

Mémoire de Maîtrise en médecine

Prévalence du trouble comportemental en sommeil paradoxal dans la population générale

(RBD prevalence estimation in the general population)

Etudiant

Toriel Jérôme

Tuteur

PD Dr Heinzer Raphaël
Médecin chef
CIRS

Co-tuteur

Dr Haba-Rubio José
Médecin associé
CIRS

Expert

Dr Rossetti Andréa
Médecin cadre
Service de neurologie

Lausanne, 15.12.2016

Prévalence du trouble comportemental en sommeil paradoxal dans la population générale

Jérôme Toriel, José Haba-Rubio, Nadia Tobback, Dana Andries et Raphael Heinzer.

Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (CIRS), Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse.

Objectifs: Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie caractérisée par des rêves agités et une perte de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal (SP). Le suivi prospectif de ces patients montre que la plupart d'entre eux risquent de développer une maladie neurodégénérative. Le but de notre étude est d'estimer la prévalence du TCSP sur un échantillon représentatif de la population générale.

Méthode : Les données cliniques et démographiques de 1999 sujets (51.2% de femmes, âge moyen 58.9±11.1) participant à l'étude de cohorte HypnoLaus (Lausanne, Suisse) ont été récoltées. Ils ont rempli différents questionnaires concernant leur sommeil dont le questionnaire Munich Parasomnia Screening (MUPS), et ont eu une polysomnographie (PSG) complète à domicile. La présence d'une activité musculaire excessive en SP a été évaluée visuellement sur les muscles tibiaux antérieurs et du menton.

Résultats : 110 (6%) participants ont répondu « oui » aux deux questions du MUPS relatives à un possible TCSP (« Est ce que vous avez déjà donné des coups durant votre sommeil ? », « Est ce que vous avez déjà eu l'impression de vivre votre rêve, p.ex. gesticulations ? »). Parmi ces 110 participants, 60 (3%) avaient en plus un tonus musculaire excessif objectivé par la PSG en SP.

Conclusion : En combinant le dépistage par questionnaire validé et la présence d'une perte d'atonie musculaire en SP à la PSG, nous trouvons une prévalence du TCSP de 3% dans un échantillon représentatif de la population générale adulte de plus de 40 ans.

Financement : Fondation Leenaards, Fond National Suisse de la Recherche Scientifique, GSK, Ligue Pulmonaire Vaudoise et CIRS.

Les Liens d'intérêt : Aucun.

Mots clés : TCSP, trouble du comportement en sommeil paradoxal, parasomnie, prévalence, HypnoLaus.

Table des matières

1. Introduction	4
2. Contexte	5
2.1 Définition.....	5
2.2 Symptômes principaux.....	7
2.3 Forme primaire et secondaire	7
2.4 Diagnostic différentiel	8
2.5 Traitements actuels.....	10
2.6 TCSP et maladies neurodégénératives.....	10
2.7 Physiopathologie du TCSP	12
2.8 Epidémiologie du TCSP.....	12
2.9 Questions non résolues sur le TCSP	14
3. Méthodologie	14
3.1 Population étudiée	14
3.2 Questionnaire validé	15
3.3 Polysomnographie (PSG)	15
4. Résultats	18
4.1 Population étudiée.....	18
4.2 TCSP probable en se basant sur le questionnaires MUPS.....	18
4.3 TCSP et TCSP infraclinique en se basant sur la PSG	18
5. Discussion	22
5.1 Résultat principal	22
5.2 Comparaison avec les études précédentes	23
5.3 Forces et limites	24
5.5 Conclusion et futures orientations	26
6. Remerciements	27
7. Bibliographie	27

1. Introduction

Le Trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie survenant pendant le sommeil paradoxal (SP), caractérisée par des rêves agités et une perte de l'atonie musculaire propre à cette phase de sommeil. Cette activation musculaire anormale conduit à des troubles du comportement lors desquels le patient semble vivre son rêve en donnant, par exemple, des coups, en criant ou en gesticulant.

Plusieurs études récentes ont démontré une forte association entre TCSP et certaines maladies neurodégénératives notamment la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée. Lors de suivis longitudinaux de patients souffrant de TCSP idiopathique, les observations montrent que la plupart d'entre eux vont développer, avec une latence variable, des maladies neurodégénératives.

Il existe quelques études ayant estimé la prévalence de ce trouble avec des résultats variant entre 0.38 à 9% sur des échantillons de populations différentes.

Le but de notre étude est d'estimer la prévalence du TCSP, en utilisant un questionnaire validé et un enregistrement de l'activité musculaire lors d'une polysomnographie (PSG), à partir d'un échantillon représentatif de la population générale adulte européenne.

2. Contexte

2.1 Définition

Selon la 3^{ème} et plus récente version de la classification internationale des pathologies du sommeil (1), 4 critères doivent être présents pour permettre le diagnostic d'un TCSP:

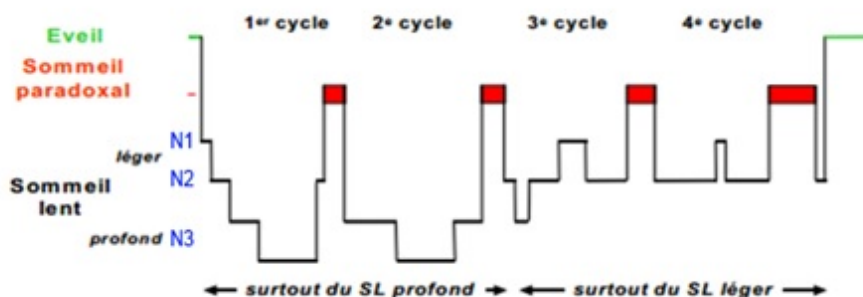
- A. Episodes répétés de vocalisation ou de comportements moteurs complexes pendant le sommeil.
- B. Ces comportements sont documentés pendant le sommeil paradoxal sur une PSG ou, sur la foi de l'histoire clinique, et sont réputés se produire pendant le sommeil paradoxal.
- C. L'enregistrement PSG démontre un sommeil paradoxal sans atonie.
- D. Le trouble n'est pas mieux expliqué par un autre trouble du sommeil, trouble mental, usage de médicaments ou par une consommation de drogues.

Ces 4 critères sont extraits intégralement de la version traduite de « International classification of sleep disorders ».(1)

Pour une meilleure compréhension de la suite du travail, il est important de définir quelques termes :

Parasomnie : comportements et phénomènes anormaux se passant pendant le sommeil mais pouvant survenir à l'endormissement, pendant le sommeil léger à profond (N1 à N3) ainsi que pendant le sommeil paradoxal ou REM (Rapid Eye Movement).(1)

Figure 1. Stades et structure d'une nuit de sommeil : hypnogramme.



N1 et N2 = sommeil lent léger / N3 = sommeil lent profond. Source de l'image :

<http://centre-des-apnees-du-sommeil.cerar.ma/Somnolence.htm>

Sommeil paradoxal sans atonie (SPSA) : sommeil paradoxal d'un patient dans lequel survient une perte d'atonie musculaire objectivée par PSG. Il est important de comprendre qu'il faut que cette perte d'atonie dépasse un certain pourcentage sur le temps total de SP pour pouvoir utiliser le terme de SPSA.(2) Ces notions sont encore peu étudiées et mal définies dans la littérature. Il existe une étude datant de 2012 qui s'est intéressée aux normes d'activité musculaire ainsi qu'aux muscles à cibler pour différencier avec la meilleure fiabilité un SPSA d'un SP normal et permettre ainsi de poser, si le reste des critères sont remplis, un diagnostic de TCSP.(3) Cette étude nous a servi de référence pour l'élaboration de notre méthode.

