

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ÉTUDE DES SYMPTÔMES MOTEURS ET NON MOTEURS EN LIEN AVEC LE
PROFIL COGNITIF DANS LE TROUBLE COMORTEMENTAL EN SOMMEIL
PARADOXAL

ESSAI

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

LÉA BERNIER-LALONGER

MARS 2022

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Avant même que je commence mon baccalauréat en psychologie, j'avais pour objectif d'effectuer le doctorat en neuropsychologie. Bientôt s'achève un long périple au terme duquel j'aurai réalisé cet accomplissement et, par-dessous tout, j'aurai développé ma passion toujours grandissante pour la neuropsychologie.

Je tiens à remercier sincèrement les nombreuses personnes qui ont façonné mon parcours et contribué à mon cheminement académique, professionnel et personnel, à commencer par mon directeur Dr Jean-François Gagnon. Je me rappellerai toujours du moment où j'ai lu ton courriel indiquant que tu acceptais de me prendre sous ton aile. Ce simple oui m'a ouvert la porte à tout un univers qui me permet aujourd'hui de faire de ma passion mon travail. Je te serai toujours reconnaissante d'avoir cru en moi, merci.

Je souhaite remercier Dr Dave Saint-Amour et Dre Isabelle Rouleau, pour m'avoir respectivement initié au milieu de la recherche et de la pratique clinique. Aujourd'hui, en acceptant de relire mon essai doctoral, vous contribuez à boucler la boucle de mon doctorat de belle façon.

Merci aussi à Dre Miriam Beauchamp de m'avoir offert une opportunité enrichissante en recherche et de m'avoir permis de rencontrer de merveilleuses personnes. À mes superviseurs d'internats, Dr Simon Lemay, Dre Marie-Julie Potvin et Dre Véronique Paradis, je vous dis un grand merci de m'avoir si généreusement partagé vos connaissances et votre expérience, il s'agit d'un cadeau inestimable.

Dr Benoît Hammarrenger, merci de m'avoir ouvert la porte de ta clinique. Ton écoute, ta confiance et ta flexibilité ont été précieuses pour moi. Merci à toi, à Maxime Corric et à tous mes collègues de m'offrir un milieu stimulant et de me permettre de parfaire mes connaissances et compétences cliniques et de partager de bons moments.

Merci à mes collègues de laboratoire et en particulier à Marina Brillon-Corbeil pour sa précieuse aide et contribution à mon travail de recherche. Je tiens aussi à remercier toutes les personnes impliquées au sein du laboratoire CÉAMS de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et les participants et proches ayant collaboré à l'étude, sans qui la réalisation de mon projet de recherche n'aurait pas été possible. J'espère que mon travail saura rajouter une brique au mur des connaissances menant à une meilleure prise en charge clinique.

À mes chers amis, merci d'avoir été là pour moi, de mettre du bonheur dans ma vie et de me permettre de mettre mon cerveau à *off*. Mention spéciale à Sarah, mon « acolyte » de doctorat qui continue de mettre du soleil dans mon quotidien. Mes derniers remerciements vont à mes proches : mon père Yves, ma mère Geneviève, ma sœur Jasmine, pépé, mémé et tous les autres membres de ma famille, merci d'avoir été présents pour moi et de m'avoir encouragé durant tout mon parcours scolaire. À mon fidèle compagnon Welly, merci d'avoir été à mes côtés durant toutes mes études post-secondaires et d'avoir égaillé mes longues journées d'étude. Enfin, à mon conjoint Mathieu, merci d'être le roc à mes côtés, merci pour ton soutien si précieux. La fin de mes études ouvre la porte à tous les beaux projets que nous chérissons et que j'ai hâte de partager avec toi. À tous mes proches, je vous aime.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	viii
RÉSUMÉ	xi
ABSTRACT	xiii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I CONTEXTE THÉORIQUE.....	5
1.1 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP)	5
1.1.1 Présentation générale et critères diagnostiques.....	5
1.2 Le TCSPi et les synucléinopathies	11
1.2.1 Maladie de Parkinson (MP)	11
1.2.2 Démence à corps de Lewy (DCL).....	13
1.2.3 Atrophie multisystématisée (AMS).....	15
1.2.4 Présence du TCSP dans les synucléinopathies	17
1.3 La cognition dans le TCSPi	19
1.3.1 Le trouble cognitif léger (TCL).....	19
1.4 Les symptômes moteurs et non moteurs dans le TCSPi.....	29
1.4.1 Les symptômes moteurs.....	29
1.4.2 Les symptômes liés aux fonctions perceptives	31
1.4.3 Les symptômes liés aux fonctions autonomiques	34
1.4.4 Les symptômes psychiatriques.....	38
1.4.5 Les symptômes liés au sommeil.....	41
1.5 Objectifs de recherche et hypothèses.....	44

CHAPITRE II ARTICLE I. Isolated rapid-eye-movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment: a more altered clinical phenotype.....	47
2.1 Abstract.....	49
2.2 Introduction.....	51
2.3 Methods	52
2.4 Results	58
2.5 Discussion.....	62
2.6 References.....	68
CHAPITRE III DISCUSSION GÉNÉRALE	82
3.1 Synthèse des résultats	82
3.2 Portée théorique et clinique des résultats.....	85
3.3 Trajectoire évolutive des symptômes moteurs et non moteurs dans le TCSPi	101
3.4 Corrélats anatomiques	105
3.4.1 Modèles contemporains des synucléinopathies	105
3.4.2 Pathophysiologie des symptômes moteurs et non moteurs en lien avec le TCL	109
3.5 Forces et limites de l'étude	114
CONCLUSION	116
RÉFÉRENCES.....	117

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Mild cognitive impairment subtypes	79
Figure 2.2 Clinical profile according to cognitive status	80
Figure 2.3 Patients with clinically significant impairment on each category of clinical markers.....	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 Sociodemographic and RBD clinical characteristics	75
Tableau 2.2 Psychiatric and sleep characteristics	76
Tableau 2.3 Clinical markers	77
Tableau 2.4 Correlations between cognitive performance and questionnaires/clinical markers in iRBD patients	78

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

En français

AMS	Atrophie multisystématisée
DCL	Démence à corps de Lewy
EEG	Électroencéphalographie
MP	Maladie de Parkinson
MPD	Maladie de Parkinson avec démence
PSG	Polysomnographie
SDE	Somnolence diurne excessive
SP	Sommeil paradoxal
TCL	Trouble cognitif léger
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TCSPi	Trouble comportemental en sommeil paradoxal isolé
TNC	Trouble neurocognitif

En anglais

BAI	Beck Anxiety Inventory
BAI-PC	Beck Anxiety Inventory- Primary Care
BDI-II	Beck Depression Inventory-2 nd edition
BDI-PC	Beck Depression Inventory - Primary Care
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
DLB	Dementia with Lewy bodies
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
EEG	Electroencephalography
EMG	Electromyography
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FM-100	Farnsworth-Munsell 100 Hue Test
HC	Healthy controls
iRBD	Isolated REM sleep behavior disorder
ISI	Insomnia Severity Index
MAI	Mild autonomic impairment
MCI	Mild cognitive impairment
MMI	Mild motor impairment

MMSE	Mini-Mental State Examination
MPI	Mild perceptual impairment
MPsyI	Mild psychiatric impairment
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
PD	Parkinson's Disease
PSG	Polysomnography
RBD	Rapid eye movement sleep behavior disorder
iRBD	isolated rapid eye movement sleep behavior disorder
REM	Rapid eye movement
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS-III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III
UPSIT-12	University of Pennsylvania Smell Identification Test – 12 items

RÉSUMÉ

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal isolé ou idiopathique (TCSPi) est une parasomnie caractérisée par une altération de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal. Cependant, le TCSPi est bien plus qu'un simple trouble du sommeil. Il est en effet associé à un risque élevé de développer une synucléonopathie, soit la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystématisée (AMS). Plusieurs symptômes similaires à ceux observés dans ces maladies sont documentés chez les personnes ayant un TCSPi, tels que des altérations motrices, perceptives, autonomiques, psychiatriques et liées à la qualité du sommeil. Les patients avec un TCSPi représentent toutefois une population dont le profil clinique est très hétérogène, tant dans sa présentation initiale que sa progression, ce qui limite notre compréhension globale de cette pathologie et le développement d'interventions neuroprotectrices, en plus de constituer un obstacle pour les professionnels de la santé dans la prise en charge des individus atteints d'un TCSPi.

L'objectif général de cet essai doctoral vise à dresser un profil sociodémographique et clinique exhaustif du TCSPi en fonction du statut cognitif. Plus précisément, il s'agit de 1) déterminer la fréquence et la nature du trouble cognitif léger (TCL) dans une large population de patients ayant un TCSPi, et 2) documenter les caractéristiques sociodémographiques et cliniques, ainsi que les symptômes moteurs et non moteurs en lien avec la présence ou non d'un TCL dans cette population. Pour ce faire, nous avons recruté 179 patients avec un TCSPi et 99 participants sains (contrôles). Tous les participants avec un TCSPi ont eu une évaluation polysomnographique pour confirmer le diagnostic de TCSPi et une évaluation neuropsychologique mesurant l'attention et les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire épisodique ainsi que les habiletés visuospatiales. Les symptômes moteurs et non moteurs ont été mesurés lors d'une évaluation neurologique en utilisant des questionnaires et des tests validés.

Les résultats montrent que 37% des patients avec un TCSPi (n=67) avaient un TCL. Ces patients se distinguaient de ceux sans TCL par un âge plus avancé, un niveau d'éducation plus faible et un degré de sévérité plus élevé pour certains symptômes psychiatriques (signes anxieux, hallucinations), perceptifs (discrimination des couleurs), autonomiques (constipation) et moteurs.

Cet essai doctoral montre que les patients avec un TCSPi qui ont également un TCL ont certaines particularités sociodémographiques et un phénotype clinique distinct caractérisé par des symptômes moteurs et non moteurs plus fréquents et sévères. Ce phénotype est similaire, bien que plus subtile, à celui rapporté dans la démence à corps de Lewy. Ces résultats bonifient notre compréhension de l'hétérogénéité des symptômes du TCSPi et illustrent la pertinence de tenir compte du profil cognitif des patients afin de mieux les caractériser. D'un point de vue clinique, ces résultats suggèrent également que les patients avec un TCSPi qui ont également un TCL devraient bénéficier d'un suivi plus étroit et personnalisé.

Mots clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal, Neuropsychologie, Symptômes moteurs et non moteurs, Trouble cognitif léger, Maladies neurodégénératives.

ABSTRACT

Idiopathic (or isolated) rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by a loss of muscle atonia during REM sleep. However, iRBD is much more than just a simple sleep disorder. It is indeed associated with a high risk of developing a synucleinopathy, namely Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA). Many of the symptoms similar to those encountered in these disorders are documented in iRBD patients, such as motor, perceptual, autonomic, psychiatric and sleep related symptoms. Nonetheless, iRBD patients constitute a population with a very heterogeneous clinical profile, both in its initial presentation and in its progression, which limits our global understanding of this pathology and the development of neuroprotective interventions, in addition to constitute an obstacle in the management of individuals with iRBD by healthcare professionals.

The general objective of this essay is to depict an exhaustive sociodemographic and clinical profile of iRBD according to the cognitive status. Specific objectives consist of 1) determining the frequency and nature of the mild cognitive impairment (MCI) among a large cohort of iRBD patients and 2) characterizing sociodemographic and clinical features, as well as the motor and non-motor symptoms according to the presence or not of an MCI in this population. To do so, we recruited 179 patients with iRBD and 99 healthy participants (controls). All iRBD patients underwent a polysomnographic examination to confirm diagnosis of iRBD and a neuropsychological assessment to measuring attention and executive functions, learning and episodic memory and visuospatial abilities. Motor and nonmotor symptoms were measured during neurological assessment using questionnaires and validated tests.

Results show that 37% of iRBD patients (n=67) had an MCI. These patients differed from those without MCI by an older age, a lower level of education and a higher degree of severity of some psychiatric (anxiety signs, hallucinations), perceptual (color discrimination), autonomic (constipation) and motor symptoms.

This doctoral essay show that iRBD patients who also have an MCI have some sociodemographic singularities and a distinct clinical phenotype characterized by more frequent and severe motor and nonmotor symptoms. This phenotype is similar, although more subtle, to that reported in Lewy body dementia. These results improve our understanding of the heterogeneity of iRBD symptoms and illustrate the relevance of considering the cognitive profile of patients in order to better characterize them. From a clinical perspective, these results also suggest that iRBD patients who also have MCI should benefit from a more personalized and more closely monitored support.

Keywords: REM sleep behavior disorder; Synucleinopathies; Mild cognitive impairment; Motor and nonmotor symptoms.

INTRODUCTION

Actuellement, la proportion de personnes âgées ne cesse de croître, ce qui se traduit par un phénomène de vieillissement de la population à l'échelle mondiale (United Nations, 2020; The World Health Organization, 2015). L'augmentation de l'espérance de vie, plus marquée dans les pays à revenu faible ou moyen, explique en grande partie pourquoi la hausse est plus importante dans certains pays. Néanmoins, les pays développés n'échappent pas à ce phénomène, notamment en raison du faible taux de natalité et de l'espérance de vie plus élevée. Le vieillissement de la population engendre un important fardeau économique et sociétal, en plus de représenter un défi pour préserver la qualité de vie des personnes âgées (United Nations, 2020; The World Health Organization, 2015). En effet, l'âge constitue le plus grand facteur de risque des maladies neurodégénératives (Baumgart *et al.*, 2015; Lipnicki *et al.*, 2019; Prince, 2015), lesquelles se classifient en différentes catégories, entre autres sur la base de leurs particularités pathophysiologiques (Erkkinen *et al.*, 2018; Prince *et al.*, 2016). C'est le cas des synucléinopathies, dont font partie la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystématisée (AMS) (Burré *et al.*, 2018; Carli *et al.*, 2020; Goedert *et al.*, 2017). En plus de partager un substrat neuropathologique commun, les synucléinopathies comportent plusieurs similarités sur le plan de la symptomatologie inhérente à la phase clinique comme telle, mais aussi à leur stade prodromal (Fereshtehnejad *et al.*, 2019; St Louis *et al.*, 2017). Ce dernier correspond à un stade précoce de la maladie durant lequel la neurodégénérescence est active depuis plusieurs années et donne lieu à l'apparition de divers symptômes plus ou moins sévères, mais dont l'intensité ou la quantité n'est pas suffisante pour poser un

diagnostic clinique de MP, DCL ou AMS selon les critères définis (Berg *et al.*, 2015; McKeith *et al.*, 2020). La phase prodromale représente une fenêtre temporelle d'intérêt dans le domaine de la recherche afin d'étudier ces maladies neurodégénératives en amont et de développer des interventions neuroprotectrices visant à ralentir ou arrêter la neurodégénérescence.

Durant le stade prodromal des synucléinopathies, un nombre substantiel d'individus présente un trouble comportemental en sommeil paradoxal isolé ou idiopathique (TCSPi). Les évidences s'accumulent et montrent que cette pathologie du sommeil est un facteur de risque majeur des synucléinopathies, si bien que le TCSP a été ajouté lors de la mise à jour des critères diagnostiques de leur stade prodromal (Berg *et al.*, 2015; Heinzel *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2020; Postuma *et al.*, 2019b). Le TCSPi est à la base une parasomnie caractérisée par une perte partielle ou totale de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal. Ceci favorise la survenue de vocalisations ou de comportements indésirables et anormaux durant cette phase du sommeil (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Schenck *et al.*, 2002).

Des atteintes cognitives de sévérité variable ont été documentées chez les patients avec un TCSPi. Les plus fréquemment rapportées concernent les domaines cognitifs de l'attention, des fonctions exécutives, des habiletés visuospatiales, ainsi que la mémoire épisodique (Ferini-Strambi *et al.*, 2019). Certains individus avec un TCSPi ont également un trouble cognitif léger (TCL, ou trouble neurocognitif mineur) (Ferini-Strambi *et al.*, 2019; Gagnon *et al.*, 2009; Miglis *et al.*, 2021). Le TCL est un état cognitif intermédiaire entre le vieillissement cognitif normal et le trouble neurocognitif majeur ou démence (Petersen *et al.*, 2014). À ce jour, plusieurs questions demeurent sur la fréquence, la nature, le profil clinique et la progression du TCL dans le TCSPi. Par ailleurs, d'autres symptômes moteurs et non moteurs, semblables à ceux observés dans les synucléinopathies mais avec une sévérité moindre, sont rapportés dans le

TCSPi. Il s'agit de signes psychiatriques (dépression, anxiété, hallucinations), d'un parkinsonisme, d'une diminution de la qualité du sommeil (insomnie et somnolence diurne excessive), ainsi que d'atteintes des fonctions perceptives (olfaction et discrimination des couleurs) et autonomiques (p. ex. hypotension orthostatique, dénervation cardiaque sympathique, constipation, dysfonction urinaire ou érectile) (Hogl *et al.*, 2018). Dans cette population, plusieurs de ces symptômes seraient associés à un risque de conversion plus élevé et rapide vers une synucléinopathie (Postuma *et al.*, 2019b). Une des problématiques fréquemment soulignées par les chercheurs et cliniciens s'intéressant au TCSPi est l'importante hétérogénéité dans la présentation des symptômes cliniques et des trajectoires évolutives des patients. Cet enjeu limite fortement notre compréhension du TCSPi et constitue un obstacle majeur à la prise en charge des individus atteints et au développement et à l'étude de traitements visant à prévenir ou ralentir la progression de la neurodégénérescence. Des études en neuroimagerie suggèrent que le TCSPi, en concomitance avec la présence d'un TCL, est associé à un profil clinique plus sévère (Arnaldi *et al.*, 2020; Baril *et al.*, 2020; Rahayel *et al.*, 2018b; Rodrigues Brazete *et al.*, 2013; Vendette *et al.*, 2012). Toutefois, encore trop peu de recherches ont investigué les symptômes moteurs et non moteurs des patients avec un TCSPi en fonction de leur profil cognitif. Considérant l'importance et la diversité des atteintes rapportées dans le TCSPi, de même que le haut risque de conversion vers une maladie neurodégénérative, il est essentiel de mieux comprendre le tableau clinique de cette pathologie afin de permettre l'établissement d'une prise en charge précoce et optimale visant à bonifier la qualité de vie et le pronostic des patients.

Cet essai doctoral a pour objectif général de brosser un portrait exhaustif du profil sociodémographique, clinique, ainsi que des symptômes moteurs et non moteurs du TCSPi. Une large cohorte de patients avec un TCSPi et des sujets sains seront étudiés, ce qui permettra de mieux appréhender l'hétérogénéité des patients avec un TCSPi

selon la présence ou non d'un TCL dans le but de dégager des caractéristiques inhérentes à chaque groupe. L'importance d'établir une telle distinction au sein de cette population a été réitérée à maintes reprises dans la littérature, mais les études demeurent pour le moment limitées par le faible échantillon de participants et l'utilisation d'outils de mesure plus ou moins sensibles et précis. Les résultats de ce projet visent donc à combler ce vide dans la littérature scientifique afin que tous les acteurs impliqués, à savoir les chercheurs, les professionnels de la santé, les patients eux-mêmes ainsi que leur entourage, puissent ultimement en bénéficier.

CHAPITRE I

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP)

1.1.1 Présentation générale et critères diagnostiques

Le TCSP est une parasomnie qui se caractérise par une perte partielle ou totale de l'atonie musculaire normalement présente au cours du sommeil paradoxal (SP), occasionnant des comportements anormaux et indésirables souvent liés au contenu des rêves (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Sateia, 2014; Schenck *et al.*, 2002). L'étude des enregistrements vidéo en laboratoire du sommeil témoigne d'un large éventail de manifestations comportementales simples et complexes (Bugalho *et al.*, 2017; Frauscher *et al.*, 2007; Oudiette *et al.*, 2009). Lorsque les rêves comportent des thématiques violentes et effrayantes, les patients peuvent par exemple frapper l'oreiller, crier, tomber du lit, et même poser des gestes hétéro-agressifs, ce qui confère un risque de blessures (p. ex. lacérations, fractures et ecchymoses) pour eux-mêmes et leur partenaire de lit le cas échéant (Fantini *et al.*, 2005; Fernández-Arcos *et al.*, 2016; Schenck *et al.*, 2002).

La prévalence du TCSP est estimée à 3 à 10% dans les études populationnelles utilisant des outils de dépistage tels que des questionnaires (Boot *et al.*, 2012; Ma *et al.*, 2017; Mahlkecht *et al.*, 2015b; Wong *et al.*, 2016). Ces taux sont cependant susceptibles

d'être surestimés, notamment en raison des nombreux faux positifs associés aux méthodes de dépistage (Stiasny-Kolster *et al.*, 2015). Les études qui utilisent des outils de dépistage suivis d'un enregistrement polysomnographique (PSG) afin de confirmer la présence d'un TCSP témoignent d'une prévalence plus faible estimée à 1% chez des adultes de 35 à 75 ans (Haba-Rubio *et al.*, 2018) et entre 1 à 2% chez des adultes âgés de 60 ans et plus (Kang *et al.*, 2013; Pujol *et al.*, 2017). Le TCSP se manifeste typiquement à partir de la cinquantaine ou la soixantaine (Dauvilliers *et al.*, 2018). Un diagnostic de TCSP émis avant l'âge de 50 ans relève habituellement d'une cause identifiable telle qu'une lésion du tronc cérébral (Limousin *et al.*, 2009; St Louis *et al.*, 2014), la narcolepsie (Boeve *et al.*, 2013; Dauvilliers *et al.*, 2007) ou de manière plus controversée, la prise de certains antidépresseurs (McCarter *et al.*, 2015; Postuma *et al.*, 2013a; Teman *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2013). Le TCSP est alors qualifié de « secondaire », un terme qui s'oppose à celui de « idiopathique » largement employé dans la littérature lorsque la cause du TCSP est inconnue, ce qui représente la majorité des cas. Puisque l'association entre le TCSP et la neurodégénérescence, liée au développement d'une synucléinopathie comme cause sous-jacente, est bien établie, cette nomenclature tend à être remplacée par le terme TCSP « cryptogénique » ou « isolé » (TCSPi), qui sera utilisé dans ce travail (Ferini-Strambi *et al.*, 2019; Hogg *et al.*, 2018; St Louis *et al.*, 2017).

La vaste majorité des études portant sur les patients avec un TCSPi fait état d'une prédominance marquée de cette condition chez les hommes dans une proportion supérieure à 75% (Iranzo *et al.*, 2014a; Postuma *et al.*, 2009a; Terzaghi *et al.*, 2019). Certains auteurs tels que Bodkin *et al.* (2009) et Zhou *et al.* (2015) se sont intéressés aux raisons inhérentes à cette disproportion, mais les causes exactes demeurent encore à élucider. À tout le moins, il est avancé que chez les hommes, les comportements seraient plus violents et donc dérangeants pour la partenaire de lit, ce qui pourrait influencer la propension plus élevée à demander une consultation médicale. En effet,

la plupart des études ont observé que le contenu des rêves comporte des thématiques plus violentes chez les hommes (Bjørnarå *et al.*, 2013; Borek *et al.*, 2007; Fernández-Arcos *et al.*, 2016). Par contre, l'hypothèse de différences hormonales entre les sexes pour expliquer des comportements plus violents durant le SP chez les hommes n'a pas donné de résultats concluants (Chou *et al.*, 2007). Ce phénomène pourrait toutefois occasionner plus de consultations médicales chez les hommes en raison de blessures ou des observations du partenaire de lit (Bassetti *et al.*, 2018). Puisqu'environ 44% des patients avec un TCSPi n'ont pas conscience d'émettre des comportements anormaux durant le SP, les observations du partenaire de lit sont d'ailleurs très utiles au diagnostic (Fernández-Arcos *et al.*, 2016). De plus, l'espérance de vie étant moins élevée chez les hommes, ils vivent plus longtemps avec un partenaire de lit qui peut prendre connaissance de ces comportements durant le sommeil et suggérer une consultation médicale (Roguski *et al.*, 2020). Toutefois, une prévalence légèrement plus élevée d'hommes dans le TCSPi serait cohérente avec celle observée dans la MP et la DCL (Mouton *et al.*, 2018), deux maladies neurodégénératives dont les patients ayant un TCSPi sont à haut risque de développer, comme nous le verrons subséquemment (Postuma *et al.*, 2019b).

