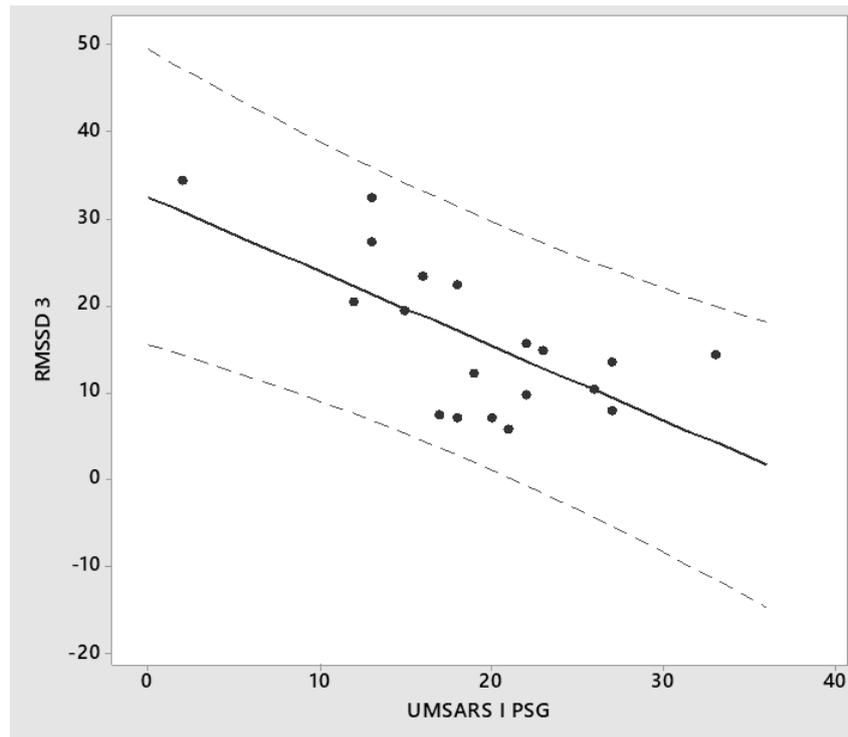


Figure 36. Corrélation entre RMSSD pendant le stade N3 et l'UMSARS I ( $p < 0,001$ ). Régression linéaire. Les lignes pointillées montrent l'intervalle de confiance à 95%. Coefficient de corrélation :  $-0,681$ .

#### Hypotension orthostatique, delta PAS, delta PAD

Le delta maximum de PAS entre le décubitus et dans les 10 minutes suivant le lever est inversement corrélée à SD2 pendant la veille, et avec HF pendant le stade N3 ( $p < 0,001$ ) avec des coefficients de corrélation respectivement de  $-0,681$  et  $-0,698$ . Par ailleurs, on retrouve une tendance à la relation inverse proche de la significativité pour de nombreux paramètres de VRC pendant la veille et tous les stades de sommeil : NN50, pNN50, SDNN, RMSSD, Ptot, HF, index triangulaire, TINN, SD1, SD1nu (marqueurs de variabilité globale et parasympathiques), LF, SD2 et SD2nu (marqueurs plutôt sympathiques). Les coefficients de significativité pour ces valeurs sont compris entre 0,3 et 0,7.

Le delta de PAD semble présenter une relation inverse, mais non significative, avec HF à tous les stades, avec la SDNN et la Ptot en stade, ainsi qu'avec SD2 pendant la veille, le stade N2 et le SP.

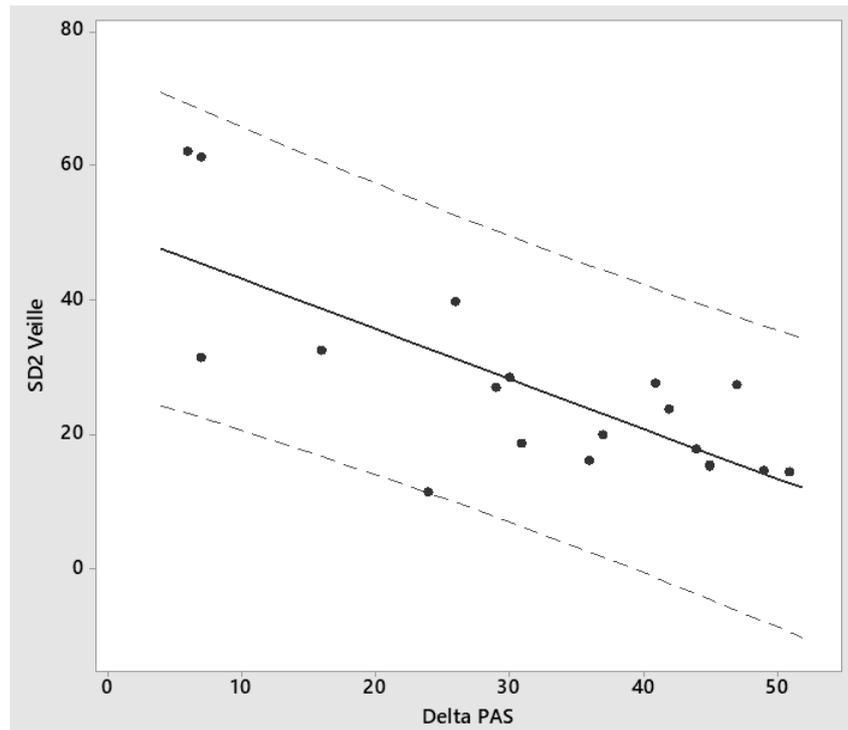


Figure 37. Corrélation entre SD2 pendant la veille et le delta de PAS ( $p < 0,001$ ). Régression linéaire. Les lignes pointillées montrent l'intervalle de confiance à 95%. Coefficient de corrélation : -0,681.

### Troubles respiratoires du sommeil

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative après ajustement du seuil à 0,001. Cependant, nous avons retrouvé de nombreuses relations inverses proches de la significativité entre l'IAC et la VRC pendant les stades de sommeil lent, notamment Ptot ( $p = 0,003$  en N2 et  $0,002$  en N3), SDNN ( $p = 0,004$  en N3), l'index triangulaire ( $p = 0,004$  en N2 et  $0,002$  en N3) et le TINN ( $p = 0,007$  en N2 et  $0,003$  en N3), LF ( $p = 0,006$  en N3), SD2 et SD2nu ( $p = 0,005$  en N3). Il semble donc qu'il existe une relation entre ces paramètres pendant le sommeil lent, alors que toute tendance disparaît pour l'ensemble de ces paramètres pendant la veille et le SP.

Par contraste, on ne retrouvait aucune tendance statistique entre l'IAH et les paramètres de VRC.

Deux patients présentaient une respiration périodique et/ou un SACS selon les critères de l'AASM. Un de ces deux patients ne présentait pas de stade N3 ; l'autre patient présentait

pendant le stade N3 une VRC effondrée avec un SDNN et un SD2 plus de deux fois plus faibles que la moyenne des autres patients en stade N3 ( $p < 0,001$ ).

Nous n'avons pas retrouvé de modification des paramètres de la VRC chez les patients ayant un stridor par rapport aux patients n'en présentant pas, ni chez les patients ayant des MPJ.

Nous n'avons dans notre série que 3 patients sans TCSP. Leur profil de VRC était moins altéré que celui des patients présentant des TCSP, à la fois concernant les paramètres de variabilité globale et parasympathiques et à tous les stades :

- SD2, SDNN et RMSSD étaient significativement plus élevés pendant le SLP et la veille ;
- SD2, SDNN, RMSSD, pendant les stades N2 et N3 ;
- NN50, pNN50, HF, RMSSD, SD1 et SD1nu pendant le stade N2 et la veille.

Bien que leur VRC soit donc moins altérée à tous les stades, le groupe de 3 patients sans TCSP est trop faible pour conclure.

## D. Discussion

### 1. *Partie I : données polysomnographiques, UMSARS, données SNA*

Les données démographiques de notre population sont comparables à celles des séries déjà publiées en Europe et aux Etats Unis (Low et al., 2015; Wenning et al., 2013) avec un âge des premiers symptômes de 58,7 ans, pas de prédominance de sexe (52% d'hommes) et une prédominance de la forme P d'environ 60%.

#### Stades de sommeil et efficacité du sommeil

Le temps de sommeil total (TST) est de 297,6 minutes en moyenne, soit moins de 5h, correspondant à une efficacité de sommeil (c'est-à-dire la proportion de sommeil sur le temps passé au lit) de 65,2% en moyenne. Il s'agit d'une valeur très diminuée par rapport aux sujets sains, pour lesquels on estime l'efficacité du sommeil à environ 86% à 54 ans et 79% après 70 ans (Bliwise, 2005). Ce résultat concorde avec les données de la littérature qui retrouvent des TST entre 276 minutes et 378 minutes et une efficacité du sommeil entre 52% et 62% chez les patients AMS (contre respectivement plus de 434 minutes et de 85% à 89% chez les sujets contrôles) (Cao et al., 2018; Freilich et al., 2010; Guo et al., 2013; Vetrugno et al., 2004).

La proportion de SP pendant le sommeil est de 10,3%, ce qui est abaissé par rapport aux sujets sains (norme de 20 à 25%) ; les données de la littérature chez les patients AMS sont variables selon les études (9,4% (Guo et al., 2013), 13.9% (Rekik et al., 2018), 25% (Vetrugno et al., 2004), 17% (Cao et al., 2018) ). En revanche, la proportion de sommeil lent profond dans notre étude est de 19,1% du TST, ce qui est dans les normes par rapport aux sujets sains (norme entre 15 et 25%).

La cause de la diminution de la proportion de SP sur le TST, voire de sa suppression que nous constatons chez 6 patients, est discutée. L'hypothèse pharmacologique peut être soulevée, puisque 24% de l'ensemble des patients étaient traités par benzodiazépines et 27,45% par antidépresseurs, tous de type inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Cependant, si les benzodiazépines et les antidépresseurs augmentent la latence du SP et peuvent diminuer sa proportion, ils ont une action nettement plus marquée sur le SLP. Le fait que la proportion

de SLP chez nos patients soit globalement préservée n'est donc pas en faveur d'une altération pharmacologique du SP (Manconi et al., 2017; Rijnbeek et al., 2003; Seda et al., 2014). De plus, les posologies de benzodiazépines utilisées étaient faibles chez l'ensemble des patients inclus. Si l'on considère les 6 patients ne présentant pas de SP, on remarque que certains de ces patients présentaient une nuit de très mauvaise qualité, notamment une patiente n'a dormi que 1h50, pouvant expliquer l'absence de SP qui arrive tardivement dans la nuit de sommeil. L'un de ces patients prenait à la fois une benzodiazépine et un antidépresseur, un patient prenait un antidépresseur seul, un patient prenait uniquement une benzodiazépine, et 3 ne consommaient aucun psychotrope.

Ces éléments, associés au fait que les séries de la littérature retrouvent également une diminution du SP chez les patients AMS, vont plutôt dans le sens d'une altération du SP liée à l'AMS en elle-même. L'interprétation de l'analyse par phases de sommeil est aussi plus complexe dans l'AMS en raison de la très fréquente absence d'atonie en SP et d'une importante altération de l'électrogénèse pendant le sommeil, comme nous l'avons vu précédemment, avec des phases devenant de moins en moins distinctes les unes des autres au cours de l'évolution, jusqu'à parfois devenir indiscernables (Vetrugno et al., 2009).

#### Impact du SAOS sur la sévérité de la maladie

On retrouve 27,45% de patients présentant un SAOS significatif, défini par un IAH supérieur ou égal à 15. Les données publiées sont très variables dans les différentes cohortes de patients AMS (entre 15 et 80% de SAOS significatif). Cette variabilité peut s'expliquer d'une part par la variabilité du seuil d'IAH retenu pour définir un SAOS (entre 5 et 15) et d'autre part par la différence de recrutement, selon que la réalisation d'une polysomnographie soit orientée par une plainte du patient ou réalisée de façon systématique.

La proportion de patients présentant un SAOS dans notre étude est supérieure à celle retrouvée dans la population générale tous âges confondus, évaluée entre 6 et 17% selon la littérature (Senaratna et al., 2017). Cependant, elle ne diffère pas d'une étude publiée en 2015 sur 2121 patients de plus de 40 ans utilisant des données polysomnographiques (Heinzer et al., 2015) et retrouvant une prévalence du SAOS (défini par un IAH > 15) de 49,7% chez les hommes et 23,4% chez les femmes, avec un IMC moyen comparable à celui des patients de notre étude. La prévalence très élevée de SAOS selon la définition actuelle dans cette étude de Heinzer et al. confortait les auteurs dans l'idée que l'IAH n'est pas un

marqueur pertinent pour définir un SAOS et indiquer ou non la mise en place d'une ventilation mécanique. La question de la pertinence de ce marqueur peut a fortiori être soulevée dans le cadre des troubles respiratoires chez les patients AMS.

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant la sévérité de la maladie sur le plan fonctionnel ni de la dysautonomie, la sévérité de l'hypotension orthostatique, les troubles respiratoires centraux. L'analyse de survie en fonction de la mise en évidence ou non d'un SAOS lors de la polysomnographie ne montrait aucune différence ni tendance à une modification de la survie entre les patients ayant un SAOS et ceux n'en présentant pas.

Au vu de ces éléments, il semble que la présence d'un SAOS dans l'AMS ne soit pas un bon marqueur de sévérité ni marqueur pronostic, et que l'IAH ne soit pas un marqueur pertinent dans l'évaluation de ces patients. Ceci est à confirmer sur un plus grand nombre de patients.

#### Troubles respiratoires centraux

Nous retrouvons dans notre série un IAC moyen de 0,24 et seulement 6 patients avaient des troubles respiratoires centraux mis en évidence (2 patients avaient un SACS selon la définition de l'AASM et 5 patients, dont l'un des patients ayant un SACS, une respiration périodique). Les données de la littérature concernant le SACS et la respiration périodique dans l'AMS sont peu précises, du fait de la rareté de la maladie et de ces troubles respiratoires centraux. Une étude chinoise réalisée sur 30 patients ayant une AMS probable évoluant depuis 3 ans en moyenne retrouvait une prévalence de 53,3% de SACS confirmés par polysomnographie (Guo et al., 2013), mais les autres études ayant des données polysomnographiques retrouvent une prévalence faible de 0 à 4,9% (Cao et al., 2018; Rekik et al., 2018; Vetrugno et al., 2004). Pourtant, il est possible que les troubles respiratoires centraux soient l'une des causes des morts subites nocturnes (Tada et al., 2009). Il est important d'identifier ces patients, car il semble que la ventilation mécanique par PPC ne soit pas bénéfique dans troubles ventilatoires centraux. Parmi les alternatives évoquées, l'utilisation d'une ventilation auto-asservie / servo-ventilation semble plus efficace chez ces patients (Hamada et al., 2015).

#### Stridor

La proportion de patient ayant un stridor est de 13,7%. Cette prévalence était un peu plus faible que dans d'autres séries qui retrouvaient entre 20 et 56% de stridor (Plazzi et al., 1997; Rekik et al., 2018; Vetrugno et al., 2004). Cependant, ces études utilisaient des

polysomnographies réalisées pour recherche d'un stridor lors d'une suspicion clinique. Cette différence s'estompe (13%) lorsque l'on considère les polysomnographies réalisées pour d'autres indications (Rekik et al., 2018).

On remarque que l'ensemble des patients de notre cohorte présentant un stridor ont une AMS-C, alors qu'elles sont moins fréquentes que les AMS-P. Dans la cohorte de 136 patients de Giannini et al. (Giannini et al., 2016), la prévalence du stridor est plus importante chez les patients présentant une forme C mais de façon non significative, mais cette étude rapporte que la présence d'un stridor au tout début de la maladie n'était retrouvée que chez des patients présentant une forme C. Dans l'étude de Testa et al. en 2018, où il était également retrouvé une prévalence plus importante du stridor chez les patients ayant une AMS-C, l'analyse en IRM fonctionnelle des patient AMS montrait une densité de substance grise plus importante au niveau du cervelet (après correction en fonction du type C ou P) chez les patients présentant un stridor (Testa et al., 2018). La dysfonction cérébelleuse est suspectée comme principal facteur de développement d'une dystonie laryngée, par le biais d'une perturbation des connexions avec le thalamus et le cortex (Simonyan and Ludlow, 2012), pouvant expliquer la plus grande prévalence du stridor chez les patient ayant une AMS-C, ceux-ci présentant d'importantes modifications de la substance grise à la base du cervelet (Minnerop et al., 2007) ; or des altérations de substance grise dans ces régions ont été observées chez des patients atteints de dystonie primaires (Lehéricy et al., 2013). Ces éléments vont dans le sens de l'hypothèse d'une origine centrale dystonique du stridor, par dystonie des adducteurs et abducteurs des cordes vocales. Le mécanisme pourrait être aussi lié à une dysfonction de l'activité autonome inhibitrice des muscles respiratoires du tronc cérébral pendant le sommeil (Vetrugno et al., 2007).

## TCSP

Les TCSP concernaient 79,5% des patients pour lesquelles une phase de sommeil REM a été enregistrée, ce qui correspond à leur prévalence chez les patients AMS dans la littérature, entre 75 et 88% (De Cock et al., 2011; Muntean et al., 2013; Palma et al., 2015). Nous ne retrouvons pas de différence de prévalence en fonction du type d'AMS, ce qui est conforme à une revue de la littérature publiée récemment (Ferini-Strambi et al., 2016).