TCSP probable : ce terme est utilisé lorsqu'on suspecte cliniquement un TCSP (par exemple par le biais d'un questionnaire validé) mais qu'il n'y a pas eu d'objectivation par PSG.(2)

TCSP infraclinique (anglais : *subclinical RBD*) : ce diagnostic est posé lorsqu'on a objectivé un SPSA par PSG mais qu'il n'y a pas eu d'histoire de comportements anormaux en sommeil paradoxal mis en évidence soit par un témoin, un questionnaire, ou par vidéo-PSG (vPSG).(2, 4, 5)

« Tentative de jouer en acte ses rêves » (anglais : *dream enacting behaviour (DEB)*) : le patient semble vivre son rêve en le mettant en scène (par exemple en donnant des coups ou en criant). Lors d'un épisode de TCSP, les rêves sont souvent désagréables comme par exemple le patient qui peut être menacé, pourchassé ou attaqué par des personnes ou des animaux. Ces rêves mènent souvent le patient à des comportements violents de type coups, gesticulations ou cris. Ces comportements peuvent être objectivés par le conjoint ou par vidéo.(2)

2.2 Symptômes principaux

Le TCSP est une parasomnie qui se caractérise le plus souvent par des comportements violents accompagnés par des rêves agités et désagréables qui émergent pendant le sommeil paradoxal donc survenant de manière générale au moins 90 minutes après l'endormissement. Pendant l'épisode, le patient garde généralement les yeux fermés, ne lui permettant pas de se situer dans son environnement. A la fin de l'épisode, le patient se réveille le plus souvent. Si le patient est réveillé par un tiers par exemple, il devient rapidement alerte et peut signaler son rêve en décrivant une histoire cohérente.(6-10)

Ces troubles du comportement peuvent mener à des blessures et à des troubles du sommeil pour le patient et son/sa potentiel(le) conjoint(e).(9, 10)

Il est important de noter que le TCSP est associé à des anomalies électromyographiques (EMG). En effet, lors d'une PSG faite sur un patient souffrant de TCSP, les enregistrements EMG montrent un excès du tonus musculaire et/ou de l'activité musculaire phasique pendant le sommeil paradoxal.(9, 10)

2.3 Forme primaire et secondaire

La forme idiopathique du TCSP (forme primaire) est un diagnostic d'exclusion. En effet, on décrit la forme secondaire lorsqu'on trouve une cause expliquant la survenue des symptômes de la maladie. La narcolepsie, la consommation d'alcool ou la prise de médicaments (tels que certains antidépresseurs ou bêtabloquants) sont des causes secondaires connues de TCSP.(11-15).

La narcolepsie est la cause la plus fréquente de TCSP secondaire précoce (TCSP débutant avant 50 ans). Ce TCSP secondaire à la narcolepsie touche de manière égalitaire les hommes et les femmes et les symptômes débutent, en moyenne, vers l'âge de 41 ans.(14, 16, 17)

Les médicaments antidépresseurs de type sérotoninergique sont effectivement associés au sommeil paradoxal sans atonie musculaire. Une étude faite en 2004 a mis en évidence une activité musculaire plus importante en SP via une électromyographie (EMG) chez les patients prenant ces médicaments en comparaison aux contrôles. Les conclusions de cet article suggèrent un risque potentiellement augmenté de développer un TCSP

secondairement à la prise de cette médication, notamment avec l'augmentation de l'âge du patient.(11)

2.4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du TCSP est vaste et comprend notamment le somnambulisme, les terreurs nocturnes, les apnées obstructives sévères du sommeil ou l'épilepsie frontale nocturne.(18, 19)

Une étude faite en 2005 démontre que chez des patients avec un syndrome d'apnée obstructive sévère, la clinique ressemble beaucoup à celle du TCSP (patient semblant vivre son rêve, gesticulant) et il serait possible de se tromper de diagnostic si on ne faisait pas de PSG montrant des apnées et un sommeil REM avec atonie permettant d'exclure un TCSP.(19)

Le somnambulisme et les terreurs nocturnes sont deux parasomnies se déroulant pendant le sommeil lent et définies comme des troubles de l'éveil en sommeil lent profond.(1) Ces deux parasomnies entrent dans le diagnostic différentiel du TCSP.

Le somnambulisme est caractérisé par l'élaboration de comportements moteurs souvent beaucoup plus complexes que le TCSP et se passant hors du lit (par ex. déambulation nocturne, manger ou boire, jouer d'un instrument de musique).(1)

Les terreurs nocturnes vont se caractériser par un ou des cris perçants initiant souvent le début d'un épisode accompagnés, d'une peur intense et de signes du système nerveux autonome sympathique, comme par exemple, une tachycardie ou une mydriase.(1)

Les terreurs nocturnes et le somnambulisme apparaissent plutôt durant l'enfance et vont avoir tendance à disparaître à l'adolescence, mais ils peuvent persister à l'âge adulte dans certains cas.

Durant un épisode d'une de ces deux parasomnies, les yeux sont généralement ouverts et en se réveillant le patient aura une amnésie totale de son épisode (parfois il existe une amnésie partielle ou fragmentaire chez certains adultes).

Lorsque l'on hésite entre somnambulisme et TCSP, les différences de présentation clinique (décrites ci-dessus) et la PSG vont permettre de poser le diagnostic. Effectivement, il suffit de démontrer que, pendant le sommeil paradoxal, l'atonie

musculaire normale est conservée pour exclure raisonnablement un diagnostic de TCSP.(20)

L'épilepsie frontale à crises nocturnes (EFCN) est caractérisée par des crises stéréotypées qui surviennent presque exclusivement la nuit pouvant perturber de façon importante la qualité et la structure (macro et micro structure) du sommeil et pouvant ainsi engendrer une fatigue journalière et une somnolence chez certains patients. Ces crises peuvent se manifester selon 3 présentations distinctes (éveils paroxystiques nocturnes, une dystonie paroxystique nocturne ou des épisodes de déambulations nocturnes) que nous n'allons pas développer dans ce travail. L'examen de référence pour investiguer et diagnostiquer une EFCN est la PSG avec vidéo-EEG (vPSG).(21) Si nous nous intéressons aux différences cliniques entre le TCSP et l'EFCN, le début des symptômes du TCSP se présente généralement chez des patients entre 50 et 60 ans(10) et est très rare chez les enfants. Cette présentation permet de distinguer le TCSP des troubles de l'éveil survenant en sommeil profond et de l'EFCN qui surviennent plutôt à l'âge pédiatrique.(22, 23) De plus, le TCSP est associé aux maladies neurodégénératives ainsi qu'à la narcolepsie alors que l'EFCN est pratiquement toujours associée à un examen neurologique normal et une neuro-imagerie dans les limites de la norme.(22) Les crises dans l'EFCN sont stéréotypées alors que dans le TCSP, les comportements du patient sont influencés par le contenu du rêve et peuvent donc varier chaque nuit.(21) Le timing des épisodes de TCSP versus de EFCN est différent lors d'un enregistrement PSG. Effectivement, l'EFCN se passe généralement en stade 2 du sommeil (N2) alors que le TCSP se passe exclusivement en SP avec une perte d'atonie musculaire caractéristique. En combinant les différents éléments PSG spécifiques avec les différents éléments anamnestiques décrits ci-dessus, on doit pouvoir différencier ces deux pathologies et poser un diagnostic dans la plupart des cas.(21)

2.5 Traitements actuels

Actuellement, il n'existe que des traitements symptomatiques du TCSP visant à réduire l'intensité et la fréquence des gesticulations et des rêves agités pour prévenir notamment le risque de blessure. Le clonazepam et la mélatonine sont les traitements symptomatiques recommandés. Le clonazepam nécessite un suivi clinique rapproché et doit être utilisé avec prudence surtout lorsque le patient souffre d'une démence ou d'un syndrome d'apnées du sommeil. Dans ce contexte de comorbidités (démence, apnée), un changement avec la mélatonine est conseillé.(24)

2.6 TCSP et maladies neurodégénératives

Comme déjà introduit précédemment, le TCSP est fortement associé aux maladies neurodégénératives et plus précisément à la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée.

Il est important de noter que la majorité des cas où il y a association entre TCSP et maladies neurodégénératives, les symptômes du TCSP se présentent soit en même temps soit, le plus souvent, avant le développement de la maladie.(14)

L'hypothèse que le TCSP serait un prodrome de ces maladies a été le centre de plusieurs recherches effectuées dans différentes parties du monde ces dernières années.