Le diagnostic de TCSP est établi lorsque tous les critères de l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) sont satisfaits (American Academy of Sleep Medicine, 2014) :

- 1) plusieurs épisodes de vocalisations ou de mouvements moteurs complexes se manifestent durant le sommeil,
- 2) les manifestations comportementales surviennent durant le SP, tel qu'objectivé par un enregistrement PSG ou suggéré par l'historique clinique,

- 3) l'enregistrement PSG met en évidence des épisodes de SP sans atonie musculaire,
- 4) les manifestations ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble du sommeil, un trouble mental, ou l'usage d'un médicament ou d'une substance.

Plusieurs outils diagnostiques du TCSPi ont été développés, notamment des questionnaires visant à offrir une méthode de dépistage simple, rapide et peu onéreuse tels que le *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire* ou RBDSQ (Stiasny-Kolster *et al.*, 2007) et le *REM Sleep Behavior Disorder Single-Question Screen* ou RBD1Q (Postuma *et al.*, 2012a). Ces questionnaires, plus souvent utilisés en recherche, offrent habituellement une bonne sensibilité, mais ils sont sujets aux faux positifs en raison de la similarité des présentations cliniques du TCSPi avec d'autres troubles de sommeil (Neikrug *et al.*, 2012). Le diagnostic formel du TCSPi doit donc inclure un enregistrement PSG qui s'effectue habituellement dans le cadre d'une consultation médicale jumelée à un examen en clinique du sommeil (Roguski *et al.*, 2020).

Les substrats pathophysiologiques qui sous-tendent le SP mettent en jeu des réseaux complexes de structures cérébrales et de neurotransmetteurs (Iranzo, 2018; Peever *et al.*, 2017). La diminution de l'atonie musculaire observée dans le TCSPi implique un dysfonctionnement de certaines régions du tronc cérébral, principalement des noyaux du bulbe rachidien ventro-médian et les structures du complexe coeruleus-subcoeruleus telles que le noyau subcoeruleus situé dans le pont (Ehrminger *et al.*, 2016; Iranzo *et al.*, 2013b; Scherfler *et al.*, 2011; Valencia Garcia *et al.*, 2018; Weber *et al.*, 2015). La région du coeruleus-subcoeruleus comprend le noyau sublatérodorsal (SLD) dont les neurones glutamatergiques, glycinergiques et gabaergiques sont impliqués dans différents volets du sommeil (Iranzo, 2018). La portion ventrale du noyau SLD joue un

rôle clé dans l'atonie musculaire propre au SP (Peever *et al.*, 2017). Les neurones glutamatergiques de cette structure projettent par une voie directe, et une autre indirecte qui transite par la région ventromédiane du bulbe, pour activer les interneurons de la moelle épinière qui inhibent ensuite les motoneurons par des projections gabaergiques. Ultimement, c'est donc l'inhibition des motoneurons de la moelle épinière qui empêche l'activité musculaire de se produire durant le SP, la voie directe étant plus précisément impliquée dans l'inhibition de l'activité musculaire tonique, tandis que la voie indirecte mène à l'inhibition de l'activité musculaire phasique (Blumberg *et al.*, 2016; Brooks *et al.*, 2011; Chase, 2008; Lu *et al.*, 2006; Luppi *et al.*, 2011; Sakai *et al.*, 1979; Vetrivelan *et al.*, 2009). Des lésions de ces structures perturbent donc l'inhibition motrice normalement produite durant le SP, résultant en l'augmentation de l'activité musculaire tonique et phasique qui caractérise le TCSPi (Boissard *et al.*, 2002; Brooks *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2006; Sanford *et al.*, 2001).

Les anomalies du tronc cérébral observées chez les patients avec un TCSPi tireraient leur origine de l'accumulation d'agrégats de la protéine alpha-synucléine (Knudsen *et al.*, 2018). Bien qu'il ait été développé sous l'angle de la MP, le modèle pathophysiologique de Braak est souvent évoqué pour expliquer la progression des anomalies neuronales dans le TCSPi (Braak *et al.*, 2003; Braak *et al.*, 2004). En bref, ce modèle propose que l'accumulation d'agrégats d'alpha-synucléine suivrait une progression temporelle caudo-rostrale divisée en six stades. Les agrégats débuteraient initialement dans le bulbe olfactif et le système nerveux entérique, à partir duquel ils rejoindraient les noyaux moteurs du tronc cérébral via le nerf vague (stade I). Les agrégats suivraient une progression rostrale transitant du bulbe vers le pont (stade II), affectant ensuite des structures du mésencéphale telles que la substance noire pars compacta (stade III) vers le thalamus et le mésocortex (stade IV). Ce n'est qu'au stade V et VI que les régions du néocortex seraient atteintes. Plusieurs structures du tronc cérébral impliquées dans la régulation du SP seraient donc affectées aux stades I et II

de ce modèle, ce qui expliquerait la forte prévalence du TCSP à ce stade de neurodégénérescence dans la phase prodromale des synucléinopathies (Peever *et al.*, 2014; St Louis *et al.*, 2017). Bien que ce modèle soit incomplet, il est cohérent avec la présence de pathologies cérébrales de type alpha-synucléine chez plus de 94% des patients avec un TCSP (Boeve *et al.*, 2013).

Les anomalies cérébrales associées au TCSPi dépassent toutefois celles décrites habituellement lorsque survient des altérations dans les régions du tronc cérébral. Plusieurs techniques d'imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence des anomalies dans le TCSPi qu'il est possible de présenter d'une part sous l'angle des altérations corticales (Campabadal *et al.*, 2019; 2020; Hanyu *et al.*, 2012; Park *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2019; Rahayel *et al.*, 2015; Rahayel *et al.*, 2018a; Rahayel *et al.*, 2018b; Unger *et al.*, 2010) et sous-corticales (Campabadal *et al.*, 2019; Ellmore *et al.*, 2010; Hanyu *et al.*, 2012; Mangia *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2019; Pyatigorskaya *et al.*, 2017; Rahayel *et al.*, 2018a; Rahayel *et al.*, 2018b; Scherfler *et al.*, 2011; Unger *et al.*, 2010), et d'autre part sous l'angle des altérations du système dopaminergique nigrostrié (Arnaldi *et al.*, 2015; Arnaldi *et al.*, 2020; Chahine *et al.*, 2021; Frosini *et al.*, 2017; Iranzo *et al.*, 2010b; Iranzo *et al.*, 2011; Iranzo *et al.*, 2014b; Iranzo *et al.*, 2017b; Lee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2017; Miyamoto *et al.*, 2020a; Miyamoto *et al.*, 2020b; Pyatigorskaya *et al.*, 2017; Rolinski *et al.*, 2016; Yamada *et al.*, 2019; Zoetmulder *et al.*, 2016) et extra-nigrostrié (Knudsen *et al.*, 2018; Miyamoto *et al.*, 2008; Miyamoto *et al.*, 2011; Stockholm *et al.*, 2018). Sur le plan cortical, plusieurs des études précédentes ont documenté des altérations morphologiques, fonctionnelles, métaboliques et perfusionnelles dans le TCSPi. Des études ont rapporté une réduction de l'épaisseur corticale dans les régions du cortex frontal, cingulaire et moteur primaire, de même que dans le gyrus lingual et le gyrus fusiforme (Rahayel *et al.*, 2015; Rahayel *et al.*, 2018a). Sur le plan sous-cortical, les anomalies incluent celles liées aux systèmes nigrostrié et extra-nigrostrié. En effet, les études ont mis en évidence des altérations

des structures nigro-striées qui se traduisent par des lésions de la substance noire et une dénervation dopaminergique du striatum (Bourgouin *et al.*, 2019a; Ferini-Strambi *et al.*, 2019; Miglis *et al.*, 2021). Les altérations extra-nigrostriées ont fait l'objet d'un nombre nettement plus restreint d'études et les évidences les plus robustes concernent principalement une dénervation des fibres liées au muscle cardiaque (Bourgouin *et al.*, 2019a; Ferini-Strambi *et al.*, 2019; Miglis *et al.*, 2021). Les altérations corticales et sous-corticales dans le TCSPi se manifestent également par des anomalies de la matière blanche observées dans le tronc cérébral, le lobe temporal gauche, la capsule interne, la corona radiata, le fornix, les régions olfactives, la voie visuelle droite, la substance noire, le tegmentum pontique et le mésencéphale, ainsi qu'une diminution de la matière grise dans les régions du lobe frontal, du gyrus cingulaire antérieur, du gyrus parahippocampique, du cervelet, du tegmentum pontique et du noyau caudé (Bourgouin *et al.*, 2019a; Ferini-Strambi *et al.*, 2019).

1.2 Le TCSPi et les synucléinopathies

1.2.1 Maladie de Parkinson (MP)

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus répandue après la maladie d'Alzheimer, avec une prévalence estimée à 0,3% dans la population générale. La prévalence augmente en fonction de l'âge, passant de 1% chez les personnes âgées de 60 ans ou plus à environ 3% chez les personnes de 80 ans ou plus (Erkkinen *et al.*, 2018). La MP affecte plus précocement les hommes à une fréquence d'environ 1,5 fois supérieure à celle des femmes (Moisan *et al.*, 2016). L'âge médian d'apparition de la MP est de 60 ans et elle progresse en moyenne sur une période de 15 ans entre le moment du diagnostic et celui du décès (Erkkinen *et al.*, 2018). Les altérations du fonctionnement cognitif sont fréquentes dans la MP, touchant de 15 à 43% des patients nouvellement diagnostiqués (Poletti *et al.*, 2012; Yarnall *et al.*, 2014). Durant la progression de la MP, une majorité d'individus vont également développer un trouble

neurocognitif majeur ou une démence (MPD) (Aarsland *et al.*, 2021). Selon les données multicentriques, ce serait le cas pour 48% des patients avec une MP après une période de 15 ans et pour plus de 80% des patients après une période de 20 ans (Hely *et al.*, 2005; 2008). Le profil cognitif des patients avec une MP ou une MPD s'apparente étroitement à celui observé dans la DCL, avec des atteintes prédominantes des fonctions attentionnelles, exécutives, des habiletés visuospatiales, et plus tardivement, de la mémoire épisodique (Aldridge *et al.*, 2018; Gagnon *et al.*, 2009; Gomperts, 2016).

Le diagnostic clinique de la MP repose sur les critères de la *Movement Disorder Society* (Postuma *et al.*, 2015a), lesquels s'établissent dans le cadre d'un processus en deux étapes. Il s'agit dans un premier temps de mettre en évidence un syndrome parkinsonien, soit une bradykinésie à laquelle s'associe minimalement un tremblement au repos ou une rigidité. Ensuite, il faut déterminer si le syndrome parkinsonien est causé par une MP. Pour ce faire, trois éléments sont requis : 1) la présence d'au minimum deux critères qui supportent le diagnostic d'une MP, 2) l'absence de critères d'exclusion absolus, et 3) l'absence de signes de drapeaux rouges (*red flags*). Cette deuxième étape permet de s'assurer que le syndrome parkinsonien n'est pas sous-tendu par une autre condition telle qu'un syndrome cérébelleux, une paralysie supranucléaire progressive ou la prise d'une médication antipsychotique. Cette procédure diagnostique permet d'obtenir une sensibilité égale ou supérieure à 90%. Bien que l'accent soit mis sur les symptômes moteurs, il est essentiel de souligner la présence d'une multitude de symptômes non moteurs dans la MP, si bien que les combinaisons possibles de symptômes moteurs et non moteurs donnent lieu à une grande diversité de profils cliniques. À cela s'ajoute une variabilité quant à l'âge d'apparition de la maladie et à son rythme de progression, conférant à la MP un caractère fortement hétérogène (Obeso *et al.*, 2017). Des efforts ont ainsi été déployés afin de définir des phénotypes cliniques de la MP.

Typiquement, la MP est sous-catégorisée en une forme dite « tremblante » qui se distingue par la prédominance de tremblements et par le fait que la maladie survient plus précocement et progresse à un rythme plus lent que la forme « akinéto-rigide » (Erkkinen *et al.*, 2018). Celle-ci se caractérise davantage par des altérations cognitives, des troubles de la marche et une instabilité de la posture (Erkkinen *et al.*, 2018). D'autres chercheurs écartent l'idée de tels phénotypes dans la MP et suggèrent plutôt que ces présentations soient l'expression de stades distincts de la progression de la maladie (Nutt, 2016). Il a ainsi été proposé que la MP progresse en trois phases, à commencer par la phase préclinique durant laquelle un processus neurodégénératif est en cours, sans que des symptômes soient observés; suivie de la phase prodromale durant laquelle des symptômes légers sont mis en évidence; puis de la phase clinique où la nature et l'ampleur des symptômes sont suffisantes pour établir le diagnostic d'une MP (Postuma *et al.*, 2016; Schaeffer *et al.*, 2020). Après avoir suivi des patients avec une MP durant un intervalle moyen de 4,5 ans, Fereshtehnejad *et al.* (2015) ont proposé une catégorisation en trois sous-groupes, soit un premier à prédominance motrice qui présente peu de symptômes non moteurs et dont la maladie progresse lentement, un second à présentation diffuse et maligne qui exhibe des symptômes moteurs et non moteurs sévères incluant un TCSP et un TCL, ainsi qu'un groupe aux caractéristiques intermédiaires. Actuellement, il n'existe pas de système formel de classification des patients avec une MP et l'hétérogénéité du tableau clinique qui y est associé demeure une problématique à laquelle plusieurs auteurs s'intéressent (Heinzel *et al.*, 2019; Obeso *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2016).

1.2.2 Démence à corps de Lewy (DCL)

La DCL représente le second type de démence le plus fréquent après la maladie d'Alzheimer. À l'instar de la MP, la DCL fait partie des synucléinopathies et se caractérise par d'importantes atteintes cognitives auxquelles s'ajoutent fréquemment des symptômes parkinsoniens (McKeith *et al.*, 2017). La DCL a une prévalence

estimée à 0,36% chez les personnes âgées de 65 ans et plus (Erkkinen *et al.*, 2018) et elle représenterait 4 à 6% des cas de démences (Hogan *et al.*, 2016; Vann Jones *et al.*, 2014). Ces données seraient cependant susceptibles d'être sous-estimées, puisque les études pathologiques suggèrent plutôt une prévalence de 15 à 20% au sein des démences (Kane *et al.*, 2018). De plus, les données épidémiologiques sont très variables d'une étude à l'autre en raison des différentes méthodologies employées et des défis inhérents au diagnostic de la DCL. Cette dernière est souvent confondue avec d'autres types de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, ou elle risque de ne pas être diagnostiquée lorsque sa présence est combinée à une maladie d'Alzheimer (McKeith *et al.*, 2017). À cet effet, la présence concomitante de lésions associées aux tauopathies, comme la maladie d'Alzheimer, est commune chez les patients avec une DCL (Foguem *et al.*, 2018). À tout le moins, il est convenu que la DCL affecte préférentiellement les hommes et que sa prévalence augmente en fonction de l'âge (Lopez *et al.*, 2019).

La manifestation centrale et essentielle au diagnostic de la DCL est la présence d'un déclin cognitif dont l'ampleur est suffisante pour altérer le fonctionnement quotidien de la personne (McKeith *et al.*, 2017). En début d'évolution, les atteintes cognitives s'observent habituellement dans le domaine de l'attention, des fonctions exécutives et des habiletés visuospatiales, tandis que les atteintes mnésiques peuvent survenir plus tardivement ou être liées au trouble dysexécutif plus apparent. Le diagnostic de DCL s'appuie également sur des critères cliniques principaux, soit : 1) fluctuations cognitives, 2) hallucinations visuelles, 3) TCSP, et 4) parkinsonisme. Il y a également des critères secondaires et des biomarqueurs qui évoquent ou suggèrent une DCL (McKeith *et al.*, 2017). Un diagnostic probable de DCL doit soit être appuyé par un minimum de deux critères principaux, soit par un seul critère principal associé à un minimum d'un critère secondaire. Un diagnostic de DCL possible peut être posé en présence d'au minimum un critère principal, sans autre signe évocateur d'une DLC, ou

inversement, en présence d'au minimum un biomarqueur évoquant une DCL, sans critère principal associé (McKeith *et al.*, 2017).

Dans le cadre d'une démarche diagnostique, le fonctionnement cognitif global peut être mesuré à l'aide de tests de dépistage tels que le *Montreal Cognitive Assessment* ou MoCA (Nasreddine *et al.*, 2005) ou le *Mini-Mental State Examination* ou MMSE (Folstein *et al.*, 1975). Les atteintes dans des domaines cognitifs spécifiques peuvent être décelées par des tests neuropsychologiques. En raison de la diversité des autres symptômes moteurs et non moteurs associés à la DCL, une multitude d'autres outils diagnostiques peuvent être employés, tels que des questionnaires, un enregistrement PSG et un examen neurologique. Les techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale et cardiaque sont également des exemples de méthodes employées pour documenter les biomarqueurs associés à une DCL (Matar *et al.*, 2020; McKeith *et al.*, 2017).

Typiquement, les personnes ayant une DCL ne sont pas catégorisées en différents sous-types (McKeith *et al.*, 2017). À l'instar de la MP, la DCL offre néanmoins une grande diversité de présentations cliniques, particulièrement en début d'évolution. Un intérêt scientifique s'est donc développé à l'égard des symptômes cliniques observés au stade prodromal de la DCL. C'est ainsi que Morenas-Rodriguez *et al.* (2018) ont proposé trois types de présentations cliniques chez des patients en phase prodromale d'une DCL, selon la prédominance de symptômes cognitifs, parkinsoniens ou neuro-psychiatriques. Cette proposition devra cependant faire l'objet de plus amples études.

1.2.3 Atrophie multisystématisée (AMS)

L'AMS est une maladie neurodégénérative caractérisée par un dysfonctionnement autonome associé à des symptômes parkinsoniens ou une ataxie cérébelleuse (Gilman *et al.*, 2008). Elle est la moins fréquente des synucléinopathies et est considérée comme une maladie rare dans la population, avec une prévalence de 3,4 à

4,9 cas par 100 000 individus (0,0034% à 0,0049%) et une incidence annuelle estimée de 0,1 à 2,4 cas par 100 000 personnes (0,0001% à 0,0024%) (Fanciulli *et al.*, 2015). Elle survient habituellement dans la soixantaine, mais des variantes précoces (30-40 ans) et tardives (plus de 75 ans) sont également rapportées (Fanciulli *et al.*, 2019b). L'AMS se distingue de la MP et la DCL par sa proportion équivalente chez les hommes et les femmes (Coon *et al.*, 2019) et par sa progression neuropathologique plus rapide qui explique une espérance de vie de 7,5 à 9,8 ans à partir des premiers symptômes (Coon *et al.*, 2021). Les critères diagnostiques de l'AMS établis lors de la seconde conférence de consensus de 2008 (Gilman *et al.*) sont associés à différents degrés de certitude (possible, probable et certaine) et à deux phénotypes différents, dépendamment de la prédominance d'un parkinsonisme (AMS-P) ou d'une ataxie cérébelleuse. Ces deux sous-types ont en commun la présence d'une atteinte autonome qui peut affecter plusieurs fonctions, en particulier les fonctions urogénitales (fonctions urinaires et érectiles) et la pression orthostatique. Stankovic *et al.* (2019) précisent que certains patients montrent une présentation clinique combinée (AMS-P+C) au moment du diagnostic ou au fil de la progression. Le diagnostic d'AMS (possible ou probable) repose habituellement sur une évaluation médicale qui vise à détailler l'historique du patient et à obtenir des mesures qualitatives et objectives à l'aide d'un examen neurologique, de tests (p. ex. mesure des fonctions autonomiques), de questionnaires et de techniques d'imagerie cérébrale (p. ex. imagerie par résonance magnétique) (Coon *et al.*, 2021). À l'instar des patients avec une MP ou une DCL, les patients avec une AMS peuvent manifester du parkinsonisme et des symptômes non moteurs relatifs à l'humeur (p. ex. anxiété, dépression), au sommeil (TCSP) et à la cognition (altération du fonctionnement cognitif). Le profil d'altérations cognitives des patients ayant une AMS s'apparente d'ailleurs à celui observé dans la DCL, mais à un degré moindre et seulement chez 30% d'entre eux (Eschlbock *et al.*, 2020; Fanciulli *et al.*, 2019a).

1.2.4 Présence du TCSPi dans les synucléinopathies

À l'instar du TCSPi, la MP, la DCL et l'AMS sont sous-tendues par la présence d'agrégats d'alpha-synucléine (Spillantini, 1999), de sorte que ces quatre conditions peuvent être perçues comme faisant partie du spectre des synucléinopathies (Carli *et al.*, 2020; Goedert *et al.*, 2017). Outre cette origine pathophysiologique commune, elles partagent de nombreuses similarités sur le plan des manifestations cliniques. Un large éventail de symptômes serait observable avant même que les critères diagnostiques d'une MP, d'une DCL ou de l'AMS soient rencontrés, soit durant la phase prodromale. Les synucléinopathies sont connues pour avoir un long stade prodromal, ce qui représente une opportunité de choix afin d'étudier le processus neurodégénératif en cours. Il permet, en autres choses, d'examiner les changements pathophysiologiques précoces, de même que l'apparition et la progression des symptômes moteurs et non moteurs (Berg *et al.*, 2015; Heinzel *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2020; Postuma *et al.*, 2019a).

Parmi les marqueurs prodromaux des synucléinopathies, le TCSPi se distingue des autres par son émergence précoce pouvant aller jusqu'à plusieurs décennies avant la phénoconversion, de même que par sa grande valeur prédictive de ces maladies neurodégénératives (Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Heinzel *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2019b). Le risque de phénoconversion chez les patients avec un TCSPi a été documenté à maintes reprises par des études longitudinales provenant de diverses cohortes (Arnulf *et al.*, 2015; Choi *et al.*, 2014; Dang-Vu *et al.*, 2012; Fernández-Arcos *et al.*, 2016; Genier Marchand *et al.*, 2017; Genier Marchand *et al.*, 2018; Holtbernd *et al.*, 2014; Iranzo *et al.*, 2006; Iranzo *et al.*, 2010b; Iranzo *et al.*, 2013c; Iranzo *et al.*, 2014a; Iranzo *et al.*, 2014b; Li *et al.*, 2017; Miyamoto *et al.*, 2020a; Postuma *et al.*, 2009a; Postuma *et al.*, 2010a; Postuma *et al.*, 2011a; Postuma *et al.*, 2012b; Postuma *et al.*, 2013b; Postuma *et al.*, 2015b; Schenck *et al.*, 2013a; Terzaghi *et al.*, 2013; Terzaghi *et al.*, 2019; Wing *et al.*, 2012; Youn *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2017). Récemment, une étude

multicentrique de Postuma *et al.* (2019b) regroupant 24 centres et 1280 participants avec un TCSPi a permis d'estimer le risque de conversion à partir du moment du diagnostic avec la PSG à 10,6% après deux ans, 17,9% après 3 ans, 31,3% après 5 ans, 51,4% après 8 ans, 60,2% après 10 ans et 73,5% après 12 ans. Ultimement, c'est plus de 80% des personnes ayant un TCSPi qui développeront une synucléinopathie, parmi lesquelles environ la moitié recevront initialement un diagnostic de parkinsonisme (MP ou AMS) et l'autre moitié de démence (DCL) (Postuma *et al.*, 2019b). Le TCSPi peut également se développer subséquemment au diagnostic d'une synucléinopathie. Globalement, la prévalence du TCSP est estimée entre 33% et 46% chez les patients ayant une MP (Gagnon *et al.*, 2002; Sixel-Döring *et al.*, 2011), entre 70 et 80% chez ceux ayant une DCL et chez près de 100% des patients avec une AMS (Hu, 2020).