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la présence de TCSP et la présence de troubles ventilatoires centraux, la présence et la sévérité de l'hypotension orthostatique, ni avec la

durée de la maladie et sa sévérité évaluée par les échelles UMSARS. Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs études ont montré une association entre TCSP et dysautonomie, mise en évidence chez les patient présentant une MP et les sujets présentant des TCSP idiopathiques (Bugalho et al., 2018; Lanfranchi et al., 2007; Postuma et al., 2009, 2006). L'absence d'association significative entre la sévérité de la maladie et de la dysautonomie peut être en rapport avec le fait que les TCSP sont un symptôme précoce voire précurseur de l'AMS, et que leur fréquence et leur intensité diminue avec l'évolution de la maladie jusqu'à une disparition chez certains patients (Nomura et al., 2011), possiblement en lien avec une aggravation et une extension de la neurodégénérescence des structures du tronc cérébral et des noyaux contrôlant le SP. Ce phénomène est associé à une altération profonde de la qualité de l'architecture du sommeil et de l'électrogénèse, avec des stades de sommeil devenant progressivement de moins en moins discernables en polysomnographie, avec la disparition des figures physiologiques du sommeil et des ondes lentes témoignant de la capacité de synchronisation des neurones corticaux, une instabilité du tonus musculaire mentonnier, aboutissant à des stades de sommeil indifférenciés (Vetrugno et al., 2009).

#### **Mouvements périodiques des jambes**

La proportion de patients présentant des MPJ avec un index MPJ > 15 était de 33,3%. Les données de la littérature vont de 35 à 88% (Guo et al., 2013; Rekik et al., 2018; Vetrugno et al., 2004), cette grande variabilité entre les séries étant probablement liée au fait que la cotation des MPJ est opérateur-dépendant. Nous ne retrouvons pas de lien statistique entre la présence de MPJ et les autres paramètres cliniques ou polysomnographiques.

#### **Sévérité de l'hypotension orthostatique et paramètres polysomnographiques**

Nous n'avons pas mis en évidence de lien statistique entre la présence d'un stridor, de TCSP de troubles respiratoires du sommeil d'origine centrale et la sévérité de l'hypotension orthostatique. Un tel lien est suspecté mais n'a pas été mis en évidence dans la littérature à ce jour. Une étude a mis en évidence une plus grande sévérité de la dysautonomie vésico-sphinctérienne chez les patients présentant des apnées centrales (Deguchi et al., 2010). Cependant, dans cette étude, aucun lien n'avait été mis en évidence entre les différentes variables polysomnographiques et la présence ou la sévérité d'une hypotension orthostatique.

La difficulté à mettre en évidence des liens statistiques entre les différents troubles du sommeil entre eux et avec la dysautonomie cardiovasculaire peut être due à un manque de puissance des différentes études réalisées, du fait que l'AMS soit une maladie rare ; mais il est également possible que ceci reflète les mécanismes multifactoriels de dysautonomie dans l'AMS. En effet, il semble que les dysfonctions du SNA dans l'AMS concernent des structures variées (Cersosimo and Benarroch, 2013), touchant à la fois les centres régulateurs et le réseau du tronc cérébral et de la médulla, l'hypothalamus, les neurones sympathiques préganglionnaires (Benarroch et al., 2007, 2002; Ozawa, 2007) ; ainsi que les neurones postganglionnaire dans les formes avancées (Nagayama et al., 2010).

## *2. Partie II : analyse de la VRC*

### *a) Sujets contrôles*

Conformément aux données de la littérature (Baharav et al., 1995; Schmitt et al., 2009; Somers et al., 1993), on retrouvait chez les sujets contrôles une augmentation du tonus parasympathique, reflété notamment par HF, pNN50 et RMSSD, pendant le sommeil lent et non pendant le SP.

### *b) Comparaison aux contrôles*

La dysautonomie cardiovasculaire est l'un des critères diagnostiques de l'AMS et est bien documentée dans cette pathologie, notamment l'atteinte sympathique responsable de l'hypotension orthostatique (Brisinda et al., 2014). L'effondrement de la VRC démontre qu'il existe également une atteinte parasympathique majeure associée. Nos analyses montrent une VRC effondrée à tous les stades, à la fois des paramètres de variabilité globale comme Ptot ainsi que des paramètres parasympathiques pNN50, HF et SD1, témoignant de l'effondrement du tonus parasympathique pendant la veille et à tous les stades de sommeil chez les patients présentant une AMS. LF et SD2 sont également diminués à tous les stades, ces paramètres reflétant plutôt une atteinte sympathique (Pichot et al., 2016).

Les rapports LF/HF et SD1/SD2, ainsi que les paramètres normalisés LFnu et HFnu, classiquement utilisés comme indicateurs de la balance sympatho-vagale, ne sont en revanche pas significativement modifiés. Cela peut être expliqué par une atteinte à la fois du

tonus sympathique et du tonus parasympathique. Les données de la littérature sont variables mais vont dans le sens d'une diminution de ce rapport chez les patients AMS, en faveur d'une altération plus marquée du tonus sympathique. Kiyono et al. (Kiyono et al., 2012) retrouvaient une diminution du rapport LF/HF pendant la veille chez les patients AMS en faveur d'une diminution plus marquée du tonus sympathique. Kuriyama et al. (Kuriyama et al., 2005) ainsi que Furushima et al. (Furushima et al., 2012) retrouvaient sur des enregistrements de 24h une tendance à la diminution de ce rapport non significative en comparaison aux contrôles. Kitae et al. (Kitae et al., 2001) et Abele et al. (Abele et al., 2004) retrouvaient une diminution de LF/HF pendant la veille mais pas pendant le sommeil. Ainsi, la fiabilité des rapports LH/HF et SD1/SD2 ainsi que de HFnu et LHnu pour représenter la balance sympatho-vagale fait débat, et nos résultats font effectivement questionner leur pertinence.

Par rapport aux contrôles, les paramètres les plus modifiés dans l'AMS sont le RMSSD, l'index triangulaire et TINN. Ces paramètres font tous trois partie de l'analyse temporelle du signal. La très bonne sensibilité de l'index triangulaire et du TINN dans notre analyse confirme que ces paramètres géométriques peuvent également être utilisés à court terme, sur des durées de 5 minutes, et pas seulement sur des enregistrements de 24h comme initialement proposé par la *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*.

Le paramètre LF, représentant classiquement le tonus sympathique, est diminué de façon significative chez les patients AMS uniquement durant la veille et de façon peu marquée. Il est vraisemblable que cela reflète la mauvaise qualité de l'évaluation du tonus sympathique par ce paramètre. Le paramètre SD2, également utilisé comme représentant préférentiellement le tonus sympathique en analyse géométrique, est diminué par rapport aux contrôles à tous les stades mais de façon plus significative pendant la veille et le SP, les deux phases où l'activation du tonus sympathique est la plus importante chez les sujets sains, reflétant la diminution de l'activation sympathique physiologique chez les sujets AMS. Ainsi, bien que le paramètre SD2 comme représentant le tonus sympathique soit également critiqué, il nous semble plus pertinent que LF.

Des normes concernant les paramètres de VRC à court terme ont été proposées récemment (O'Neal et al., 2016; Shaffer and Ginsberg, 2017). Nous retrouvons également un effondrement de la VRC chez les patients AMS par rapport à ces normes.

La diminution de la VRC est connue comme facteur de risque cardiovasculaire dans de nombreuses pathologies telles les insuffisances cardiaques chroniques, les cardiopathies ischémiques (Aronson et al., 2004; Huikuri et al., 2009; Ponikowski et al., 1997) et le diabète (Yang et al., 2017), et a également été mis en évidence plus récemment comme facteur de risque de mort subite dans l'épilepsie (Galli and Lombardi, 2017). Son effondrement peut donc faire craindre une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients AMS également. Une étude prospective de survie serait nécessaire pour confirmer la valeur pronostique des paramètres de VRC.

#### Régulation de la VRC entre les stades

Les paramètres reflétant le tonus parasympathique sont augmentés de façon significative chez les patients AMS pendant le sommeil par rapport à la veille, notamment pendant le sommeil lent. On retrouve une tendance similaire chez les sujets sains proche de la significativité. Il est bien établi dans la littérature que les sujets sains ont une augmentation du tonus parasympathique pendant le sommeil, reflétée par la diminution de la FC (Baharav et al., 1995; Somers et al., 1993) ; l'absence de significativité chez les contrôles dans notre série est probablement due à un manque de puissance du fait du nombre de sujets et de la très grande variabilité des résultats d'un sujet contrôle à l'autre. Les sujets ayant une AMS, en revanche, forment un groupe relativement homogène du fait de l'effondrement de leurs paramètres par rapport aux contrôles, et malgré la diminution globale de la VRC l'amélioration du tonus parasympathique pendant le sommeil a pu être mise en évidence de façon significative dans ce groupe.

La variation de variabilité globale entre les phases semble également conservée, comme en témoigne l'augmentation de ses marqueurs (SDNN, Ptot, index triangulaire, TINN) pendant le SP.

Nos résultats montrent que la VRC globale est significativement diminuée chez les patients AMS par rapport aux contrôles à tous les stades du sommeil, mais que les patients AMS présentent toujours des modifications de la balance sympatho-vagale entre la veille et les

différents stades de sommeil, notamment une augmentation du tonus parasympathique pendant le sommeil lent, malgré le dysfonctionnement sévère du SNA.

Ces résultats contrastent avec des études concernant des patients atteints d'une MPI retrouvant un net émoussement de la variation de la VRC et de la balance sympatho-vagale entre les stades (Bugalho et al., 2018; Sauvageot et al., 2011).

A notre connaissance, la variation entre les stades n'a encore jamais été étudiée dans l'AMS.

### c) Comparaison aux paramètres cliniques et polysomnographiques

#### Caractéristiques cliniques

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'âge et les paramètres de la VRC, contrairement à l'étude de Furushima et al. en 2012. On notera que, contrairement à l'équipe de Furushima, nous n'avons pas retrouvé de différence dans les paramètres de VRC selon que les patients recevaient ou non un traitement par lévodopa. Nous ne retrouvons pas de modification des paramètres HRV en fonction de la durée de la maladie contrairement à Kitae et al. (Kitae et al., 2001), peut-être en raison du fait que l'ensemble de nos patients présentait déjà une maladie avancée.

#### Echelles cliniques

L'échelle UMSARS I, évaluant le handicap fonctionnel, est inversement corrélée au RMSSD pendant le stade N3 ( $p < 0,001$ ) ; et il existe une tendance vers une relation inverse des paramètres de VRC pendant le stade N3 (notamment SD1) et les scores de l'UMSARS I et de l'UMSARS 2 évaluant l'atteinte fonctionnelle et motrice. Il semble donc que la diminution de la VRC pendant le stade N3 soit un bon marqueur de la gravité de la maladie, non seulement sur le plan de la dysautonomie mais aussi sur les plans fonctionnel et moteur. Dans la littérature, on retrouve également cette notion chez Furushima et al. qui trouvaient une corrélation inverse entre la diminution de la VRC sur un enregistrement de 24h et l'UMSARS total chez 17 patients (Furushima et al., 2012). Le SLP est l'état physiologique où l'organisme est le plus stable et où les dysfonctions sont les plus tardives et témoignent de la sévérité de la pathologie, notamment concernant les apnées du sommeil (Wirth et al., 2018). L'altération de la VRC pendant le SLP pourrait donc correspondre à une dysfonction sévère,

pouvant expliquer pourquoi la profondeur de l'altération de la VRC pendant ce stade est aussi liée à la sévérité globale de la maladie.

Nous n'avons trouvé aucun lien entre les paramètres de VRC et l'échelle SCOPA-AUT, outil pourtant utilisé dans l'évaluation de la dysautonomie. Cela rejoint les conclusions d'une étude de 2012 montrant que cette échelle n'est pas un bon marqueur de suivi de la dysautonomie ni de la sévérité de la maladie (Damon-Perrière et al., 2012).

### Troubles respiratoires du sommeil

On remarque une association proche de la significativité entre de nombreux paramètres de VRC et l'IAC pendant le sommeil lent, disparaissant pendant la veille et le SP. Ces données vont dans le sens d'une association entre les troubles respiratoires centraux et la dysautonomie, mais une étude sur un plus grand nombre de patients est nécessaire pour confirmer cette observation.

L'unique patient présentant un SACS dont nous avons pu analyser la VRC en stade N3 présentait un effondrement de la VRC nettement plus sévère que les autres patients et concernant à la fois la variabilité globale, les paramètres parasympathiques et sympathiques, alors que la durée d'évolution de sa maladie était plus courte que la moyenne (il s'agissait d'un patient ayant une AMS-C évoluant depuis 4 ans). On retrouvait une tendance non significative vers ce profil en stade N2, et ces différences s'estompaient pendant la veille et le SP. Il est bien sûr impossible d'interpréter ces données ne concernant qu'un seul patient, et il sera intéressant de compléter cette étude pour déterminer si cette altération sévère de la VRC est particulière à ce patient ou si elle est retrouvée chez d'autres patients présentant des troubles respiratoires centraux.

Ces données concernant les troubles respiratoires centraux contrastent avec l'absence complète de tendance statistique entre les paramètres de VRC et l'IAH.

Cette constatation, de même que l'absence d'impact de l'IAH sur la sévérité et la survie des patients AMS retrouvée dans la première partie de notre étude, fait questionner également l'IAH comme paramètre principal d'évaluation des troubles respiratoires du sommeil. Il s'agit du principal paramètre utilisé pour évaluer la sévérité d'un SAS et décider ou non de la mise en place d'une ventilation mécanique ; or sa pertinence est contestée (Heinzer et al., 2015; Hudgel, 2016; Shahar, 2014). Dans l'AMS, les troubles respiratoires du sommeil sont

multiples et de mécanismes variés. L'absence d'association de l'IAH avec les paramètres de VRC montre qu'il s'agit d'un paramètre reflétant mal la complexité des mécanismes mis en jeu. Il serait intéressant d'étudier les troubles respiratoires centraux qui semblent plus liés à la dysautonomie et à la sévérité de la maladie.

L'IAH ou la présence d'un SAS ne semblent pas être des facteurs pronostiques pertinents ni pour l'évolution de la maladie ni pour la survie dans notre étude. Cependant, il serait nécessaire de réaliser cette analyse avec une plus grande cohorte de patients. Il est par ailleurs à noter que nous ne retrouvons pas de lien statistique significatif entre la présence d'un stridor, qui est un facteur pronostique établi lorsque sa survenue est précoce (Rekik et al., 2018), et celle d'un SAS. Notre travail sur les paramètres d'évaluation clinique de la dysautonomie et d'analyse de la VRC montre de plus que l'IAH n'est pas corrélé à la dysautonomie cardiovasculaire, alors qu'un tel lien semble exister avec l'IAC. Or, la dysautonomie et les troubles ventilatoires centraux sont suspectés d'être les causes de mort subite pendant le sommeil, l'une des principales causes de mortalité dans l'AMS (Tada et al., 2009). Ces derniers paramètres sont donc probablement intéressants à évaluer pour la mise en place d'une ventilation mécanique, afin de cibler précisément la population chez qui la mettre en place.

### TCSP

Il est difficile d'interpréter les analyses de la VRC en fonction de la présence ou non de TCSP car nous disposons seulement du signal source de trois patients ne présentant pas de TCSP. Il semble que ces trois patients aient une variabilité globale moins altérée notamment pendant la veille et le stade N3 que les patients présentant des TCSP. De façon intéressante, nous ne retrouvons pas de différence de VRC entre les patients ayant ou non des TCSP en SP. Bien que ces résultats soient insuffisants pour conclure et qu'une étude comprenant davantage de patients soit nécessaire pour préciser les modifications de la VRC chez les patients ayant des TCSP, on retrouve dans la littérature de nombreux arguments pour une association entre altération de la VRC et présence de TCSP. En effet, plusieurs auteurs ont montré une diminution de la VRC chez les patients présentant des TCSP idiopathiques (Lanfranchi et al., 2007; Postuma et al., 2010; Valappil et al., 2010). Dans la MP, des études récentes (Bugalho et al., 2018; Postuma et al., 2011) suggèrent que la diminution de la VRC est liée davantage aux TCSP qu'à la MP en elle-même, suggérant un mécanisme

physiopathologique commun. L'une des hypothèses évoque la proximité anatomique des structures connues pour être impliquées dans l'atonie du SP (notamment le noyau sublatérodorsal et le complexe sub-coeruleus) et le noyau dorsal moteur du nerf vague et le NTS, structures clés du fonctionnement du SNA. Une atteinte de l'un de ces groupes de structures par les dépôts l'alpha synucléine serait donc associée, du fait de cette proximité, à l'atteinte de l'autre groupe (Jennum et al., 2016). Ces structures étant fréquemment atteintes dans l'AMS, ces hypothèses peuvent donc également s'y appliquer.

#### Hypotension orthostatique : delta PAS et delta PAD

Il existe une corrélation inverse entre le delta de PAS et SD2 pendant la veille, et avec HF pendant le stade N3 ainsi qu'une tendance proche de la significativité pour de nombreux paramètres de VRC pendant la veille et tous les stades de sommeil (SDNN, RMSSD, SD1, SD2, SD1nu, SD2nu) qu'il serait intéressant de confirmer avec de plus grands effectifs. On sait pourtant que la VRC et l'hypotension orthostatique représentent des aspects différents de dysfonction du SNA ; la VRC étant plus représentative de la dysfonction parasympathique alors que l'hypotension orthostatique reflète l'atteinte sympathique (Furushima et al., 2012). L'association forte et reproductible présente pendant l'éveil et tous les stades de sommeil entre l'importance de l'hypotension orthostatique et l'altération de la VRC montre que la sévérité de la dysautonomie concerne à la fois les systèmes sympathique et parasympathique. Il serait intéressant d'étudier leur association aux autres aspects de la dysfonction du SNA, notamment des noyaux parasympathiques sacrés en lien avec la dysautonomie génito-sphinctérienne.

#### E. Limites

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective. De plus, l'ensemble des paramètres sont étudiés uniquement lors de l'inclusion (c'est-à-dire lors de la réalisation de la polysomnographie), mais nous n'avons pas étudié les données de suivi permettant de suivre l'évolution des patients après cet enregistrement. Par ailleurs, nous avons inclus à la fois des patients ayant une AMS possible et une AMS probable, rendant notre cohorte moins homogène.