Postuma et ses collègues, ont publié, en 2009, le résultat d'un suivi longitudinal de 93 patients souffrant de TCSP. Le but de leur étude était de déterminer le risque de développer une maladie neurodégénérative lorsqu'on souffre d'un TCSP idiopathique. Au cours du suivi, 28% des patients ont développé une maladie neurodégénérative ; 14 avaient une maladie de Parkinson, 7 ont développé une démence à corps de Lewy, 4 remplissaient les critères pour une démence de type Alzheimer, et 1 patient a développé une atrophie multisystématisée. Un risque de conversion du TCSP en maladie neurodégénérative a été estimé à 17% à 4 ans, 40% à 10 ans et 52% à 12 ans.(25)

En 2012, Schenck et al, font une mise à jour d'une étude datant de 1996 sur le suivi de 26 patients souffrant de TCSP qui avait permis de déterminer que 38% avaient développé une maladie de Parkinson avec un intervalle moyen de 13 ans après le début des symptômes de TCSP.(26) Seize ans de suivi supplémentaire ont permis de

démontrer que plus de 80% de ces patients finissent par développer une maladie de Parkinson ou une autre maladie neurologique. Sur les 26 patients suivis, 21 ont développé une maladie neurodégénérative : 13 ont développé une maladie de Parkinson, 3 une démence à corps de Lewy, 2 une atrophie multisystématisée et 2 une maladie d'Alzheimer.(27)

En 2014, Iranzo et al. ont démontré par un suivi longitudinal de 174 patients souffrant de TCSP idiopathique, que du diagnostic de TCSP à une maladie neurodégénérative confirmée, le risque de conversion est estimé à 33% à 5 ans, 75% à 10 ans et 90% à 14 ans. Le TCSP semble donc être un marqueur prodromal bien plus sensible et spécifique que d'autres symptômes, pouvant précéder ce genre de maladies, tels que l'anosmie, la constipation, la somnolence diurne ou la dépression. Il est intéressant de noter que parmi les 65 patients (environ 37%) développant une maladie neurodégénérative, la médiane de temps entre les premiers symptômes de TCSP et la dite maladie était de 11 ans. Et la médiane de temps entre le diagnostic du TCSP et l'apparition d'une synucléinopathie était de 4 ans. Cette étude confirme l'idée que la plupart des patients souffrant de TCSP idiopathique vont développer une synucléinopathie mais avec une latence variable.(28, 29)

Ces différentes études nous montrent que la plupart des cas de TCSP idiopathique finissent par développer des maladies neurodégénératives. Plus souvent, ces pathologies sont la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy.

Il est intéressant de noter que l'atrophie multisystémique se voit moins souvent dans les séries malgré une association très forte avec le TCSP idiopathique variant entre 70 et 100 % suivant les études.(30-32) Ceci est dû au fait que l'atrophie multisystémique est une maladie beaucoup plus rare que la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy. Sa prévalence brute et son incidence annuelle moyenne ont été estimées à 3.4 cas /100 000 habitants et 0.7 cas /100'000 habitants respectivement(33), tandis que l'incidence ajustée pour l'âge et le sexe de la maladie de Parkinson est de 13.4 cas /100'000 habitants.(34)

2.7 Physiopathologie du TCSP

Pour avoir une perte du tonus musculaire durant le sommeil paradoxal, deux mécanismes doivent être en place, l'un passif, l'autre actif.(35)

Des neurones sérotoninergiques connectés aux noyaux des nerfs crâniens et des motoneurones inférieurs vont diminuer leur activité durant le sommeil. Cette diminution d'activité implique une baisse du tonus musculaire progressive lors du passage du sommeil léger au sommeil profond menant à ce qu'on appelle une hypotonie (forte baisse du tonus musculaire mais il reste quand même présent). Lors du passage en sommeil paradoxal, ces neurones sérotoninergiques arrêtent de décharger.(35)

En parallèle de ce mécanisme passif, il existe un mécanisme actif, qui consiste à une paralysie du tonus des muscles posturaux (atonie), localisé grâce à des modèles animaux (notamment le chat(36) et le rat(37)), au niveau du locus subcoeruleus(37, 38) (dans la partie dorsale du pons), et la partie ventrale de la médulla chez l'humain.(35)

Il est important de comprendre que ce système permettant l'atonie musculaire durant le SP va agir en même temps que la voie motrice primaire. Donc si une lésion survient au niveau du système permettant l'atonie, le cortex moteur pourra décharger et envoyer un signal moteur via les motoneurones supérieurs puis par les motoneurones inférieurs.(35)

Certains éléments vont dans le sens de ce modèle comme quelques rares cas d'apparition de symptômes de TCSP qui ont été reportés suite à des lésions focales notamment au niveau du tronc cérébral(39), comme par exemple des AVC ou des lésions inflammatoires localisées dans la partie dorsale du pons ou de la portion ventrale de la médulla, ou bien des dépôts d'alpha synucléine retrouvés en post-mortem dans les même régions chez un patient ayant une maladie de Parkinson et un TCSP.(40, 41)

2.8 Epidémiologie du TCSP

Le TCSP idiopathique touche plus souvent les hommes avec une forte prédominance variant de 70 à 80% suivant les séries de cas.(9, 10, 42) Lorsque le TCSP est couplé à la narcolepsie, cette prédominance masculine est moins importante.(42)

L'installation des symptômes du TCSP débute, de manière générale, entre 50 et 60 ans.(9, 10, 43) L'âge moyen au moment du diagnostic est de 64.4 ans dans l'étude d'Olson et al.(10) et 67.4 ± 10 ans dans l'étude de Wing et al.(43).

Actuellement, la prévalence exacte du TCSP dans la population générale n'est pas connue. Il existe quelques études sur la prévalence du TCSP qui seront décrites brièvement dans ce chapitre.

Les deux premières études décrites sont basées sur des questionnaires. En 2012, Boot et ses collègues ont déterminé, à partir d'un échantillon de population âgée de 70 à 89 ans (727 sujets, âge moyen : 77 ans), une prévalence d'un probable TCSP de 8.9%. Pour ce faire, les sujets ont rempli « The Mayo Sleep questionnaire »(44, 45), un outil de dépistage pour la présence de TCSP et autres troubles du sommeil. En 2015, Malhkecht et al. ont estimé deux prévalences de TCSP à partir d'une cohorte représentant la population âgée européenne (476 sujets âgés de 60 ans à 97 ans, âge moyen 72.8 ± 8.5 ans). Pour ce faire, ils ont soumis aux participants deux questionnaires validés : the RBD questionnaire screening (RBDSQ)(46) et the Innsbruck RBD-Inventory (RBD-I)(47) permettant d'estimer la prévalence d'un probable TCSP à 5.5% et 7.7% respectivement.(48)

Il existe deux études dans lesquelles le diagnostic de TCSP a été confirmé par PSG. En 2000, une étude menée à Hong Kong sur 1034 participants âgés de 70 ans et plus, 4 sujets ont eu un diagnostic confirmé de TCSP idiopathique, ce qui donne une prévalence estimée de 0.38%.(49) En 2013, une étude coréenne a utilisé un échantillon de 348 sujets âgés de 60 ans et plus (âge moyen 68.4 ± 6.2 ans) issu de la population générale qui ont eu une PSG avec vidéo (vPSG). Parmi ces 348 sujets, 25 avaient un sommeil REM sans atonie objectivé par PSG. Parmi ces 25 sujets, 7 avaient eu un comportement de type « mise en acte de son rêve » ou « dream enacting behaviour » objectivé par vidéo et ont été diagnostiqués comme ayant un TCSP. Les 18 autres chez qui il n'y avait pas de comportement de type « mise en acte de son rêve » malgré un sommeil REM sans atonie avaient un diagnostic de TCSP infraclinique. Les résultats bruts de cette étude, nous donnent une prévalence de TCSP et TCSP idiopathique de 2% et 1.15% respectivement ainsi qu'une prévalence de TCSP infraclinique d'environ 5%.(5)

2.9 Questions non résolues sur le TCSP

Le TCSP est déjà bien étudié, comme le prouve la bibliographie de notre travail, mais certains sujets nécessiteraient d'être approfondis. Voici quelques exemples de questionnements et de problématiques sur le TCSP à aborder ou à approfondir(1, 50):

- Bien que quelques études se soient intéressées à la prévalence du TCSP, la prévalence exacte du TCSP dans la population générale reste incertaine.
- Il serait intéressant de comprendre pourquoi cette pathologie touche plus les hommes.
- Les effets du clonazepam et de la mélatonine sur les patients souffrant de TCSP pourraient être mieux caractérisés grâce à des études randomisées contrôlées sur de grandes séries de patients.
- Quelle est la meilleure méthode PSG pour poser un diagnostic de TCSP le plus rapidement et le plus efficacement en clinique ?
- La découverte de traitements neuro-protecteurs et la mise en place d'études pour tester leur efficacité sur la prévention de la survenue de maladies neurodégénératives semblent prioritaires et pourraient utiliser les patients souffrant de TCSP dans ce but.
- Quels sont les effets des nouveaux antidépresseurs sur l'atonie musculaire en sommeil paradoxal ?