La présence d'un TCSP concomitant à une synucléinopathie est associée à des particularités sociodémographiques telles qu'un âge plus avancé et une fréquence plus élevée d'hommes que de femmes (Xie *et al.*, 2020). Elle confère également dans la MP un tableau clinique caractérisé par une plus grande charge de symptômes moteurs et non moteurs, une diminution de la qualité de vie et de l'espérance de vie, de même qu'une augmentation du risque de démence (Gong *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2019; Mao *et al.*, 2020; Rolinski *et al.*, 2014; Xie *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). Plusieurs auteurs ont investigué le TCSP concomitant à la MP (MP-TCSP) en tant que phénotype distinct de cette maladie (Jozwiak *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2018; Mao *et al.*, 2020; Neikrug *et al.*, 2014; Postuma *et al.*, 2008; Romenets *et al.*, 2012; Slow *et al.*, 2014; St Louis *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2016). La plupart des études suggèrent que la MP-TCSP est associée à la forme akinéto-rigide (Bugalho *et al.*, 2013; Kumru *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2010; Postuma *et al.*, 2008; Romenets *et al.*, 2012; Sixel-Döring *et al.*, 2011; Slow *et al.*, 2014). En dépit d'un manque de consistance dans la littérature, il est généralement admis que la présence d'un TCSP dans la MP est liée à un fardeau plus important de symptômes moteurs et non moteurs comparativement à la MP sans TCSP

associé (Kim *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2019; Mahmood *et al.*, 2020; Mao *et al.*, 2020; Neikrug *et al.*, 2014; Rolinski *et al.*, 2014; Vendette *et al.*, 2007; Xie *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2016). Enfin, l'importance que revêt le TCSP dans ces maladies se reflète par son inclusion aux critères diagnostiques d'une MP et d'une DCL prodromale (Heinzel *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2020), de même que son ajout récent aux critères diagnostiques principaux de la DCL (McKeith *et al.*, 2017).

1.3 La cognition dans le TCSPi

1.3.1 Le trouble cognitif léger (TCL)

Le TCL peut être schématisé comme faisant partie du spectre de la cognition, correspondant à l'état intermédiaire entre le fonctionnement cognitif normal et le trouble neurocognitif (TNC) majeur ou démence (Petersen *et al.*, 2014). Les études populationnelles estiment la prévalence du TCL à 10% à 20% chez les personnes âgées de 65 ans et plus et l'incidence annuelle à 20 à 75 cas par 1000 personnes (2% à 7,5%), des données qui augmentent en fonction de l'âge (Bermejo-Pareja *et al.*, 2020).

Dans la littérature, les critères permettant de définir le TCL proviennent du Key Symposium (Petersen, 2004; Winblad *et al.*, 2004). Celui-ci stipule que le diagnostic de TCL requiert : 1) une plainte cognitive, préférablement corroborée par un proche, 2) une préservation des activités de la vie quotidienne, 3) une performance déficitaire dans au moins un domaine cognitif compte tenu de ce qui est attendu pour l'âge et l'éducation, et 4) l'absence de démence. Initialement, les atteintes cognitives associées au TCL étaient surtout restreintes aux fonctions mnésiques, puisque le TCL était conceptualisé sous l'angle d'un état précurseur de la maladie d'Alzheimer (Petersen, 2004; Petersen *et al.*, 2008; Winblad *et al.*, 2004). Avec l'évolution des critères diagnostiques, il est maintenant reconnu que les atteintes cognitives touchent d'autres domaines que la mémoire, principalement l'attention, les fonctions exécutives, les

habiletés visuospatiales et le langage (Petersen *et al.*, 2014). Par conséquent, le diagnostic de TCL peut être catégorisé en différents sous-types, dépendamment de la nature des déficits (amnésique ou non amnésique) et du nombre de domaines cognitifs atteints (à domaine unique ou à domaines multiples) (Winblad *et al.*, 2004). Le TCL est conceptualisé de manière similaire en milieu clinique, mais avec un angle légèrement distinct (Petersen, 2016). Dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (DSM-V) (American Psychiatric Association, 2013), la terminologie employée pour décrire le TCL et la démence correspond respectivement au TNC léger et majeur. Lorsqu'un clinicien pose un diagnostic de TNC léger, il est amené à préciser l'étiologie qui le sous-tend et le niveau de certitude associé (p. ex. TNC léger associé à une démence à corps de Lewy probable) (American Psychiatric Association, 2013). L'étiologie du TCL n'est cependant pas circonscrite aux maladies neurodégénératives et s'étend à diverses conditions, dont certaines sont traitables (p. ex. anxiété, dépression). La progression temporelle du TCL est ainsi associée à différentes possibilités, soit le statu quo (TCL stable), le retour à un état cognitif normal pour l'âge, ou encore la conversion vers une maladie neurodégénérative (Petersen, 2016).

La nature instable du diagnostic de TCL est d'ailleurs décrite par Gillis *et al.* (2019) comme étant un facteur explicatif de l'hétérogénéité des données épidémiologiques portant sur cette condition. Ce phénomène a été relevé à maintes reprises dans d'autres revues systématiques, qui identifient également la contribution de facteurs méthodologiques inhérents aux études populationnelles (p. ex. choix des critères et outils diagnostiques, âge et provenance des participants inclus dans l'étude, etc.) (Alexander *et al.*, 2015; Bermejo-Pareja *et al.*, 2020; Gillis *et al.*, 2019). La dernière mise à jour des lignes directrices du TCL publiée en 2018 par l'*American Academy of Neurology* fait état d'une prévalence qui augmente avec l'âge, soit 6,7% chez les 60-64 ans, 8,4% chez les 66-69 ans, 10,1% chez les 70-74 ans, 14,8% chez les 75-79 ans

et 25,2% chez les 80-84 ans (Petersen *et al.*, 2018). Chez les personnes âgées de 65 ans et plus suivies sur une période de 2 ans, l'incidence cumulative était de 14,9% (Petersen *et al.*, 2018). L'incidence du TCL par 1000 habitants a récemment été stratifiée en groupes d'âge à l'aide d'une méta-analyse qui estime le nombre annuel à 22,5 chez les 75-79 ans, 40,9 chez les 80-84 ans et 60,1 chez les 85 ans et plus (Gillis *et al.*, 2019). L'incidence croît donc en fonction de l'âge, ce qui illustre le fait qu'un âge avancé constitue un facteur de risque majeur, sinon le plus important, au développement d'un TCL ou d'une démence (Gillis *et al.*, 2019; Luck *et al.*, 2010; Prince *et al.*, 2015). Bien que le pronostic du TCL soit variable dans le temps, sa présence confère également un risque plus élevé de convertir vers une maladie neurodégénérative (Petersen *et al.*, 2018). De plus, les personnes qui présentent à la fois un TCL et un âge avancé sont plus à risque de développer une démence comparativement à des individus sans TCL du même groupe d'âge (Petersen *et al.*, 2018). Tandis que l'âge constitue un facteur de risque inéluctable au déclin cognitif, le niveau d'éducation a été identifié comme un des principaux facteurs modifiables par la plus récente commission *Lancet* sur la prévention des démences (Livingston *et al.*, 2020). De nombreuses études ont également observé une association entre un faible niveau d'éducation et une prévalence élevée de TCL (Artero *et al.*, 2008; Busse *et al.*, 2006; Fei *et al.*, 2009; Ganguli *et al.*, 2004; Hänninen *et al.*, 2002; Lopez *et al.*, 2003; Petersen *et al.*, 2010; Shi *et al.*, 2013). L'âge plus avancé rapporté chez les personnes ayant un TCL qui ont effectué des études universitaires suggère qu'un niveau d'éducation plus élevé pourrait retarder la survenue du TCL (Hausmann *et al.*, 2020). Il est en effet présumé que l'éducation contribuerait à la réserve cognitive qui aurait pour effet de ralentir le processus de déclin cognitif, à tout le moins au début de la progression de la pathologie (Hausmann *et al.*, 2020; Livingston *et al.*, 2020).

L'altération de la cognition fait partie des symptômes non moteurs du TCSPi qui ont suscité le plus d'intérêt dans la littérature (Ferini-Strambi *et al.*, 2019). En recherche,

le MMSE (Folstein *et al.*, 1975) et le MoCA (Nasreddine *et al.*, 2005) ont été utilisés dans le TCSPi (Schenck *et al.*, 2013b). L'emploi du MoCA serait cependant préférable au MMSE chez cette population, principalement en raison d'une meilleure sensibilité qui permet de détecter des altérations cognitives plus subtiles liées aux fonctions exécutives (Gagnon *et al.*, 2010). Il s'agit dans les deux cas d'outils de dépistage qui ne peuvent se substituer à une évaluation neuropsychologique afin d'obtenir une mesure exhaustive des principaux domaines cognitifs que sont l'attention, les fonctions exécutives, le langage, les fonctions perceptives et visuospatiales, ainsi que l'apprentissage et la mémoire (American Psychiatric Association, 2013). L'évaluation neuropsychologique demeure donc la méthode à privilégier afin de mettre en évidence une atteinte dans un ou plusieurs des principaux domaines cognitifs, tel que requis pour le diagnostic de TCL (Petersen *et al.*, 2018). En ce qui a trait aux critères diagnostiques liés à une plainte cognitive subjective et à la préservation globale du fonctionnement quotidien, ils sont habituellement évalués dans le cadre d'une entrevue avec le participant, un proche ou un professionnel de la santé qui connaît le patient (Petersen *et al.*, 2018). Le *Cognitive Failure Questionnaire* (CFQ) est un outil qui peut également être employé afin de mesurer la plainte subjective d'un individu (Broadbent *et al.*, 1982) et qui a été utilisé dans le TCSPi et la MP (Gagnon *et al.*, 2009).

Plusieurs études transversales ont cherché à comparer le fonctionnement cognitif des patients avec un TCSPi à celui des sujets sains (contrôles) à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques, ce qui a permis de mettre en lumière des atteintes dans le domaine de l'apprentissage et la mémoire verbale et non verbale (Assogna *et al.*, 2021; Byun *et al.*, 2020; Campabadal *et al.*, 2019; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Gagnon *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2016; Marques *et al.*, 2010; Massicotte-Marquez *et al.*, 2008; Nardone *et al.*, 2012; Terzaghi *et al.*, 2008), de l'attention et des fonctions exécutives (Assogna *et al.*, 2021; Campabadal *et al.*, 2019; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Gagnon *et al.*, 2009; Marques *et al.*, 2010; Massicotte-Marquez *et al.*, 2008; Nardone *et al.*, 2012) de même

que des fonctions visuoconstructives et visuospatiales (Assogna *et al.*, 2021; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2016; Marques *et al.*, 2010; Nardone *et al.*, 2012). D'autres fonctions moins étudiées dans le TCSPi seraient aussi atteintes comme la prise de décision (Delazer *et al.*, 2012; Sasai *et al.*, 2012) et la mémoire prospective (Marcone *et al.*, 2019). Les premières études transversales étaient équivoques à l'égard du profil cognitif des patients avec un TCSPi, certaines soulignant la prédominance d'une altération des fonctions attentionnelles et exécutives (Gagnon *et al.*, 2009; Massicotte-Marquez *et al.*, 2008), tandis que d'autres observaient des déficits plus marqués des habiletés visuoconstructives et visuospatiales (Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Marques *et al.*, 2010; Terzaghi *et al.*, 2008).

Les études longitudinales portant sur le fonctionnement cognitif dans le TCSPi suggèrent que ce manque de consensus initial reflétait plutôt l'hétérogénéité du profil clinique et la progression temporelle des atteintes cognitives. Dans l'étude de Fantini *et al.* (2011), les performances des patients avec un TCSPi au temps de base étaient significativement plus faibles que celles des sujets contrôles dans les habiletés visuoconstructives et en mémoire verbale, tandis qu'une différence dans les habiletés visuospatiales a seulement été observée après un suivi moyen de deux ans (Fantini *et al.*, 2011). Dans une autre étude portant sur 20 patients avec un TCSPi suivis durant une période moyenne de 43 mois, les auteurs rapportent un appauvrissement des fonctions cognitives chez 65% des participants (Terzaghi *et al.*, 2013). Comparativement à leurs performances au temps de base, les patients avec un TCSPi ont obtenu des rendements plus faibles aux tâches d'attention sélective et de logique visuelle, de même qu'une fréquence plus élevée de performances déficitaires dans les habiletés visuoconstructives. L'étude rétrospective de Youn *et al.* (2016) portait sur 84 patients avec un TCSPi suivis durant un intervalle moyen de 51 mois. Au temps de base, les patients ont obtenu des rendements plus faibles que les sujets contrôles aux tâches mesurant les fonctions exécutives et les habiletés visuospatiales et

visuoconstructives, ainsi qu'une plus grande proportion de scores déficitaires dans les habiletés visuospatiales. Durant l'intervalle de suivi, les performances des patients avec un TCSPi ont diminué dans plusieurs tâches, avec une tendance pour le déclin des fonctions exécutives et une baisse significative des performances en mémoire de travail. De plus, les analyses de régressions suggèrent une association entre la détérioration des fonctions cognitives et la durée du suivi et du TCSPi. Une étude de notre laboratoire s'est intéressée à la progression du profil cognitif de 109 patients avec un TCSPi (Genier Marchand *et al.*, 2018). Des atteintes cognitives précoces ont principalement été observées chez les 18 patients qui ont développé ultérieurement une DCL. Les analyses de régression réalisées sur une période allant jusqu'à 6 ans avant de convertir montrent que ces patients affichent initialement des déficits cognitifs marqués dans le domaine de l'attention et des fonctions exécutives. Des déficits en mémoire épisodique verbale apparaissent ensuite 1 à 2 ans avant le diagnostic de DCL. En comparaison, l'émergence et la progression des atteintes dans les habiletés visuospatiales étaient hétérogènes. Par la suite, au temps de base, Shin *et al.* (2019) ont montré chez leur groupe de 25 patients avec un TCSPi des scores plus faibles que les sujets contrôles aux tâches mesurant les fonctions attentionnelles, exécutives et la mémoire verbale. Enfin, à l'aide d'un échantillon plus important que dans l'étude de 2013, Terzaghi *et al.* (2019) ont suivi une cohorte de 63 patients avec un TCSPi durant un intervalle moyen de 6,7 ans. Afin de déterminer la fréquence de scores pathologiques au sein de chaque domaine cognitif, les auteurs ont calculé le nombre de patients qui ont obtenu au minimum un score déficitaire par domaine cognitif. Il s'avère que 33,3% des patients avec un TCSPi montraient une atteinte en mémoire (verbale ou visuelle), 22,2% dans les fonctions exécutives, 19% en attention et mémoire de travail, 11,1% dans les habiletés visuospatiales et visuoconstructives et 0% dans les fonctions langagières (Terzaghi *et al.*, 2019).

L'ensemble de ces résultats témoigne d'altérations cognitives chez les patients avec un

TCSPi, principalement dans le domaine de l'attention, des fonctions exécutives, de la mémoire (mémoire à court terme et mémoire épisodique) et des habiletés visuospatiales et visuoconstructives. Ces études supportent également l'idée selon laquelle ces altérations suivraient une progression temporelle dont la sévérité serait suffisante pour mener à un déclin clinique des fonctions cognitives, suggérant un processus neurodégénératif sous-jacent.

1.3.3 Le TCL dans le TCSPi

Chez un nombre significatif de patients avec un TCSPi, l'ampleur des déficits cognitifs répond aux critères diagnostiques du TCL. Dans les études transversales de Zhang *et al.* (2016) et Gagnon *et al.* (2009), un diagnostic de TCL basé sur une évaluation neuropsychologique a été posé chez 33% (5 sur 15) et 50% (16 sur 32) des patients avec un TCSPi, respectivement. Les études longitudinales qui ont utilisé une batterie de tests neuropsychologiques rapportent des proportions similaires au temps de base, mais les échantillons demeurent relativement restreints pour que la prévalence de TCL soit généralisée à l'ensemble de la population de patients ayant un TCSPi. L'équipe de Terzaghi *et al.* (2013; 2019) rapporte une fréquence de 30% (19 sur 63) à 35% (7 sur 20) chez les patients avec un TCSPi, similaire à celle de 32% (14 sur 44) observée dans la cohorte de Arnaldi *et al.* (2020). Au temps de base, les études longitudinales de notre laboratoire montrent une prévalence de TCL chez les patients avec un TCSPi correspondant à 54% (41 sur 76) (Genier Marchand *et al.*, 2017) et 59% (53 sur 89) (Postuma *et al.*, 2015b). Récemment, une étude multicentrique a calculé une fréquence de TCL de 28% à partir des 420 patients avec un TCSPi chez qui une évaluation neuropsychologique et une évaluation de la plainte cognitive ont été réalisées (Postuma *et al.*, 2019b). Cette prévalence doit cependant être interprétée en tenant compte des variabilités dans les méthodes permettant d'obtenir ce diagnostic selon les différents sites de recrutement : choix des tests psychométriques, nombre de tests déficitaires

pour considérer qu'un domaine cognitif est atteint, nombre de domaines cognitifs atteints pour établir le diagnostic de TCL, etc. Indépendamment de la prévalence de TCL dans le TCSPi, sa seule présence est connue pour conférer un risque plus élevé de conversion vers une synucléinopathie (Ferini-Strambi *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2019b). Les études longitudinales montrent que 43% à 50% des patients avec un TCSPi qui ont développé une synucléinopathie avaient un TCL au temps de base, comparativement à 12% à 13% chez les patients avec un TCSPi qui n'avaient pas encore convertis (Arnaldi *et al.*, 2020; Terzaghi *et al.*, 2019). Les données multicentriques confirment la valeur prédictive du TCL dans le TCSPi et témoignent de constats similaires, avec une fréquence de TCL atteignant 55% chez les patients avec un TCSPi qui ont convertis par rapport à 16% chez ceux qui n'ont pas encore convertis (Postuma *et al.*, 2019b). Qui plus est, la présence d'un TCL dans le TCSP (probable ou confirmé) permettrait d'affiner le risque de phénoconversion, puisqu'elle serait associée à un risque plus élevé de développer initialement une démence (de type DCL) plutôt qu'un parkinsonisme (MP ou AMS) (Genier Marchand *et al.*, 2017; Genier Marchand *et al.*, 2018; Jung *et al.*, 2017; Molano *et al.*, 2010; Postuma *et al.*, 2019b; Terzaghi *et al.*, 2019). Cette observation est notamment appuyée par les études longitudinales qui montrent que 71% à 93% des patients avec un TCSPi qui ont ultimement développé une DCL avaient un TCL au temps de base (Genier Marchand *et al.*, 2017; Terzaghi *et al.*, 2019). Les analyses effectuées par Genier Marchand *et al.* (2017) montrent plus spécifiquement que les performances déficitaires des patients avec un TCSPi aux tâches mesurant les fonctions attentionnelles et exécutives permettent le mieux de prédire le développement d'une DCL.

Considérant les risques de phénoconversion associés au TCL et aux atteintes cognitives spécifiques dans le TCSPi, il est important de documenter plus amplement les sous-types de TCL dans le TCSPi et de mesurer le risque de conversion en fonction des différents profils de TCL. Les études à ce sujet sont actuellement peu nombreuses et

les informations disponibles se limitent principalement à documenter la fréquence des sous-types de TCL dans des cohortes limitées de patients avec un TCSPi. Deux études provenant de notre laboratoire s'y sont intéressées (Gagnon *et al.*, 2009; Genier Marchand *et al.*, 2017). Dans l'étude de Gagnon *et al.* (2009), parmi le groupe de 32 patients avec un TCSPi, les 16 patients qui avaient également un TCL se caractérisaient par la prédominance du sous-type non amnésique (69%) et à domaine unique (69%), le profil le plus fréquent étant associé à une atteinte des fonctions attentionnelles et exécutives (56%). Réalisée à partir d'un échantillon de 72 patients avec un TCSPi, l'étude de Genier Marchand *et al.* (2017) montre également que chez les 44 patients avec un TCSPi combiné à un TCL, la majorité d'entre eux ont une atteinte à domaine unique (77%). Indépendamment du nombre de domaines atteints (domaine unique ou domaines multiples), l'altération des fonctions attentionnelles et exécutives était la plus fréquente. À l'inverse, l'équipe de Terzaghi *et al.* (2019) a observé la prédominance du sous-type amnésique (84%) et à domaines multiples (84%) à partir de leur échantillon de 19 patients (sur 63) ayant un TCSPi avec un TCL. À la différence des études de Gagnon *et al.* (2009), Genier Marchand *et al.* (2017), les fonctions attentionnelles et exécutives étaient cependant considérées comme deux domaines cognitifs distincts, contribuant ainsi à augmenter la proportion du sous-type à domaines multiples. L'équipe de Szeto *et al.* (2017) a employé une méthodologie distincte en formant quatre groupes de participants, soit un avec une plainte subjective seulement, un avec un TCL sans TCSPi, un avec un TCSPi probable et une plainte subjective, et un dernier avec un TCSPi probable et un TCL. Les 18 patients ayant un TCSPi probable combiné à un TCL présentaient une fréquence significativement plus élevée du sous-type non amnésique (89%) comparativement aux 34 patients ayant seulement un TCL (59%). En comparaison avec les patients ayant un TCSPi et une plainte subjective, les patients avec un TCSPi et un TCL concomitant obtenaient des rendements inférieurs aux tâches mesurant les fonctions exécutives et la mémoire verbale.

Les résultats de ces études suggèrent une plus grande occurrence du TCL à domaine unique et du sous-type non amnésique avec une atteinte des fonctions exécutives et attentionnelles chez les patients avec un TCSPi. Les études portant sur ce volet du TCSPi sont néanmoins fortement limitées et les résultats qui en découlent sont difficilement interprétables en raison des variabilités et lacunes méthodologiques (p. ex. sélection des participants, composition des domaines cognitifs, utilisation de tests cognitifs différents, faible échantillon de patients ayant un TCSPi avec un TCL). D'autres études doivent donc être réalisées à partir d'un plus large échantillon de patients chez qui une batterie de tests neuropsychologique sera utilisée afin d'investiguer si un profil spécifique de TCL est associé au TCSPi. Le suivi longitudinal de ces patients sera également pertinent pour déterminer si les sous-types de TCL disposent d'une valeur prédictive spécifique de phénoconversion au sein de cette population.