Concernant l'analyse de la VRC, on peut regretter que seulement 21 patients aient un signal source analysable, limitant fortement le nombre de patient inclus dans cette analyse. Ce faible nombre de patients a notamment rendu impossible l'analyse de la VRC en fonction d'un SAOS puisque seulement deux de ces patients avaient un IAH supérieur à 15, alors que l'on sait que la VRC est influencée par la présence d'un SAOS. Ce travail pourra être complété dans le futur avec la disponibilité de l'ensemble de signaux source des nouveaux patients enregistrés.

#### F. Perspectives

La partie de ce travail concernant l'impact d'un SAOS dans l'évolution de la maladie sera couplé à un travail similaire réalisé au Centre de Référence AMS de Bordeaux afin de colliger nos patients et réaliser une étude commune sur un grand nombre de patients dans une maladie rare (146 au total). Cela permettra de poursuivre l'analyse des troubles respiratoires dans l'AMS, l'étude des facteurs pronostiques et l'influence du traitement par ventilation mécanique sur la survie afin de préciser ses indications.

Concernant notre travail sur la VRC, l'augmentation des effectifs avec réalisation de nouvelles polysomnographies pourra permettre l'analyse de la VRC des signaux source pour un plus grand nombre de patients, permettant de mieux évaluer les caractéristiques de la VRC pendant le sommeil, et de réaliser des analyses en sous-groupe. En particulier, il serait intéressant d'évaluer le profil de VRC des patients AMS ayant un SAOS sévère afin de rechercher si l'activation sympathique nocturne classiquement décrite chez les sujets présentant un SAOS sévère est également présente.

La VRC étant connue comme facteur de risque cardiovasculaire et facteur de risque de mort subie dans l'épilepsie, une étude prospective dans l'AMS pourrait permettre d'évaluer si ce marqueur est également pertinent concernant la survie de ces patients.

Il serait également intéressant de compléter l'analyse de la VRC par l'analyse de la variabilité de la PA, d'autant plus que nous avons trouvé des corrélations fortes entre de nombreux paramètres de VRC et le delta de PAS lors de l'hypotension orthostatique, en couplant la réalisation des polysomnographies avec une mesure en continu de la PA. Enfin, ces résultats

pourraient être mis en parallèle avec les résultats de l'évaluation du SNA détaillée dans le chapitre dédié et notamment les paramètres du score d'Ewing.

La poursuite de ce travail et le croisement des données cliniques, polysomnographiques et de VRC pourrait permettre à terme de mieux comprendre les mécanismes de mort subite pendant le sommeil et de trouver des marqueurs pronostiques plus performants que les marqueurs disponibles aujourd'hui. Le développement de ces marqueurs pourrait aussi permettre d'en retenir de plus pertinents que l'IAH pour l'évaluation des troubles respiratoires du sommeil et d'améliorer les indications de mise en place d'une ventilation mécanique.

### III. CONCLUSION

Bien que les troubles du sommeil et notamment les troubles respiratoires du sommeil soient fréquents dans l'AMS, leur signification pronostique reste mal connue.

Dans la première partie de ce travail, l'analyse des polysomnographies de 51 patients AMS et de leurs caractéristiques cliniques n'a pas montré d'association entre la présence d'un SAS obstructif défini par un IAH supérieur à 15 (concernant 27% des patients), la présence de TCSP, le type d'AMS (P ou C), la durée ou la sévérité de la maladie (UMSARS) et la sévérité de la dysautonomie (SCOPA-AUT, sévérité de l'hypotension orthostatique). Nous retrouvons un stridor uniquement chez des patients présentant une AMS-C (n = 7), sans lien avec les autres paramètres. L'analyse concernant les patients décédés (n = 21) n'a pas montré de différence de survie en fonction de la présence ou non d'un SAS obstructif.

La deuxième partie explorait le SNA pendant le sommeil par l'analyse de la VRC, sous contrôle parasympathique pendant la veille et le sommeil chez 21 patients AMS par rapport à une population contrôle. Cette analyse montrait que la VRC était effondrée à tous les stades de sommeil et que son altération pendant le sommeil lent profond était corrélée avec la sévérité de la maladie et avec la sévérité de l'hypotension orthostatique sous dépendance sympathique. Nous n'avons pas pu évaluer si le profil de VRC était modifié chez les patients AMS ayant un SAS obstructif en raison de leur nombre réduit (n = 2).

Ces résultats suggèrent que la diminution de la VRC pendant le sommeil lent profond est un marqueur de sévérité de la maladie, contrairement à l'IAH qui n'apparaissait pas comme un bon marqueur pronostique ni de sévérité alors qu'il s'agit du paramètre principal utilisé dans l'indication d'une ventilation mécanique. Une étude est en cours dans une plus large population qui permettra de préciser cette observation et d'évaluer le bénéfice de la ventilation mécanique. Par ailleurs, des études prospectives chez un plus grand nombre de patients sont nécessaires afin d'évaluer la valeur pronostique de la VRC, notamment au cours du sommeil, et de la présence de troubles respiratoires centraux.

  
Pr. O. Rascal

Professeur Olivier RASCOL  
Coordonnateur - PU - PH - RPPS 10002868650  
Centre d'Investigation Clinique  
Hôpital Pierre-Paul Riquet - Site de Purpan  
Hall D - Niveau 2  
Placé du Dr Baylac - TSA 40031  
31089 Toulouse cedex 9 - Tél. 05 61 77 91 93

Vu permis d'impression  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse - Purpan

  
Didier CARRIÉ





# ANNEXES

## Annexe 1 : analyse des paramètres de VRC pendant le sommeil

	Contrôle				AMS			
	Veille (n=19)	N2 (n=19)	N3 (n=19)	SP (n=19)	Veille (n=20)	N2 (n=21)	N3 (n=20)	SP (n=20)
<b>Domaine temporel</b>								
<i>puissance cardiaque (/min)</i>	62 ± 8 (58 - 66)	57 ± 8†† (53 - 61)	58 ± 9† (53 - 62)	60 ± 8 (56 - 64)	72 ± 10** (67 - 76)	67 ± 10**,‡‡ (62 - 71)	66 ± 10*,‡‡‡ (61 - 71)	66 ± 10*,‡‡ (62 - 71)
<i>NNS50</i>	19 ± 26 (7 - 32)	48 ± 53† (22 - 73)	48 ± 63 (18 - 79)	25 ± 35 (8 - 41)	1 ± 5* (1 - 4)	5 ± 8** (1 - 8)	6 ± 11* (0 - 11)	3 ± 9 (1 - 8)
<i>pNNS50 (%)</i>	7 ± 9 (2 - 11)	18 ± 20† (8 - 27)	17 ± 20 (7 - 27)	9 ± 14 (2 - 16)	0 ± 1* (0 - 1)	2 ± 3** (0 - 3)	2 ± 4* (0 - 4)	1 ± 3 (0 - 2)
<i>SDNN (ms)</i>	38 ± 15 (31 - 45)	49 ± 30 (35 - 63)	41 ± 29 (27 - 54)	57 ± 23†† (46 - 68)	19 ± 9** (15 - 24)	26 ± 13*,‡ (21 - 32)	20 ± 10* (15 - 24)	28 ± 12**,‡‡ (22 - 33)
<i>RMSSD (ms)</i>	26 ± 12 (20 - 32)	38 ± 25 (26 - 50)	35 ± 22 (24 - 46)	30 ± 22 (19 - 40)	11 ± 5* (9 - 14)	17 ± 7***,‡‡ (14 - 20)	16 ± 8*** (12 - 20)	14 ± 9** (10 - 18)
<b>Domaine fréquentiel</b>								
<i>Ptot (ms²)</i>	1743 ± 1778 (886 - 2600)	3100 ± 4207 (1073 - 5128)	1984 ± 3242 (421 - 3546)	3562 ± 2953 (2138 - 4985)	322 ± 268* (196 - 447)	847 ± 860‡ (455 - 1238)	429 ± 471 (209 - 650)	743 ± 817**,‡ (361 - 1126)
<i>LF (ms²)</i>	591 ± 664 (271 - 911)	1485 ± 2549 (257 - 2714)	846 ± 1621 (65 - 1627)	1314 ± 2033 (334 - 2294)	95 ± 139* (30 - 159)	296 ± 342‡ (141 - 452)	156 ± 182 (71 - 241)	190 ± 218 (88 - 292)
<i>HF (ms²)</i>	213 ± 207 (113 - 313)	425 ± 465† (201 - 649)	331 ± 356 (160 - 503)	252 ± 370 (73 - 430)	34 ± 38** (16 - 52)	89 ± 130* (29 - 148)	77 ± 99* (31 - 124)	85 ± 165 (8 - 162)
<i>LF (nu)</i>	58 ± 21 (48 - 68)	62 ± 21 (52 - 72)	53 ± 23 (42 - 64)	65 ± 22 (54 - 75)	48 ± 26 (36 - 60)	59 ± 24 (48 - 69)	53 ± 28 (40 - 66)	58 ± 22 (47 - 68)
<i>HF (nu)</i>	28 ± 17 (19 - 36)	32 ± 21 (22 - 42)	36 ± 19 (27 - 45)	18 ± 11 (13 - 23)	28 ± 21 (18 - 38)	27 ± 18 (19 - 36)	36 ± 26 (24 - 48)	21 ± 18 (13 - 30)
<i>LF/HF</i>	4 ± 4 (2 - 5)	4 ± 4 (2 - 6)	2 ± 3 (1 - 4)	6 ± 7 (3 - 10)	4 ± 4 (2 - 6)	5 ± 7 (2 - 9)	4 ± 5 (1 - 6)	6 ± 5 (3 - 8)
<b>Domaine géométrique</b>								
<i>Indice triangulaire</i>	11 ± 4 (9 - 13)	13 ± 6 (11 - 16)	12 ± 6 (9 - 15)	15 ± 4†† (13 - 17)	7 ± 2** (6 - 8)	9 ± 3**,‡‡ (7 - 10)	8 ± 3** (6 - 9)	9 ± 3**,‡‡ (8 - 11)
<i>TINN (ms)</i>	175 ± 54 (149 - 201)	210 ± 88 (167 - 252)	186 ± 90 (143 - 230)	236 ± 71†† (202 - 271)	111 ± 30** (97 - 126)	137 ± 44**,‡‡ (117 - 158)	120 ± 43** (100 - 140)	145 ± 50**,‡‡ (121 - 168)
<b>Domaine non-linéaire</b>								
<i>SD1 (ms)</i>	19 ± 9 (15 - 23)	27 ± 19 (18 - 36)	25 ± 17 (17 - 33)	21 ± 14 (14 - 28)	8 ± 4*** (7 - 10)	12 ± 5*,‡‡ (10 - 14)	11 ± 6** (8 - 14)	10 ± 6* (7 - 13)
<i>SD2 (ms)</i>	50 ± 20 (40 - 59)	61 ± 39 (42 - 80)	50 ± 38 (31 - 68)	77 ± 28†† (64 - 91)	28 ± 15** (21 - 34)	35 ± 18* (27 - 43)	25 ± 14* (19 - 32)	35 ± 17*** (27 - 43)
<i>SD1 (nu)</i>	1,91 ± 0,89 (1,48 - 2,33)	2,50 ± 1,49 (1,78 - 3,22)	2,40 ± 1,56 (1,64 - 3,15)	2,04 ± 1,25 (1,44 - 2,64)	0,97 ± 0,51** (0,73 - 1,20)	1,27 ± 0,47*,‡ (1,06 - 1,48)	1,18 ± 0,51* (0,95 - 1,42)	1,00 ± 0,67* (0,73 - 1,35)
<i>SD2 (nu)</i>	5,04 ± 1,92 (4,12 - 5,97)	5,74 ± 2,98 (4,30 - 7,18)	4,58 ± 3,25 (3,01 - 6,15)	7,71 ± 2,89†† (6,31 - 9,10)	3,11 ± 1,54* (2,39 - 3,83)	3,75 ± 1,78 (2,94 - 4,56)	2,62 ± 1,33* (2,00 - 3,25)	3,98 ± 1,63**,‡ (3,22 - 4,74)
<i>SD1/SD2</i>	0,39 ± 0,15 (0,32 - 0,47)	0,44 ± 0,17 (0,36 - 0,52)	0,60 ± 0,50 (0,36 - 0,84)	0,26 ± 0,10† (0,21 - 0,31)	0,34 ± 0,16 (0,26 - 0,42)	0,39 ± 0,17 (0,31 - 0,46)	0,52 ± 0,25‡‡ (0,40 - 0,64)	0,28 ± 0,19 (0,20 - 0,37)

Comparaison au même stade entre patients AMS et contrôles. \* :  $P < 0,05$  ; \*\* :  $P < 0,01$  ; \*\*\* :  $P < 0,001$

Comparaison entre les stades du sommeil dans un même groupe :

- Contrôles : stade de sommeil comparé à la veille. † :  $P < 0,05$  ; †† :  $P < 0,01$  ; ††† :  $P < 0,001$
- AMS : stade de sommeil comparé à la veille. ‡ :  $P < 0,05$  ; ‡‡ :  $P < 0,01$  ; ‡‡‡ :  $P < 0,001$

## Annexe 1: analyse des paramètres de VRC pendant le sommeil (suite)

	Contrôle				AMS			
	Veille (n=19)	S2 (n=19)	S3 (n=19)	REM (n=19)	Veille (n=20)	S2 (n=21)	S3 (n=20)	REM (n=20)
<b>Domaine non-linéaire</b>								
<i>SD1 (ms)</i>	19 ± 9 (15 - 23)	27 ± 19 (18 - 36)	25 ± 17 (17 - 33)	21 ± 14 (14 - 28)	8 ± 4*** (7 - 10)	12 ± 5*,‡,‡‡ (10 - 14)	11 ± 6** (8 - 14)	10 ± 6* (7 - 13)
<i>SD2 (ms)</i>	50 ± 20 (40 - 59)	61 ± 39 (42 - 80)	50 ± 38 (31 - 68)	77 ± 28†† (64 - 91)	28 ± 15** (21 - 34)	35 ± 18* (27 - 43)	25 ± 14* (19 - 32)	35 ± 17*** (27 - 43)
<i>SD1 (nu)</i>	1,91 ± 0,89 (1,48 - 2,33)	2,50 ± 1,49 (1,78 - 3,22)	2,40 ± 1,56 (1,64 - 3,15)	2,04 ± 1,25 (1,44 - 2,64)	0,97 ± 0,51** (0,73 - 1,20)	1,27 ± 0,47*,‡ (1,06 - 1,48)	1,18 ± 0,51* (0,95 - 1,42)	1,00 ± 0,67* (0,73 - 1,35)
<i>SD2 (nu)</i>	5,04 ± 1,92 (4,12 - 5,97)	5,74 ± 2,98 (4,30 - 7,18)	4,58 ± 3,25 (3,01 - 6,15)	7,71 ± 2,89†† (6,31 - 9,10)	3,11 ± 1,54* (2,39 - 3,83)	3,75 ± 1,78 (2,94 - 4,56)	2,62 ± 1,33* (2,00 - 3,25)	3,98 ± 1,63**,‡ (3,22 - 4,74)
<i>SD1/SD2</i>	0,39 ± 0,15 (0,32 - 0,47)	0,44 ± 0,17 (0,36 - 0,52)	0,60 ± 0,50 (0,36 - 0,84)	0,26 ± 0,10† (0,21 - 0,31)	0,34 ± 0,16 (0,26 - 0,42)	0,39 ± 0,17 (0,31 - 0,46)	0,52 ± 0,25‡,‡ (0,40 - 0,64)	0,28 ± 0,19 (0,20 - 0,37)

Comparaison au même stade entre patients AMS et contrôles. \* :  $P < 0,05$  ; \*\* :  $P < 0,01$  ; \*\*\* :  $P < 0,001$

Comparaison entre les stades du sommeil dans un même groupe :

- Contrôles : stade de sommeil comparé à la veille. † :  $P < 0,05$  ; †† :  $P < 0,01$  ; ††† :  $P < 0,001$
- AMS : stade de sommeil comparé à la veille. ‡ :  $P < 0,05$  ; ‡‡ :  $P < 0,01$  ; ‡‡‡ :  $P < 0,001$