Cette liste n'est évidemment pas exhaustive, il s'agit simplement d'une sélection personnelle de problématiques me semblant centrales pour avancer dans la compréhension et le traitement du TCSP.

3. Méthodologie

3.1 Population étudiée

Les données utilisées pour cette étude proviennent de la cohorte CoLaus-HypnoLaus (51, 52) composée d'une population européenne âgée entre 45 et 80 ans habitant à Lausanne, en Suisse.

L'étude CoLaus/HypnoLaus a été approuvée par le comité d'éthique de l'Université de Lausanne et un consentement écrit pour l'utilisation des données a été signé par tous les participants de l'étude.

Notre étude a été faite au Centre d'Investigation et de Recherche du Sommeil (CIRS) au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne, en Suisse.

3.2 Questionnaire validé

Tous les sujets de la deuxième phase de CoLaus (plus de 5000) ont rempli différents questionnaires contenant des questions précises sur leurs habitudes de sommeil. Ils ont rempli notamment le questionnaire « Munich Parasomnia Screening » (MUPS) contenant 21 questions permettant d'évaluer et d'investiguer la fréquence des parasomnies et des comportements nocturnes. Parmi ces 21 questions, deux items sont spécifiques au comportement violent durant le sommeil et au TCSP respectivement: « Avez vous déjà crié ou donné des coups de poing ou de pied durant votre sommeil ? » / « Avez vous déjà eu l'impression de vivre votre rêve (i.e. en gesticulant ou en criant) ? ». Lors de la validation de ce questionnaire, les deux questions avaient des valeurs prédictives positives et négatives ainsi qu'une sensibilité et une spécificité élevées. Il est important de noter que ce questionnaire n'a pas pour but de diagnostiquer à lui seul des parasomnies. Typiquement, pour le TCSP, la PSG est indispensable pour poser un diagnostic.(53)

Pour notre étude, nous avons sélectionné pour l'analyse PSG les sujets qui avaient la suspicion clinique de TCSP la plus haute, c'est à dire les sujets ayant répondu « oui » aux deux questions spécifiques aux comportements violents durant le sommeil et au TCSP. Ils étaient considérés, dès lors, comme ayant un TCSP probable (*cf. définition chapitre 2.1*).

3.3 Polysomnographie (PSG)

Un enregistrement complet de leur sommeil par polysomnographie a été proposé à tous les sujets participant à l'étude. Parmi les différents éléments testés par PSG, l'activité EMG

a été mesurée grâce à des électrodes placées sur le muscle mentonnier (m. mentalis) ainsi que sur les muscles tibiaux antérieurs bilatéraux des jambes pendant la totalité de la durée de l'enregistrement polysomnographique.

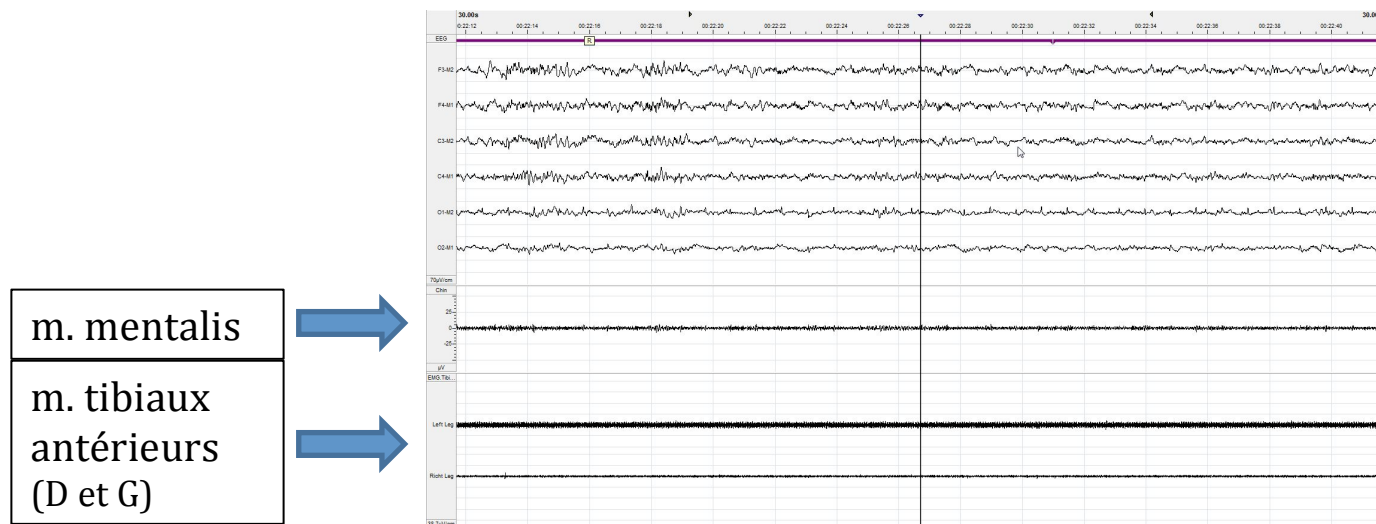


Figure 2. Exemple d'une époque (30 secondes) de sommeil paradoxal normale. On peut voir une atonie musculaire sur les enregistrements des 3 muscles testés.

Concernant l'analyse de l'activité EMG durant le sommeil REM, l'option de diviser la totalité de l'enregistrement PSG en période de 3 secondes, comme recommandée dans l'étude menée par Frauscher B et ses collègues(3) pour scorer l'activité musculaire phasique, n'était pas applicable sur un si grand échantillon. Cependant, nous avons décidé de garder les recommandations de scoring du tonus musculaire (activité musculaire tonique) et de l'adapter au scoring de l'activité musculaire phasique. Ce qui implique que nous avons divisé l'enregistrement en période de 30 secondes afin d'analyser l'activité EMG phasique et tonique.

En se basant sur le jugement du lecteur de la PSG, une époque de 30 secondes était scorée positive si l'amplitude de l'activité EMG était au moins 2 fois plus importante que la ligne de base et devait être égale ou dépasser 50% de la durée totale de l'époque (> ou = à 15 sec).