La pathophysiologie liée au TCL dans le TCSPi se distingue par des anomalies neuroanatomiques et fonctionnelles plus sévères et étendues que dans le TCSPi sans TCL. Sur le plan fonctionnel, les patients ayant un TCSPi avec un TCL montrent un ralentissement de l'activité électroencéphalographique (EEG) à l'éveil dans les régions corticales postérieures (Rodrigues Brazete *et al.*, 2013). Un ralentissement à l'EEG d'éveil a également été rapporté chez les patients avec un TCSPi quelques années avant qu'ils développent un TCL (Iranzo *et al.*, 2010a). D'autres études rapportent une hypoperfusion cérébrale dans les régions corticales frontales, temporales et postérieures (Baril *et al.*, 2020; Vendette *et al.*, 2012), ainsi qu'une perte des neurones dopaminergiques nigro-striés plus marquée chez les patients avec un TCSPi et un TCL (Arnaldi *et al.*, 2020). Sur le plan morphologique, une étude a observé un amincissement cortical plus étendu chez les patients avec un TCSPi qui avaient aussi un TCL. De plus, seul ce sous-groupe de patients présentait des anomalies morphologiques (contractions) sous-corticales au niveau du putamen, du pallidum et

du thalamus (Rahayel *et al.*, 2018b).

Mises ensemble, les études portant sur le TCL dans le TCSPi témoignent d'un risque accru de conversion vers une synucléinopathie, en particulier vers une démence de type DCL. Cela s'accompagne d'anomalies pathophysiologiques plus marquées et étendues, similaires à celles observées dans la DCL et la MPD (Ferini-Strambi *et al.*, 2019; Jellinger, 2018; Outeiro *et al.*, 2019). Ces résultats suggèrent que ce sous-groupe de patients aurait un profil clinique plus sévère.

1.4 Les symptômes moteurs et non moteurs dans le TCSPi

Les synucléinopathies sont associées à une pléiade de symptômes moteurs et non moteurs qui nuisent considérablement à la qualité de vie des patients (McKeith *et al.*, 2017; Obeso *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2015a; Tahami Monfared *et al.*, 2019) et qui émergent souvent plusieurs années avant que le diagnostic clinique soit posé (Postuma *et al.*, 2019a; Van de Beek *et al.*, 2020). La plupart de ces symptômes sont également observés, de façon plus subtile, chez les patients avec un TCSPi. En tant que marqueur prodromal majeur de ces maladies, le TCSPi offre une excellente opportunité afin d'étudier l'apparition et la progression de ces symptômes moteurs et non moteurs (Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2019b; St Louis *et al.*, 2017).

1.4.1 Les symptômes moteurs

La perturbation des fonctions motrices représente un volet important de la symptomatologie du TCSPi qui a été étudié par plusieurs équipes de recherche (Arnaldi *et al.*, 2020; Barber *et al.*, 2017; Chahine *et al.*, 2021; Chiu *et al.*, 2020; Iranzo *et al.*, 2017c; Lee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2019; Mahlknecht *et al.*, 2015a; Pereira *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2012b; Postuma *et al.*, 2015b; Postuma *et al.*, 2019b; Rahayel *et al.*, 2018a; Rahayel *et al.*, 2018b; Wan *et al.*, 2016;

Yamada *et al.*, 2019). Les patients avec un TCSPi présentent de manière consistante une altération des fonctions motrices par rapport aux sujets sains (Barber *et al.*, 2017; Chahine *et al.*, 2021; Dušek *et al.*, 2019; Iranzo *et al.*, 2017c; Lee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019; Mahlknecht *et al.*, 2015a; Pereira *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2009b; Wan *et al.*, 2016). Les données multicentriques de Postuma *et al.* (2019b) suggèrent que 34% des patients avec un TCSPi montrent une atteinte aux tests moteurs quantitatifs (p. ex. *Alternate Tap Test* (Nutt *et al.*, 2000), *Purdue Peg Board* (Tiffin *et al.*, 1948), *Timed Up and Go* (Podsiadlo *et al.*, 1991)) et 38% affichent une atteinte à l'examen moteur clinique réalisé à l'aide du *Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III* (UPDRS-III) (Fahn, 1987). La présence d'atteintes motrices dans le TCSPi est un prédicteur significatif de conversion vers une synucléinopathie (Arnaldi *et al.*, 2020; Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Genier Marchand *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2019b), avec un risque ajusté correspondant à 3,03 (examen moteur) et 3,16 (tests moteurs quantitatifs) fois celui des patients avec un TCSPi sans atteinte motrice (Postuma *et al.*, 2019b). Un score anormal à l'examen moteur confère un risque similaire pour le développement d'une MP ou d'une DCL, mais une performance déficitaire aux tests moteurs quantitatifs prédit davantage la conversion initiale vers une démence (Postuma *et al.*, 2019b).

Tel qu'évoqué dans les sections précédentes, les atteintes motrices constituent les assises de la MP et elles se déclinent en trois volets essentiels au diagnostic, soit le parkinsonisme, la rigidité et le tremblement au repos (Postuma *et al.*, 2015a). Dans la DCL, la présence d'un seul de ces trois volets constitue un critère diagnostique principal, mais la démence doit précéder ou survenir simultanément au parkinsonisme. Ce dernier représente donc une caractéristique fréquente rencontrée chez 85% des patients ayant une DCL (McKeith *et al.*, 2017). La plupart des études montrent que les patients avec un TCSPi obtiennent des résultats intermédiaires par rapport à des sujets sains et des patients avec une MP, ce qui se reflète pour la majorité par les scores à

l'examen moteur (UPDRS-III) (Barber *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2019; Wan *et al.*, 2016). Certaines de ces études ont aussi observé que les patients avec un TCSPi avaient des performances comparables aux patients avec une MP à des tests moteurs quantitatifs tels que l'*Alternate Tap Test* (Wan *et al.*, 2016), le *Timed Up and Go* et le *Falmingo Test* (Barber *et al.*, 2017). À l'instar des symptômes non moteurs, les altérations motrices ont été peu documentées auprès des patients avec un TCSPi selon la présence ou non d'un TCL.

Sous l'angle du modèle de Braak *et al.* (2003; 2004) relatif à la pathophysiologie de la MP et qui peut également s'appliquer à la DCL, les symptômes moteurs correspondraient aux stades III et IV durant lesquels surviendrait une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Bien qu'à un niveau moindre que dans la MP (Walker *et al.*, 2004), une dysfonction dopaminergique nigro-striée est bien documentée chez les patients avec un TCSPi (Albin *et al.*, 2000; Iranzo *et al.*, 2010b; Iranzo *et al.*, 2017b; Rolinski *et al.*, 2016; Yamada *et al.*, 2019).

La pathophysiologie des symptômes moteurs chez les patients avec un TCSPi en fonction du profil cognitif demeure sous-investiguée dans la littérature. L'étude de (Rahayel *et al.*, 2018b) rapporte des altérations des régions cérébrales sensorimotrices plus importantes chez les patients avec un TCSPi qui avaient un TCL. Ces résultats suggèrent des anomalies cérébrales distinctes ou plus importantes chez les patients ayant un TCSPi combiné à un TCL.

1.4.2 Les symptômes liés aux fonctions perceptives

L'altération des fonctions perceptives, particulièrement l'olfaction et la discrimination des couleurs, est fréquente dans le TCSPi (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Arnaldi *et al.*, 2020; Barber *et al.*, 2017; Chahine *et al.*, 2021; Dušek *et al.*, 2019; Fantini *et al.*, 2006; Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Iranzo *et al.*, 2013a; Iranzo *et al.*, 2017c; Lee *et al.*,

2019; Li *et al.*, 2019; Mahlknecht *et al.*, 2015a; Mahlknecht *et al.*, 2015b; Miyamoto *et al.*, 2010; Pereira *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2011a; Postuma *et al.*, 2015b; Postuma *et al.*, 2019b; Sasai *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2019; Wan *et al.*, 2016; Yoon *et al.*, 2019). Ces études ont rapporté de manière consistante et précoce une altération de l'olfaction chez les patients avec un TCSPi (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Fereshtehnejad *et al.*, 2019). Comparativement à des sujets sains, les patients avec un TCSPi ont des performances plus faibles à des tests mesurant l'olfaction (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Barber *et al.*, 2017; Chahine *et al.*, 2021; Dušek *et al.*, 2019; Iranzo *et al.*, 2013a; Iranzo *et al.*, 2017c; Lee *et al.*, 2019; Mahlknecht *et al.*, 2015a; Pereira *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2009b; Wan *et al.*, 2016) et la discrimination des couleurs (Dušek *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2009b). Au sein des patients avec un TCSPi, 35,7% à 100% auraient une altération de l'olfaction (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Fantini *et al.*, 2006; Iranzo *et al.*, 2017c; Lee *et al.*, 2019; Miyamoto *et al.*, 2010; Postuma *et al.*, 2015b) et 47% à 57,5% une atteinte de la discrimination des couleurs (Li *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2015b). La fréquence des anomalies perceptives chez les patients avec un TCSPi calculée à partir des données multicentriques est de 67% pour l'olfaction et 38% pour la discrimination des couleurs (Postuma *et al.*, 2019b). Ces analyses suggèrent également qu'une atteinte de l'olfaction et de la discrimination des couleurs dans le TCSPi confère un risque plus élevé de phénoconversion qui est respectivement 2,54 et 1,62 fois plus élevé que celui du TCSPi sans atteinte perceptible. De plus, les patients avec un TCSPi qui convertissent initialement vers une démence présentent une fréquence largement plus élevée d'atteinte de la discrimination des couleurs (73,5%) que ceux ayant développé un syndrome parkinsonien (30,3%) (Postuma *et al.*, 2019b). La fréquence d'atteintes olfactives est quant à elle prépondérante chez une large proportion des patients avec un TCSPi qui convertissent, que ce soit initialement vers une démence (86%) ou un syndrome parkinsonien (75,7%) (Postuma *et al.*, 2019b).

Une altération des fonctions perceptives est fréquemment rapportée dans la MP (Dall’Antonia *et al.*, 2018; Doty, 2012). Les anomalies de l’olfaction constituent d’ailleurs un critère diagnostique secondaire de la MP et la DCL (McKeith *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2015a) et elles figurent parmi les critères prodromaux de ces pathologies (Berg *et al.*, 2015; Heinzl *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2020). Les patients avec un TCSPi présenteraient une altération de l’olfaction et de la discrimination des couleurs de niveau intermédiaire par rapport aux sujets sains et aux patients avec une MP, mais la fréquence d’anomalie de la discrimination des couleurs serait comparable dans le TCSPi et la MP (Lee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019). Pour leur part, deux études réalisées chez un petit nombre de patients avec un TCSPi présélectionnés suggèrent que ceux avec un TCL auraient des altérations olfactives comparables à ceux sans TCL (Arnaldi *et al.*, 2020; Rahayel *et al.*, 2018b). À la différence de l’olfaction, une étude préliminaire suggère que la discrimination des couleurs serait plus spécifiquement altérée chez les patients avec un TCSPi ayant un TCL comparativement aux patients sans TCL (Rahayel *et al.*, 2018b). Par ailleurs, Bertrand *et al.* (2012) ont observé que la diminution de la discrimination des couleurs chez les patients ayant une MP était associée à une altération du fonctionnement cognitif. L’ensemble de ces résultats est donc cohérent avec le risque accru de conversion vers une démence chez les patients avec un TCSPi qui présentent une atteinte de la discrimination des couleurs (Postuma *et al.*, 2011a; Postuma *et al.*, 2015b; Postuma *et al.*, 2019b).

La survenue précoce des altérations olfactives correspondrait au stade I du modèle de Braak *et al.* (2003), dans lequel la progression temporelle caudo-rostrale de l’alpha-synucléine débiterait notamment dans le bulbe olfactif et le noyau olfactif antérieur. Pour autant, les corrélats anatomiques et fonctionnels des altérations perceptives n’ont pratiquement pas été explorés chez les patients avec un TCSPi en fonction de leur profil cognitif.

Les études précédentes, conjuguées au risque accru de conversion initiale vers une démence lorsqu'un TCSPi est associé à un TCL ou à une altération de la discrimination des couleurs, témoignent de l'importance d'investiguer les fonctions perceptives des patients ayant un TCSPi en prenant soin d'inclure une mesure objective de la discrimination des couleurs et de comparer les résultats selon la présence ou non d'un TCL associé.

1.4.3 Les symptômes liés aux fonctions autonomiques

La perturbation des fonctions autonomiques fait partie des symptômes non moteurs les plus communément rapportés dans le TCSPi (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Arnaldi *et al.*, 2020; Barber *et al.*, 2017; Baril *et al.*, 2020; Chahine *et al.*, 2021; Chiu *et al.*, 2020; Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Frauscher *et al.*, 2012; Iranzo *et al.*, 2017c; Knudsen *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2017; McCarter *et al.*, 2020; Miyamoto *et al.*, 2008; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2010b; Postuma *et al.*, 2013b; Postuma *et al.*, 2019b; Wan *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2021). Comparativement à des sujets sains, les patients avec un TCSPi afficheraient davantage de signes de dysfonctions gastrointestinales (p. ex. constipation) (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Barber *et al.*, 2017; Chahine *et al.*, 2021; Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Iranzo *et al.*, 2017c; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2013b), cardiovasculaires (p. ex. hypotension orthostatique, baisse anormale de la pression sanguine systolique, anomalies de la variabilité de la fréquence cardiaque, dénervation cardiaque sympathique) (Barber *et al.*, 2017; Baril *et al.*, 2020; Chahine *et al.*, 2021; Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2015; Miyamoto *et al.*, 2008; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2010b; Postuma *et al.*, 2013b; Sorensen *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2021), urinaires (Ferini-Strambi *et al.*, 2014) et sexuelles (p. ex. dysfonction érectile) (Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Frauscher *et al.*, 2012; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2013b). Plusieurs des études précédentes ont calculé la fréquence de constipation chez les patients avec un TCSPi, qui varie de 27,1% à 50%. De plus, une

dénervation cardiaque a été observée chez 90% des patients avec un TCSPi (Knudsen *et al.*, 2018). Selon les données multicentriques, la prévalence d'atteintes autonomiques chez les patients avec un TCSPi est estimée à 43% pour la constipation, 31% pour les dysfonctions urinaires, 29% pour les symptômes orthostatiques et 43% pour les dysfonctions érectiles (Postuma *et al.*, 2019b). Dans l'ensemble, la charge de dysfonctions autonomiques mesurée par le score total au *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction* (SCOPA-AUT) (Visser *et al.*, 2004) serait plus importante chez les patients avec un TCSPi comparativement aux sujets sains (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Chahine *et al.*, 2021; Dušek *et al.*, 2019; Frauscher *et al.*, 2012) et 83% des patients avec un TCSPi présenteraient une altération des fonctions autonomiques (McCarter *et al.*, 2020). Le risque de phénoconversion associé aux altérations des fonctions autonomiques chez les patients avec un TCSPi a mené à des résultats équivoques (Arnaldi *et al.*, 2020; Barber *et al.*, 2017; Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Ferini-Strambi *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2015b; Postuma *et al.*, 2019b). Les données multicentriques suggèrent un risque significatif de phénoconversion chez les patients avec un TCSPi qui présentent de la constipation ou une dysfonction érectile. En revanche, les dysfonctions urinaires, orthostatiques et systoliques n'étaient pas associées à un risque accru de développer une synucléinopathie et aucune mesure liée aux fonctions autonomiques ne possédait de valeur prédictive pour le développement initial d'un parkinsonisme ou d'une démence (Postuma *et al.*, 2019b).

L'altération des fonctions autonomiques est courante dans les synucléinopathies et elle serait associée à une moins bonne qualité de vie ainsi qu'à un pronostic de survie plus restreint (Coon, 2020). Une dysfonction orthostatique ou urinaire correspondant à un niveau sévère constitue un critère « drapeau rouge » dans le diagnostic de la MP (Postuma *et al.*, 2015a). Une atteinte légère à modérée des fonctions autonomiques est néanmoins commune dans la MP, la constipation étant une des plus fréquentes avec

une prévalence estimée à 65% (Coon, 2020). Les études populationnelles ont d'ailleurs observé un risque plus élevé de développer une MP chez les personnes qui rapportaient de la constipation (Abbott *et al.*, 2001; Gao *et al.*, 2011b; Lin *et al.*, 2014). Dans la DCL, une atteinte autonome sévère constitue un critère diagnostique secondaire (McKeith *et al.*, 2017). L'ampleur de ces symptômes serait considérée comme étant intermédiaire par rapport à l'AMS et la MP, avec une prévalence notable d'hypotension orthostatique (Palermo *et al.*, 2020).

En fonction des études et des types de dysfonctions autonomiques mesurées, les patients avec un TCSPi afficheraient des atteintes intermédiaires par rapport aux sujets contrôles et aux patients avec une MP, voir même comparables ou supérieures aux patients avec une MP (Barber *et al.*, 2017; Frauscher *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2015; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2013b; Wan *et al.*, 2016). Il apparaît que la présence d'un TCSP dans la MP serait liée à des symptômes autonomiques plus importante, une hypothèse appuyée par les études qui montrent que la sévérité de certaines dysfonctions autonomiques est significativement plus importante chez les patients ayant une MP avec un TCSP (confirmé ou probable) par rapport aux patients ayant une MP sans TCSP (Nihei *et al.*, 2012; Nomura *et al.*, 2013; Postuma *et al.*, 2011b; Wan *et al.*, 2016). Une fois de plus, ces résultats laissent croire que le TCSP pourrait être associé à un phénotype distinct dans la MP et la DCL caractérisé par une sévérité plus importante de dysfonctions autonomiques. L'étude des symptômes autonomiques chez les patients avec un TCSPi en fonction de leur profil cognitif, fortement limitée dans la littérature, pourrait cependant apporter un nouvel éclairage. Une étude préliminaire a observé une baisse plus marquée de pression sanguine systolique chez les 17 patients avec un TCSPi combiné à un TCL comparativement aux 35 patients avec un TCSPi sans TCL (Rahayel *et al.*, 2018b). Dans l'étude d'Arnaldi *et al.* (2020), la fréquence d'hypotension orthostatique était comparable entre les 14 patients ayant un TCSPi avec un TCL et les 30 patients sans TCL (10% vs 21%), tandis

la constipation était significativement plus prévalente chez les patients avec un TCSPi combiné à un TCL (64,3%) que ceux sans TCL (36,7%). Bien que ces résultats suggèrent qu'un profil plus sévère d'altérations autonomiques pourrait caractériser les patients ayant un TCSPi avec un TCL, ils découlent d'échantillons présélectionnés et restreints de participants et d'une faible diversité de mesures. À notre connaissance, aucune étude n'a documenté systématiquement un ensemble de fonctions autonomiques auprès des patients ayant un TCSPi selon la présence ou non d'un TCL.

Les structures cérébrales qui régissent les fonctions autonomiques et le SP partagent des substrats anatomiques communs (Chiaro *et al.*, 2018). En effet, aux stades I et II du modèle pathophysiologique de Braak *et al.* (2003), les lésions bulbaires et pontiques du tronc cérébral affecteraient des structures clés de la régulation du SP et des fonctions autonomiques. Les premiers agrégats d'alpha-synucléine pourraient initialement prendre place dans le système nerveux périphérique et entérique et se propager au système nerveux central par l'entremise des nerfs autonomiques. Cela mènerait à des dépôts d'alpha-synucléine dans le noyau dorsal moteur du nerf vague, qui constitue une des principales structures du réseau autonome central (Benarroch, 1993; Braak *et al.*, 2003; Braak *et al.*, 2008).

À ce jour, les évidences sont donc nombreuses à l'effet que les patients ayant un TCSPi manifestent des altérations autonomiques précoces, dont certaines seraient associées à une augmentation du risque de phénoconversion. Le peu d'études qui ont documenté ces altérations chez les patients avec un TCSPi associé ou non à un TCL plaide en faveur d'une plus grande charge de symptômes autonomiques chez le premier groupe. Tant sur le plan pathophysiologique que clinique, les études futures devraient ainsi s'assurer de couvrir plusieurs fonctions autonomiques, tout en distinguant les résultats selon le profil cognitif des patients avec un TCSPi. Cela pourrait aussi contribuer à réduire l'hétérogénéité des altérations autonomiques chez les patients avec un TCSPi,

bonifiant ainsi le portrait clinique de cette population.

1.4.4 Les symptômes psychiatriques

Parmi les symptômes non moteurs associés au TCSPi, l'altération de l'humeur fait l'objet d'un intérêt plus récent dans la littérature, les symptômes dépressifs et anxieux étant les plus étudiés (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Arnaldi *et al.*, 2020; Assogna *et al.*, 2021; Barber *et al.*, 2017; Barber *et al.*, 2018; Bourgouin *et al.*, 2019b; Campabadal *et al.*, 2020; Chahine *et al.*, 2021; Chiu *et al.*, 2020; Dušek *et al.*, 2019; Genier Marchand *et al.*, 2017; Honeycutt *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2019; Mahlknecht *et al.*, 2015b; Postuma *et al.*, 2015b; Postuma *et al.*, 2019b; Szeto *et al.*, 2017; Vilas *et al.*, 2015; Wing *et al.*, 2015). De manière beaucoup moins fréquente, d'autres symptômes psychiatriques ont été investigués dans le TCSPi, notamment les signes d'hallucinations, d'apathie et d'alexithymie (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Assogna *et al.*, 2021; Barber *et al.*, 2018; Sasai-Sakuma *et al.*, 2017). Selon les données multicentriques, la fréquence des symptômes dépressifs et anxieux rapportés par les patients avec un TCSPi serait de 26% et 19%, respectivement (Postuma *et al.*, 2019b). Les études transversales effectuées chez des patients avec un TCSP probable (Mahlknecht *et al.*, 2015b) et un TCSPi (Assogna *et al.*, 2021; Barber *et al.*, 2017; Barber *et al.*, 2018; Bourgouin *et al.*, 2019b; Chahine *et al.*, 2021; Dušek *et al.*, 2019; Frauscher *et al.*, 2014; Vilas *et al.*, 2015) montrent davantage de symptômes dépressifs et anxieux et une prise accrue d'antidépresseurs comparativement à des sujets sains. Quelques études ont cependant observé des résultats comparables entre les patients avec un TCSPi et des sujets sains à l'aide de questionnaires sur l'humeur (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Campabadal *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2019). L'absence de consensus dans la littérature quant aux symptômes d'anxiété et de dépression s'explique par plusieurs facteurs, entre autres le manque d'homogénéité dans les mesures (p. ex. choix des questionnaires, types de mesures, sevrage ou non de l'antidépresseur avant l'évaluation). Parmi les études qui n'ont pas observé de résultats

significatifs, certaines précisent que plusieurs de leurs patients étaient en état de rémission d'une dépression au moment de l'évaluation (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015) ou encore que près du tiers (30%) de leurs patients avec un TCSPi avaient reçu un diagnostic de dépression majeure dans le passé (Fernández-Arcos *et al.*, 2016). Dans l'étude de Postuma *et al.* (2015b), 41% des patients avec un TCSPi qui auraient déjà reçu un diagnostic de dépression majeure ou de trouble anxieux. Sur le plan longitudinal, l'équipe de Li *et al.* (2017) a effectué un suivi prospectif auprès de 43 patients avec un TCSPi durant un intervalle médian de 4,1 ans. Au terme du suivi, la fréquence de résultats cliniquement significatifs à un questionnaire de dépression était légèrement supérieure chez les patients ayant développé une synucléinopathie (16,7%) que ceux demeurés idiopathiques (8%), mais la différence n'était pas statistiquement significative. Dans une autre cohorte de 34 patients avec un TCSPi suivis durant un intervalle moyen de 4,7 ans, le score total à des questionnaires mesurant les symptômes dépressifs et anxieux était similaire entre les patients ayant convertis par rapport à ceux n'ayant pas développé une synucléinopathie au moment du suivi (Chahine *et al.*, 2021). Deux autres études n'ont pas montré de différence notable quant à la sévérité des symptômes dépressifs chez les patients avec un TCSPi qui ont convertis vers une synucléinopathie par rapport à ceux qui sont demeurés idiopathiques (Genier Marchand *et al.*, 2017; Honeycutt *et al.*, 2021). Que ce soit pour les symptômes de dépression ou d'anxiété, les données multicentriques ne suggèrent pas de risque accru de phénoconversion, ni de valeur prédictive pour la conversion vers une MP ou une DCL (Postuma *et al.*, 2019b).