## Annexe 2: Comparaison de la VRC aux paramètres cliniques et polysomnographiques

	<i>IMC</i>	<i>Age</i>	<i>Durée AMS</i>	<i>UMSARS I</i>	<i>UMSARS II</i>	<i>UMSARS IV</i>	<i>SCOPA</i>	<i>IAH</i>	<i>IAC</i>	<i>Delta PAS</i>	<i>Delta PAD</i>
<i>HR SP</i>	-0,621 0,005	0,425 0,062	0,006 0,98	0,385 0,104	0,427 0,068	0,159 0,516	0,119 0,627	0,122 0,608	-0,022 0,927	0,292 0,24	0,389 0,09
<i>HR N2</i>	-0,619 0,004	0,225 0,326	0,176 0,446	0,368 0,111	0,423 0,063	0,261 0,266	0,097 0,684	-0,071 0,76	-0,079 0,734	0,49 0,033	0,547 0,01
<i>HR N3</i>	-0,598 0,007	0,302 0,196	0,186 0,431	0,555 0,014	0,587 0,008	0,225 0,354	0,058 0,813	0,034 0,887	-0,113 0,634	0,389 0,11	0,466 0,038
<i>HR Veille</i>	-0,475 0,04	0,452 0,045	0,063 0,792	0,531 0,019	0,542 0,016	0,113 0,645	0,198 0,417	0 1	-0,289 0,216	0,343 0,15	0,235 0,32
<i>SDNN SP</i>	-0,086 0,727	-0,151 0,525	-0,011 0,963	-0,294 0,223	-0,244 0,314	-0,396 0,093	-0,328 0,17	-0,162 0,494	0,001 0,996	-0,55 0,018	-0,435 0,055
<i>SDNN N2</i>	0,08 0,736	0,057 0,806	-0,212 0,357	-0,394 0,085	-0,468 0,037	-0,302 0,195	-0,039 0,871	0,04 0,862	0,481 0,027	-0,617 0,005	-0,51 0,018
<i>SDNN N3</i>	0,323 0,177	-0,235 0,319	-0,359 0,12	-0,34 0,154	-0,37 0,119	-0,299 0,214	-0,272 0,26	0,229 0,331	0,608 0,004	-0,534 0,022	-0,328 0,157
<i>SDNN Veille</i>	-0,057 0,818	-0,155 0,514	-0,362 0,117	-0,174 0,477	-0,154 0,53	-0,104 0,671	-0,081 0,743	-0,075 0,753	0,192 0,418	-0,645 0,003	-0,524 0,018
<i>RMSSD SP</i>	-0,289 0,231	0,142 0,551	-0,006 0,98	-0,2 0,411	-0,075 0,76	-0,253 0,296	-0,41 0,081	0,002 0,995	-0,118 0,62	-0,487 0,041	-0,307 0,189
<i>RMSSD N2</i>	0,214 0,366	-0,298 0,189	-0,169 0,464	-0,395 0,085	-0,323 0,165	-0,178 0,454	-0,239 0,311	0,088 0,703	0,35 0,12	-0,619 0,005	-0,424 0,056
<i>RMSSD N3</i>	0,275 0,254	-0,193 0,414	-0,198 0,404	-0,677 <b>0,001</b>	-0,606 0,006	-0,12 0,625	-0,09 0,713	0,139 0,558	0,417 0,068	-0,625 0,006	-0,307 0,189
<i>RMSSD Veille</i>	0,024 0,922	-0,291 0,213	-0,147 0,537	-0,076 0,757	0,106 0,666	-0,074 0,763	-0,264 0,274	-0,126 0,598	0,03 0,899	-0,528 0,02	-0,305 0,191
<i>LFnu SP</i>	0,077 0,755	-0,161 0,497	-0,075 0,753	0,157 0,521	0,092 0,707	-0,474 0,04	-0,258 0,286	-0,215 0,363	0,105 0,66	-0,428 0,077	-0,285 0,223
<i>LFnu N2</i>	-0,044 0,855	0,201 0,383	-0,09 0,698	0,243 0,303	0,102 0,667	-0,203 0,39	0,075 0,753	-0,065 0,78	0,203 0,378	-0,222 0,361	-0,067 0,773
<i>LFnu N3</i>	0,266 0,272	0,144 0,545	-0,456 0,043	0,455 0,05	0,207 0,394	0,014 0,955	-0,098 0,69	0,269 0,252	0,202 0,393	0,262 0,293	0,069 0,773
<i>LFnu Veille</i>	-0,139 0,57	0,491 0,028	-0,299 0,201	0,543 0,016	0,449 0,054	0,127 0,605	-0,135 0,581	0,149 0,531	0,051 0,833	0,023 0,926	0,149 0,53
<i>Hfnu SP</i>	-0,03 0,902	0,461 0,041	0,142 0,551	-0,298 0,215	-0,18 0,462	0,344 0,15	0,17 0,486	0,483 0,031	-0,018 0,94	0,149 0,556	0,174 0,464
<i>Hfnu N2</i>	0,152 0,523	-0,427 0,054	0,101 0,662	-0,15 0,528	0,029 0,903	0,05 0,836	-0,197 0,404	0,226 0,324	-0,018 0,94	0,072 0,77	0,116 0,617
<i>Hfnu N3</i>	-0,084 0,731	-0,075 0,754	0,321 0,168	-0,528 0,02	-0,283 0,24	0,051 0,835	0,156 0,524	-0,156 0,512	-0,034 0,886	-0,402 0,098	-0,201 0,396
<i>Hfnu Veille</i>	0,302 0,209	-0,595 0,006	0,368 0,111	-0,544 0,016	-0,35 0,142	-0,189 0,439	-0,115 0,64	-0,14 0,556	0,122 0,608	-0,211 0,387	-0,059 0,805
<i>SD1 SP</i>	-0,279 0,247	-0,043 0,857	-0,038 0,874	-0,304 0,206	-0,201 0,41	-0,358 0,132	-0,307 0,201	0,002 0,995	-0,028 0,907	-0,53 0,024	-0,351 0,129
<i>SD1 N2</i>	0,228 0,334	-0,277 0,225	-0,165 0,474	-0,391 0,088	-0,314 0,178	-0,178 0,454	-0,258 0,273	0,088 0,705	0,343 0,128	-0,617 0,005	-0,426 0,054
<i>SD1 N3</i>	0,333 0,164	-0,057 0,811	-0,18 0,448	-0,63 0,004	-0,541 0,017	0,001 0,997	-0,152 0,536	0,144 0,546	0,327 0,159	-0,512 0,03	-0,214 0,366
<i>SD1 Veille</i>	-0,078 0,752	-0,213 0,367	-0,068 0,776	0,008 0,975	0,237 0,328	0,017 0,946	-0,223 0,359	-0,064 0,789	0,151 0,526	-0,55 0,015	-0,221 0,349

	<i>IMC</i>	<i>Age</i>	<i>Durée AMS</i>	<i>UMSARS I</i>	<i>UMSARS II</i>	<i>UMSARS IV</i>	<i>SCOPA</i>	<i>IAH</i>	<i>IAC</i>	<i>Delta PAS</i>	<i>Delta PAD</i>
<i>SD2 SP</i>	-0,065 0,792	-0,201 0,395	-0,194 0,412	-0,231 0,341	-0,286 0,235	-0,304 0,206	-0,211 0,386	-0,135 0,569	0,187 0,429	-0,319 0,197	-0,475 0,034
<i>SD2 N2</i>	0,058 0,808	0,087 0,706	-0,223 0,33	-0,375 0,103	-0,47 0,037	-0,22 0,351	-0,007 0,976	0,04 0,862	0,514 0,017	-0,503 0,028	-0,489 0,024
<i>SD2 N3</i>	0,341 0,153	-0,234 0,32	-0,308 0,187	-0,254 0,293	-0,273 0,259	-0,348 0,144	-0,316 0,187	0,305 0,192	0,542 0,014	-0,482 0,043	-0,223 0,345
<i>SD2 Veille</i>	0,061 0,805	-0,114 0,631	-0,134 0,572	-0,216 0,374	-0,128 0,6	-0,147 0,547	-0,102 0,678	-0,069 0,772	0,19 0,423	-0,681 <b>0,001</b>	-0,533 0,015
<i>SD1/SD2 SP</i>	-0,116 0,636	0,175 0,46	0,032 0,893	-0,11 0,655	0,06 0,808	0,079 0,747	-0,228 0,347	0,271 0,248	-0,041 0,863	0,049 0,848	0,114 0,632
<i>SD1/SD2 N2</i>	0,119 0,618	-0,366 0,103	0,21 0,361	0,023 0,924	0,236 0,316	0,172 0,467	-0,172 0,468	0,038 0,871	-0,28 0,219	0,126 0,606	0,252 0,27
<i>SD1/SD2 N3</i>	-0,081 0,742	-0,005 0,984	0,181 0,445	-0,422 0,072	-0,23 0,343	0,197 0,42	0,017 0,945	-0,205 0,385	-0,212 0,369	-0,098 0,698	0,063 0,793
<i>SD1/SD2 Veille</i>	0,113 0,646	-0,289 0,216	0,202 0,394	-0,028 0,909	0,171 0,485	0,138 0,574	-0,171 0,484	-0,089 0,71	-0,187 0,429	0,1 0,684	0,18 0,447
<i>SD1nu SP</i>	-0,403 0,087	0,21 0,375	-0,01 0,967	-0,102 0,679	0,025 0,92	-0,205 0,399	-0,425 0,069	0,17 0,474	-0,055 0,817	-0,504 0,033	-0,179 0,45
<i>SD1nu N2</i>	0,039 0,869	-0,265 0,245	-0,12 0,606	-0,298 0,202	-0,204 0,389	-0,063 0,791	-0,282 0,229	0,051 0,825	0,387 0,083	-0,57 0,011	-0,216 0,346
<i>SD1nu N3</i>	0,163 0,505	-0,19 0,421	-0,201 0,396	-0,575 0,01	-0,495 0,031	-0,108 0,66	-0,139 0,569	0,178 0,454	0,418 0,067	-0,65 0,004	-0,226 0,339
<i>SD1nu Veille</i>	-0,143 0,558	-0,137 0,565	-0,1 0,676	0,096 0,697	0,259 0,284	-0,032 0,895	-0,167 0,494	-0,102 0,668	0,038 0,872	-0,502 0,029	-0,317 0,173
<i>SD2nu SP</i>	-0,161 0,51	-0,119 0,616	-0,046 0,847	-0,206 0,398	-0,165 0,5	-0,251 0,3	-0,275 0,255	-0,164 0,49	0,011 0,964	-0,491 0,039	-0,356 0,124
<i>SD2nu N2</i>	-0,055 0,818	0,138 0,55	-0,223 0,331	-0,284 0,225	-0,378 0,1	-0,191 0,419	-0,055 0,818	0,046 0,843	0,526 0,014	-0,507 0,027	-0,386 0,084
<i>SD2nu N3</i>	0,218 0,369	-0,156 0,51	-0,352 0,128	-0,086 0,727	-0,157 0,522	-0,27 0,264	-0,29 0,229	0,24 0,308	0,597 0,005	-0,412 0,089	-0,198 0,403
<i>SD2nu Veille</i>	-0,185 0,448	0,009 0,97	-0,357 0,122	-0,03 0,904	-0,028 0,909	-0,073 0,767	0,01 0,967	-0,013 0,957	0,124 0,601	-0,528 0,02	-0,371 0,107
<i>NN50 SP</i>	-0,079 0,747	0,09 0,707	-0,076 0,75	-0,387 0,102	-0,174 0,475	-0,184 0,452	-0,364 0,125	-0,002 0,992	-0,085 0,722	-0,488 0,04	-0,258 0,273
<i>NN50 N2</i>	-0,076 0,752	0,029 0,9	-0,165 0,473	-0,285 0,223	-0,21 0,374	-0,003 0,991	-0,135 0,571	-0,024 0,919	0,377 0,092	-0,562 0,012	-0,161 0,486
<i>NN50 N3</i>	0,132 0,59	-0,059 0,806	-0,261 0,267	-0,521 0,022	-0,535 0,018	0,053 0,829	0,123 0,616	0 0,999	0,497 0,026	-0,534 0,022	-0,202 0,393
<i>NN50 Veille</i>	-0,135 0,58	-0,066 0,783	-0,067 0,779	-0,131 0,594	-0,105 0,669	0,524 0,021	0,189 0,439	-0,241 0,307	0,008 0,972	0,004 0,988	-0,002 0,995
<i>pNN50 SP</i>	-0,062 0,799	0,073 0,761	-0,064 0,79	-0,4 0,09	-0,181 0,457	-0,175 0,472	-0,373 0,116	0,008 0,973	-0,089 0,708	-0,481 0,043	-0,238 0,312
<i>pNN50 N2</i>	-0,054 0,822	0,047 0,84	-0,176 0,445	-0,298 0,202	-0,228 0,333	-0,029 0,903	-0,152 0,522	0,021 0,928	0,384 0,086	-0,555 0,014	-0,164 0,477
<i>pNN50 N3</i>	0,13 0,596	-0,092 0,7	-0,272 0,246	-0,535 0,018	-0,534 0,019	0,053 0,829	0,13 0,595	0,003 0,991	0,478 0,033	-0,556 0,017	-0,206 0,384
<i>pNN50 Veille</i>	-0,125 0,609	-0,06 0,802	-0,06 0,8	-0,144 0,556	-0,119 0,629	0,524 0,021	0,187 0,442	-0,244 0,3	0,018 0,939	-0,005 0,984	-0,009 0,969
<i>Ptot SP</i>	-0,011 0,966	-0,264 0,26	0,009 0,969	-0,176 0,472	-0,121 0,623	-0,508 0,027	-0,461 0,047	-0,063 0,791	0,148 0,532	-0,404 0,096	-0,168 0,478

	<i>IMC</i>	<i>Age</i>	<i>Durée AMS</i>	<i>UMSARS I</i>	<i>UMSARS II</i>	<i>UMSARS IV</i>	<i>SCOPA</i>	<i>IAH</i>	<i>IAC</i>	<i>Delta PAS</i>	<i>Delta PAD</i>
<i>Ptot N2</i>	0,135 0,569	0,139 0,547	-0,203 0,376	-0,246 0,295	-0,355 0,124	-0,208 0,378	0,076 0,75	0,06 0,797	0,622 0,003	-0,479 0,038	-0,486 0,026
<i>Ptot N3</i>	0,388 0,101	-0,048 0,84	-0,351 0,129	-0,293 0,224	-0,363 0,127	-0,266 0,27	-0,04 0,872	0,301 0,197	0,639 0,002	-0,525 0,025	-0,341 0,142
<i>Ptot Veille</i>	0,047 0,847	0,137 0,564	-0,277 0,237	-0,139 0,571	-0,079 0,747	-0,333 0,163	-0,276 0,252	0,122 0,609	0,327 0,159	-0,607 0,006	-0,537 0,015
<i>LF SP</i>	0,04 0,87	-0,16 0,501	0,028 0,906	-0,119 0,629	0,042 0,864	-0,426 0,069	-0,399 0,09	-0,102 0,668	0,088 0,713	-0,523 0,026	-0,248 0,291
<i>LF N2</i>	0,068 0,777	0,037 0,873	-0,178 0,441	-0,155 0,514	-0,223 0,345	-0,324 0,163	0,03 0,9	-0,009 0,969	0,528 0,014	-0,579 0,009	-0,375 0,094
<i>LF N3</i>	0,427 0,069	0,044 0,854	-0,442 0,051	-0,159 0,515	-0,321 0,18	-0,242 0,318	-0,118 0,631	0,359 0,121	0,595 0,006	-0,375 0,125	-0,313 0,179
<i>LF Veille</i>	0,107 0,663	0,288 0,219	-0,248 0,292	0,021 0,932	0,133 0,587	-0,265 0,272	-0,324 0,176	0,106 0,656	0,164 0,49	-0,595 0,007	-0,367 0,111
<i>HF SP</i>	0,023 0,926	0,139 0,558	-0,021 0,931	-0,337 0,158	-0,142 0,562	-0,22 0,366	-0,253 0,295	0,138 0,561	0,12 0,613	-0,527 0,025	-0,317 0,173
<i>HF N2</i>	0,337 0,146	-0,021 0,929	-0,178 0,441	-0,278 0,235	-0,161 0,498	-0,138 0,561	-0,069 0,771	0,22 0,337	0,482 0,027	-0,59 0,008	-0,437 0,048
<i>HF N3</i>	0,381 0,108	-0,084 0,724	-0,162 0,496	-0,561 0,013	-0,391 0,098	-0,157 0,52	0,029 0,906	0,099 0,679	0,375 0,104	-0,698 <b>0,001</b>	-0,473 0,035
<i>HF Veille</i>	0,382 0,106	-0,169 0,477	0,14 0,557	-0,46 0,047	-0,222 0,361	-0,271 0,261	-0,167 0,494	-0,016 0,947	0,218 0,357	-0,588 0,008	-0,544 0,013
<i>LF/HF SP</i>	-0,004 0,989	-0,411 0,072	0,102 0,669	-0,081 0,742	-0,082 0,739	-0,393 0,096	-0,139 0,57	-0,394 0,086	0,099 0,676	-0,271 0,277	-0,227 0,337
<i>LF/HF N2</i>	-0,227 0,336	0,286 0,208	-0,073 0,754	0,158 0,505	0 1	-0,101 0,673	0,133 0,577	-0,147 0,525	0,099 0,67	-0,18 0,461	-0,125 0,589
<i>LF/HF N3</i>	0,153 0,533	0,193 0,415	-0,434 0,056	0,434 0,063	0,146 0,55	-0,012 0,962	-0,101 0,68	0,288 0,218	0,159 0,504	0,361 0,142	0,111 0,641
<i>LF/HF Veille</i>	-0,269 0,266	0,547 0,013	-0,424 0,063	0,568 0,011	0,407 0,084	0,145 0,554	-0,102 0,678	0,099 0,679	-0,077 0,746	0,106 0,666	0,13 0,584
<i>Triangular index</i>	0,009 0,972	-0,168 0,479	-0,095 0,691	-0,093 0,704	0,013 0,957	-0,421 0,073	-0,419 0,074	-0,065 0,787	-0,034 0,886	-0,43 0,075	-0,323 0,165
<i>Triangular index</i>	0,141 0,552	-0,006 0,98	-0,293 0,197	-0,321 0,168	-0,383 0,096	-0,319 0,17	-0,069 0,774	0,127 0,582	0,599 0,004	-0,523 0,022	-0,304 0,181
<i>Triangular index</i>	0,365 0,124	-0,086 0,719	-0,346 0,136	-0,38 0,108	-0,463 0,046	-0,329 0,169	-0,047 0,847	0,259 0,271	0,658 0,002	-0,548 0,019	-0,322 0,166
<i>Triangular index</i>	-0,176 0,472	0,155 0,514	-0,354 0,126	-0,049 0,841	-0,056 0,821	-0,092 0,707	-0,014 0,954	-0,066 0,783	0,286 0,221	-0,542 0,017	-0,496 0,026
<i>TINN SP</i>	-0,079 0,747	-0,2 0,397	-0,096 0,687	-0,133 0,588	0 0,999	-0,405 0,085	-0,412 0,079	-0,1 0,676	-0,041 0,865	-0,469 0,049	-0,284 0,225
<i>TINN N2</i>	0,141 0,554	0,002 0,994	-0,319 0,159	-0,357 0,123	-0,413 0,071	-0,345 0,136	-0,049 0,837	0,121 0,602	0,573 0,007	-0,52 0,023	-0,31 0,172
<i>TINN N3</i>	0,395 0,094	-0,119 0,618	-0,403 0,078	-0,452 0,052	-0,56 0,013	-0,364 0,126	-0,038 0,877	0,227 0,335	0,627 0,003	-0,524 0,026	-0,339 0,144
<i>TINN Veille</i>	-0,153 0,531	0,119 0,617	-0,422 0,064	-0,116 0,637	-0,12 0,623	-0,075 0,761	0,059 0,812	-0,084 0,724	0,296 0,206	-0,547 0,015	-0,475 0,035

*SP : sommeil paradoxal, N2 et N3 : stades N2 et N3 de sommeil, IMC : Indice de masse corporelle, UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, SCOPA : Signifiant Scales for Outcomes in Parkinson's disease, IAH : Index d'Apnée Hypopnées, IAC : Index d'Apnées Centrales, PAS : Pression Artérielle Systolique, PAD : Pression Artérielle Diastolique.*

*Pour chaque résultat sont présentés : l'indice de corrélation sur la première ligne, la p-value sur la deuxième ligne.*

## Annexe 3 : échelle UMSARS

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

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

#### 1) Parole

0 = Non affectée.