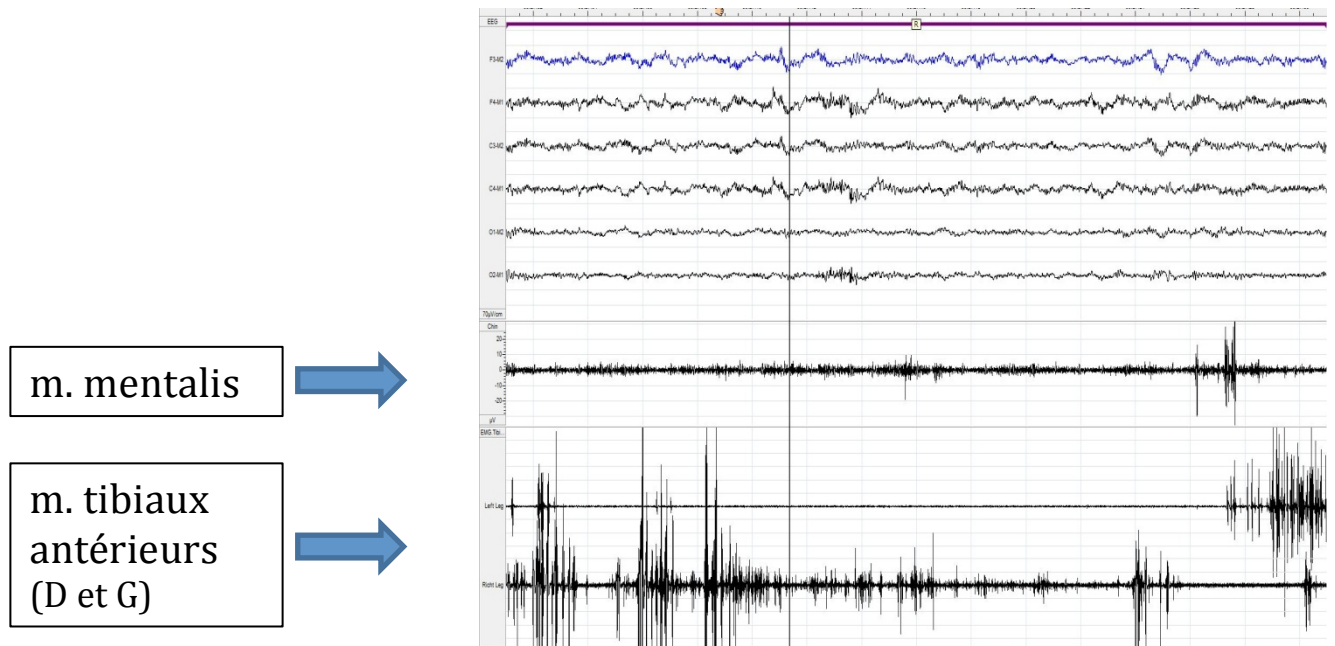


Figure 3. Exemple d'une époque (30 secondes) avec une activité musculaire excessive. On voit une activité musculaire tonique au niveau du muscle mentonnier et phasique sur les muscles tibiaux antérieurs.

Afin de déterminer le seuil du pourcentage d'époques positives d'un enregistrement PSG permettant de définir une perte d'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal, nous avons formé un groupe contrôle. Ce groupe contrôle a répondu « non » aux deux questions spécifiques aux comportements violents durant le sommeil et au TCSP du questionnaire MUPS. Ces sujets contrôles ont été sélectionnés individuellement pour correspondre à l'âge et au sexe de chaque cas qui avait répondu « oui » aux deux mêmes questions du questionnaire MUPS. Dans l'étude de Frauscher et ses collègues(3), le seuil recommandé permettant de définir si le patient souffre d'un SPSA était de 27% en combinant les époques positives pour des activités musculaires phasiques ou toniques excessives (époques de 30 secondes) sur la durée totale de SP en utilisant le muscle mentonnier et les muscles digitaux superficiels comme référence.

Chaque enregistrement PSG des cas et des contrôles a été scoré par la même personne selon notre méthode et les différents résultats du scoring ont été inclus et stockés dans une base de donnée.

4. Résultats

4.1 Population étudiée

Nous avons analysé les données de 1999 sujets. Il s'agit d'un échantillon représentatif de la population générale adulte lausannoise de plus de 40 ans avec un âge moyen de 58.4 ± 11.1 ans (compris entre 40 et 85 ans), 48.8% d'hommes, et une distribution des codes postaux représentant la répartition de la population lausannoise (Suisse).(51)

4.2 TCSP probable en se basant sur le questionnaires MUPS

Parmi ces 1999 participants, 120 sujets (6%) ont répondu positivement aux deux questions du questionnaire MUPS, spécifiques aux comportements violents durant le sommeil et au TCSP respectivement. Ces 120 sujets ont donc un TCSP probable (âge moyen 58 ± 10.6 , 73.3% d'hommes).

4.3 TCSP et TCSP infraclinique en se basant sur la PSG

10 sujets parmi les 120 participants ayant répondu « oui » aux deux questions du questionnaire MUPS ont été exclus car la lecture de leur PSG n'était pas possible : 8 de ces PSG avaient trop d'artefacts sur les tracés EMG des muscles mentonnier ou tibiaux antérieurs et 2 n'avaient pas une proportion de sommeil paradoxal suffisante. Les enregistrements avec moins de 40 pages de 30 secondes de REM n'étaient pas pris en compte. Ce seuil de 20 minutes de sommeil REM par enregistrement a été décidé arbitrairement.

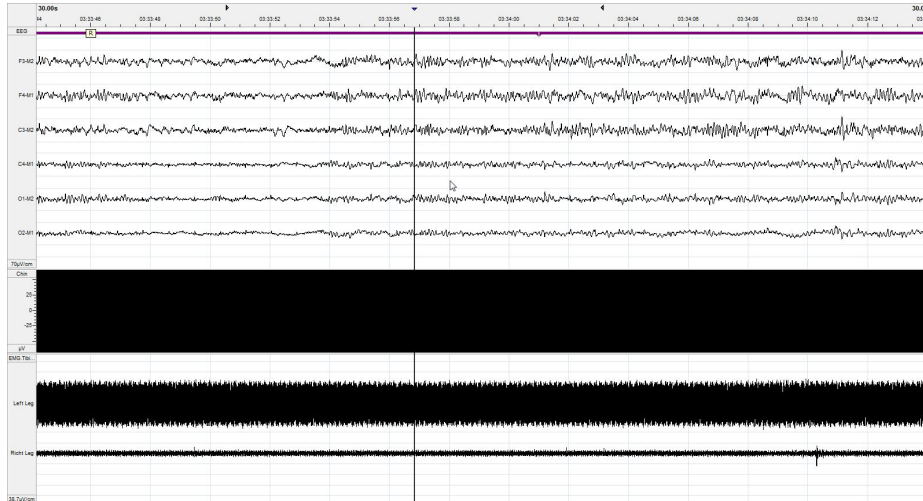
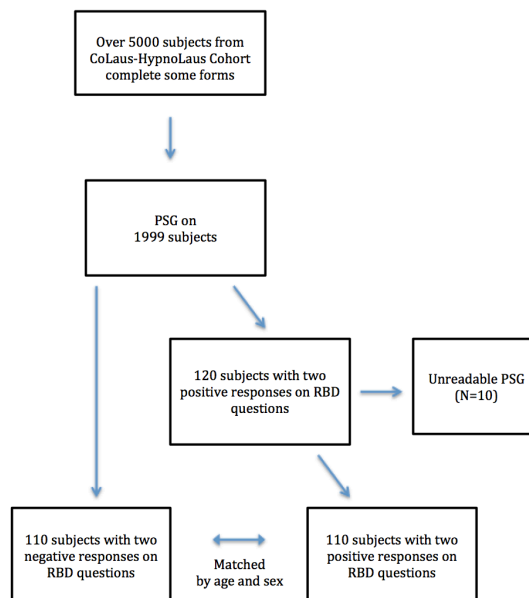


Figure 4. Exemple d'artefacts au niveau des enregistrements du muscle mentonnier et du muscle tibial antérieur de la jambe gauche pouvant empêcher la lecture de la PSG.

Nous avons sélectionné de manière aléatoire 110 sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe (âge moyen : 57.5 ± 10.5 ans, 74% d'hommes).