Les symptômes psychiatriques tels que les signes dépressifs et anxieux et les hallucinations sont fréquents chez les patients avec une MP ou une DCL (Eversfield *et al.*, 2019; Obeso *et al.*, 2017; Tahami Monfared *et al.*, 2019). Ces manifestations psychiatriques figurent parmi les symptômes non moteurs dont l'absence constitue un drapeau rouge au diagnostic d'une MP (Postuma *et al.*, 2015a). Dans la DCL, les

hallucinations visuelles constituent un critère diagnostique principal et les symptômes de dépression, d'anxiété et d'apathie font partie des critères diagnostics secondaires (McKeith *et al.*, 2017). Les symptômes psychiatriques sont également documentés dans la phase prodromale de ces deux synucléinopathies (Heinzel *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2020). Durant le stade prodromal de la DCL, trois syndromes distincts ont été proposés, dont l'un d'eux correspond à la présentation initiale de symptômes psychiatriques (McKeith *et al.*, 2020). Ces syndromes demeurent des hypothèses à investiguer davantage, mais ils témoignent de l'importance des symptômes psychiatriques chez les patients avec une DCL. Comparativement à des patients ayant une MP, les patients avec un TCSPi rapportent un niveau de symptômes dépressifs, anxieux et d'apathie similaire ou supérieur à celui des patients avec une MP (Assogna *et al.*, 2021; Barber *et al.*, 2017; Chahine *et al.*, 2021). Les études qui se sont intéressées à l'humeur chez les patients avec une MP en fonction de la présence concomitante ou non d'un TCSP montrent des résultats discordants (Ansari *et al.*, 2017; Assogna *et al.*, 2021; Barber *et al.*, 2017; Gjerstad *et al.*, 2008; Jankovic *et al.*, 2015; Jozwiak *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2019; Mahmood *et al.*, 2020; Neikrug *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016). La méta-analyse de Xie *et al.* (2020) suggère néanmoins que les patients avec une MP et un TCSP concomitant sont plus enclins à rapporter des symptômes dépressifs que ceux sans TCSP. Les quelques études portant sur l'anxiété tendent à montrer des résultats similaires entre les patients ayant une MP avec ou sans TCSP, reflétant la présence plus marquée de symptômes anxieux chez ces deux groupes comparativement à des sujets contrôles (Assogna *et al.*, 2021; Jozwiak *et al.*, 2017; Mahmood *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2016).

Les données à l'égard du profil psychiatrique des patients avec un TCSPi combiné ou non à un TCL sont nettement restreintes. Au temps de base, l'étude longitudinale de Arnaldi *et al.* (2020) ne montre pas de différence significative quant aux symptômes dépressifs chez les patients ayant un TCSPi avec ou sans TCL. Au moment du suivi,

70% des patients avec un TCSPi qui ont développé une synucléinopathie avaient un score cliniquement significatif de symptômes dépressifs au temps de base contre 38,2% chez les patients avec un TCSPi demeurés idiopathiques, mais la comparaison statistique intergroupe n'a pas été réalisée. L'étude de Szeto *et al.* (2017) a trouvé une sévérité plus élevée de symptômes dépressifs chez les patients avec un TCSPi et un TCL comparativement à des patients avec un TCSPi et une plainte cognitive subjective et des patients avec une plainte subjective seulement.

Selon le modèle pathophysiologique de Braak *et al.* (2003), les symptômes psychiatriques seraient liés au stade II caractérisé par des lésions cérébrales affectant le locus coeruleus, les noyaux du raphé et le noyau tegmental latéral. Les symptômes dépressifs et anxieux des patients avec un TCSPi seraient associés à des anomalies cérébrales impliquant les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques.

À notre connaissance, aucune étude ne s'est donc intéressée aux signes anxieux chez les patients avec un TCSPi combiné à un TCL, ni à la comparaison du profil psychiatrique des patients avec un TCSPi avec ou sans TCL par rapport à des sujets sains. Hormis quelques études (Bourgouin *et al.*, 2019b; Vilas *et al.*, 2015), les corrélats anatomiques des symptômes anxieux et dépressifs des patients avec un TCSPi sont encore moins bien documentés. Des recherches en ce sens permettraient de mieux caractériser le profil psychiatrique des patients avec un TCSPi et d'établir des relations avec celui des patients avec une MP ou une DCL, chez qui les signes d'anxiété et de dépression sont fréquents.

1.4.5 Les symptômes liés au sommeil

Les patients avec un TCSPi présentent une perturbation de la qualité du sommeil qui dépasse celle directement encourue par l'altération du SP, l'insomnie et la somnolence excessive diurne (SDE) étant parmi les symptômes liés au sommeil les plus étudiés

dans cette population (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Arnulf *et al.*, 2015; Chahine *et al.*, 2021; Dušek *et al.*, 2019; Fernández-Arcos *et al.*, 2016; Pereira *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2019b; Zhou *et al.*, 2017). Les résultats de ces études sont cependant discordants quant à la sévérité des symptômes d'un sommeil perturbé chez les patients avec un TCSPi comparativement aux sujets sains. Des symptômes cliniquement significatifs de SDE ont été identifiés chez 20% à 39% des patients avec un TCSPi (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Arnulf *et al.*, 2015; Fernández-Arcos *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2017), tandis que des symptômes cliniquement significatifs d'insomnie ont été rapportés par 15% à 49% des patients avec un TCSPi (Postuma *et al.*, 2017; Zhou *et al.*, 2017). Les données multicentriques chez les patients avec un TCSPi suggèrent une fréquence de 30% de symptômes d'insomnie et 31% de symptômes de SDE (Postuma *et al.*, 2019b). Une étude longitudinale montre que la SDE dans le TCSPi serait associée à un risque significativement plus élevé de développer une maladie neurodégénérative (Zhou *et al.*, 2017). Le risque serait plus spécifique au développement d'une MP que d'une démence (Zhou *et al.*, 2017). Ces résultats font écho aux études populationnelles qui ont observé un risque plus élevé de développer une MP chez les personnes qui manifestaient des symptômes de SDE (Abbott *et al.*, 2005; Gao *et al.*, 2011a). En revanche, l'équipe d'Iranzo *et al.* (2017c) n'a pas objectivé de lien significatif entre les symptômes de SDE et le développement de maladies synucléinopathiques, malgré une cohorte de 214 patients avec un TCSPi suivis sur près de dix ans. Une étude effectuée auprès de 76 patients avec un TCSPi suivis durant un intervalle moyen de 3,6 ans n'a pas non plus observé de risque accru de développer une synucléinopathie ou de convertir vers un type spécifique de maladie neurodégénérative (parkinsonisme ou démence) (Genier Marchand *et al.*, 2017). Postuma *et al.* (2017) ont obtenu des résultats similaires auprès de 158 patients avec un TCSPi suivis de manière longitudinale durant environ 3,2 ans. Au temps de base, les patients avec un TCSPi rapportaient davantage de symptômes d'insomnie que les sujets sains (score total et score anormal), mais les symptômes de SDE étaient

comparables entre les groupes (score total et score anormal) et aucune de ces deux mesures n'était associée à une augmentation du risque de conversion vers une synucléinopathie. Les données multicentriques ne suggèrent pas non plus d'augmentation du risque de phénoconversion chez les patients avec un TCSPi qui présentent des symptômes cliniques d'insomnie ou de SDE (Postuma *et al.*, 2019b). Les résultats montrent toutefois une tendance ($p=0,051$) au développement initial d'une démence chez les patients qui ont une SDE.

Ces symptômes non moteurs sont fréquemment rapportés dans la MP (Bohnen *et al.*, 2019; Pillai *et al.*, 2017), avec une prévalence estimée à 30 à 40% pour la SDE et 60% pour l'insomnie (Al-Qassabi *et al.*, 2017). La présence d'insomnie est d'ailleurs associée à un risque plus élevé de développer une MP deux ans avant le diagnostic (Zhu *et al.*, 2016) et la SDE fait partie des marqueurs prodromaux de la MP (Berg *et al.*, 2015; Heinzel *et al.*, 2019). De plus, les problèmes de sommeil tendraient à s'aggraver au fil de l'évolution de la MP (Tholfsen *et al.*, 2015). Les problèmes de sommeil sont moins bien documentés dans la DCL, mais la littérature montre un intérêt grandissant à cet égard. En effet, la SDE a récemment été ajoutée aux critères diagnostiques secondaires de la DCL (McKeith *et al.*, 2017) et une étude publiée en 2020 rapporte une fréquence de SDE correspondant à 50% chez des patients avec une DCL probable (Matar *et al.*). Dans le TCSPi, la fréquence de problèmes de sommeil serait comparable aux patients avec une MP (Arnulf *et al.*, 2015), mais ces derniers afficheraient une sévérité plus élevée de symptômes de SDE (Pereira *et al.*, 2019). Autrement, un manque de consensus est noté à l'égard des symptômes d'un sommeil perturbé chez les patients ayant une MP avec ou sans TCSP (Ansari *et al.*, 2017; Jozwiak *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2019; Trout *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2016).

Les symptômes liés au sommeil correspondraient aux stades I et II du modèle de Braak *et al.* (2003) durant lesquels des agrégats d'alpha-synucléine seraient présents dans la

formation réticulée. Ce modèle est cohérent avec les études réalisées chez les patients avec un TCSPi qui proposent les anomalies cérébrales dans certains noyaux du tronc et dans le système cholinergique comme étant contributives aux symptômes de SDE dans cette population. Le système activateur impliqué dans l'état d'éveil pourrait jouer un rôle notable dans les symptômes de SDE dans le TCSPi, avec la contribution plus spécifique d'anomalies dans certaines régions de cette structure comme le noyau pedonculopontin (Arnulf *et al.*, 2015; Iranzo *et al.*, 2013c; Zhou *et al.*, 2017).

Ainsi, bien que les problèmes de sommeil soient documentés à la fois dans le TCSPi, la MP et la DCL, le lien qui pourrait les unir demeure mal compris. Considérant que les symptômes de SDE sont plus marqués chez les patients avec une MP qui présentent des altérations cognitives (Goldman *et al.*, 2013) et que la sévérité de ces symptômes est associée à une altération du fonctionnement cognitif chez les patients avec une MP (Simuni *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2015), il serait pertinent d'investiguer les symptômes du sommeil et leurs corrélats anatomiques chez les patients avec un TCSPi en fonction de leur profil cognitif.

1.5 Objectifs de recherche et hypothèses

Le TCSPi étant un stade prodromal majeur et spécifique aux synucléinopathies (Heinzel *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2019b), il jouit d'un grand intérêt auprès des cliniciens et de la communauté scientifique. L'accumulation des données provenant de diverses cohortes de patients avec un TCSPi permet d'établir un tableau clinique de plus en plus robuste des symptômes moteurs et non moteurs qui caractérisent cette pathologie. En contrepartie, l'hétérogénéité des présentations cliniques associées au TCSPi constitue une limite majeure à laquelle la communauté scientifique se bute et qui freine la compréhension théorique et clinique de cette pathologie. Les études évoquées dans les sections précédentes suggèrent un profil clinique plus sévère lorsque

le TCSPi s'accompagne d'un TCL, contribuant ainsi à mieux appréhender l'hétérogénéité du profil clinique. De plus, le risque plus élevé de convertir initialement vers une démence chez les patients ayant un TCSPi combiné à un TCL suggère la possibilité pour les études subséquentes de cibler des patients en phase prodromale d'une DCL. Pour autant, les études qui ont pris en considération le profil cognitif des patients avec un TCSPi sont restreintes en plus de comporter certaines limites méthodologiques (p. ex. faible échantillon de participants avec un TCL, variabilité dans les critères de sélection des participants et des mesures employées pour diagnostiquer un TCL, absence de groupe de sujets sains). La compréhension clinique du profil cognitif des patients ayant un TCSPi demeure donc à l'état embryonnaire, tant en ce qui a trait à quantifier la fréquence du TCL dans le TCSPi, qu'à qualifier la nature du TCL chez ces patients. Pour le moment, la symptomatologie associée au TCSPi selon la présence ou non d'un TCL est sous-investiguée et on ignore si certaines caractéristiques sociodémographiques ou cliniques pourraient les différencier, ou si les patients avec un TCSPi combiné à un TCL pourraient suivre des trajectoires de progression distinctes en fonction de la nature de leur TCL. En somme, aucune étude n'a à notre connaissance brossé un portrait exhaustif et rigoureux du tableau sociodémographique, clinique et symptomatologique associé au TCSPi avec et sans TCL au sein d'une large cohorte.

L'objectif global de cet essai doctoral est d'évaluer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, ainsi que les symptômes moteurs et non moteurs des patients avec un TCSPi en fonction de leur profil cognitif, en ciblant particulièrement ceux qui ont un TCL. Les objectifs spécifiques sont :

- 1) Établir le profil cognitif d'une large cohorte de patients avec un TCSPi afin de déterminer la fréquence et les caractéristiques (nature et sévérité de l'atteinte cognitive) du TCL dans cette population.

- 2) Comparer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, les symptômes moteurs et les autres symptômes non moteurs des patients avec un TCSPi selon la présence ou non d'un TCL.

Les hypothèses qui découlent de ces objectifs spécifiques sont que :

- 1) Nous prédisons qu'une proportion importante, environ un tiers, des patients avec un TCSPi auront un TCL. L'atteinte prédominante touchera le domaine cognitif de l'attention et des fonctions exécutives.
- 2) Comparativement aux patients avec un TCSPi sans TCL, les patients qui ont également un TCL présenteront : un profil sociodémographique distinct (âge plus avancé et niveau d'éducation plus faible) ainsi que des performances inférieures et une plus grande fréquence de scores cliniquement significatifs à certaines épreuves mesurant les fonctions motrices (examen moteur et tests moteurs quantitatifs), perceptives (discrimination des couleurs), autonomiques (constipation, dysfonction érectile, hypotension orthostatique subjective et objective), psychiatriques (signes dépressifs, hallucinations) et liées au sommeil (somnolence diurne). Par ailleurs, les deux groupes de patients (avec et sans TCL) seront similaires pour les symptômes liés à l'olfaction, à l'anxiété, à l'apathie et à l'insomnie. Dans l'ensemble, les deux groupes de patients auront des performances inférieures à l'ensemble des mesures comparativement aux sujets sains (contrôles).

CHAPITRE II

ARTICLE I. ISOLATED RAPID-EYE-MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A MORE ALTERED CLINICAL PHENOTYPE

Isolated rapid-eye-movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment: a more altered clinical phenotype

Running title: MCI in RBD

Léa Bernier-Lalonger, BSc;^{1,2} **Marina Brillon-Corbeil**, BSc;^{1,2} **Ronald B. Postuma**, MSc, MD;^{1,3} **Jacques Montplaisir**, PhD, MD;^{1,4} **Jessie De Roy**, BSc;^{1,2} **Pierre-Alexandre Bourgouin**, BSc;^{1,2} **Amélie Pelletier**, PhD^{1,3} and **Jean-François Gagnon**, PhD^{1,2,5}

(1) Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Qc, Canada

(2) Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Qc, Canada

(3) Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Qc, Canada

(4) Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada

(5) Research Centre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Qc, Canada

Full postal and email address of the corresponding author:

Jean-François Gagnon, PhD

Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400 boul. Gouin Ouest

Montréal, Québec, Canada, H4J 1C5

Phone: 514-338-2693

Fax: 514-338-2531

E-mail: gagnon.jean-francois.2@uqam.ca

2.1 Abstract

Study Objectives: Motor and nonmotor deficits are well documented in patients with isolated REM sleep behavior disorder (iRBD), but the clinical presentation is very heterogeneous. In the present study, we examine in detail the sociodemographic and clinical profile associated to the presence of mild cognitive impairment (MCI) in a large cohort of well characterised iRBD patients.

Methods: We recruited 179 iRBD patients and 99 healthy individuals (controls). Participants underwent polysomnographic, cognitive, and neurological testing. Measures of psychiatric (depression, anxiety, apathy, and hallucinations), sleep (insomnia and sleepiness), perceptual (olfaction and color discrimination), motor, and autonomic functions were compared between patients with or without MCI and controls. Abnormal scores on these measures were further analysed to compare the proportion of patients with clinically significant impairment. Correlations between these symptoms and cognitive domains were also performed in patients.

Results: Sixty-seven patients had MCI (37%). These patients had more advanced age and less education than patients without MCI. Patients with MCI had also more severe psychiatric (hallucinations), color discrimination, motor, and autonomic (constipation) symptoms than patients without MCI. Compared to controls, patients with MCI had worse performance on several measures, while patients without MCI were often in an intermediate stage between these subgroups. In patients, poorer performance on cognitive tests were associated with worse performance on several motor and other non-motor tasks.

Conclusion: Globally, patients with MCI had a more altered clinical phenotype, with more severe motor and non-motor symptoms. The results of the present study suggest

two different clinical phenotypes in iRBD patients based on the presence or absence of MCI.

Key words: REM sleep behavior disorder; Synucleinopathies; Mild cognitive impairment; Motor and nonmotor symptoms.

2.2 Introduction

Idiopathic (or isolated) rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by abnormal motor activities during REM sleep.¹ iRBD represents a major risk factor for alpha-synucleinopathies, with approximately half of converting patients developing parkinsonism as their first symptom and the other half developing dementia.² The estimated conversion rate increases steadily with time after RBD diagnosis, reaching 10.6% at 2 years, 17.9% at 3 years, 31.3% at 5 years, 51.4% at 8 years, and 60.2% at 10 years.² In addition, several clinical features and markers of alpha-synucleinopathies have been identified in iRBD, which can be divided into motor¹⁻³ and non-motor symptoms such as cognitive,^{1,4,5} perceptual (olfaction and color discrimination),^{1-3,6} neuropsychiatric (depression, anxiety, hallucinations, apathy),^{2,7,8} sleep quality (insomnia and sleepiness),⁹ and autonomic dysfunctions.^{1-3,6}

One important aspect of iRBD regarding these prodromal features is the large heterogeneity in their clinical presentation and progression over time. For example, a high proportion of iRBD patients present with olfactory, motor, and cognitive deficits, while other individuals have normal functioning.^{1-3,6,10} The high diversity in the presentation and progression of clinical profile of this population constitutes an important obstacle to the development of interventions to slow down, stop, or prevent neurodegeneration. One way to overcome this limitation would be to better characterize patients according to their clinical phenotypes. This would enable a better understanding of the progression of iRBD through alpha-synucleinopathies, and more personalized medical support.

Mild cognitive impairment (MCI) was found to affect more than one-third of iRBD patients in cross-sectional studies, but this proportion is based on studies with a small sample size.^{1,4,11} Preliminary studies showed that MCI in iRBD is a risk factor for

developing DLB or PD with cognitive impairment.^{1,3,12-14} Studies also reported functional and structural brain alterations in iRBD which are more pronounced in patients with MCI.^{1,15-18} These studies suggest that the presence of MCI among iRBD patients is related to a more severe clinical phenotype. However, the MCI-related clinical phenotype has been under-studied in this population, especially regarding the overlap with motor and other non-motor features. A comprehensive characterization of the clinical profile related to MCI in iRBD is therefore necessary to better understand the heterogeneity in this population.

In the present study, we investigated the frequency and nature of MCI in a large cohort of iRBD patients. We also characterized patients with MCI regarding sociodemographic, clinical, self-reported psychiatric and sleep complaints, perceptual, motor, and autonomic features. We hypothesized that patients with MCI would present more severe motor and non-motor symptoms than patients without MCI, who in turn would present milder symptoms, globally intermediate between healthy individuals (controls) and patients with MCI. Moreover, we examined the association between each of these features and specific cognitive domains in patients with iRBD.

2.3 Methods

Participants

This study is part of our ongoing longitudinal study on iRBD patients. Participants were recruited from 2002 to November 2020 at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the *Centre Intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal* (CIUSS-NÎM-HSCM), Canada. They had to fulfill standard criteria for iRBD and show REM sleep without atonia on polysomnography (PSG).^{19,20} Controls were recruited by newspaper advertisements or word of mouth. We selected the first complete neuropsychological

assessment for data collection in iRBD patients. Other inclusion criteria for participants were: 1) between 45 and 89 years old, 2) at least 5 years of education, and 3) speak French or English as a first language. For all participants, exclusion criteria were: 1) presence of dementia or other neurodegenerative diseases according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5),²¹ 2) parkinsonism according to published criteria,²² 3) major psychiatric disorders (e.g., untreated major depression, schizophrenia) according to the DSM-5,²¹ 4) narcolepsy, 5) EEG abnormalities suggesting epilepsy, 6) unstable hypertension or diabetes, 7) history of stroke, brain tumour, head injury, encephalitis or chronic obstructive pulmonary disease, and 8) other medical conditions such as limb amputation or active alcoholism. Exclusion criteria for controls also included the presence of MCI (on cognitive testing) or RBD (on PSG or a questionnaire). Prior to the study, participants signed a consent form approved by the hospital ethics committee of the (CIUSS-NÎM-HSCM).

Polysomnography

PSG measurements included right and left electrooculograms, submental electromyography and EEG activity during sleep, which was recorded by two standard electrode derivations (C3-A2 and O2-A1). Oral and nasal airflow, thoracic and abdominal wall movements, and pulse oximetry were monitored to document respiratory events. Sleep stages were then scored according to standard criteria.^{20,23} REM sleep stage and chin EMG (tonic and phasic) activity during REM sleep were identified and quantified as described previously.²⁰

Mild cognitive impairment

Neuropsychological tests were administered and scored by a PhD trainee in neuropsychology under the supervision of a researcher in neuropsychology (J.-F.G.) according to standard procedure.²⁴ Two cognitive screening tests were administered,

the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA).^{25,26} Three cognitive domains were assessed with the following tests: (1) attention and executive functions [Trail Making Test parts A and B (time), Digit Span (scaled score) subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III), Stroop Color Word Test part III-II (time and error), Letter fluency (letters P, F, L in French or F, A, S in English, one minute each), and Semantic verbal fluency (animals or fruits/vegetables, one minute each)]; (2) learning and memory [Rey Auditory-Verbal Learning Test, sum of trials 1 to 5, List B, immediate recall, delayed recall, and recognition]; and (3) visuospatial abilities [copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure, Block Design (scaled score) subtest from the WAIS-III or the Visual Object and Space Perception Battery (number location and object decision), and Bells test (omissions)].^{10,12,16,18} Normative data used to calculate z-scores were published previously.^{10,12,16,18,24} Raw cognitive scores were standardized according to normative data to obtain z scores, which were then averaged to compute three composite scores for each cognitive domain. MCI was defined as: 1) cognitive subjective complaint expressed by the patient, the spouse or a caregiver in the interview or by the Cognitive Failures Questionnaire,²⁷ corresponding to total score greater than 25 or at least one item with a score of 3 (quite often) or 4 (very often), 2) objective evidence of cognitive impairment on at least one cognitive domain. Cognitive impairment was defined as performance ≥ 1.5 standard deviation below the standardized mean (or, depending on the norms, a scaled score ≤ 6 or percentile range ≤ 10) on at least two variables in a cognitive domain, 3) preservation of daily living functioning as reported during the clinical interview, 4) absence of dementia, and 5) cognitive deficits not explained by medication or other medical conditions.^{10,12,15,16,18} MCI diagnosis was confirmed by a consensus between the neuropsychologist (J.-F.G.) and neurologist (R.B.P.). Two groups of RBD patients were then defined: patients with or without MCI. MCI subtypes were also identified, depending on the number (single or multiple) or the nature (amnesic or nonamnesic) of cognitive domains impaired.