1 = Légèrement affectée, pas de difficulté à être compris.

2 = Modérément affectée. Parfois (moins de la moitié du temps) lui demander de répéter les phrases.

3 = Sévèrement affectée. Fréquemment (plus de la moitié du temps) lui demander de répéter les phrases.

4 = Incompréhensible la plupart du temps.

#### 2) Déglutition

0 = Normale.

1 = Légèrement perturbée. S'étouffe moins d'une fois par semaine.

2 = Modérément perturbée. Fausses routes occasionnelles avec étouffement plus d'une fois par semaine.

3 = Sévèrement perturbée. Fausses routes fréquentes.

4 = Nécessite une alimentation par sonde naso-gastrique ou gastrostomie.

#### 3) Ecriture

0 = Normale.

1 = Légèrement altérée. Tous les mots restent lisibles.

2 = Modérément altérée. Au moins la moitié des mots restent lisibles.

3 = Altération marquée. La majorité des mots sont illisibles.

4 = Incapable d'écrire.

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

0 = Normal.

1 = Un peu lent et/ou maladroit, mais n'a pas besoin d'aide.

2 = Peut couper la plupart des aliments, quoique maladroit et lent ; aide partielle nécessaire.

3 = La plupart des aliments doivent être coupés par quelqu'un, mais peut encore s'alimenter lentement.

4 = On doit lui donner à manger.

#### 5) Habillage

0 = Normal.

1 = Un peu lent et/ou maladroit, mais n'a pas besoin d'aide.

2 = Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche.

3 = Aide considérable nécessaire, mais peut faire certaines choses tout seul.

4 = Totalemment dépendant.

#### 6) Hygiène

0 = Normale.

1 = Un peu lent et/ou maladroit, mais n'a pas besoin d'aide.

2 = Nécessite une aide pour la douche ; ou très lent dans les soins hygiéniques.

3 = Nécessite une aide pour se laver, pour se brosser les dents, se coiffer et utiliser les toilettes.

4 = Totalement dépendant.

### **7) Marche**

0 = Normale.

1 = Légèrement altérée. N'a pas besoin d'aide. Pas d'aide à la marche (excepté pour d'autres troubles non liés à la maladie).

2 = Modérément altérée. Assistance et/ou aide occasionnelle à la marche.

3 = Sévèrement altérée. Assistance et/ou aide fréquente à la marche.

4 = Ne peut pas marcher même avec une aide.

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

0 = Aucune

1 = Chutes rares (moins d'une par mois).

2 = Chutes occasionnelles (moins d'une par semaine).

3 = Chute plus d'une fois par semaine.

4 = Chute au moins une fois par jour (si le patient ne peut plus marcher du tout, coter 4).

### **9) Symptômes orthostatiques**

0 = Pas de symptômes\* orthostatiques.

1 = Symptômes orthostatiques rares et ne restreignant pas le patient dans les activités de la vie quotidienne.

2 = Symptômes orthostatiques fréquents survenant au moins une fois par semaine. Limitation modérée dans les activités de la vie quotidienne.

3 = Symptômes orthostatiques survenant la plupart du temps. Capable de rester debout plus d'une minute la plupart du temps. Limitation dans la plupart des activités de la vie quotidienne.

4 = Symptômes survenant constamment à l'orthostatisme. Incapable de rester debout <1 minute la plupart du temps. Syncope/présyncope est fréquente si le patient tente de se lever.

\* syncope, faiblesse/fatigue, vision trouble ou douleur au cou, disparaissant si le patient s'allonge.

### **10) Troubles urinaires\***

0 = Normal.

1 = Urgence et/ou fréquence urinaire ne nécessitant pas de traitement.

2 = Urgence et/ou fréquence urinaire nécessitant un traitement.

3 = Urgence incontinence et/ou vidange incomplète de la vessie nécessitant des sondages intermittents.

4 = Incontinence nécessitant un sondage permanent.

\* les troubles urinaires ne doivent pas être en rapport avec une autre cause.

### **11) Troubles sexuels**

0 = Pas de problèmes.

1 = Légèrement altérés comparés à l'état antérieur.

2 = Modérément altérés comparés à l'état antérieur.

3 = Sévèrement altérés comparés à l'état antérieur.

4 = Pas d'activité sexuelle possible.

### **12) Transit intestinal**

0 = Pas de changement du transit intestinal habituel.

1 = Constipation occasionnelle mais ne nécessitant pas de traitement.

2 = Constipation fréquente nécessitant l'utilisation de laxatifs.

3 = Constipation chronique nécessitant l'utilisation de laxatifs et de lavements.

4 = Pas de transit intestinal spontané.

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

*Toujours coter le membre le plus affecté.*

### **1) Expression faciale**

0 = Normale.

1 = Hypomimie minime, peut être normale (visage impassible).

2 = Légère mais diminution nettement anormale de l'expression faciale.

3 = Hypomimie modérée ; lèvres parfois entrouvertes.

4 = Masque facial ou faciès figé avec perte sévère ou complète de l'expression faciale, lèvres entrouvertes à 0,6cm ou plus.

### **2) Parole**

*Le patient doit répéter plusieurs fois une phrase standard*

0 = Normale.

1 = Légèrement ralentie, bredouillée et/ou dysphonique. N'a pas besoin de répéter les phrases.

2 = Modérément ralentie, bredouillée et/ou dysphonique. Parfois on lui demande de répéter les phrases.

3 = Sévèrement ralentie, bredouillée et/ou dysphonique. On lui demande fréquemment de répéter les phrases.

4 = Incompréhensible.

### **3) Oculomotricité**

*(Les mouvements des yeux sont examinés en demandant au sujet de suivre lentement du regard les déplacements en horizontal du doigt de l'examineur, de fixer latéralement le doigt dans différentes positions et accomplir les saccades entre deux doigts, chaque prise à une position excentrique approximativement de 30 degrés.*

*L'examineur évalue les anomalies de la poursuite : (1) la poursuite lente entrecoupée, (2) nystagmus évoqué dans une position de l'œil en dessous de 45 degrés, (3) nystagmus évoqué dans une position de l'œil au-dessus de 45 degrés, (4) saccade hypermétrique. Le signe (3) implique qu'il existe au moins deux signes oculomoteurs anormaux, le signe (2) étant présent).*

0 = Absent.

1 = Un signe oculomoteur anormal.

2 = Deux signes oculomoteurs anormaux.

3 = Trois signes oculomoteurs anormaux.

4 = Quatre signes oculomoteurs anormaux.

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

0 = Absent.

1 = Léger et rarement présent.

2 = Faible amplitude et persistant. Ou d'amplitude modérée mais persistant seulement de façon intermittente.

3 = Amplitude modéré et présent la plupart du temps.

4 = Amplitude marquée et présent la plupart du temps.

### **5) Tremblement d'action**

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

0 = Absent.

1 = Léger tremblement de faible amplitude (A). Pas d'interférence avec le pointage du doigt (B).

2 = Amplitude modérée (A). Quelques interférences avec le pointage du doigt (B).

3 = Amplitude marquée (A). Interférences marquées avec le pointage du doigt (B).

4 = Amplitude sévère (A). Pointage du doigt impossible (B).

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

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

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

0 = Absente.

1 = Légère ou détectable seulement quand on active les mouvements symétriques ou autres.

2 = Légère à modérée.

3 = Marquée mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.

4 = Sévère, les mouvements sont effectués avec difficulté.

#### **7) Mouvements alternatifs rapides des mains**

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

0 = Normal.

1 = Légèrement perturbés.

2 = Modérément perturbés.

3 = Sévèrement perturbés.

4 = Peut à peine effectuer la tâche.

#### **8) Tapotement des doigts**

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

0 = Normal.

1 = Légèrement perturbé.

2 = Modérément perturbé.

3 = Sévèrement perturbé.

4 = Peut à peine effectuer le mouvement.

#### **9) Agilité de la jambe**

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

0 = Normale.

1 = Légèrement perturbée.

2 = Modérément perturbée.

3 = Sévèrement perturbée.

4 = Peut à peine effectuer le mouvement.

### **10) Test talon-genou**

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

0 = Normal.

1 = Légèrement dysmétrique et ataxique.

2 = Modérément dysmétrique et ataxique.

3 = Sévèrement dysmétrique et ataxique.

4 = Peut à peine effectuer le mouvement.

### **11) Se lever d'une chaise**

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

0 = Normal.

1 = Maladroit ou à besoin de plus d'un essai.

2 = Se pousse sur les bras du siège.

3 = Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide.

4 = Incapable de se lever sans aide.

### **12) Posture**

0 = Normale.

1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement courbée, peut être normale pour une personne plus âgée.

2 = Posture modérément courbée, nettement anormale, peut être légèrement penchée d'un côté.

3 = Posture sévèrement courbée avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté.

4 = Courbure marquée avec posture très anormale.

### **13) Oscillations du corps**

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

0 = Normal.

1 = Faibles oscillations du corps et/ou rétropulsion avec un rétablissement de l'équilibre sans aide.

2 = Oscillations modérées et/ou absence de réponse posturale ; peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur.

3 = Sévères oscillations du corps. Très instable. Tend à perdre l'équilibre spontanément.

4 = Incapable de se tenir debout sans aide.

### **14) Marche**

0 = Normale.

1 = Légèrement perturbée.

2 = Modérément perturbée, marche avec difficulté mais nécessite peu ou pas d'aide.

3 = Sévèrement perturbée, nécessite une aide.

4 = Ne peut pas marcher même avec une aide.

### **C. UMSARS-III : Hypotension orthostatique**

*La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être mesurées après deux minutes en position couchée et toutes les minutes pendant dix minutes en position debout (l'épreuve est interrompue en cas de symptômes gênants ou d'une PAS < 80 mm hg). Les symptômes*

*orthostatiques peuvent inclure éblouissements, étourdissements, vision trouble, faiblesse, fatigue, altérations cognitives, nausées, palpitations, tremblements, céphalées, douleurs au cou et au dos.*

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

### **Symptômes orthostatiques**

Oui

Non

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

1 = Complètement indépendant. Capable d'effectuer toutes les activités avec un minimum de difficulté ou de gêne.

Tout à fait normal n'ayant conscience d'aucune difficulté.

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

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

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

5 = Totalemment dépendant et invalide. Alité.

### Annexe 3 : échelle SCOPA-AUT

<b>Cocher la case correspondante</b>	<b>Jamais (0)</b>	<b>Parfois (1)</b>	<b>Régulièrement (2)</b>	<b>Souvent (3)</b>
1. Durant le mois dernier, avez-vous eu des difficultés à avaler ou vous êtes-vous étouffé(e) ?				
2. Durant le mois dernier avez-vous « bavé » ?				
3. Durant le mois dernier la nourriture est-elle restée coincée dans votre gorge ?				
4. Durant le mois dernier avez-vous eu la sensation d'être rassasié(e) rapidement ?				
5. La constipation est un blocage des selles. On peut parler de constipation lorsqu'une personne ne va à la selle que deux fois par semaine ou moins. Durant le mois dernier avez-vous eu des problèmes de constipation ?				
6. Durant le mois dernier avez-vous dû fournir de « gros efforts » pour aller à la selle ?				
7. Durant le mois dernier avez-vous eu de la diarrhée ?				
8. Durant le mois dernier avez-vous eu des difficultés à retenir vos urines ?				
9. Durant le mois dernier, avez-vous eu des fuites urinaires ?				
10. Durant le mois dernier avez-vous eu l'impression que votre vessie n'était pas complètement vide ?				
11. Durant le mois dernier le jet des urines était faible ou léger ?				
12. Durant le mois dernier avez-vous été obligé d'uriner à nouveau dans les deux heures suivant la précédente miction ?				
13. Durant le mois dernier avez-vous été obligé d'uriner la nuit ?				

Cocher la case correspondante		Jamais (0)	Parfois (1)	Régulièrement (2)	Souvent (3)
14. Durant le mois dernier, avez-vous eu l'impression d'avoir la tête légère, de ne plus voir correctement ou de ne plus penser correctement alors que vous étiez debout ?					
15. Durant le mois dernier, avez-vous eu la tête qui tournait après être resté(e) longtemps debout ?					
16. Avez-vous eu des malaises durant les 6 derniers mois ?					
17. Durant le mois dernier avez-vous beaucoup transpiré pendant la journée ?					
18. Durant le mois dernier, avez-vous beaucoup transpiré pendant la nuit ?					
19. Durant le mois dernier, avez-vous eu du mal à tolérer le froid ?					
20. Durant le mois dernier, avez-vous eu des difficultés à supporter la chaleur ?					
21. Durant le mois dernier, vos yeux ont-ils été très sensibles à la forte lumière ?					
22. Durant le mois dernier, avez-vous eu : - des problèmes de sécheresse vaginale ? (femme) - été incapable d'avoir une érection ? (homme)					
23. Durant le mois dernier, avez-vous : - eu des difficultés à avoir un orgasme ? (femme) - été incapable d'éjaculer ? (homme)					
Durant le mois dernier, avez-vous pris des médicaments pour un problème d'érection ? Si oui, quels médicaments ? (homme)		Oui		Non	
Durant le mois dernier, avez-vous utilisé des médicaments pour :	La constipation ?	Oui		Non	
	La tension ?	Oui		Non	
	D'autres symptômes ?	Oui		Non	

## Bibliographie :

- Abele, M., Klockgether, T., Wüllner, U., 2004. Spectral analysis of heart rate variability in multiple system atrophy and unexplained sporadic ataxia. *J. Neurol.* 251 7 , 894–895.  
doi:10.1007/s00415-004-0460-x
- Adams, R., Van Bogaert, L., Van Der Eecken, H., 1961. [Nigro-striate and cerebello-nigro-striate degeneration. (Clinical uniqueness and pathological variability of presenile degeneration of the extrapyramidal rigidity type). *Psychiatr. Neurol. (Basel)* 142, 219–259.
- Ahlskog, J.E., Muentner, M.D., 2001. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 16 3 , 448–458.
- Akselrod, S., 1988. Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. *Trends Pharmacol. Sci.* 9 1 , 6–9.  
doi:10.1016/0165-6147(88)90230-1
- Andresen, M.C., Doyle, M.W., Jin, Y.H., Bailey, T.W., 2001. Cellular mechanisms of baroreceptor integration at the nucleus tractus solitarius. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 940, 132–141.
- Aronson, D., Mittleman, M.A., Burger, A.J., 2004. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 93 1 , 59–63. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.013
- Asahina, M., Low, D.A., Mathias, C.J., Fujinuma, Y., Katagiri, A., Yamanaka, Y., Shimada, J., Poudel, A., Kuwabara, S., 2013. Skin temperature of the hand in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19 5 , 560–562.  
doi:10.1016/j.parkreldis.2013.01.015
- Ashour, R., Tintner, R., Jankovic, J., 2005. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 4 7 , 423–431. doi:10.1016/S1474-4422(05)70119-8
- Baekey, D.M., Molkov, Y.I., Paton, J.F.R., Rybak, I.A., Dick, T.E., 2010. Effect of baroreceptor stimulation on the respiratory pattern: insights into respiratory-sympathetic interactions. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 174 1–2 , 135–145. doi:10.1016/j.resp.2010.09.006
- Baharav, A., Kotagal, S., Gibbons, V., Rubin, B.K., Pratt, G., Karin, J., Akselrod, S., 1995. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology* 45 6 , 1183–1187. doi:10.1212/wnl.45.6.1183
- Bartsch, R.P., Schumann, A.Y., Kantelhardt, J.W., Penzel, T., Ivanov, P.C., 2012. Phase transitions in physiologic coupling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109 26 , 10181–10186.  
doi:10.1073/pnas.1204568109
- Bauer, A., Malik, M., Schmidt, G., Barthel, P., Bonnemeier, H., Cygankiewicz, I., Guzik, P., Lombardi, F., Müller, A., Oto, A., Schneider, R., Watanabe, M., Wichterle, D., Zareba, W., 2008. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 17 , 1353–1365. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.041
- Benarroch, E.E., 2007. Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22 2 , 155–161.  
doi:10.1002/mds.21236
- Benarroch, E.E., Schmeichel, A.M., Low, P.A., Parisi, J.E., 2007. Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. *Brain J. Neurol.* 130 Pt 2 , 469–475. doi:10.1093/brain/awl357
- Benarroch, E.E., Schmeichel, A.M., Parisi, J.E., 2002. Depletion of mesopontine cholinergic and sparing of raphe neurons in multiple system atrophy. *Neurology* 59 6 , 944–946.
- Ben-Shlomo, Y., Wenning, G.K., Tison, F., Quinn, N.P., 1997. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 48 2 , 384–393.