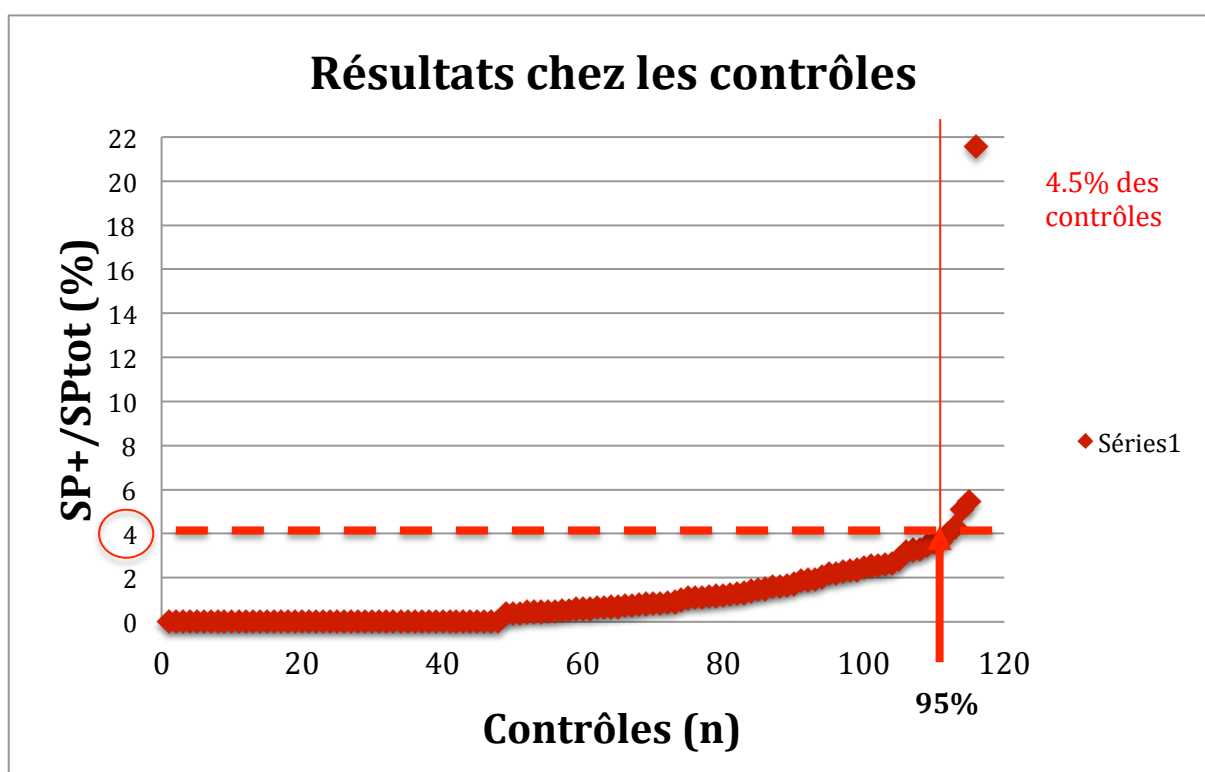
Figure 5. Population étudiée.



Résumé du design de la méthode. PSG : Polysomnographie / RBD : REM sleep Behavior Disorder.

L'analyse dans le groupe des contrôles a permis de déterminer que le pourcentage moyen d'époques de sommeil paradoxal présentant un excès d'activité musculaire phasique ou tonique était de $1.21 \% \pm 2.28$ par sujet contrôle. Le 95^{ème} percentile de ce groupe correspond à 4% d'époques de sommeil paradoxal avec un excès d'activité musculaire, et nous avons considéré ce seuil pour définir la perte pathologique d'atonie musculaire en sommeil paradoxal (sommeil paradoxal sans atonie, SPSA). Seuls 5 (4.5%) sujets contrôles étaient donc au dessus de 4% d'époques de SPSA (Figure 6).

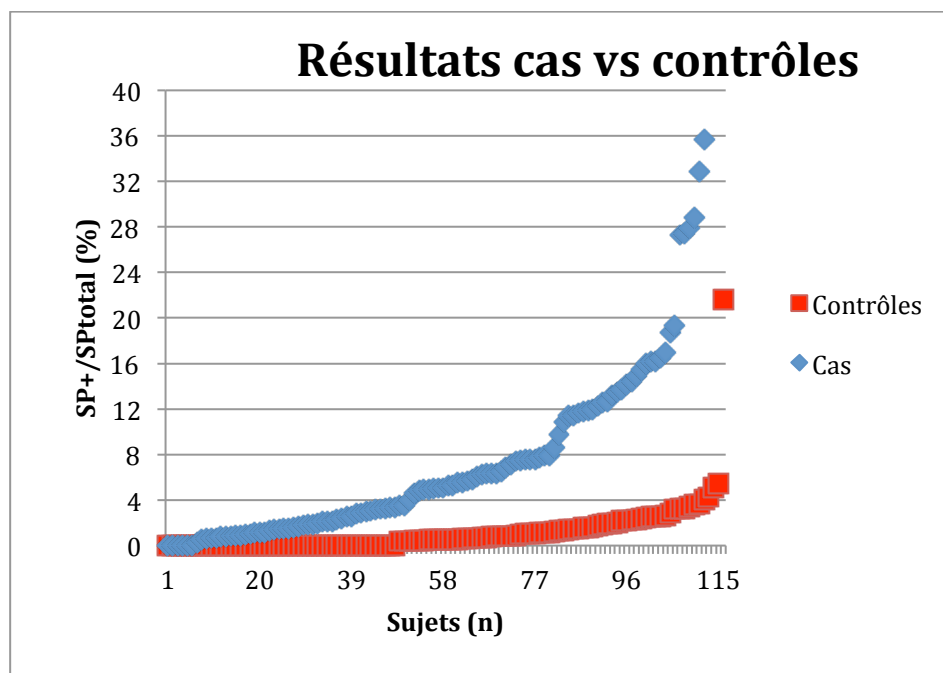
Figure 6. Résultats du scoring de l'activité musculaire en SP des sujets contrôles.



Les 5 sujets au dessus de 4% du nombre d'époques scorées positives en SP sur le nombre total d'époques en SP ont permis de déterminer le seuil permettant de définir le sommeil paradoxal sans atonie (SPSA). Ces 5 sujets sont au-dessus du 95^{ème} percentile pour ce groupe. SP+ : nombre d'époques scorées positives en sommeil paradoxal / SPtot : nombre total d'époques en sommeil paradoxal.

En comparaison, dans le groupe des cas, il y avait un pourcentage moyen d'époque de SP présentant un excès d'activité musculaire phasique ou tonique de $7.16\% \pm 7.4$ par cas (Figure 7).

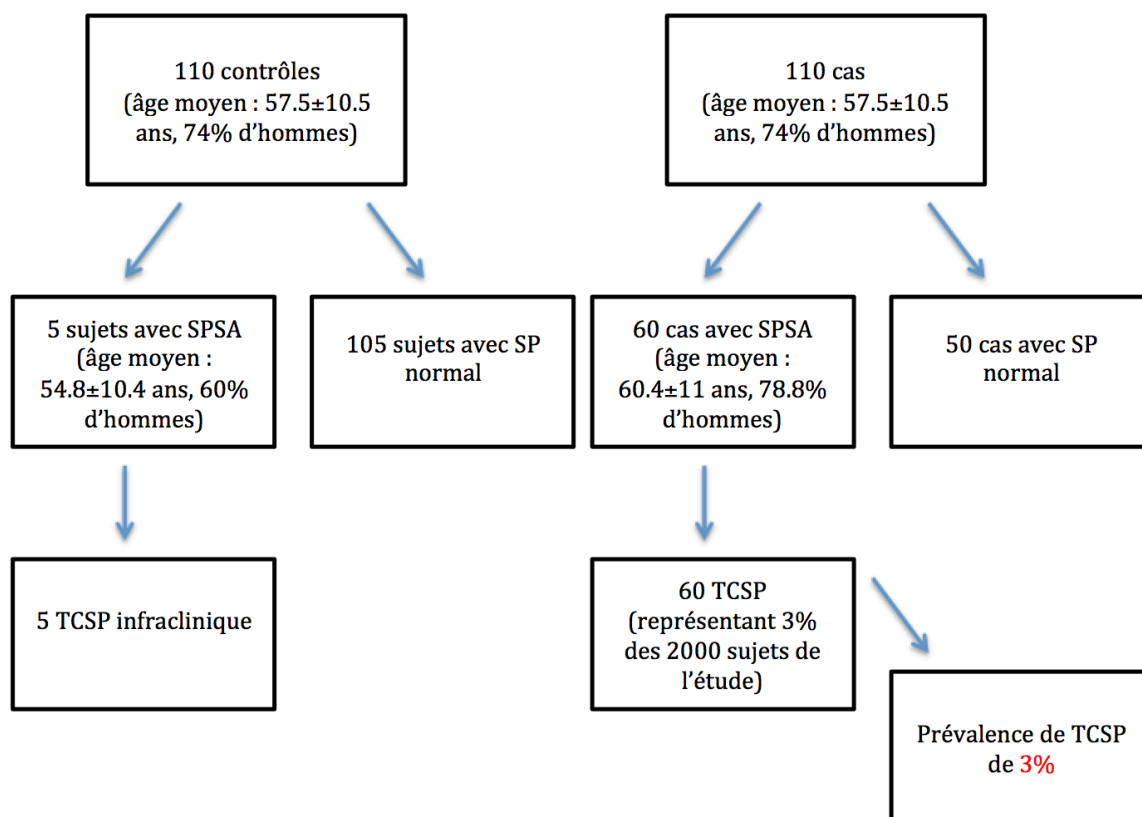
Figure 7. Résultats du scoring de l'activité musculaire en SP des cas et des contrôles.