Sociodemographic and RBD clinical characteristics

Age (number of years and proportion of individuals between 45-59 years, 60-69 years, 70-79 years, 80-89 years), gender (proportion of men), and education (number of years and proportion of individuals with ≤ 12 years, 13-14 years, 15-18 years and 19 years and over) were included as sociodemographic variables. Clinical variables in patients were: RBD duration (symptom onset and PSG diagnosis), REM sleep muscle atonia (% of tonic and phasic EMG), and medication to reduce RBD symptoms (proportion of patients taking clonazepam, dopaminergic agonists, or melatonin).

Psychiatric and Sleep features

The presence of a *history of psychiatric symptoms* (past and present) was based on the clinical interview/chart review by a psychiatrist (J.M.) or a neurologist (R.B.P) or using a psychiatric medication (antidepressants or anxiolytics) at the time of the evaluation. *Depressive symptom* severity and clinically significant cutoff were assessed and determined by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) or MDS-UPDRS part I question 3 (≥ 2),^{28,29} Beck Depression Inventory, Second Edition (BDI-II; ≥ 20)³⁰ and BDI Primary Care (BDI-PC; ≥ 8).³¹ The presence of depression was determined by the use of antidepressants or a severity score of moderate at the UPDRS-I-3, BDI-II or BDI-PC.

Anxiety symptom severity and clinically significant cutoff were assessed and determined by the MDS-UPDRS part I question 4 (≥ 2),²⁹ Beck Anxiety Inventory (BAI; ≥ 19),³² and BAI Primary Care (BAI-PC; ≥ 8).³³ The presence of anxiety was determined by the use of anxiolytics or a severity score of moderate at the MDS-UPDRS-I-4, BAI or BAI-PC.

Apathy and *hallucination* symptom severity and clinically significant cutoff were respectively assessed and determined by the UPDRS-I questions 2 (hallucinations ≥ 1)

and 4 (apathy ≥ 1),²⁸ or MDS-UPDRS questions 2 (hallucinations ≥ 1) and 5 (apathy ≥ 1).²⁹

Patients with two or more clinically significant symptoms were identified as having mild psychiatric impairment or MPsyI. The following symptoms were considered as described previously: *Depression*, *Anxiety*, *Apathy*, and *Hallucination*.

Insomnia and *sleepiness* symptom severity and clinically significant cutoff were also respectively assessed and determined by the Insomnia Severity Index (ISI; ≥ 15) and Epworth Sleepiness Scale (ESS; ≥ 13).³⁴⁻³⁶

Clinical markers

A clinical and a neurological examination were performed by a neurologist specialized in movement disorders (R.B.P).

Motor. The UPDRS part III (UPDRS-III) (or MDS-UPDRS-III) was administered to assess motor function.^{28,29} Quantitative motor testing was performed using the Purdue Pegboard as a measure of manual dexterity/speed and finger-eye coordination.³⁷ Participants were asked to transfer a maximum of pins from a cup to the corresponding holes during a 60-second time lapse. The Alternate tap test yielded a measure of manual motor speed.³⁸ Participants were instructed to tap two alternating metal discs with one finger as fast as possible for one minute. The Timed Up and Go test was used to assess dynamic gait and transfer speed.³⁹ Participants were asked to rise from their chair, walk 3 meters, turn around, come back to their chair, and sit down again as quickly as possible. Total scores ≥ 4 (UPDRS-III or MDS-UPDRS without action tremor), ≤ 22 (Purdue Pegboard), ≤ 175 (Alternate Tap test), or ≥ 7.5 (Timed Up and Go) indicate clinically significant motor signs on these respective measures.^{2,40} Patients showing impairment on two tests or more were identified as having mild motor impairment or MMI.

Perceptual. A clinical and a neurological examination were performed by a neurologist specialized in movement disorders (R.B.P). Color discrimination and clinically significant cutoff were tested and determined using the Farnsworth-Munsell 100-hue test (FM-100; $\geq 125\%$).^{40,41} Participants were asked to place 85 colored discs in an order respecting a color gradient. Total error score was calculated and transformed into percent expected value for age and gender. Olfaction and clinically significant cutoff were measured and determined using the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT-12; $\leq 79\%$).^{40,42} consisting of a cross-cultural 12-item test in which participants are asked to smell an odor patch and identify the correct odor among 4 choices. The outcome measure corresponds to percent expected value for age and gender. Patients showing impairment on two tests were identified as having mild perceptual impairment or MPI.

Autonomic. Autonomic functions (orthostatic, constipation, urinary and erectile symptoms) were assessed using a structured interview modeled on the Multiple System Atrophy Rating Scale.⁴³ Each autonomic function was evaluated on a 4-point scale, 0 corresponding to no sign of autonomic dysfunction and 4 to serious autonomic dysfunction. Scores ≥ 2 (≥ 3 for erectile symptoms) on each item indicate clinically significant autonomic symptoms. Systolic blood pressure drop was measured by subtracting measure of blood pressure in supine position from that after standing for one minute. A score ≥ 20 mm Hg indicates clinically significant orthostatic hypotension.⁴⁴ Patients showing impairment on two tests or more were identified as having mild autonomic impairment or MAI.

Statistical Analysis

All analyses were computed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY). The clinical variables from the first complete assessment were selected. We evaluated the normality of our scores based on skewness

($<2*SD_{\text{skewness}}$), kurtosis ($<2*SD_{\text{kurtosis}}$), and visual inspection of the distribution. Log transformations were applied on certain variables to ensure normality of distribution. For comparisons between the three groups (RBD patients with MCI, RBD patients without MCI and controls), we performed one-way analysis of variance (ANOVA). Kruskal-Wallis tests and Mann-Whitney U tests were carried out for nonparametric variables. Pearson chi square tests (X^2) were used to compare dichotomic variables (gender, medications, proportion of patients with clinically impaired symptoms, proportion of patients with MPsyI, MPI, MMI or MAI) across groups. Age, education, gender, and RBD duration (since symptom onset and PSG diagnosis) were considered as potential covariates. When a between-group difference for a covariate ($p<0.05$) along with a correlation between this covariate and a clinical variable ($p<0.05$; $r > 0.3$ or $r < -0.3$) were found, we used analysis of covariance (ANCOVA) with the relevant covariates. For all iRBD patients as a single group, Pearson's or the nonparametric Spearman's correlations were conducted between composite z scores on cognitive domains (attention and executive functions; learning and memory; visuospatial abilities) and performance on questionnaires and clinical markers. We examined demographic, cognitive and clinical variables for outliers in each group independently. Outliers identified on cognitive variables were replaced by the z score of 3.5 or -3.5, which correspond to a severe impairment, to minimize their impact on the mean. Statistical significance was set at $p<0.05$. False discovery rate (FDR) correction was performed for multiple comparisons.

2.4 Results

Participants

A total of 204 iRBD patients and 138 controls met inclusion criteria. Twenty-five patients were excluded: 11 for possible or probable neurodegenerative diseases at baseline, 4 for major psychiatric disorders, 5 for history of severe head injury or chronic

obstructive pulmonary disease, 1 for narcolepsy, and 4 for other medical conditions. Moreover, 39 controls were excluded: 35 for MCI and 4 for signs of parkinsonism. Hence, a total of 179 iRBD patients and 99 HC were included in the study. Two groups of controls were created and matched with iRBD patients for age, sex and education: the first group (n=74) underwent PSG and cognitive testing and completed questionnaires; the second group (n=44) underwent PSG, a cognitive screening test, and clinical marker testing. Nineteen controls completed all tests.

Frequency and nature of Mild cognitive impairment

MCI was diagnosed in 67 out of 179 (37%) patients (Figure 1). In patients with MCI, the proportion of patients having single-domain (35 patients or 52%) versus multiple-domain MCI (32 patients or 48%) was similar. Moreover, the proportion of patients having amnesic (39 patients or 58%) versus nonamnesic MCI (28 patients or 42%) was slightly higher. In patients with MCI, 52 (77.6%) had at least impaired attention and executive functions, 39 (58.2%) had at least impaired learning and memory, and 16 (23.8%) had at least impaired visuospatial abilities.

Insert Figure 1 here

Sociodemographic and RBD clinical characteristics

Patients with MCI were older than those without MCI, with a lower proportion of patients with MCI in the 45-59 years range (Table 1). Patients with MCI were also less educated than those without MCI, with the former having a higher proportion in the ≥ 12 years range and a lower proportion in the 15-18 years range. As expected, patients with MCI performed more poorly on the MMSE and MoCA than patients without MCI.

The two patient subgroups were not statistically different on any of the other sociodemographic or RBD clinical variables.

Insert Table 1 here

Psychiatric and Sleep features

Results for psychiatric and sleep features are presented in Table 2 and Figure 2. Compared to patients without MCI, those with MCI had more severe hallucinations (total score and % abnormal). Compared to controls, patients with MCI had more severe depressive (BDI-II and BDI-PC total scores), anxiety (BAI and BAI-PC total scores), hallucination (total score), apathy (total score), and insomnia (total score) symptoms. Moreover, compared to controls, patient without MCI had more severe symptoms of depression (BDI-II total score), anxiety (BAI-PC total score), apathy (total score) and insomnia (ISI total score).

The proportion of patients with MCI having MPsyI (26/65 or 40%) was higher compared to patients without MCI (25/107 or 23%; $p=0.021$; Figure 3).

Insert Table 2 here

Insert Figure 2 here

Insert Figure 3 here

Clinical markers

Results for comparisons between patients with and without MCI and controls for total scores on motor, perceptual and autonomic measures are presented in Table 3. Results for comparisons between patients with and without MCI regarding the proportion of patients with clinically significant symptoms are presented in Figure 2.

Motor. Compared to patients without MCI, those with MCI had more severe symptoms on the UPDRS-III (total score and % abnormal) and had worse performance on the Alternate tap test (% abnormal). Compared to controls, both patient subgroups had more severe symptoms on the UPDRS-III (total score) and worse performance on the Perdue Peg Board (total score) and Alternate tap test (total score). The proportion of patients with MCI having MMI (35/65 or 54%) was higher compared to patients without MCI (35/110 or 32%; $p=0.004$; Figure 3).

Perceptual. On the FM-100, patients with MCI performed worse than those without MCI (total score and abnormal) and controls (total score). On the UPSIT-12, both patient subgroups performed more poorly than controls (total score). The proportion of patients with MCI having MPI (17/63 or 27%) was higher compared to patients without MCI (14/107 or 13%; $p=0.023$; Figure 3).

Autonomic. Compared to patients without MCI, those with MCI had more severe symptoms of constipation (total score). Compared to controls, both patient subgroups had more severe orthostatic, constipation, and urinary symptoms, and a higher systolic blood pressure drop. The proportion of patients with MCI having MAI (22/66 or 33%)

was not different compared to patients without MCI (25/106 or 24%; $p=0.163$; Figure 3).

Insert Table 3 here

Correlations

In iRBD patients, poorer attention and executive functions were associated with lower performance (or more severe symptoms) on all motor and perceptual measures. Poorer learning and memory performance were associated with lower performance on all quantitative motor tests and the FM-100. Moreover, poorer visuospatial abilities were associated with psychiatric and sleep symptoms (hallucinations and sleepiness), poorer motor signs and dexterity (UPDRS-III and Perdue Peg Board), and worse FM-100 performance.

Insert Table 4 here

2.5 Discussion

In the current study, we extensively examined the sociodemographic and RBD clinical profile as well as psychiatric, sleep, perceptual, motor, and autonomic symptoms in iRBD patients according to the presence of MCI. Globally, the results showed a distinct phenotype in patients with MCI characterized by advanced age, lower education, and more severe psychiatric (hallucinations), perceptual (color discrimination), motor, and autonomic (constipation) symptoms. This is most clear when looking at the higher

proportion of patients with MCI with a more severe clinical condition in the psychiatric (MPsyI), motor (MMI) and perceptual (MPI) spheres compared to patients without MCI. Patients with MCI had also more severe psychiatric, insomnia, perceptual, motor, and autonomic symptoms compared to healthy controls, whereas patients without MCI had globally more subtle symptoms often in an intermediate stage. Furthermore, in iRBD patients, lower performance in specific cognitive domains was associated with poorer performance on psychiatric, perceptual, and motor tasks. The more severe clinical phenotype in patients with MCI observed in the present study is in line with previous results of neuroimaging and longitudinal studies among this population, showing more pronounced cerebral alterations and higher risk of phenoconversion to a synucleinopathy with altered cognitive function. From a clinical point of view, the present study highlights how important it is for health professionals to devote extra attention to iRBD patients with MCI, as they may present with a greater severity and diversity of symptoms.

In the present study, we diagnosed MCI in 36% of our iRBD population. This is in line with the frequency of MCI (30-33%) in iRBD patients reported by previous studies based on neuropsychological assessment in a smaller sample,^{15,18,45} and in a multicentric study of 1280 iRBD patients (28%).² Moreover, the proportion of MCI in iRBD is higher than the proportion reported in the general population of the same age-education range.⁴⁶ To date, MCI subtypes (number and nature of cognitive domains impaired) have been poorly documented in a large iRBD population. In the present study, the proportion of patients with MCI having the single domain subtype was similar to the one having the multiple domain subtype. The amnesic subtype was somewhat more common, but overall, the most impaired cognitive domain in patients with MCI was that of attention and executive functions. Recent studies highlighted the higher risk of phenoconversion in iRBD patients with MCI, particularly a risk of developing DLB or PD with cognitive impairment.^{1,12-14,17} Since MCI is frequently

present in iRBD, this could serve to identify patients at higher risk of developing dementia.

Our results indicate that iRBD patients with MCI were older and had a lower level of education, which is in line with findings showing advanced age and lower education to be two major sociodemographic risk factors for MCI in the general population and other clinical populations.^{47,48} Education may contribute to cognitive reserve that delay the emergence of cognitive changes associated with MCI.⁴⁹ Regarding the psychiatric symptoms, our results shown that patients with MCI had more severe hallucinations and MPsyI than patients without MCI, and higher severity of depressive symptoms compared to healthy controls. This is in line with the clinical profile reported in DLB.⁵⁰ Many studies have documented psychiatric symptoms in iRBD patients.^{2,7,8,51-55} At baseline, multicentric data provided by Postuma et al.² suggest depressive and anxiety symptoms in 26.4% and 18.7% of iRBD patients, respectively. iRBD patients have been found to exhibit more depressive and anxiety symptoms than healthy individuals and PD patients, the latter group being itself more affected by psychiatric symptoms than healthy individuals.⁵¹ According to the authors, these results may be reflected by the poor quality of life reported in iRBD patients. Szeto et al. (2017) found higher levels of depressive symptoms in iRBD patients with MCI compared to iRBD patients with cognitive complaints and patients with MCI patients without iRBD.⁵³ As these authors suggest, since the psychiatric profile of iRBD patients with MCI corresponds to that observed in PDD and DLB,⁵⁰ future research should include longitudinal monitoring of psychiatric symptoms in these patients. Furthermore, sleep disturbances in iRBD were documented on several occasions,^{2,9,56-58} but not according to cognitive status. To our knowledge, only one study by our group investigated clinical symptoms of insomnia in iRBD, and documented their presence in 49% of participants.⁹ Our results suggest insomnia is particularly frequent among patients with iRBD, affecting them in a striking proportion of approximately two-thirds, independently of their cognitive

status, similar to the proportion found in PD patients.⁵⁹ Previous studies found clinical symptoms of excessive daytime sleepiness in 20% to 39% of iRBD patients,^{9,56,58} a proportion similar to what we found in our two iRBD subgroups if we use the same cut-offs on the questionnaire (the proportion of patients with sleepiness and insomnia presented in Figure 2 is lower but based on higher cutoff to identified clinically significant symptoms).

Results from the present study indicate a higher proportion of MPI and abnormal color discrimination among patients with MCI compared to those without MCI. Both clinical subgroups exhibited worse performance on olfactory test compared to controls. Perceptual functions in iRBD patients, particularly olfaction, have been investigated by multiple studies^{1,2,6,54,57,60-63} and further identified as an early marker of synucleinopathies.^{1,2,61,62} In the present study, we found that color discrimination alterations were associated with lower performance on all cognitive domains. It is now well document that the task used to evaluate color discrimination, the FM-100, requires several cognitive functions, such as executive and visuospatial abilities.⁶⁴ Then, it is not surprising that the performance on the FM-100 is altered in iRBD patients with MCI and correlates with cognitive domains. Relative to motor functions, both iRBD subgroups showed alterations compared to controls, with patients with MCI often exhibiting the poorest performance. Motor alterations in iRBD patients have been well-documented in the past decade and are associated with a higher risk of phenoconversion.^{1-3,6,40,60,63,65} Several studies have documented intermediate motor dysfunctions in iRBD patients compared with controls and PD patients.^{51,66,67} Interestingly, intermediate motor dysfunctions were also observed in the present study, even without comparison with PD patients. In fact, iRBD patients without MCI were globally more impaired than controls, but to a lesser extent than iRBD patients with MCI. Furthermore, results of our measures of motor functions were far more indicative of an association with cognitive impairment, particularly attention and executive

functions and learning and memory. iRBD patients are also known to be prone to autonomic dysfunctions, including cardiac, gastrointestinal, urinary and sexual symptoms.^{1-3,68,69} In the present study, autonomic alteration was observed in both subgroups of iRBD patients and the proportion of autonomic dysfunctions was similar between them, except for clinical constipation, which was significantly more frequent among patients with MCI. Despite initial speculation, we found no association between autonomic measures and cognitive performance in patients. The lack of correspondence between autonomic symptoms and degeneration of the related cerebral areas⁵⁷ suggest these markers might progress in a complex fashion, possibly interacting with individual factors.

Studies on pathophysiology have identified numerous anomalies in iRBD patients. The Braak model,⁷⁰ while oriented toward investigation of PD, is very helpful for understanding RBD pathophysiology. According to this model, Lewy neurite lesions spread rostrally along the brainstem, eventually reaching the nigrostriatal system and cortical areas. This may explain the presence of motor and nonmotor symptoms observed in our study and related to PD and DLB. Some authors also found associations between specific cognitive dysfunctions among iRBD patients and brain connectivity or structural anomalies.^{67,71} Pathophysiology of iRBD patients may initially follow a similar course of evolution, but many factors may, at a certain point, cause different patterns of α -synuclein spreading in the central nervous system.⁷² MCI could contribute to this phenomenon, as its presence in iRBD is associated with more pronounced functional and structural brains alterations.¹⁵⁻¹⁷ Indeed, waking EEG slowing and cerebral blood flow abnormalities have been reported in iRBD patients with MCI compared to those without MCI and controls.^{16,17} Neuroimaging investigation also highlights frontal cortical thinning in iRBD patients with or without MCI, but those with MCI also exhibited cortical thinning in cingular, temporal and occipital cortices, in addition to subcortical contractions.¹⁸ On follow-up, Arnaldi et al. (2020) observed

a higher degree of nigro-striatal dopaminergic deafferentation in iRBD patients with MCI compared to those without MCI.¹⁷ Our results concur with the findings of previous research, supporting the presence of MCI among iRBD patients as indicative of a more severe phenotype. Taken together, these results suggest that the cognitive status of iRBD patients should consistently be considered in future research and clinical practice, to identify patients at higher risk of neurodegeneration.

2.6 References

1. Miglis MG, Adler CH, Antelmi E, et al. Biomarkers of conversion to alpha-synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (8): 671-684.
2. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain.* 2019; 142 (3): 744-759.
3. Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, Genier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology.* 2015; 84 (11): 1104-1113.
4. Gagnon JF, Bertrand JA, Genier Marchand D. Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol.* 2012; 3: 82.
5. Genier Marchand D, Postuma RB, Escudier F, et al. How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 2018; 83 (5): 1016-1026.
6. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain.* 2009; 132 (Pt 12): 3298-3307.
7. Bourgouin PA, Rahayel S, Gaubert M, et al. Gray matter substrates of depressive and anxiety symptoms in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 62: 163-170.
8. Barber T, Muhammed K, Drew D, et al. Apathy in rapid eye movement sleep behaviour disorder is common and under-recognized. *European journal of neurology.* 2018; 25 (3): 469-e432.
9. Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. Insomnia and somnolence in idiopathic RBD: a prospective cohort study. *NPJ Parkinsons Dis.* 2017; 3: 9.
10. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2009; 66 (1): 39-47.

11. Ferini-Strambi L, Fasiello E, Sforza M, Salsone M, Galbiati A. Neuropsychological, electrophysiological, and neuroimaging biomarkers for REM behavior disorder. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19 (11): 1069-1087.
12. Genier Marchand D, Montplaisir J, Postuma RB, Rahayel S, Gagnon JF. Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017; 40 (1).
13. Terzaghi M, Zucchella C, Rustioni V, Sinforiani E, Manni R. Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*. 2013; 36 (10): 1527-1532.
14. Terzaghi M, Toscano G, Casoni F, et al. Assessment of cognitive profile as a prodromal marker of the evolution of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*. 2019; 42 (8).
15. Vendette M, Montplaisir J, Gosselin N, et al. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2012; 27 (10): 1255-1261.
16. Rodrigues Brazete J, Montplaisir J, Petit D, et al. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep Med*. 2013; 14 (11): 1059-1063.
17. Arnaldi D, Chincarini A, De Carli F, et al. The fate of patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. *Sleep Med*. 2020.
18. Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, et al. Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2018; 90 (20): e1759-e1770.
19. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
20. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2010; 25 (13): 2044-2051.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub; 2013.
22. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30 (12): 1591-1601.

23. Iber C. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules. Terminology and Technical Specification. 2007.
24. Strauss E, Sherman EM, Spren O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American Chemical Society; 2006.
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12 (3): 189-198.
26. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53 (4): 695-699.
27. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*. 1982; 21 (1): 1-16.
28. Fahn S. Unified Parkinson's Disease Rating Scale, In: S. Fahn, CD. Marsden, DB. Calne, M. Goldstein, *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Macmillan Health Care Information. 1987; 2: 153-163.
29. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003; 18 (7): 738-750.
30. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck depression inventory–II*. Psychological Assessment. 1996.
31. Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R. Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behav Res Ther*. 1997; 35 (8): 785-791.
32. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988; 56 (6): 893-897.
33. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ciervo CA, Kabat M. Use of the Beck Anxiety and Depression Inventories for Primary Care with Medical Outpatients. *Assessment*. 1997; 4 (3): 211-219.
34. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001; 2 (4): 297-307.

35. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*. 1991; 14 (6): 540-545.
36. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011; 34 (5): 601-608.
37. Tiffin J, Asher EJ. The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol*. 1948; 32 (3): 234-247.
38. Nutt JG, Lea ES, Van Houten L, Schuff RA, Sexton GJ. Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Movement disorders*. 2000; 15 (5): 843-849.
39. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39 (2): 142-148.
40. Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon JF, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*. 2019; 142 (7): 2051-2067.
41. Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-hue and dichotomous tests for color vision. *JOSA*. 1943; 33 (10): 568-578.
42. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984; 32 (3): 489-502.
43. Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS). *Movement Disorders*. 2004; 19 (12): 1391-1402.
44. Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2013; 28 (5): 597-604.
45. Zhang JR, Chen J, Yang ZJ, et al. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Symptoms Correlate with Domains of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129 (4): 379-385.
46. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *The lancet*. 2006; 367 (9518): 1262-1270.

47. Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, et al. Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS medicine*. 2019; 16 (7): e1002853.
48. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020; 396 (10248): 413-446.
49. Haussmann R, von Lieres und Wilkau AF, Sauer C, Nilles F, Donix M. Impact of cognitive reserve on clinical and neuropsychological measures in patients with mild cognitive impairment. *Australasian Psychiatry*. 2020: 1039856220908171.
50. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017; 89 (1): 88-100.
51. Barber TR, Lawton M, Rolinski M, et al. Prodromal parkinsonism and neurodegenerative risk stratification in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2017; 40 (8).
52. Chiu P-Y, Wang C-W, Tsai C-T, Li S-H, Lin C-L, Lai T-J. Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PloS one*. 2017; 12 (6): e0179399.
53. Szeto JYY, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJG. Exploring the Phenotype in Mild Cognitive Impairment to Aid the Prediction of Those at Risk of Transitioning to Parkinson Disease and Dementia With Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017; 30 (4): 196-205.
54. Aguirre-Mardones C, Iranzo A, Vilas D, et al. Prevalence and timeline of nonmotor symptoms in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol*. 2015; 262 (6): 1568-1578.
55. Frauscher B, Jennum P, Ju YE, et al. Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*. 2014; 82 (12): 1076-1079.
56. Arnulf I, Neutel D, Herlin B, et al. Sleepiness in idiopathic REM sleep behavior disorder and Parkinson disease. *Sleep*. 2015; 38 (10): 1529-1535.
57. Dušek P, Bezdicek O, Dall'antonia I, et al. Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder. *Scientific reports*. 2019; 9 (1): 1-10.

58. Zhou J, Zhang J, Lam SP, et al. Excessive daytime sleepiness predicts neurodegeneration in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2017; 40 (5): zsx041.
59. Ratti P-L, Nègre-Pagès L, Pérez-Lloret S, et al. Subjective sleep dysfunction and insomnia symptoms in Parkinson's disease: Insights from a cross-sectional evaluation of the French CoPark cohort. *Parkinsonism & related disorders*. 2015; 21 (11): 1323-1329.
60. Iranzo A, Stefani A, Serradell M, et al. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2017; 89 (3): 242-248.
61. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*. 2011; 69 (5): 811-818.
62. Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*. 2010; 11 (5): 458-461.
63. Wan Y, Luo Y, Gan J, Hu R, Zhou M, Liu Z. Clinical markers of neurodegeneration in Chinese patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; 150: 105-109.
64. Bertrand JA, Bedetti C, Postuma RB, et al. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Mov Disord*. 2012; 27 (14): 1781-1788.
65. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*. 2012; 135 (Pt 6): 1860-1870.
66. Lee JY, Yoon EJ, Kim YK, et al. Nonmotor and Dopamine Transporter Change in REM Sleep Behavior Disorder by Olfactory Impairment. *J Mov Disord*. 2019; 12 (2): 103-112.
67. Pereira JB, Weintraub D, Chahine L, Aarsland D, Hansson O, Westman E. Cortical thinning in patients with REM sleep behavior disorder is associated with clinical progression. *NPJ Parkinson's disease*. 2019; 5 (1): 1-8.
68. Postuma RB, Montplaisir J, Lanfranchi P, et al. Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2011; 26 (8): 1529-1533.

69. Ferini-Strambi L, Oertel W, Dauvilliers Y, et al. Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol*. 2014; 261 (6): 1112-1118.
70. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24 (2): 197-211.
71. Campabadal A, Segura B, Junque C, et al. Cortical Gray Matter and Hippocampal Atrophy in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol*. 2019; 10: 312.
72. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018; 125 (4): 615-650.

Tableau 2.1 Sociodemographic and RBD clinical characteristics

Variable	iRBD	iRBD-nMCI A	iRBD-MCI B	<i>p</i> value A vs B (<i>p'</i> value*)
Age, y	66.31 ± 7.31	65.20 ± 7.48	68.17 ± 6.64	0.008 (0.011*)
45-59 y, n (%)	33 (19)	27 (24)	6 (9)	0.011 ^a (0.015*)
60-69 y, n (%)	81 (45)	48 (43)	33 (49)	0.405 ^a
70-79 y, n (%)	61 (34)	35 (31)	26 (39)	0.302 ^a
80-89 y, n (%)	4 (2)	2 (2)	2 (3)	0.599 ^a
Men, n (%)	134 (75)	84 (75)	50 (75)	0.956 ^a
Education, y	13.93 ± 3.71	14.63 ± 3.48	12.76 ± 3.82	0.001 (0.003*)
≤ 12 y, n (%)	71 (40)	37 (33)	34 (51)	0.019 (0.022*)
13-14 y, n (%)	29 (16)	15 (13)	14 (21)	0.187
15-18 y, n (%)	65 (36)	49 (44)	16 (24)	0.007 (0.011*)
19 y and over, n (%)	14 (8)	11 (10)	3 (4)	0.198
RBD duration (onset), y	7.79 ± 7.80	7.63 ± 6.71	8.05 ± 9.40	0.401 ^b
RBD duration (diagnosis), y	1.29 ± 2.57	1.30 ± 2.50	1.27 ± 2.69	0.450 ^a
REM sleep tonic EMG	51.25 ± 30.23	48.23 ± 28.78	55.96 ± 32.13	0.192
REM sleep phasic EMG	37.28 ± 16.67	37.22 ± 15.32	37.39 ± 18.77	0.957
Medication				
RBD symptoms, n (%) [#]	77 (43)	50 (45)	27 (40)	0.641
Clonazepam, n (%)	65 (36)	41 (37)	24 (36)	0.916
Dopaminergic agonists, n (%)	6 (3)	3 (3)	3 (5)	0.673 ^a
Melatonin, n (%)	26 (15)	19 (17)	7 (10)	0.231
MMSE total score	28.44 ± 1.30	28.86 ± 1.04	27.70 ± 1.38	<0.001 (<0.001*)
MoCA total score	25.88 ± 2.57	29.90 ± 1.85	24.18 ± 2.72	<0.001 (<0.001*)

Data are shown as mean ± SD unless otherwise noted.

^aNonparametric test. ^bLog transformation. *False Discovery rate adjusted *p* value.

REM = Rapid-eye-movement; RBD = REM sleep behavior disorder; iRBD = isolated RBD; iRBD-nMCI = iRBD without mild cognitive impairment; iRBD-MCI = iRBD with MCI; MMSE = Mini-Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment. [#]Nineteen patients take more than one medication.

Tableau 2.2 Psychiatric and sleep characteristics

Variable	iRBD	CTRL A	iRBD-nMCI B	iRBD-MCI C	<i>p</i> value (<i>p'</i> value*)	Contrast
Antidepressants, n (%)	48/179 (27)	-----	29/112 (26)	19/67 (28)	0.719	-----
UPDRS-I-depression	0.48 ± 0.79	0.13 ± 0.34	0.45 ± 0.78	0.52 ± 0.80	0.40 ^a	-----
Abnormal ≥2, n (%)	25/179 (14)	-----	16/112 (14)	9/67 (13)	0.873	-----
BDI-II total score	10.43 ± 7.44	5.69 ± 5.71	9.46 ± 7.18	12.19 ± 7.66	<0.001 ^b (<i><0.001*</i>)	A<B (<0.001); A<C (<0.001)
Abnormal ≥20, n (%)	19/135 (14)	-----	11/87 (13)	8/48 (17)	0.520	-----
BDI-PC total score	2.46 ± 2.68	1.53 ± 2.21	2.26 ± 2.71	2.81 ± 2.61	0.011 ^c (0.015*)	C>A (0.009)
Abnormal ≥8, n (%)	11/135 (8)	-----	6/87 (7)	5/48 (10)	0.52 ^a	-----
Anxiolytics, n (%)	21/179 (12)	-----	10/112 (9)	11/67 (16)	0.132	-----
BAI total score	7.01 ± 6.96	4.38 ± 4.68	5.77 ± 5.32	9.16 ± 8.81	0.049 ^b (0.05*)	C>A (0.026)
Abnormal ≥19, n (%)	8/137 (6)	-----	3/87 (3)	5/50 (10)	0.141 ^a	-----
BAI-PC total score	2.64 ± 2.97	1.55 ± 2.11	2.10 ± 2.40	3.56 ± 3.60	<0.001 ^{b, c} (0.001*)	A<B (0.028); A<C (<0.001)
Abnormal ≥8, n (%)	7/137 (5)	-----	2/87 (2)	5/50 (10)	0.099 ^a	-----
UPDRS-I-hallucinations	0.19 ± 0.51	0.00 ± 0.00	0.11 ± 0.38	0.32 ± 0.66	<0.001 ^a (0.003*)	C>B (0.004); C>A (0.001)
UPDRS-I-apathy	0.40 ± 0.73	0.03 ± 0.18	0.35 ± 0.65	0.48 ± 0.84	0.009 ^a (0.013*)	B>A (0.010); C>A (0.003)
ISI total score	10.32 ± 5.71	6.15 ± 4.54	10.00 ± 5.82	10.88 ± 5.53	<0.001 (<i><0.001*</i>)	B>A (<0.001); C>A (<0.001)
ESS total score	7.56 ± 4.7	6.36 ± 3.73	7.60 ± 4.56	7.47 ± 4.98	0.235	-----

Data are shown as mean ± SD unless otherwise noted.

^aNonparametric test. ^bLog transformation. ^cANCOVA with Gender *False Discovery rate adjusted *p* value.

iRBD = isolated rapid-eye-movement sleep behavior disorder; iRBD-nMCI = iRBD without mild cognitive impairment; iRBD-MCI = iRBD with MCI; BDI-II = Beck Depression Inventory, Second edition; BDI-PC = BDI-Primary Care; BAI = Beck Anxiety Inventory; BAI-PC = BAI-Primary Care; UPDRS-I = Unified Parkinson Disease Rating Scale, Part I; ISI = Insomnia Severity Index; ESS = Epworth Sleepiness Scale.

Tableau 2.3 Clinical markers

Variable	iRBD	CTRL A	iRBD-nMCI B	iRBD-MCI C	<i>p</i> value (<i>p'</i> value*)	Post hoc
Perceptual						
FM-100	107.84 ± 47.69	105.77 ± 54.33	98.77 ± 45.56	122.74 ± 47.67	0.004 ^a (0.008*)	C>A (0.03) C>B (0.001)
UPSIT-12	0.72 ± 0.28	1.02 ± 0.14	0.75 ± 0.28	0.66 ± 0.26	<0.001 ^a (<0.001*)	B<A (<0.001) C<A (<0.001)
Motor						
UPDRS-III	3.07 ± 3.29	0.93 ± 1.44	2.56 ± 2.84	3.94 ± 3.81	<0.001 ^b (<0.001*)	C>A (<0.001) C>B (0.008) B>A (<0.001)
Perdue Pegboard, 60s	23.43 ± 3.52	25.11 ± 3.23	23.94 ± 3.37	22.56 ± 3.64	0.002 ^c (0.005*)	B<A (0.016) C<A (<0.001)
Alternate Tap Test	181.24 ± 29.34	195.55 ± 26.13	186.52 ± 27.21	172.45 ± 30.82	<0.001 ^c (0.001*)	C<A (<0.001) B<A (0.023)
Timed Up and Go	6.43 ± 1.03	6.21 ± 1.78	6.31 ± 0.95	6.64 ± 1.12	0.239 ^{a, c}	-----
Autonomic						
Orthostatic symptoms	0.34 ± 0.58	0.10 ± 0.30	0.32 ± 0.53	0.38 ± 0.65	0.031 ^a (0.033*)	B>A (0.016) C>A (0.016)
Constipation	0.81 ± 0.90	0.12 ± 0.45	0.69 ± 0.86	1.02 ± 0.95	<0.001 ^a (<0.001*)	B>A (<0.001) C>A (<0.001) C>B (0.022)
Urinary	0.51 ± 0.72	0.19 ± 0.49	0.50 ± 0.73	0.54 ± 0.70	0.012 ^a (0.015*)	B>A (0.010) C>A (0.005)
Erectile	1.60 ± 1.51	0.37 ± 0.93	1.55 ± 1.51	1.69 ± 1.52	<0.311 ^c	----
SBP drop	11.69 ± 14.58	2.83 ± 7.59	11.90 ± 14.76	11.34 ± 14.38	<0.001 ^b (<0.001*)	B>A (<0.001) C>A (0.002)

Data are shown as mean ± SD unless otherwise noted.

^aNonparametric test. ^bLog transformation. ^cANCOVA with Age *False Discovery rate adjusted *p* value.

iRBD = isolated rapid-eye-movement sleep behavior disorder; iRBD-nMCI = iRBD without mild cognitive impairment; iRBD-MCI = iRBD with MCI; FM-100 = Farnsworth-Munsell 100-hue test; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; UPDRS-III = Unified Parkinson Disease Rating Scale, Part III; SBP = Systolic blood pressure.

Tableau 2.4 Correlations between cognitive performance and questionnaires/clinical markers in iRBD patients

Variable	Attention and executive functions ^c	Learning and memory ^c	Visuospatial ^c
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
Mood and sleep			
UPDRS-I-depression	-0.016 ^a	0.020 ^a	0.006 ^a
BDI-II	-0.133	0.024	-0.017 ^a
BDI-PC	-0.077 ^b	0.066 ^b	-0.003
BAI	-0.072 ^b	0.015 ^b	-0.008 ^a
BAI-PC	-0.138 ^b	-0.066 ^b	-0.137 ^a
UPDRS-I-hallucinations	-0.145 ^a	-0.093 ^a	-0.206 ^{***} (0.009*)
UPDRS-I-apathy	-0.003 ^a	0.030 ^a	0.007 ^a
ISI	-0.032	-0.118	-0.038 ^a
ESS	0.050	-0.020	0.185 ^{a*} (0.009*)
Clinical markers			
FM-100	-0.280 ^{***} (0.001*)	-0.240 ^{***} (0.004*)	-0.283 ^{***} (0.009*)
UPSIT	0.159 ^{**} (0.035*)	0.115 ^a	0.121 ^a
UPDRS-III	-0.186 ^{b*} (0.016*)	-0.139 ^b	-0.258 ^{b***} (0.003*)
Perdue Pegboard	0.284 ^{**} (0.001*)	0.214 ^{**} (0.008*)	0.167 ^{a*} (0.009*)
Alternate Tap Test	0.339 ^{**} (>0.001*)	0.208 ^{**} (0.009*)	0.089 ^a
Timed Up and Go	-0.221 ^{a***} (0.007*)	-0.175 ^{a*} (0.023*)	-0.042 ^a
Orthostatic symptoms	0.128 ^a	0.037 ^a	-0.071 ^a
Constipation	-0.027 ^a	-0.058 ^a	-0.094 ^a
Urinary	-0.017 ^a	-0.066 ^a	0.014 ^a
Erectile	-0.093 ^a	-0.038 ^a	-0.037 ^a
SBP drop	0.025 ^a	0.134 ^a	0.044 ^a

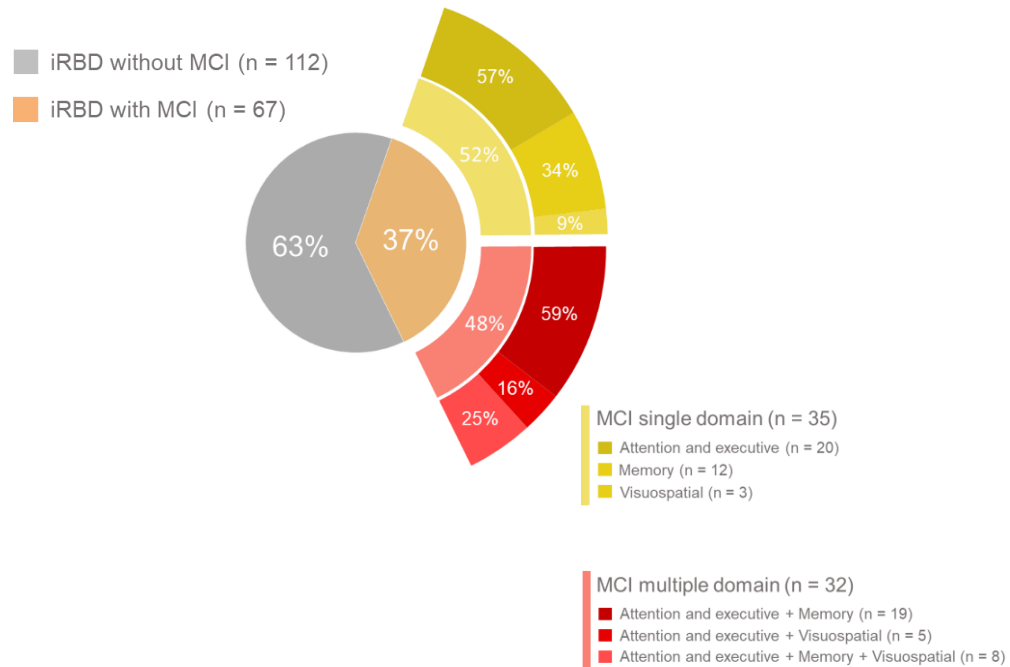
^aSpearman correlations. ^bLog transformation. ^cComposite z-score.

Note that negativity/positivity of *r* depends upon the nature of the variable (higher values for some indicate worse function whereas for others higher values indicate better function). However, for all variables significantly correlated, the direction of the correlation was such that more impairment on one variable was correlated with more impairment on the second.

iRBD = isolated rapid-eye-movement sleep behavior disorder; Farnsworth-Munsell 100-hue test; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; UPDRS-I = Unified Parkinson Disease Rating Scale, Part I; UPDRS-III = UPDRS part III; BDI-II = Beck Depression Inventory, Second edition; BDI-PC = BDI-Primary Care; BAI = Beck Anxiety Inventory; BAI-PC = BAI-Primary Care; ISI = Insomnia Severity Index; ESS = Epworth Sleepiness Scale; SBP = Systolic blood pressure.

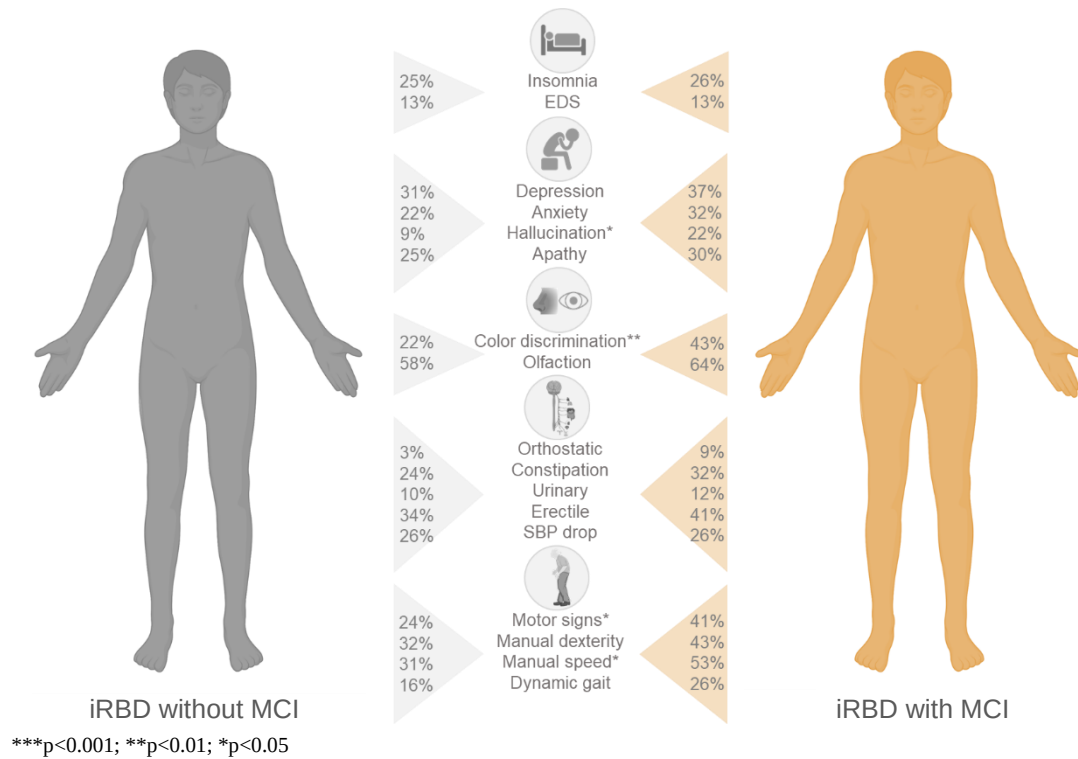
***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05

Figure 2.1 Mild cognitive impairment subtypes



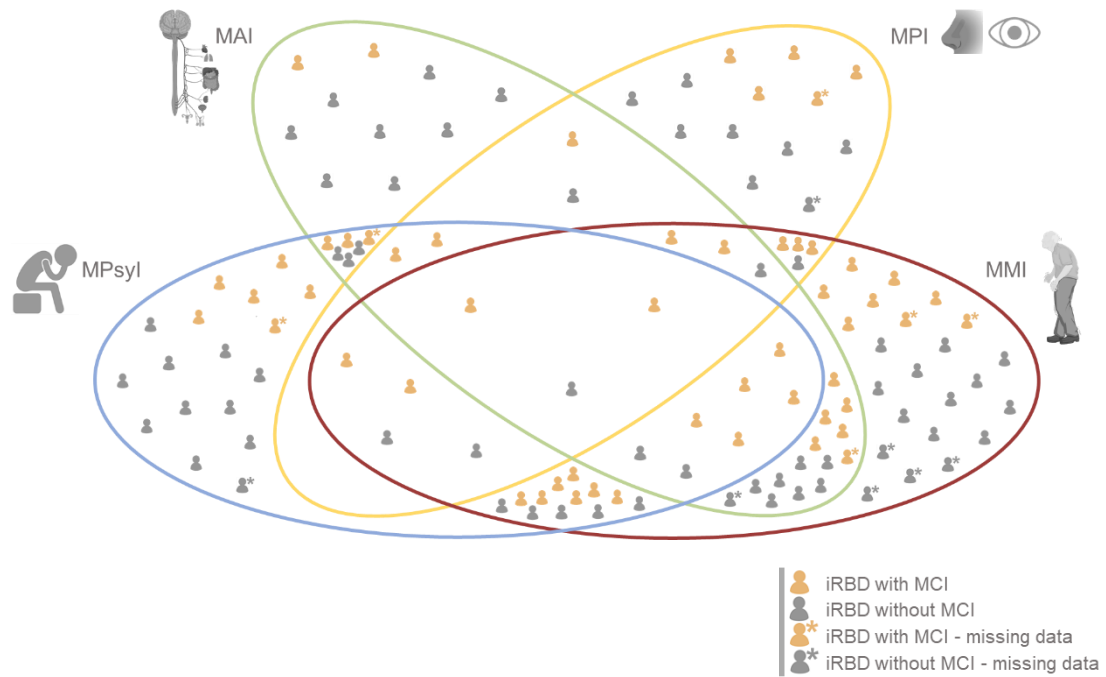
Mild cognitive impairment (MCI) subtypes in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder (iRBD).