- Berntson, G.G., Bigger, J.T., Eckberg, D.L., Grossman, P., Kaufmann, P.G., Malik, M., Nagaraja, H.N., Porges, S.W., Saul, J.P., Stone, P.H., van der Molen, M.W., 1997. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 34 6 , 623–648.
- Berry, R.B., Budhiraja, R., Gottlieb, D.J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V.K., Marcus, C.L., Mehra, R., Parthasarathy, S., Quan, S.F., Redline, S., Strohl, K.P., Davidson Ward, S.L., Tangredi, M.M., American Academy of Sleep Medicine, 2012. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 8 5 , 597–619. doi:10.5664/jcsm.2172
- Bhalsing, K., Suresh, K., Muthane, U.B., Pal, P.K., 2013. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19 4 , 426–430. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.12.005
- Bianchi, A., Bontempi, B., Cerutti, S., Gianoglio, P., Comi, G., Natali Sora, M.G., 1990. Spectral analysis of heart rate variability signal and respiration in diabetic subjects. *Med. Biol. Eng. Comput.* 28 3 , 205–211.
- Bigger, J.T., Fleiss, J.L., Steinman, R.C., Rolnitzky, L.M., Kleiger, R.E., Rottman, J.N., 1992. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85 1 , 164–171. doi:10.1161/01.cir.85.1.164
- Billman, G.E., 2013. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front. Physiol.* 4. doi:10.3389/fphys.2013.00026
- Bjornsdottir, A., Gudmundsson, G., Blondal, H., Olafsson, E., 2013. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in Iceland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84 2 , 136–140. doi:10.1136/jnnp-2012-302500
- Bliwise, D.L., 2005. Normal aging. *Principles and practice of sleep medicine* (pp. 24–38). (4th ed.).
- Boesch, S., Wenning, G., Ransmayr, G., Poewe, W., 2002. Dystonia in multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72 3 , 300–303. doi:10.1136/jnnp.72.3.300
- Braune, S., Reinhardt, M., Schnitzer, R., Riedel, A., Lücking, C.H., 1999. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 53 5 , 1020–1025. doi:10.1212/wnl.53.5.1020
- Brisinda, D., Sorbo, A.R., Di Giacomo, R., Venuti, A., Bentivoglio, A.R., Fenici, R., 2014. Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. *J. Neurol. Sci.* 336 1–2 , 197–202. doi:10.1016/j.jns.2013.10.039
- Brooks, D.J., Ibanez, V., Sawle, G.V., Quinn, N., Lees, A.J., Mathias, C.J., Bannister, R., Marsden, C.D., Frackowiak, R.S., 1990. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.* 28 4 , 547–555. doi:10.1002/ana.410280412
- Brooks, D.J., Seppi, K., Neuroimaging Working Group on MSA, 2009. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24 7 , 949–964. doi:10.1002/mds.22413
- Brown, R.E., Basheer, R., McKenna, J.T., Strecker, R.E., McCarley, R.W., 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.* 92 3 , 1087–1187. doi:10.1152/physrev.00032.2011
- Bugalho, P., Mendonça, M., Lampreia, T., Miguel, R., Barbosa, R., Salavisa, M., 2018. Heart rate variability in Parkinson disease and idiopathic REM sleep behavior disorder. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* 28 6 , 557–564. doi:10.1007/s10286-018-0557-4
- Bunde, A., Havlin, S., Kantelhardt, J.W., Penzel, T., Peter, J.H., Voigt, K., 2000. Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep. *Phys. Rev. Lett.* 85 17 , 3736–3739. doi:10.1103/PhysRevLett.85.3736
- Cabiddu, R., Cerutti, S., Viardot, G., Werner, S., Bianchi, A.M., 2012. Modulation of the Sympatho-Vagal Balance during Sleep: Frequency Domain Study of Heart Rate Variability and Respiration. *Front. Physiol.* 3, 45. doi:10.3389/fphys.2012.00045

- Cao, B., Wei, Q.-Q., Ou, R., Zhao, B., Hu, T., Chen, Y., Yang, J., Lei, F., Tang, X., Shang, H.-F., 2018. Impact of sleep-related breathing disorder on motor and non-motor symptoms in multiple system atrophy. *Sleep Breath. Schlaf Atm.* 22 4 , 981–987. doi:10.1007/s11325-018-1632-8
- Cersosimo, M.G., Benarroch, E.E., 2013. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 117, 45–57. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00005-5
- Cerutti, C., Gustin, M.P., Paultre, C.Z., Lo, M., Julien, C., Vincent, M., Sassard, J., 1991. Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach. *Am. J. Physiol.* 261 4 Pt 2 , H1292-1299. doi:10.1152/ajpheart.1991.261.4.H1292
- Cochen, V.D.C., 2018. Sleep Abnormalities in Multiple System Atrophy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 20 6 , 16–16. doi:10.1007/s11940-018-0503-8
- Cock, V.C.D., Benard-Serre, N., Charif, M., Carlander, B., Desplan, M., Driss, V., Cugy, D., Bayard, S., 2015. Décubitus dorsal et apnées obstructives du sommeil au cours de la maladie de Parkinson. *Médecine Sommeil* 12 1 , 34–35. doi:10.1016/j.msom.2015.01.044
- Colosimo, C., 2011. Nonmotor presentations of multiple system atrophy. *Nat. Rev. Neurol.* 7 5 , 295–298. doi:10.1038/nrneurol.2011.5
- Comella, C.L., Nardine, T.M., Diederich, N.J., Stebbins, G.T., 1998. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 51 2 , 526–529.
- Coon, E.A., Fealey, R.D., Sletten, D.M., Mandrekar, J.N., Benarroch, E.E., Sandroni, P., Low, P.A., Singer, W., 2017. Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre- and postganglionic sudomotor dysfunction. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 32 3 , 397–404. doi:10.1002/mds.26864
- Coon, E.A., Sletten, D.M., Suarez, M.D., Mandrekar, J.N., Ahlskog, J.E., Bower, J.H., Matsumoto, J.Y., Silber, M.H., Benarroch, E.E., Fealey, R.D., Sandroni, P., Low, P.A., Singer, W., 2015. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. *Brain J. Neurol.* 138 Pt 12 , 3623–3631. doi:10.1093/brain/awv274
- Crawford, M.H., Bernstein, S.J., Deedwania, P.C., DiMarco, J.P., Ferrick, K.J., Garson, A., Green, L.A., Greene, H.L., Silka, M.J., Stone, P.H., Tracy, C.M., Gibbons, R.J., Alpert, J.S., Eagle, K.A., Gardner, T.J., Gregoratos, G., Russell, R.O., Ryan, T.H., Smith, S.C., 1999. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34 3 , 912–948. doi:10.1016/s0735-1097(99)00354-x
- Crochet, S., Sakai, K., 2003. Dopaminergic modulation of behavioral states in mesopontine tegmentum: a reverse microdialysis study in freely moving cats. *Sleep* 26 7 , 801–806.
- Crochet, S., Sakai, K., 1999. Effects of microdialysis application of monoamines on the EEG and behavioural states in the cat mesopontine tegmentum. *Eur. J. Neurosci.* 11 10 , 3738–3752.
- Damon-Perrière, N., Foubert-Samier, A., De Cock, V.C., Gerdelat-Mas, A., Debs, R., Pavy-Le Traon, A., Senard, J.-M., Rascol, O., Tison, F., Meissner, W.G., 2012. Assessment of the Scopa-Aut questionnaire in multiple system atrophy: relation to UMSARS scores and progression over time. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 5 , 612–615. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.12.009
- De Cock, V.C., Debs, R., Oudiette, D., Leu, S., Radji, F., Tiberge, M., Yu, H., Bayard, S., Roze, E., Vidailhet, M., Dauvilliers, Y., Rascol, O., Arnulf, I., 2011. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Brain J. Neurol.* 134 Pt 3 , 856–862. doi:10.1093/brain/awq379
- Deguchi, K., Ikeda, K., Goto, R., Tsukaguchi, M., Urai, Y., Kurokohchi, K., Touge, T., Mori, N., Masaki, T., 2010. The close relationship between life-threatening breathing disorders and urine storage dysfunction in multiple system atrophy. *J. Neurol.* 257 8 , 1287–1292. doi:10.1007/s00415-010-5508-5
- Deguchi, K., Ikeda, K., Shimamura, M., Urai, Y., Tsukaguchi, M., Touge, T., Takeuchi, H., Sasaki, I., Kuriyama, S., 2007. Assessment of autonomic dysfunction of multiple system atrophy with

- laryngeal abductor paralysis as an early manifestation. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 109 10 , 892–895. doi:10.1016/j.clineuro.2007.07.020
- Dement, W., Kleitman, N., 1957. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J. Exp. Psychol.* 53 5 , 339–346. doi:10.1037/h0048189
- DiBona, G.F., Kopp, U.C., 1997. Neural control of renal function. *Physiol. Rev.* 77 1 , 75–197. doi:10.1152/physrev.1997.77.1.75
- DiFrancesco, D., 2010. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ. Res.* 106 3 , 434–446. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.208041
- Eidelberg, D., Takikawa, S., Moeller, J.R., Dhawan, V., Redington, K., Chaly, T., Robeson, W., Dahl, J.R., Margouleff, D., Fazzini, E., 1993. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 33 5 , 518–527. doi:10.1002/ana.410330517
- Escourrou, P., 2007. Les apnées centrales. *Rev. Mal. Respir.* Vol 24, N° 5.
- Espinosa-Medina, I., Saha, O., Boismoreau, F., Chettouh, Z., Rossi, F., Richardson, W.D., Brunet, J.-F., 2016. The sacral autonomic outflow is sympathetic. *Science* 354 6314 , 893–897. doi:10.1126/science.aah5454
- Ewing, D.J., Clarke, B.F., 1986. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care* 9 6 , 648–665. doi:10.2337/diacare.9.6.648
- Feldman, J.L., Mitchell, G.S., Nattie, E.E., 2003. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu. Rev. Neurosci.* 26 , 239–266. doi:10.1146/annurev.neuro.26.041002.131103
- Ferini-Strambi, L., Marelli, S., Combi, R., 2016. Does the Type of Multisystem Atrophy, Parkinsonism, or Cerebellar Ataxia Impact on the Nature of Sleep Disorders? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 16 12 , 105. doi:10.1007/s11910-016-0704-z
- Figuroa, J.J., Singer, W., Parsaik, A., Benarroch, E.E., Ahlskog, J.E., Fealey, R.D., Parisi, J.E., Sandroni, P., Mandrekar, J., Iodice, V., Low, P.A., Bower, J.H., 2014. Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29 9 , 1151–1157. doi:10.1002/mds.25927
- Fink, A.M., Bronas, U.G., Calik, M.W., 2018. Autonomic regulation during sleep and wakefulness: a review with implications for defining the pathophysiology of neurological disorders. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* 28 6 , 509–518. doi:10.1007/s10286-018-0560-9
- Flabeau, O., Ghorayeb, I., Perez, P., Maillard, A., Taillard, J., Philip, P., Foubert-Samier, A., Tison, F., Meissner, W.G., 2017. Impact of sleep apnea syndrome on survival in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 35 , 92–95. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.12.013
- Freilich, S., Goff, E.A., Malaweera, A.S.N., Twigg, G.L., Simonds, A.K., Mathias, C.J., Morrell, M.J., 2010. Sleep architecture and attenuated heart rate response to arousal from sleep in patients with autonomic failure. *Sleep Med.* 11 1 , 87–92. doi:10.1016/j.sleep.2008.12.017
- Furushima, H., Shimohata, T., Nakayama, H., Ozawa, T., Chinushi, M., Aizawa, Y., Nishizawa, M., 2012. Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27 4 , 570–574. doi:10.1002/mds.24929
- Gagnon, J.-F., Postuma, R.B., Montplaisir, J., 2006. Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology* 67 5 , 742–747. doi:10.1212/01.wnl.0000233926.47469.73
- Galli, A., Lombardi, F., 2017. Heart rate variability regression and risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Med. Hypotheses* 99 , 49–52. doi:10.1016/j.mehy.2016.11.016
- Garcia-Sanchez, A., Fernandez-Navarro, I., Garcia-Rio, F., 2016. Central Apneas and REM Sleep Behavior Disorder as an Initial Presentation of Multiple System Atrophy. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 12 2 , 267–270. doi:10.5664/jcsm.5500
- Ghorayeb, I., Bioulac, B., Tison, F., 2005. Sleep disorders in multiple system atrophy. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 112 12 , 1669–1675. doi:10.1007/s00702-005-0348-7
- Ghorayeb, I., Dupouy, S., Tison, F., Meissner, W.G., 2014. Restless legs syndrome in multiple system atrophy. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 121 12 , 1523–1527. doi:10.1007/s00702-014-1232-0

- Ghorayeb, I., Yekhlief, F., Chrysostome, V., Balestre, E., Bioulac, B., Tison, F., 2002. Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72 6 , 798–800.
- Giannini, G., Calandra-Buonaura, G., Mastrolilli, F., Righini, M., Bacchi-Reggiani, M.L., Cecere, A., Barletta, G., Guaraldi, P., Provini, F., Cortelli, P., 2016. Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA. *Neurology* 87 13 , 1375–1383. doi:10.1212/WNL.0000000000003156
- Gilman, S., Low, P.A., Quinn, N., Albanese, A., Ben-Shlomo, Y., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lang, A.E., Lantos, P.L., Litvan, I., Mathias, C.J., Oliver, E., Robertson, D., Schatz, I., Wenning, G.K., 1999. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J. Neurol. Sci.* 163 1 , 94–98.
- Gilman, S., Wenning, G.K., Low, P.A., Brooks, D.J., Mathias, C.J., Trojanowski, J.Q., Wood, N.W., Colosimo, C., Dürr, A., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K., Vidailhet, M., 2008. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71 9 , 670–676. doi:10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
- Glasmacher, S.A., Leigh, P.N., Saha, R.A., 2017. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88 5 , 402–411. doi:10.1136/jnnp-2016-314956
- Goldstein, D.S., Holmes, C., Sharabi, Y., 2012. Cerebrospinal fluid biomarkers of central catecholamine deficiency in Parkinson’s disease and other synucleinopathies. *Brain J. Neurol.* 135 Pt 6 , 1900–1913. doi:10.1093/brain/aws055
- Gould, G.A., Gugger, M., Molloy, J., Tsara, V., Shapiro, C.M., Douglas, N.J., 1988. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138 4 , 874–877. doi:10.1164/ajrccm/138.4.874
- Graham, J.G., Oppenheimer, D.R., 1969. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 32 1 , 28–34.
- Guo, X.Y., Cao, B., Lei, F., Huang, L., Chen, K., Song, W., Zhao, B., Tang, X., Shang, H., 2013. Clinical and polysomnographic features of patients with multiple system atrophy in Southwest China. *Sleep Breath. Schlaf Atm.* 17 4 , 1301–1307. doi:10.1007/s11325-013-0839-y
- Gvilia, I., 2010. Underlying brain mechanisms that regulate sleep-wakefulness cycles. *Int. Rev. Neurobiol.* 93, 1–21. doi:10.1016/S0074-7742(10)93001-8
- Hamada, S., Takahashi, R., Mishima, M., Chin, K., 2015. Use of a new generation of adaptive servo ventilation for sleep-disordered breathing in patients with multiple system atrophy. *BMJ Case Rep.* 2015. doi:10.1136/bcr-2014-206372
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996. . *Circulation* 93 5 , 1043–1065.
- Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Mooser, V., Preisig, M., Malhotra, A., Waeber, G., Vollenweider, P., Tafti, M., Haba-Rubio, J., 2015. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir. Med.* 3 4 , 310–318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
- Holmes, C.J., Jones, B.E., 1994. Importance of cholinergic, GABAergic, serotonergic and other neurons in the medial medullary reticular formation for sleep-wake states studied by cytotoxic lesions in the cat. *Neuroscience* 62 4 , 1179–1200.
- Hudgel, D.W., 2016. Sleep Apnea Severity Classification – Revisited. *Sleep* 39 5 , 1165–1166. doi:10.5665/sleep.5776
- Huikuri, H.V., Raatikainen, M.J.P., Moerch-Joergensen, R., Hartikainen, J., Virtanen, V., Boland, J., Anttonen, O., Hoest, N., Boersma, L.V.A., Platou, E.S., Messier, M.D., Bloch-Thomsen, P.-E., Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction study group, 2009. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed

- left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 30 6 , 689–698. doi:10.1093/eurheartj/ehn537
- Iranzo, A., 2007. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 9 5 , 347–353.
- Iranzo, A., Santamaría, J., Rye, D.B., Valldeoriola, F., Martí, M.J., Muñoz, E., Vilaseca, I., Tolosa, E., 2005. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 65 2 , 247–252. doi:10.1212/01.wnl.0000168864.97813.e0
- Iranzo, A., Santamaria, J., Tolosa, E., 2016. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol.* 15 4 , 405–419. doi:10.1016/S1474-4422(16)00057-0
- Iranzo, A.B., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J.L., Valldeoriola, F., Gelpí, E., Vilaseca, I., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., Gaig, C., Santamaria, J., 2014. Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients, in: *PLoS One*. doi:10.1371/journal.pone.0089741
- Isozaki, E., Hayashi, M., Hayashida, T., Tanabe, H., Hirai, S., 1996. [Vocal cord abductor paralysis in multiple system atrophy--paradoxical movement of vocal cords during sleep]. *Rinsho Shinkeigaku* 36 4 , 529–533.
- Itoh, K., Kasai, T., Tsuji, Y., Saito, K., Mizuta, I., Harada, Y., Sudoh, S., Mizuno, T., Nakagawa, M., Fushiki, S., 2014. Definite familial multiple system atrophy with unknown genetics. *Neuropathol. Off. J. Jpn. Soc. Neuropathol.* 34 3 , 309–313. doi:10.1111/neup.12092
- Jafari, B., 2017. Sleep Architecture and Blood Pressure. *Sleep Med. Clin.* 12 2 , 161–166. doi:10.1016/j.jsmc.2017.02.003
- Jecmenica-Lukic, M., Poewe, W., Tolosa, E., Wenning, G.K., 2012. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol.* 11 4 , 361–368. doi:10.1016/S1474-4422(12)70022-4
- Jellinger, K.A., Wenning, G.K., 2016. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 123 6 , 555–572. doi:10.1007/s00702-016-1545-2
- Jennum, P., Christensen, J.A., Zoetmulder, M., 2016. Neurophysiological basis of rapid eye movement sleep behavior disorder: informing future drug development. *Nat. Sci. Sleep* 8 , 107–120. doi:10.2147/NSS.S99240
- Jordan, J., Shibao, C., Biaggioni, I., 2015. Multiple system atrophy: using clinical pharmacology to reveal pathophysiology. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* 25 1 , 53–59. doi:10.1007/s10286-015-0271-4
- Kaindlstorfer, C., Granata, R., Wenning, G.K., 2013. Tremor in Multiple System Atrophy - a review. *Tremor Hyperkinetic Mov. N. Y.* N 3. doi:10.7916/D8NV9GZ9
- Kakitsuba, N., Sadaoka, T., Kanai, R., Fujiwara, Y., Takahashi, H., 1997. Peculiar snoring in patients with multiple system atrophy: its sound source, acoustic characteristics, and diagnostic significance. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 106 5 , 380–384. doi:10.1177/000348949710600504
- Kamen, G., Caldwell, G.E., 1996. Physiology and interpretation of the electromyogram. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 13 5 , 366–384.
- Kantelhardt, J.W., Penzel, T., Rostig, S., Becker, H.F., Havlin, S., Bunde, A., 2003. Breathing during REM and non-REM sleep: correlated versus uncorrelated behaviour. *Phys. Stat. Mech. Its Appl.* 319, 447–457. doi:10.1016/S0378-4371(02)01502-9
- Karlsson, K.A.E., Gall, A.J., Mohns, E.J., Seelke, A.M.H., Blumberg, M.S., 2005. The neural substrates of infant sleep in rats. *PLoS Biol.* 3 5 , e143. doi:10.1371/journal.pbio.0030143
- Kaufmann, H., Norcliffe-Kaufmann, L., Palma, J.-A., Biaggioni, I., Low, P.A., Singer, W., Goldstein, D.S., Peltier, A.C., Shibao, C.A., Gibbons, C.H., Freeman, R., Robertson, D., Autonomic Disorders Consortium, 2017. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Ann. Neurol.* 81 2 , 287–297. doi:10.1002/ana.24877

- Kitae, S., Murata, Y., Tachiki, N., Okazaki, M., Harada, T., Nakamura, S., 2001. Assessment of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* 11 1 , 39–44.
- Kiyono, K., Hayano, J., Kwak, S., Watanabe, E., Yamamoto, Y., 2012. Non-gaussianity of low frequency heart rate variability and sympathetic activation: lack of increases in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Front. Physiol.* 3, 34. doi:10.3389/fphys.2012.00034
- Kleiger, R.E., Miller, J.P., Bigger, J.T., Moss, A.J., 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 59 4 , 256–262. doi:10.1016/0002-9149(87)90795-8
- Klein, C., Brown, R., Wenning, G., Quinn, N., 1997. The “cold hands sign” in multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 12 4 , 514–518. doi:10.1002/mds.870120407
- Kohyama, J., Lai, Y.Y., Siegel, J.M., 1998. Inactivation of the pons blocks medullary-induced muscle tone suppression in the decerebrate cat. *Sleep* 21 7 , 695–699.
- Köllensperger, M., Geser, F., Ndayisaba, J.-P., Boesch, S., Seppi, K., Ostergaard, K., Dupont, E., Cardozo, A., Tolosa, E., Abele, M., Klockgether, T., Yekhlief, F., Tison, F., Daniels, C., Deuschl, G., Coelho, M., Sampaio, C., Bozi, M., Quinn, N., Schrag, A., Mathias, C.J., Fowler, C., Nilsson, C.F., Widner, H., Schimke, N., Oertel, W., Del Sorbo, F., Albanese, A., Pellecchia, M.T., Barone, P., Djaldetti, R., Colosimo, C., Meco, G., Gonzalez-Mandly, A., Berciano, J., Gurevich, T., Giladi, N., Galitzky, M., Rascol, O., Kamm, C., Gasser, T., Siebert, U., Poewe, W., Wenning, G.K., EMSA-SG, 2010. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25 15 , 2604–2612. doi:10.1002/mds.23192
- Köllensperger, M., Geser, F., Seppi, K., Stampfer-Kountchev, M., Sawires, M., Scherfler, C., Boesch, S., Mueller, J., Koukouni, V., Quinn, N., Pellecchia, M.T., Barone, P., Schimke, N., Dodel, R., Oertel, W., Dupont, E., Østergaard, K., Daniels, C., Deuschl, G., Gurevich, T., Giladi, N., Coelho, M., Sampaio, C., Nilsson, C., Widner, H., Sorbo, F.D., Albanese, A., Cardozo, A., Tolosa, E., Abele, M., Klockgether, T., Kamm, C., Gasser, T., Djaldetti, R., Colosimo, C., Meco, G., Schrag, A., Poewe, W., Wenning, G.K., European MSA Study Group, 2008. Red flags for multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23 8 , 1093–1099. doi:10.1002/mds.21992
- Kunz, D., Bes, F., 1997. Melatonin effects in a patient with severe REM sleep behavior disorder: case report and theoretical considerations. *Neuropsychobiology* 36 4 , 211–214. doi:10.1159/000119383
- Kuriyama, N., Mizuno, T., Iida, A., Watanabe, Y., Nakagawa, M., 2005. Autonomic nervous evaluation in the early stages of olivopontocerebellar atrophy. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 123 1–2 , 87–93. doi:10.1016/j.autneu.2005.09.004
- Lalich, I.J., Ekbohm, D.C., Starkman, S.J., Orbelo, D.M., Morgenthaler, T.I., 2014. Vocal fold motion impairment in multiple system atrophy. *The Laryngoscope* 124 3 , 730–735. doi:10.1002/lary.24402
- Lanfranchi, P.A., Fradette, L., Gagnon, J.-F., Colombo, R., Montplaisir, J., 2007. Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 30 8 , 1019–1025. doi:10.1093/sleep/30.8.1019
- Lapierre, O., Montplaisir, J., 1992. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 42 7 , 1371–1374.
- Lee, E.A., Cho, H.I., Kim, S.S., Lee, W.Y., 2004. Comparison of magnetic resonance imaging in subtypes of multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 10 6 , 363–368. doi:10.1016/j.parkreldis.2004.04.008
- Lehéricy, S., Tijssen, M.A.J., Vidailhet, M., Kaji, R., Meunier, S., 2013. The anatomical basis of dystonia: current view using neuroimaging. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28 7 , 944–957. doi:10.1002/mds.25527

- Lin, D.J., Hermann, K.L., Schmahmann, J.D., 2016. The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar type. *Cerebellum Lond. Engl.* 15 6 , 663–679. doi:10.1007/s12311-015-0728-y
- Lipp, A., Sandroni, P., Ahlskog, J.E., Fealey, R.D., Kimpinski, K., Iodice, V., Gehrking, T.L., Weigand, S.D., Sletten, D.M., Gehrking, J.A., Nickander, K.K., Singer, W., Maraganore, D.M., Gilman, S., Wenning, G.K., Shults, C.W., Low, P.A., 2009. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure. *Arch. Neurol.* 66 6 , 742–750. doi:10.1001/archneurol.2009.71
- Low, P.A., Reich, S.G., Jankovic, J., Shults, C.W., Stern, M.B., Novak, P., Tanner, C.M., Gilman, S., Marshall, F.J., Wooten, F., Racette, B., Chelimsky, T., Singer, W., Sletten, D.M., Sandroni, P., Mandrekar, J., 2015. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 14 7 , 710–719. doi:10.1016/S1474-4422(15)00058-7
- Maltsev, V.A., Lakatta, E.G., 2007. Normal heart rhythm is initiated and regulated by an intracellular calcium clock within pacemaker cells. *Heart Lung Circ.* 16 5 , 335–348. doi:10.1016/j.hlc.2007.07.005
- Manconi, M., Ferri, R., Miano, S., Maestri, M., Bottasini, V., Zucconi, M., Ferini-Strambi, L., 2017. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 128 6 , 875–881. doi:10.1016/j.clinph.2017.03.009
- Marelli, S., Galbiati, A., Rinaldi, F., Giora, E., Oldani, A., Ferini Strambi, L., Zucconi, M., 2015. Restless legs syndrome/Willis Ekbohm disease: new diagnostic criteria according to different nosology. *Arch. Ital. Biol.* 153 2–3 , 184–193. doi:10.12871/0003982920152343
- McFarland, N.R., 2016. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. *Contin. Minneap. Minn 22 4 Movement Disorders* , 1117–1142. doi:10.1212/CON.0000000000000348
- Meissner, W.G., Foubert-Samier, A., Dupouy, S., Debs, R., Gerdelat-Mas, A., Cochen De Cock, V., Schrag, A., Rascol, O., Tison, F., Pavy-Le Traon, A., 2013. Validation of the French version of the MSA health-related Quality of Life scale (MSA-QoL). *Rev. Neurol. (Paris)* 169 1 , 53–58. doi:10.1016/j.neurol.2012.02.011
- Merlo, I.M., Occhini, A., Pacchetti, C., Alfonsi, E., 2002. Not paralysis, but dystonia causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 58 4 , 649–652.
- Michelini, L.C., 2007. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. *Curr. Hypertens. Rep.* 9 3 , 214–221.
- Miller, D.W., Johnson, J.M., Solano, S.M., Hollingsworth, Z.R., Standaert, D.G., Young, A.B., 2005. Absence of alpha-synuclein mRNA expression in normal and multiple system atrophy oligodendroglia. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 112 12 , 1613–1624. doi:10.1007/s00702-005-0378-1
- Minnerop, M., Specht, K., Ruhlmann, J., Schimke, N., Abele, M., Weyer, A., Wüllner, U., Klockgether, T., 2007. Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy—a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters. *NeuroImage* 36 4 , 1086–1095. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.028
- Moreno-López, C., Santamaría, J., Salamero, M., Del Sorbo, F., Albanese, A., Pellecchia, M.T., Barone, P., Overeem, S., Bloem, B., Aarden, W., Canesi, M., Antonini, A., Duerr, S., Wenning, G.K., Poewe, W., Rubino, A., Meco, G., Schneider, S.A., Bhatia, K.P., Djaldetti, R., Coelho, M., Sampaio, C., Cochen, V., Hellriegel, H., Deuschl, G., Colosimo, C., Marsili, L., Gasser, T., Tolosa, E., 2011. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). *Arch. Neurol.* 68 2 , 223–230. doi:10.1001/archneurol.2010.359
- Multiple-System Atrophy Research Collaboration, 2013. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med.* 369 3 , 233–244. doi:10.1056/NEJMoa1212115
- Muntean, M.-L., Sixel-Döring, F., Trenkwalder, C., 2013. No Difference in Sleep and RBD between Different Types of Patients with Multiple System Atrophy: A Pilot Video-Polysomnographical Study. *Sleep Disord.* 2013. doi:10.1155/2013/258390

- Nagayama, H., Ueda, M., Yamazaki, M., Nishiyama, Y., Hamamoto, M., Katayama, Y., 2010. Abnormal cardiac [(123I)]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25 11 , 1744–1747. doi:10.1002/mds.23338
- Nomura, T., Inoue, Y., Högl, B., Uemura, Y., Yasui, K., Sasai, T., Namba, K., Nakashima, K., 2011. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 65 3 , 264–271. doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02201.x
- Ohshima, Y., Nakayama, H., Matsuyama, N., Hokari, S., Sakagami, T., Sato, T., Koya, T., Takahashi, T., Kikuchi, T., Nishizawa, M., Shimohata, T., 2017. Natural course and potential prognostic factors for sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med.* 34, 13–17. doi:10.1016/j.sleep.2017.01.020
- O'Neal, W.T., Chen, L.Y., Nazarian, S., Soliman, E.Z., 2016. Reference ranges for short-term heart rate variability measures in individuals free of cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Electrocardiol.* 49 5 , 686–690. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.06.008
- Osaki, Y., Ben-Shlomo, Y., Lees, A.J., Wenning, G.K., Quinn, N.P., 2009. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24 15 , 2272–2276. doi:10.1002/mds.22826
- Ozawa, T., 2007. Morphological substrate of autonomic failure and neurohormonal dysfunction in multiple system atrophy: impact on determining phenotype spectrum. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 114 3 , 201–211. doi:10.1007/s00401-007-0254-1
- Ozawa, T., Paviour, D., Quinn, N.P., Josephs, K.A., Sangha, H., Kilford, L., Healy, D.G., Wood, N.W., Lees, A.J., Holton, J.L., Revesz, T., 2004. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain J. Neurol.* 127 Pt 12 , 2657–2671. doi:10.1093/brain/awh303
- Ozawa, T., Sekiya, K., Aizawa, N., Terajima, K., Nishizawa, M., 2016. Laryngeal stridor in multiple system atrophy: Clinicopathological features and causal hypotheses. *J. Neurol. Sci.* 361, 243–249. doi:10.1016/j.jns.2016.01.007
- Pace-Schott, E.F., Spencer, R.M.C., 2011. Age-related changes in the cognitive function of sleep. *Prog. Brain Res.* 191, 75–89. doi:10.1016/B978-0-444-53752-2.00012-6
- Pagani, M., Furlan, R., Pizzinelli, P., Crivellaro, W., Cerutti, S., Malliani, A., 1989. Spectral analysis of R-R and arterial pressure variabilities to assess sympatho-vagal interaction during mental stress in humans. *J. Hypertens. Suppl. Off. J. Int. Soc. Hypertens.* 7 6 , S14-15.
- Pagani, M., Malfatto, G., Pierini, S., Casati, R., Masu, A.M., Poli, M., Guzzetti, S., Lombardi, F., Cerutti, S., Malliani, A., 1988. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J. Auton. Nerv. Syst.* 23 2 , 143–153.
- Palma, J., Kaufmann, H., 2017. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 4 3 , 298–308. doi:10.1002/mdc3.12478
- Palma, J.-A., Fernandez-Cordon, C., Coon, E.A., Low, P.A., Miglis, M.G., Jaradeh, S., Bhaumik, A.K., Dayalu, P., Urrestarazu, E., Iriarte, J., Biaggioni, I., Kaufmann, H., 2015. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* 25 1 , 69–75. doi:10.1007/s10286-015-0279-9
- Palma, J.-A., Norcliffe-Kaufmann, L., Kaufmann, H., 2018. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 211, 15–25. doi:10.1016/j.autneu.2017.10.007
- Papapetropoulos, S., Tuchman, A., Laufer, D., Papatsoris, A.G., Papapetropoulos, N., Mash, D.C., 2007. Causes of death in multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78 3 , 327–329. doi:10.1136/jnnp.2006.103929
- Papp, M.I., Kahn, J.E., Lantos, P.L., 1989. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J. Neurol. Sci.* 94 1–3 , 79–100. doi:10.1016/0022-510x(89)90219-0

- Park, D.-H., Shin, C.-J., Hong, S.-C., Yu, J., Ryu, S.-H., Kim, E.-J., Shin, H.-B., Shin, B.-H., 2008. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J. Korean Med. Sci.* 23 2 , 226–231. doi:10.3346/jkms.2008.23.2.226
- Park, H., Lee, J.Y., Shin, C.M., Kim, J.-M., Kim, T.J., Kim, J.W., 2015. Characterization of gastrointestinal disorders in patients with parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 5 , 455–460. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.02.005
- Pavy-Le Traon, A., Piedvache, A., Perez-Lloret, S., Calandra-Buonaura, G., Cochen-De Cock, V., Colosimo, C., Cortelli, P., Debs, R., Duerr, S., Fanciulli, A., Foubert-Samier, A., Gerdelat, A., Gurevich, T., Krismer, F., Poewe, W., Tison, F., Tranchant, C., Wenning, G., Rascol, O., Meissner, W.G., European MSA Study Group, 2016. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87 5 , 554–561. doi:10.1136/jnnp-2014-309999
- Pichot, V., Roche, F., Celle, S., Barthélémy, J.-C., Chouchou, F., 2016. HRVanalysis: A Free Software for Analyzing Cardiac Autonomic Activity. *Front. Physiol.* 7, 557. doi:10.3389/fphys.2016.00557
- Plazzi, G., Corsini, R., Provini, F., Pierangeli, G., Martinelli, P., Montagna, P., Lugaresi, E., Cortelli, P., 1997. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 48 4 , 1094–1097.
- Ponikowski, P., Anker, S.D., Chua, T.P., Szelemej, R., Piepoli, M., Adamopoulos, S., Webb-Peploe, K., Harrington, D., Banasiak, W., Wrabec, K., Coats, A.J., 1997. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 79 12 , 1645–1650. doi:10.1016/s0002-9149(97)00215-4
- Postuma, R.B., Gagnon, J.-F., Vendette, M., Montplaisir, J.Y., 2009. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov. Disord.* 24 15 , 2225–2232. doi:10.1002/mds.22757
- Postuma, R.B., Lanfranchi, P.A., Blais, H., Gagnon, J.-F., Montplaisir, J.Y., 2010. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25 14 , 2304–2310. doi:10.1002/mds.23347
- Postuma, R.B., Lang, A.E., Massicotte-Marquez, J., Montplaisir, J., 2006. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 66 6 , 845–851. doi:10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b
- Postuma, R.B., Montplaisir, J., Lanfranchi, P., Blais, H., Rompré, S., Colombo, R., Gagnon, J.-F., 2011. Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26 8 , 1529–1533. doi:10.1002/mds.23677
- Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C.M., Suri, J.S., 2006. Heart rate variability: a review. *Med. Biol. Eng. Comput.* 44 12 , 1031–1051. doi:10.1007/s11517-006-0119-0
- Rekik, S., Martin, F., Dodet, P., Redolfi, S., Leu-Semenescu, S., Corvol, J.-C., Grabli, D., Arnulf, I., 2018. Stridor combined with other sleep breathing disorders in multiple system atrophy: a tailored treatment? *Sleep Med.* 42, 53–60. doi:10.1016/j.sleep.2017.12.008
- Rijnbeek, B., de Visser, S.J., Franson, K.L., Cohen, A.F., van Gerven, J.M.A., 2003. REM sleep effects as a biomarker for the effects of antidepressants in healthy volunteers. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 17 2 , 196–203. doi:10.1177/0269881103017002008
- Roncevic, D., Palma, J.-A., Martinez, J., Goulding, N., Norcliffe-Kaufmann, L., Kaufmann, H., 2014. Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: similarities, differences and survival. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 196 121 5 , 507–512. doi:10.1007/s00702-013-1133-7
- Saito, Y., Matsuoka, Y., Takahashi, A., Ohno, Y., 1994. Survival of patients with multiple system atrophy. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* 33 6 , 321–325. doi:10.2169/internalmedicine.33.321
- Sakakibara, R., Tateno, F., Yamamoto, T., Uchiyama, T., Yamanishi, T., 2018. Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.* 28 1 , 83–101. doi:10.1007/s10286-017-0480-0