SP+ : nombre d'époques scorées positives en sommeil paradoxal / SPtot : nombre total d'époques en sommeil paradoxal.

Soixante cas (âge moyen: 60.4 ± 11 ans, 78.3 % d'hommes, 16% prenant des médicaments antidépresseurs) étaient au-dessus du seuil des 4% d'époque de SPSA et ont été identifiés comme ayant un TCSP. Ce résultat nous permet d'estimer la prévalence de TCSP à 3% grâce à cet échantillon représentatif de la population générale adulte en combinant un comportement violent durant le sommeil reporté par questionnaire et un sommeil paradoxal sans atonie (Figure 8).

Figure 8. Présentation des résultats de notre étude.



TCSP : Trouble du comportement en sommeil paradoxal / SP : Sommeil paradoxal / SPSA : Sommeil paradoxal sans atonie.

5. Discussion

5.1 Résultat principal

Le résultat principal de notre étude est que nous avons trouvé, en combinant le MUPS questionnaire et la PSG, une prévalence de 3% de TCSP dans un échantillon représentatif de la population générale adulte européenne.

5.2 Comparaison avec les études précédentes

Comme décrit dans le chapitre 2.8, les études précédentes ont estimé une prévalence de TCSP variant entre 0.38% et 8.9% (cf. Tableau 1).

Certaines d'entre elles, se sont basées exclusivement sur des questionnaires validés pour estimer une prévalence comprise entre 5.5 et 8.9%. Cela implique qu'il s'agit d'une prévalence de TCSP probable car il n'y a pas eu de confirmation par PSG. Ce qui explique, probablement, les résultats plus élevés de ces études. Dans notre étude, nous avons un pourcentage de TCSP probable de 6%.

Les deux études(45, 48) se basant exclusivement sur des questionnaires ont montré une prévalence de TCSP probable de 8.9% pour la première et 4.6% ainsi que 7.7% pour la deuxième. Elles avaient pour échantillon des populations âgées avec un âge moyen de 77 +/-3.5 ans et de 72.2 +/-8.5 ans respectivement, ce qui peut aussi augmenter la prévalence du TCSP en prenant en considération que les symptômes débutent généralement au delà de 50 ans (cf. chapitre 2.8).

Dans une étude basée sur un questionnaire, il existe un risque d'obtenir des cas faux-positifs à cause notamment de certaines maladies pouvant imiter les symptômes du TCSP. Par exemple, le somnambulisme, les apnées obstructives sévères ou bien l'épilepsie frontale à crises nocturnes, entrent dans le diagnostic différentiel du TCSP (cf. chapitre 2.4), et peuvent en conséquence mener à une prévalence de TCSP surestimée.

Les deux études ayant utilisé la PSG(5, 49) ont trouvé des prévalences de TCSP entre 0.38% et 2%.

Si on s'intéresse à l'étude coréenne(5), Kang et al. ont utilisé la vidéo (couplée à la PSG) afin de confirmer la mise en acte du rêve du sujet à la place d'un dépistage par questionnaire comme utilisé dans notre étude. Malgré cette différence de méthode, leur résultat de 2% pour la prévalence de TCSP reste très proche du nôtre (3%). Notre estimation plus haute pourrait être expliquée par une taille plus grande et un intervalle d'âge plus large de notre échantillon, une moins bonne spécificité de la part des questionnaires (par rapport à la vidéo) ou bien par des différences génétiques entre la population que nous avons testée (européenne) et la population asiatique.

Dans notre étude, nous avons décidé de coupler le questionnaire validé MUPS avec une PSG. L'avantage du questionnaire par rapport à la vidéo est de prendre en considération

le sommeil habituel des sujets et non une seule nuit pendant laquelle ils ne vont pas forcément présenter d'épisode de TCSP, ce qui peut avoir augmenté la sensibilité de notre approche. Pour les sujets dormant seuls et n'ayant aucun entourage proche, le questionnaire pourrait en revanche générer des faux négatifs et diminuer dès lors la sensibilité de notre étude.

En comparant la taille des échantillons utilisés pour estimer une prévalence de TCSP, notre étude est la plus grande avec 1999 sujets. De plus, notre étude a l'intervalle d'âge le plus large (40-85 ans) ainsi que l'âge moyen le plus bas (58.4 ± 11.1 ans) en comparaison avec les études précédentes nous permettant de représenter la population générale adulte européenne.

Tableau 1. Comparaison des différentes études sur la prévalence du TCSP.

Années	Méthode	Origine	Nombre de sujets	Age moyen	Prévalence de TCSP
2000	Questionnaire + PSG	Chinoise (Hongkong)	1064	70 et +	0.38%
2012	Questionnaire	Américaine	727	77ans (70-89 ans)	8.9%
2013	Vidéo + PSG	Coréenne	348	68.4±6.2 ans (60-88 ans)	2%
2015	Questionnaire	Européenne	476	72.8±8.5 ans (60-97 ans)	4.6% et 7.7%
2016	Questionnaire + PSG	Européenne	1999	58.4±11.1ans (40-85 ans)	3%

5.3 Forces et limites

Une des plus grandes forces de notre étude est la taille de notre échantillon (1999 sujets qui ont rempli le MUPS questionnaire et ont effectué une PSG). De plus, comme décrit précédemment, notre échantillon a un intervalle large d'âge compris entre 40 et 85 ans

ainsi qu'un âge moyen à 58.4 ± 11.1 ans. Notre but était de représenter au mieux la population générale adulte et d'augmenter ainsi le pouvoir statistique de notre étude.

Comme décrit précédemment, certaines des études précédentes n'ont utilisé que des questionnaires validés pour déterminer leur prévalence. Nous avons décidé de coupler le questionnaire validé MUPS avec une PSG pour augmenter la sensibilité et la spécificité de notre étude.

C'est la première étude de prévalence utilisant la PSG qui s'intéresse à une population générale européenne. Effectivement, les deux études précédentes utilisant la PSG ont été faites sur des populations asiatiques(5, 49).

Dans notre étude, nous n'avons pas différencié les cas de TCSP idiopathique des cas de TCSP secondaire. Une étude approfondie des dossiers des sujets avec PSG positive en regardant spécifiquement leurs traitements et leurs comorbidités permettrait de faire cette classification.

Du point de vue méthodologique, nous n'avons pas utilisé le muscle digital superficiel droit et gauche des membres supérieurs comme muscle de référence pour les enregistrements PSG. Le muscle digital superficiel et le muscle mentonnier sont les deux muscles de référence pour évaluer l'activité EMG durant le sommeil REM lorsqu'on cherche à diagnostiquer un TCSP selon les recommandations de l'article de Frauscher et al.(3). Dans notre étude, nous avons à disposition les enregistrements des muscles tibiaux antérieurs droit et gauche des membres inférieurs que nous avons utilisés à la place des muscles digitaux superficiels bilatéraux. Ces enregistrements musculaires des membres inférieurs étaient plus compliqués à analyser et à interpréter chez des sujets souffrant de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil (MPJS). Ces MPJS pouvaient survenir durant le sommeil paradoxal et rendre plus complexe l'analyse de la PSG. Nous n'avons pas considéré les mouvements périodiques des jambes dans l'analyse des activités toniques menant au diagnostic de SPSA.

De plus, comme décrit dans la méthode (cf. chapitre 2.2), nous n'avons pas utilisé des époques de 3 secondes pour analyser l'activité phasique musculaire comme recommandé par l'étude de Frauscher et al.(3). Nous avons utilisé, à la place, des époques de 30 secondes pour nous permettre une lecture plus pratique de la PSG afin de s'orienter vers une utilisation clinique potentielle.

L'utilisation d'un enregistrement vidéo couplée à l'enregistrement PSG pour objectiver la mise en acte des rêves et des comportements violents durant le sommeil REM, comme dans l'étude coréenne(5), aurait permis d'augmenter la spécificité de notre étude. Chez des patients vivant seuls, qui n'ont personne pour objectiver leurs comportements anormaux durant leur sommeil et qui auraient dès lors répondu le plus souvent « non » à nos deux questions de dépistage, la vidéo aurait pu mettre en évidence « une mise en acte du rêve ».

5.5 Conclusion et futures orientations

En conclusion, dans ce large échantillon représentatif de la population générale adulte européenne, en combinant le questionnaire validé MUPS et l'analyse de la PSG, nous estimons la prévalence de TCSP à 3%.

En prenant en considération le haut risque de conversion du TCSP idiopathique en maladies neurodégénératives, notre estimation de la prévalence de TCSP à 3% confirme l'importance de trouver et de développer des traitements neuroprotecteurs pour ces patients. Effectivement, les patients souffrant de TCSP idiopathique sont des cibles privilégiées pour étudier les mécanismes des maladies neurodégénératives dans leurs premiers stades de développement ainsi que pour tester de nouvelles médications.

La méthode utilisée dans notre étude simplifie le scoring des activités EMG sur une PSG en comparaison avec le scoring proposé dans l'étude de Frauscher et al.(3). Elle pourrait être validée par une future étude pour une utilisation de routine en clinique permettant un diagnostic plus simple et plus rapide réduisant ainsi l'intervalle entre le début des symptômes et le moment du diagnostic (période de plusieurs années (cf. chapitre 2.8).

Un suivi longitudinal pourrait être proposé aux 110 cas de l'étude avec, par exemple, un suivi neurologique rapproché ainsi qu'une vPSG. Ces sujets pourraient être intégrés aux futures études à venir sur de potentiels traitements neuroprotecteurs.

6. Remerciements

Premièrement, je tiens à remercier le Dr Raphaël Heinzer et le Dr José Haba-Rubio qui m'ont permis de participer à cette étude et avec qui j'ai eu énormément de plaisir à travailler. Je tiens à remercier l'expert de ce travail de master, le Dr Andréa Rossetti.

Un grand merci à toute l'équipe du centre d'investigation et de recherche du sommeil (Medhi Tafti, Nadia Tobback, Françoise Cornette, Dana Andries, Giampaolo Lecciso, Nesy Tomé, Guylaine Perron) ainsi qu'à tous les volontaires de CoLaus/HypnoLaus qui ont permis à cette étude d'exister.

7. Bibliographie

1. American Academy of Sleep M. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:15-54.
3. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2012;35(6):835-47.
4. Schenck CH, Mahowald MW. Subclinical REM sleep behavior disorder and its clinical and research implications. *Sleep.* 2008;31(12):1627.
5. Kang SH, Yoon IY, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep.* 2013;36(8):1147-52.
6. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986;9(2):293-308.
7. Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA.* 1987;257(13):1786-9.
8. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002;25(2):120-38.
9. Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res.* 1993;2(4):224-31.
10. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 2000;123 (Pt 2):331-9.
11. Winkelmann JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep.* 2004;27(2):317-21.

12. Iranzo A, Santamaria J. Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder. *Am J Med.* 1999;107(4):390-2.
13. Manni R, Ratti PL, Terzaghi M. Secondary "incidental" REM sleep behavior disorder: do we ever think of it? *Sleep Med.* 2011;12 Suppl 2:S50-3.
14. Ju YE. Rapid eye movement sleep behavior disorder in adults younger than 50 years of age. *Sleep Med.* 2013;14(8):768-74.
15. Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 1992;32(1):3-10.
16. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, de Lacy SF, Agrawal S, Williams AJ. The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med.* 2005;6(3):253-8.
17. Bonakis A, Howard RS, Williams A. Narcolepsy presenting as REM sleep behaviour disorder. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(5):518-20.
18. Oudiette D, Leu S, Pottier M, Buzare MA, Brion A, Arnulf I. Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. *Sleep.* 2009;32(12):1621-7.
19. Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2005;28(2):203-6.
20. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):285-94.
21. Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. *Paroxysmal Motor Disorders of Sleep: The Clinical Spectrum and Differentiation from Epilepsy.* Epilepsia. Blackwell Publishing, Inc. 2006. 1775-91 p.
22. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain.* 1999;122 (Pt 6):1017-31.
23. Derry CP. The sleep manifestations of frontal lobe epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(2):218-26.
24. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med.* 2010;6(1):85-95.
25. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72(15):1296-300.
26. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology.* 1996;46(2):388-93.
27. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013;14(8):744-8.
28. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):443-53.
29. Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One.* 2014;9(2):e89741.

30. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. 1997;48(4):1094-7.
31. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G, et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med*. 2004;5(1):21-30.
32. Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2015;25(1):69-75.
33. Bjornsdottir A, Gudmundsson G, Blondal H, Olafsson E. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in Iceland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):136-40.
34. Van Den Eeden SK TC, Berstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA and Nelson LM. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(11).
35. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord*. 2012;27(6):677-89.
36. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol*. 1965;159:895-9.
37. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006;441(7093):589-94.
38. Garcia-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C, Leu-Semenescu S, Gallea C, Quattrocchi G, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*. 2013;136(Pt 7):2120-9.
39. Iranzo A, Aparicio J. A lesson from anatomy: focal brain lesions causing REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2009;10(1):9-12.
40. Limousin N, Dehais C, Gout O, Heran F, Oudiette D, Arnulf I. A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*. 2009;10(9):1059-62.
41. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000;55(2):281-8.
42. Bodkin CL, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder in women: relevance to general and specialty medical practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(12):1955-63.
43. Wing YK, Lam SP, Li SX, Yu MW, Fong SY, Tsoh JM, et al. REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(12):1415-6.
44. Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Smith GE, Lin SC, Bieniek K, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med*. 2011;12(5):445-53.
45. Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, Ferman TJ, Geda YE, Pankratz VS, et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol*. 2012;71(1):49-56.
46. Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, Moller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*. 2007;22(16):2386-93.

47. Frauscher B, Ehrmann L, Zamarian L, Auer F, Mitterling T, Gabelia D, et al. Validation of the Innsbruck REM sleep behavior disorder inventory. *Mov Disord.* 2012;27(13):1673-8.
48. Mahlknecht P, Seppi K, Frauscher B, Kiechl S, Willeit J, Stockner H, et al. Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study. *Mov Disord.* 2015;30(10):1417-21.
49. Chiu HF, Wing YK, Lam LC, Li SW, Lum CM, Leung T, et al. Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep.* 2000;23(4):513-7.
50. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):405-19.
51. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, Bochud M, Pecoud A, Hayoz D, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:6.
52. Heinzer R, Haba-Rubio J, Tafti M. [HypnoLaus sleep cohort study]. *Rev Med Suisse.* 2011;7(315):2137-8, 40-1.
53. Fulda S, Hornyak M, Müller K, et al. Development and validation of the Munich Parasomnia Screening (MUPS). *Somnologie-Schlafforschung und Schlafmedizin.* 2008;vol.12(no.1):p. 56-65.