- Sako, W., Murakami, N., Izumi, Y., Kaji, R., 2014. The difference in putamen volume between MSA and PD: evidence from a meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 8 , 873–877. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.04.028
- Saper, C.B., Chou, T.C., Scammell, T.E., 2001. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 24 12 , 726–731.
- Sateia, M.J., 2014. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 146 5 , 1387–1394. doi:10.1378/chest.14-0970
- Sauvageot, N., Vaillant, M., Diederich, N.J., 2011. Reduced sympathetically driven heart rate variability during sleep in Parkinson's disease: a case-control polysomnography-based study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26 2 , 234–240. doi:10.1002/mds.23479
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Ettinger, M.G., Mahowald, M.W., 1986. Chronic Behavioral Disorders of Human REM Sleep: A New Category of Parasomnia. *Sleep* 9 2 , 293–308. doi:10.1093/sleep/9.2.293
- Schmitt, D.T., Stein, P.K., Ivanov, P.C., 2009. Stratification pattern of static and scale-invariant dynamic measures of heartbeat fluctuations across sleep stages in young and elderly. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 56 5 , 1564–1573. doi:10.1109/TBME.2009.2014819
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., Quinn, N.P., 1999. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet Lond. Engl.* 354 9192 , 1771–1775.
- Schrag, A., Good, C.D., Miszkiel, K., Morris, H.R., Mathias, C.J., Lees, A.J., Quinn, N.P., 2000. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 54 3 , 697–702. doi:10.1212/wnl.54.3.697
- Schrag, A., Sheikh, S., Quinn, N.P., Lees, A.J., Selai, C., Mathias, C., Litvan, I., Lang, A.E., Bower, J.H., Burn, D.J., Low, P., Jahanshahi, M., 2010. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25 8 , 1077–1081. doi:10.1002/mds.22794
- Schrag, A., Wenning, G.K., Quinn, N., Ben-Shlomo, Y., 2008. Survival in multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23 2 , 294–296. doi:10.1002/mds.21839
- Seda, G., Tsai, S., Lee-Chiong, T., 2014. Medication effects on sleep and breathing. *Clin. Chest Med.* 35 3 , 557–569. doi:10.1016/j.ccm.2014.06.011
- Séi, H., 2012. Blood pressure surges in REM sleep: A mini review. *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol.* 19 4 , 233–241. doi:10.1016/j.pathophys.2012.04.006
- Senaratna, C.V., Perret, J.L., Lodge, C.J., Lowe, A.J., Campbell, B.E., Matheson, M.C., Hamilton, G.S., Dharmage, S.C., 2017. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* 34 , 70–81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002
- Shaffer, F., Ginsberg, J.P., 2017. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front. Public Health* 5 , 258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258
- Shahar, E., 2014. Apnea-hypopnea index: time to wake up. *Nat. Sci. Sleep* 6 , 51–56. doi:10.2147/NSS.S61853
- Shen, L.-H., Liao, M.-H., Tseng, Y.-C., 2012. Recent Advances in Imaging of Dopaminergic Neurons for Evaluation of Neuropsychiatric Disorders. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. doi:10.1155/2012/259349
- Shimohata, T., Ozawa, T., Nakayama, H., Tomita, M., Shinoda, H., Nishizawa, M., 2008. Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. *J. Neurol.* 255 10 , 1483–1485. doi:10.1007/s00415-008-0941-4
- Shimohata, T., Shinoda, H., Nakayama, H., Ozawa, T., Terajima, K., Yoshizawa, H., Matsuzawa, Y., Onodera, O., Naruse, S., Tanaka, K., Takahashi, S., Gejyo, F., Nishizawa, M., 2007. Daytime hypoxemia, sleep-disordered breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch. Neurol.* 64 6 , 856–861. doi:10.1001/archneur.64.6.856
- Shy, G.M., Drager, G.A., 1960. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch. Neurol.* 2 , 511–527.
- Siegel, J.M., Nienhuis, R., Tomaszewski, K.S., 1983. Rostral brainstem contributes to medullary inhibition of muscle tone. *Brain Res.* 268 2 , 344–348.

- Silber, M.H., Levine, S., 2000. Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 15 4 , 699–704.
- Silvani, A., Dampney, R.A.L., 2013. Central control of cardiovascular function during sleep. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 305 12 , H1683-1692. doi:10.1152/ajpheart.00554.2013
- Simonyan, K., Ludlow, C.L., 2012. Abnormal Structure–Function Relationship in Spasmodic Dysphonia. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 22 2 , 417–425. doi:10.1093/cercor/bhr120
- Somers, V.K., Dyken, M.E., Mark, A.L., Abboud, F.M., 1993. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N. Engl. J. Med.* 328 5 , 303–307. doi:10.1056/NEJM199302043280502
- Souza Neto, E.P., Neidecker, J., Lehot, J.J., 2003. [To understand blood pressure and heart rate variability]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 22 5 , 425–452.
- Sowho, M., Amatoury, J., Kirkness, J.P., Patil, S.P., 2014. Sleep and respiratory physiology in adults. *Clin. Chest Med.* 35 3 , 469–481. doi:10.1016/j.ccm.2014.06.002
- Stankovic, I., Krismer, F., Jesic, A., Antonini, A., Benke, T., Brown, R.G., Burn, D.J., Holton, J.L., Kaufmann, H., Kostic, V.S., Ling, H., Meissner, W.G., Poewe, W., Semnic, M., Seppi, K., Takeda, A., Weintraub, D., Wenning, G.K., Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group, 2014. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29 7 , 857–867. doi:10.1002/mds.25880
- Steininger, T.L., Rye, D.B., Wainer, B.H., 1992. Afferent projections to the cholinergic pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent midbrain extrapyramidal area in the albino rat. I. Retrograde tracing studies. *J. Comp. Neurol.* 321 4 , 515–543. doi:10.1002/cne.903210403
- Stemberger, S., Scholz, S.W., Singleton, A.B., Wenning, G.K., 2011. Genetic players in multiple system atrophy: unfolding the nature of the beast. *Neurobiol. Aging* 32 10 , 1924.e5–14. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.001
- Tada, M., Kakita, A., Toyoshima, Y., Onodera, O., Ozawa, T., Morita, T., Nishizawa, M., Takahashi, H., 2009. Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain J. Neurol.* 132 Pt 7 , 1810–1819. doi:10.1093/brain/awp110
- Tada, Mari, Onodera, O., Tada, Masayoshi, Ozawa, T., Piao, Y.-S., Kakita, A., Takahashi, H., Nishizawa, M., 2007. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch. Neurol.* 64 2 , 256–260. doi:10.1001/archneur.64.2.256
- Takatsu, H., Nagashima, K., Murase, M., Fujiwara, H., Nishida, H., Matsuo, H., Watanabe, S., Satomi, K., 2000. Differentiating Parkinson disease from multiple-system atrophy by measuring cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine accumulation. *JAMA* 284 1 , 44–45. doi:10.1001/jama.284.1.44
- Testa, C., Calandra-Buonaura, G., Evangelisti, S., Giannini, G., Provini, F., Ratti, S., Cecere, A., Talozzi, L., Manners, D.N., Lodi, R., Tonon, C., Cortelli, P., 2018. Stridor-related gray matter alterations in multiple system atrophy: A pilot study. *Parkinsonism Relat. Disord.* doi:10.1016/j.parkreldis.2018.11.018
- Tison, F., Wenning, G.K., Volonte, M.A., Poewe, W.R., Henry, P., Quinn, N.P., 1996. Pain in multiple system atrophy. *J. Neurol.* 243 2 , 153–156.
- Tison, F., Yekhlef, F., Chrysostome, V., Balestre, E., Quinn, N.P., Poewe, W., Wenning, G.K., 2002. Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson’s disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 17 4 , 701–709. doi:10.1002/mds.10171
- Tison, F., Yekhlef, F., Chrysostome, V., Sourgen, C., 2000. Prevalence of multiple system atrophy. *Lancet Lond. Engl.* 355 9202 , 495–496. doi:10.1016/S0140-6736(00)82050-4
- Tononi, G., Pompeiano, M., Cirelli, C., 1991. Suppression of desynchronized sleep through microinjection of the alpha 2-adrenergic agonist clonidine in the dorsal pontine tegmentum of the cat. *Pflugers Arch.* 418 5 , 512–518.

- Tulppo, M.P., Mäkikallio, T.H., Takala, T.E., Seppänen, T., Huikuri, H.V., 1996. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am. J. Physiol.* 271 1 Pt 2 , H244-252. doi:10.1152/ajpheart.1996.271.1.H244
- Valappil, R.A., Black, J.E., Broderick, M.J., Carrillo, O., Frenette, E., Sullivan, S.S., Goldman, S.M., Tanner, C.M., Langston, J.W., 2010. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25 14 , 2296–2303. doi:10.1002/mds.23348
- Vetrugno, R., Alessandria, M., D'Angelo, R., Plazzi, G., Provini, F., Cortelli, P., Montagna, P., 2009. Status dissociatus evolving from REM sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Sleep Med.* 10 2 , 247–252. doi:10.1016/j.sleep.2008.01.009
- Vetrugno, R., D'Angelo, R., Cortelli, P., Plazzi, G., Vignatelli, L., Montagna, P., 2007. Impaired cortical and autonomic arousal during sleep in multiple system atrophy. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 118 11 , 2512–2518. doi:10.1016/j.clinph.2007.08.014
- Vetrugno, R., Provini, F., Cortelli, P., Plazzi, G., Lotti, E.M., Pierangeli, G., Canali, C., Montagna, P., 2004. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med.* 5 1 , 21–30.
- Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A.M., Van Hilten, J.J., 2004. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 19 11 , 1306–1312. doi:10.1002/mds.20153
- Vrijkotte, T.G., van Doornen, L.J., de Geus, E.J., 2000. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 35 4 , 880–886. doi:10.1161/01.hyp.35.4.880
- Wenning, G.K., Geser, F., Krismer, F., Seppi, K., Duerr, S., Boesch, S., Köllensperger, M., Goebel, G., Pfeiffer, K.P., Barone, P., Pellecchia, M.T., Quinn, N.P., Koukouni, V., Fowler, C.J., Schrag, A., Mathias, C.J., Giladi, N., Gurevich, T., Dupont, E., Ostergaard, K., Nilsson, C.F., Widner, H., Oertel, W., Eggert, K.M., Albanese, A., del Sorbo, F., Tolosa, E., Cardozo, A., Deuschl, G., Hellriegel, H., Klockgether, T., Dodel, R., Sampaio, C., Coelho, M., Djaldetti, R., Melamed, E., Gasser, T., Kamm, C., Meco, G., Colosimo, C., Rascol, O., Meissner, W.G., Tison, F., Poewe, W., European Multiple System Atrophy Study Group, 2013. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 12 3 , 264–274. doi:10.1016/S1474-4422(12)70327-7
- Wenning, G.K., Krismer, F., 2013. Multiple system atrophy. *Handb. Clin. Neurol.* 117, 229–241. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00019-5
- Wenning, G.K., Tison, F., Seppi, K., Sampaio, C., Diem, A., Yekhlef, F., Ghorayeb, I., Ory, F., Galitzky, M., Scaravilli, T., Bozi, M., Colosimo, C., Gilman, S., Shults, C.W., Quinn, N.P., Rascol, O., Poewe, W., Multiple System Atrophy Study Group, 2004. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 19 12 , 1391–1402. doi:10.1002/mds.20255
- Wetter, T.C., Collado-Seidel, V., Pollmächer, T., Yassouridis, A., Trenkwalder, C., 2000. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 23 3 , 361–367.
- Wieling, W., 1983. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* 286 6373 , 1285. doi:10.1136/bmj.286.6373.1285-a
- Wirth, M., Schramm, J., Bautz, M., Hofauer, B., Edenharter, G., Ott, A., Heiser, C., 2018. Reduced upper obstructions in N3 and increased lower obstructions in REM sleep stage detected with manometry. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 275 1 , 239–245. doi:10.1007/s00405-017-4746-x
- Yang, Y., Aro, A.L., Nair, S.G., Jayaraman, R., Reinier, K., Rusinaru, C., Uy-Evanado, A., Yarmohammadi, H., Jui, J., Chugh, S.S., 2017. Novel measure of autonomic remodeling associated with sudden cardiac arrest in diabetes. *Heart Rhythm* 14 10 , 1449–1455. doi:10.1016/j.hrthm.2017.07.011

- Yasui, Y., Cechetto, D.F., Saper, C.B., 1990. Evidence for a cholinergic projection from the pedunculo-pontine tegmental nucleus to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Brain Res.* 517 1–2 , 19–24.
- Yoon, H., Hwang, S.H., Choi, J.-W., Lee, Y.J., Jeong, D.-U., Park, K.S., 2017. REM sleep estimation based on autonomic dynamics using R-R intervals. *Physiol. Meas.* 38 4 , 631–651. doi:10.1088/1361-6579/aa63c9
- Zhang, L., Cao, B., Zou, Y., Wei, Q.-Q., Ou, R., Liu, W., Zhao, B., Yang, J., Wu, Y., Shang, H., 2018. Causes of Death in Chinese Patients with Multiple System Atrophy. *Aging Dis.* 9 1 , 102–108. doi:10.14336/AD.2017.0711
- Zoccal, D.B., Furuya, W.I., Bassi, M., Colombari, D.S.A., Colombari, E., 2014. The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. *Front. Physiol.* 5, 238. doi:10.3389/fphys.2014.00238

---

**ETUDE POLYSOMNOGRAPHIQUE DES TROUBLES RESPIRATOIRES ET DE LA  
DYSAUTONOMIE AU COURS DU SOMMEIL DANS L'ATROPHIE  
MULTISYSTEMATISEE**

---

**RESUME :**

**Introduction :** L'atrophie multisystématisée (AMS) est une pathologie neurodégénérative de pronostic sombre. Les troubles respiratoires du sommeil et la dysautonomie cardiovasculaire sont fréquents et comptent parmi les causes de décès. L'objectif de cette étude était d'étudier les troubles respiratoires et la dysautonomie pendant le sommeil pour rechercher des marqueurs de sévérité de la maladie.

**Méthodes :** Cette étude rétrospective monocentrique au centre de Référence AMS de Toulouse comprenait deux parties. La première partie comparait les données démographiques, cliniques et polysomnographiques des patients AMS comprenant une évaluation du handicap fonctionnel, moteur et global par des échelles validées dans l'AMS (UMSARS). Dans la seconde partie, la variabilité du rythme cardiaque (VRC) au cours des phases de sommeil était comparée à des contrôles puis aux paramètres cliniques et polysomnographiques de ces patients.

**Résultats :** 51 patients étaient inclus dans la première partie. Nous n'avons pas trouvé de lien entre la présence de troubles respiratoires du sommeil, de troubles du comportement en sommeil paradoxal ou d'un stridor et la sévérité de l'hypotension orthostatique ou du handicap fonctionnel, moteur ou global. L'indice d'apnées-hypopnées (IAH) ne semblait pas être un bon marqueur de sévérité ni avoir d'influence sur la survie. 21 patients étaient inclus dans la seconde partie. L'analyse de leur VRC pendant le sommeil montrait un effondrement par rapport aux contrôles mais une globale préservation des variations entre les stades. L'altération de la VRC pendant le sommeil était corrélée à la sévérité de l'hypotension orthostatique, à la sévérité globale de la maladie et semblait corrélée à l'indice d'apnées centrales (IAC) du sommeil.

**Conclusion :** L'IAH ne semblait pas être un marqueur pertinent de sévérité ni pronostique. La VRC pendant le sommeil semble être un bon marqueur de sévérité de l'AMS. Sa validité comme facteur pronostique devra être confirmée dans des études complémentaires.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Sleep-related breathing disorders and cardiovascular autonomic dysfunction in multiple system atrophy : a polysomnographic study.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Neurologie

---

**MOTS-CLÉS :** Atrophie multisystématisée, polysomnographie, variabilité du rythme cardiaque

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**  
Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**Directeur de thèse :** Anne PAVY LE TRAON