Figure 2.2 Clinical profile according to cognitive status



Proportion of patients with clinically significant impairment on motor and non-motor tests/questionnaires according to cognitive status in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder (iRBD). MCI, mild cognitive impairment.

Figure 2.3 Patients with clinically significant impairment on each category of clinical markers



Patients with clinically significant impairment when regrouping each category of clinical markers. MCI, mild cognitive impairment; MPsyI, mild psychiatric impairment; MPI, mild perceptual impairment; MMI, mild motor impairment; MAI, mild autonomic impairment.

CHAPITRE III

DISCUSSION GÉNÉRALE

3.1 Synthèse des résultats

Face au vieillissement de la population qui touche la plupart des pays, les maladies neurodégénératives, telles que la MP et la DCL, deviennent plus prévalentes. Ceci pose des défis dans les différents paliers de notre société, à savoir le niveau national, provincial, familial et individuel (United Nations, 2020; The World Health Organization, 2015). Le fardeau économique et sociétal s'en trouve non seulement augmenté, mais également maintenu par l'absence de traitements neuroprotecteurs ou curatifs de ces maladies (United Nations, 2020; The World Health Organization, 2015). Dans la littérature, le TCSPi fait l'objet d'un grand intérêt en tant que facteur de risque majeur des synucléinopathies (Postuma *et al.*, 2019b). Outre le fort risque de conversion vers une synucléinopathie, le TCSPi est associé à un large spectre de symptômes moteurs et non moteurs plus subtils, mais similaires à ceux observés dans la MP et la DCL (Fereshtehnejad *et al.*, 2019; St Louis *et al.*, 2017). L'avancement des connaissances sur ces maladies neurodégénératives se fait donc conjointement à celui sur le TCSPi. En contrepartie, le TCSPi est une condition relativement peu fréquente dans la population générale; les cohortes restreintes et l'hétérogénéité du profil clinique des patients avec un TCSPi, selon les études et au sein même des cohortes de patients, constituent des obstacles majeurs à une meilleure compréhension de cette pathologie,

au développement de traitements neuroprotecteurs et à sa prise en charge individualisée par les professionnels de la santé. Les altérations cognitives chez les patients avec un TCSPi pourraient contribuer à mieux appréhender cette problématique, notamment en permettant de regrouper les patients selon un phénotype commun, diminuant ainsi l'hétérogénéité du profil clinique. Les quelques études qui se sont intéressées aux caractéristiques symptomatologiques et pathophysiologiques des patients avec un TCSPi en fonction de leur profil cognitif suggèrent un sous-type plus sévère chez les patients qui ont aussi un TCL, soulignant l'importance de distinguer les patients selon la présence ou non d'un TCL. Ces études demeurent néanmoins peu nombreuses et elles sont limitées par des facteurs méthodologiques (p. ex. petits échantillons de participants, caractérisation limitée des symptômes cliniques, variabilité dans la batterie de tests cognitifs et les critères diagnostiques du TCL). En somme, les caractéristiques mêmes du TCL dans le TCSPi (p. ex. fréquence, nature, impact) sont mal définies et l'état des connaissances à cet égard en est donc à ses balbutiements.

Ce projet de recherche avait donc pour objectif de pallier le manque de données dans la communauté scientifique en étudiant, à partir d'une large cohorte de patients avec un TCSPi et de sujets sains, les données sociodémographiques, cliniques, ainsi que les symptômes moteurs et non moteurs de cette population en fonction du profil cognitif, en particulier celui lié au TCL.

Dans un premier temps, nous voulions obtenir un portrait cognitif exhaustif des 179 patients avec un TCSPi sur la base d'une évaluation neuropsychologique et d'une plainte subjective afin de déterminer la fréquence du TCL et de caractériser le type d'atteinte cognitive, selon la nature et le nombre de domaines cognitifs atteints. Dans un deuxième temps, nous voulions comparer ces groupes afin de caractériser leur profil sociodémographique, clinique et symptomatologique. Ces deux groupes ont également été comparés à des sujets sains en ce qui a trait à leurs scores à des questionnaires

mesurant la qualité du sommeil et les symptômes psychiatriques, ainsi qu'à leurs performances à des tâches mesurant les fonctions perceptives, motrices et autonomiques. Afin que les résultats soient plus aisément transposables en milieu clinique, la proportion d'individus avec des scores cliniquement anormaux à ces tâches a été calculée et comparée entre les patients ayant ou non un TCL.

Les résultats de cette étude indiquent que 37% (67 sur 179) des patients avec un TCSPi ont un TCL. La répartition est équivalente entre le sous-type à domaine simple (35 sur 67, 52%) et celui à domaine multiple (32 sur 67, 48%). En ce qui concerne la nature de l'atteinte, on observe une proportion légèrement plus élevée de patients avec le sous-type amnésique (39 sur 67, 58%) qu'avec le sous-type non-amnésique (28 sur 67, 42%). Les patients avec un TCL se distinguaient de ceux sans TCL par un âge plus avancé et un niveau d'éducation plus faible. Ils avaient également des altérations psychiatriques (hallucinations), perceptives (discrimination des couleurs), autonomiques (constipation) et motrices plus sévères. Lorsque les tests et questionnaires d'une même catégorie de symptômes sont regroupés pour créer un profil clinique associé, nos résultats montrent que la proportion de patients avec un MPsyI (psychiatrie), un MPI (perceptif) et un MMI (moteur) est plus élevée chez ceux avec un TCL concomitant. Globalement, les patients sans TCL avaient, selon les symptômes, des performances similaires aux sujets sains ou intermédiaires par rapport aux sujets sains et aux patients avec un TCL. Enfin, les corrélations effectuées chez les patients avec un TCSPi montrent que les performances inférieures dans le domaine des fonctions attentionnelles et exécutives, de l'apprentissage et la mémoire et des habiletés visuospatiales étaient associées à des symptômes perceptifs et moteurs plus sévères. De plus, une performance plus faible aux tests mesurant les habiletés visuospatiales était associée à la présence d'hallucinations et de somnolence.

Les sections suivantes abordent les implications théoriques et cliniques de ces résultats. Les symptômes moteurs et non moteurs associés aux synucléinopathies seront également discutés à travers leur trajectoire évolutive, après quoi les corrélats anatomiques de ces symptômes seront présentés.

3.2 Portée théorique et clinique des résultats

Profil sociodémographique et clinique

Les études effectuées auprès de patients avec un TCSPi montrent une prévalence nettement plus élevée d'hommes que de femmes (Fernández-Arcos *et al.*, 2016; Iranzo *et al.*, 2014a; Postuma *et al.*, 2009a; Terzaghi *et al.*, 2019; Wing *et al.*, 2008; Zhou *et al.*, 2015), avec un ratio pouvant atteindre 8:1 (Hu, 2020). Les résultats de notre étude vont dans le même sens, avec une proportion de 75% d'hommes. De plus, cette proportion ne varie pas selon le TCL, à l'instar des autres études ayant comparé ces groupes (Arnaldi *et al.*, 2020; Rahayel *et al.*, 2018b; Rodrigues Brazete *et al.*, 2013; Vendette *et al.*, 2012). Autrement, d'autres études ne suggèrent pas un risque de conversion différent en fonction du sexe (Postuma *et al.*, 2019b) et ne montrent globalement pas d'effet du sexe sur l'architecture du sommeil ni sur les symptômes moteurs et non moteurs du TCSPi (Postuma *et al.*, 2009b; Wan *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2015).

En ce qui a trait à l'âge et la scolarité en lien avec le TCL dans le TCSPi, peu d'études s'y sont attardées. Dans notre étude, nous avons stratifié nos groupes de patients avec un TCSPi en quatre intervalles d'âge (45-59 ans, 60-69 ans, 70-79 ans, 80-89 ans). On constate qu'une proportion moindre de patients avec un TCL se retrouve dans l'intervalle 45-59 ans, le plus jeune. De la même manière, les patients ont été stratifiés en quatre catégories pour la scolarité qui correspondent à une éducation de niveau égal ou inférieur au secondaire (≤ 12 ans), au cégep (13-14 ans), au 1^{er} cycle de l'université

(15-18 ans) et aux cycles supérieurs (≥ 19 ans). En comparaison aux patients sans TCL, ceux avec un TCL étaient plus nombreux à avoir 12 ans ou moins de scolarité et moins nombreux à avoir entrepris des études universitaires de 1^{er} cycle (15-18 ans). Nos résultats sont cohérents avec les données épidémiologiques et les études populationnelles et en milieu clinique qui identifient un âge avancé et une faible éducation comme des facteurs de risque du TCL et de la démence (Lipnicki *et al.*, 2019; Livingston *et al.*, 2020; Lopez *et al.*, 2019; Petersen *et al.*, 2018).

L'âge et le niveau de scolarité sont étroitement liés à la réserve cognitive, un facteur de protection du déclin cognitif dans le vieillissement (Cheng, 2016; Petkus *et al.*, 2019). Ce concept fait référence à une notion quantitative (quantité de neurones et de synapses) pouvant être influencée par des facteurs externes, en particulier le niveau d'éducation (Stern *et al.*, 2020). L'impact clinique de la réserve cognitive serait toutefois notable à un âge avancé : face à une pathologie neurodégénérative, la réserve de substrat neuronal permettrait de compenser et de repousser le seuil critique à partir duquel les déficits seraient apparents (Stern *et al.*, 2020). En d'autres mots, une personne possédant un haut niveau d'éducation bénéficierait d'une meilleure réserve cognitive, retardant l'âge auquel les signes cliniques de la pathologie vont être observables (Lipnicki *et al.*, 2019; Stern *et al.*, 2020). Conjuguées à nos résultats, ces données nous permettent d'inférer que les patients avec un TCSPi plus âgés et moins éduqués auraient une réserve cognitive plus restreinte, ce qui précipiterait le développement d'un TCL et, en extrapolant davantage, d'une synucléinopathie associée à des troubles cognitifs. Chez les patients avec un TCSPi qui ont un haut niveau d'éducation, le déclin cognitif pourrait être observé à un âge plus tardif, mais une fois passé le seuil critique de compensation neuronale, la pathologie plus avancée donnerait lieu à un déclin cognitif accru (Lipnicki *et al.*, 2019; Mungas *et al.*, 2018).

Par ailleurs, les autres variables cliniques mesurées dans cette recherche, comme la médication et la durée du TCSP, ne semblent pas associées à la présence d'un TCL.

Advenant qu'ils soient confirmés par d'autres études, ces résultats supportent un profil sociodémographique distinct chez les patients avec un TCSPi et un TCL et permettent de cibler ceux plus à risque de déclin cognitif. Ainsi, en milieu clinique, en présence d'une personne avec un TCSPi plus âgée et moins scolarisée, les professionnels de la santé devraient surveiller de plus près les signes d'altérations cognitives.

Profil cognitif

Le profil cognitif des patients avec un TCSPi a été étudié par plusieurs cohortes. Une altération du fonctionnement cognitif global identifiée à l'aide de tests de dépistage comme le MMSE et le MoCA a été documentée à plusieurs reprises (Assogna *et al.*, 2021; Campabadal *et al.*, 2019; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Gagnon *et al.*, 2009; Marques *et al.*, 2010; Massicotte-Marquez *et al.*, 2008; Nardone *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2019; Youn *et al.*, 2016). Globalement, les altérations cognitives les plus fréquemment rapportées par des tests spécifiques concernent les fonctions attentionnelles et exécutives reprises (Assogna *et al.*, 2021; Campabadal *et al.*, 2019; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Gagnon *et al.*, 2009; Marques *et al.*, 2010; Massicotte-Marquez *et al.*, 2008; Nardone *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2019; Youn *et al.*, 2016), l'apprentissage et la mémoire épisodique (Assogna *et al.*, 2021; Byun *et al.*, 2020; Campabadal *et al.*, 2019; Fantini *et al.*, 2011; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Gagnon *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2016; Marques *et al.*, 2010; Massicotte-Marquez *et al.*, 2008; Nardone *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2019; Terzaghi *et al.*, 2008) et les habiletés visuospatiales (Assogna *et al.*, 2021; Fantini *et al.*, 2011; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2016; Marques *et al.*, 2010; Nardone *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2019; Terzaghi *et al.*, 2008; Youn *et al.*, 2016).

Selon une perspective longitudinale, les études suggèrent que les patients avec un TCSPi qui ont une altération précoce des fonctions attentionnelles, exécutives et mnésiques sont plus à risque de développer une DCL (Génier Marchand *et al.*, 2018). Ces résultats font écho au profil cognitif identifié chez des patients en phase prodromale d'une DCL (TCL-DCL) qui se caractérise par une atteinte des fonctions attentionnelles, exécutives, visuospatiales et mnésiques (Ciafone *et al.*, 2020; Donaghy *et al.*, 2017; Kemp *et al.*, 2017; Matar *et al.*, 2020; Sadiq *et al.*, 2017; Van de Beek *et al.*, 2020). Ces études montrent aussi que les patients avec un TCL-DCL ont des atteintes mnésiques qui s'apparentent à celles identifiées chez les patients avec un TCL de type maladie d'Alzheimer, mais d'une sévérité moindre et surtout à l'égard d'un affaiblissement des processus d'encodage et de récupération qui relèvent en partie des fonctions attentionnelles et exécutives. Dans l'étude de Génier Marchand *et al.* (2018), les patients qui ont plutôt développé une MP avaient un profil cognitif similaire à ceux qui n'ont pas encore développé une synucléinopathie. La nature et la sévérité des altérations cognitives dans la MP sont très variables, mais lorsque documentées, elles sont assez similaires à celles observées dans la DCL. Ainsi, le profil cognitif d'un patient avec une MP qui a également un TCL serait qualitativement et quantitativement comparable à celui d'un patient ayant un TCL-DCL, tout comme celui des patients MP ayant une démence (MPD) serait similaire à celui des patients avec une DCL (Aarsland *et al.*, 2021; Ciafone *et al.*, 2020; De Roy *et al.*, 2020). Dans la communauté scientifique, le partage de ces deux entités nosologiques se fait habituellement selon la règle du *un an* suivant l'apparition des signes de parkinsonisme pour que la démence soit associée à une MPD plutôt qu'à une DCL (Yamada *et al.*, 2020). Ultimement, le développement d'une démence chez les patients ayant une MP est estimé à 83% après une période de 20 ans suivant le diagnostic (Hely *et al.*, 2008). Ces résultats suggèrent que la majorité des patients avec un TCSPi ont un risque élevé de développer des altérations cognitives et éventuellement une démence. Ce risque serait encore plus élevé chez le tiers des patients qui ont également un TCL lors de leur première

évaluation en clinique du sommeil (Arnaldi *et al.*, 2020; Genier Marchand *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2019b; Terzaghi *et al.*, 2019). Il est à noter que les critères permettant l'identification d'un TCL ne font pas l'objet d'un consensus dans le TCSPi. Le choix des tests, la conceptualisation de chaque domaine cognitif, la nature et le nombre de tests employés pour les mesurer et les normes utilisées sont toutes susceptibles d'induire une variabilité dans l'identification des domaines cognitifs atteints et par conséquent, des sous-types de TCL.

Le profil cognitif des patients avec un TCSPi est néanmoins variable sur le plan individuel, de sorte que plusieurs combinaisons d'altérations peuvent être observées au sein d'une même cohorte. Ce phénomène transparaît dans les études sur le TCSPi où l'ensemble des sous-types de TCL ont été notés : prédominance du TCL amnésique (Terzaghi *et al.*, 2019) ou non amnésique (Gagnon *et al.*, 2009; Szeto *et al.*, 2017), à domaine simple (Gagnon *et al.*, 2009; Genier Marchand *et al.*, 2017) à domaines multiples (Terzaghi *et al.*, 2019). À partir des participants de notre étude, sélectionnés sur la base de leur première évaluation cognitive complète, il était attendu d'observer une prédominance de TCL à domaine simple et du sous-type non amnésique en raison d'une atteinte préférentielle dans le domaine de l'attention et des fonctions exécutives. Ces hypothèses ont été partiellement confirmées par nos résultats : la proportion de patients ayant une atteinte dans un seul domaine (52%) était équivalente à celle ayant une atteinte de plusieurs domaines cognitifs (48%). De manière surprenante, une proportion plus élevée de TCL amnésique a été observée (39 patients sur 67, 58%). En revanche, l'analyse détaillée de nos résultats ne permet pas de retenir une prépondérance d'atteinte dans ce domaine. En effet, parmi nos patients ayant un TCL à domaine simple, l'atteinte la plus fréquente était plutôt dans le domaine de l'attention et des fonctions exécutives (20 sur 35, 57%). Chez les patients ayant un TCL à domaines multiples, tous présentaient minimalement une atteinte de l'attention et des fonctions exécutives et le profil le plus fréquent consistait en une atteinte dans ce

domaine combinée à celle de l'apprentissage et de la mémoire (19 sur 32, 59%). C'est donc plus du trois quarts (52 sur 67, 78%) de nos patients avec un TCL qui présentaient minimalement une altération des fonctions attentionnelles et exécutives. Il faut aussi noter que nous avons utilisé une tâche mnésique, les 15 mots de Rey, qui fait appel aux ressources et stratégies attentionnelles et exécutives afin d'être bien réussie. Une atteinte à cette tâche pourrait donc refléter une altération des stratégies attentionnelles et exécutives plutôt qu'un affaissement des capacités mnésiques comme tel.

Soulignons également que la catégorisation du TCL utilisée dans notre étude et dans la communauté scientifique provient d'un modèle d'atteinte binaire (amnésique versus non amnésique) initialement développé aux fins de la maladie d'Alzheimer (Petersen, 2004; Winblad *et al.*, 2004). L'analyse de nos résultats permet d'émettre une critique quant à l'utilisation de ce modèle dans les synucléinopathies, puisqu'il pourrait ne pas refléter pleinement la variabilité du profil cognitif des patients en sous-estimant les atteintes attentionnelles et exécutives par rapport aux atteintes mnésiques. Par conséquent, nous suggérons l'utilisation d'une forme de catégorisation du TCL plus adaptée aux synucléinopathies, par exemple une catégorie de type « frontale » ou « non frontale » pour refléter la présence ou non d'atteinte dans le domaine des fonctions attentionnelles et exécutives.

Symptômes moteurs

L'altération des fonctions motrices chez les patients avec un TCSPi fait l'objet d'un vaste consensus (Barber *et al.*, 2017; Dušek *et al.*, 2019; Iranzo *et al.*, 2017c; Lee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2009b; Wan *et al.*, 2016). Toutefois, seules deux études ont à notre connaissance comparé les fonctions motrices des patients selon la présence ou non d'un TCL et les résultats sont discordants (Arnaldi *et al.*, 2020; Rahayel *et al.*, 2018b). Dans les deux cas, il s'agit de résultats provenant de petits échantillons de patients présélectionnés

pour des études en neuroimagerie. Dans notre étude, nous avons mesuré les signes (UPDRS-III) et symptômes moteurs (tests quantitatifs) auprès d'un vaste échantillon de patients. Nos résultats révèlent que globalement, les patients avec un TCL ont une sévérité plus élevée de signes moteurs et davantage d'atteintes motrices aux tests quantitatifs. De plus, davantage de patients ayant un TCL montrent des altérations de diverses fonctions motrices, ce qui se reflète par une fréquence plus élevée du *Mild Motor Impairment* (MMI) en comparaison aux patients sans TCL (54% vs 32%). Ces résultats découlent en grande partie d'atteintes à l'examen moteur clinique (UPDRS-III) et à un test mesurant la vitesse manuelle et la coordination œil-main (*Alternate Tap Test*). Le lien entre l'altération du fonctionnement cognitif et celui du fonctionnement moteur est de plus renforcé par les résultats de nos analyses corrélationnelles qui montrent, pour chaque domaine cognitif, une association entre une performance inférieure aux tests et la sévérité des signes et symptômes moteurs.

Les atteintes motrices constituent l'archétype du tableau clinique de la MP (Postuma *et al.*, 2015a). Pour autant, le parkinsonisme (bradykinésie, tremblement au repos ou rigidité) est un symptôme fréquent de la DCL, exception faite de son émergence qui doit survenir postérieurement ou simultanément au trouble neurocognitif majeur (McKeith *et al.*, 2017). Parmi les critères diagnostiques principaux de la DCL, le TCSP et le parkinsonisme ont été rapportés comme étant les plus fréquents, avec une prévalence de 89% dans les deux cas (Matar *et al.*, 2020). Une étude récente rapporte des symptômes moteurs chez 93,1% des patients nouvellement diagnostiqués avec une DCL (Wyman-Chick *et al.*, 2021). Ces données ne sont toutefois pas suffisantes pour expliquer la fréquence élevée de symptômes moteurs chez nos patients avec un TCL, mais l'étude de la phase prodromale des synucléinopathies offre des explications complémentaires à cet égard. En effet, les données multicentriques dans le TCSPi montrent qu'une atteinte motrice confère un risque accru de convertir vers une synucléinopathie, plus particulièrement une DCL plutôt qu'une MP (82,4% vs 47,2%,

respectivement) (Postuma *et al.*, 2019b). Les auteurs relatent un effet additif des facteurs de risques de conversion vers une synucléinopathie. Ainsi, la fréquence de conversion annuelle ajustée des patients avec un TCL (11,4%) et de ceux avec une atteinte à l'examen moteur (11,1%) est plus élevée en présence de ces deux altérations (14,3%). Le taux de conversion annuel n'a pas été calculé pour la combinaison d'un TCL et d'une atteinte aux tests moteurs quantitatifs, mais nous pouvons suggérer que le risque de conversion vers une DCL soit accru. Ceci serait attribuable aux trajectoires de progression des symptômes moteurs. Durant la phase prodromale de la DCL, les symptômes moteurs émergeraient de manière plus marquée, mais avec une progression lente, tandis que ceux des patients en phase prodromale d'une MP débuteraient plus subtilement, mais avec une progression nettement plus rapide au cours des deux années précédant la conversion (Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2012b).

Sur la base de nos résultats, il est recommandé que les études subséquentes mesurent les fonctions motrices des patients ayant un TCSPi en fonction du profil cognitif et à l'aide d'une batterie étoffée incluant minimalement un examen moteur et un test moteur quantitatif. De plus, nos résultats suggèrent que les patients avec un TCL qui présentent un MMI, ou à tout le moins une atteinte objectivée par un test moteur quantitatif, sont plus à risque de convertir vers une DCL. En clinique, une attention particulière devrait être accordée aux signes et symptômes moteurs des patients avec un TCSPi, surtout chez ceux qui ont aussi un TCL. En présence d'altérations motrices rapportées par le patient ou un accompagnateur, le patient devrait être référé à un neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement afin qu'une évaluation exhaustive des fonctions motrices soit réalisée.

Symptômes perceptifs

Les patients ayant un TCSPi présentent couramment une altération de l'olfaction et de la discrimination des couleurs (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Arnaldi *et al.*, 2020;

Barber *et al.*, 2017; Chahine *et al.*, 2021; Dušek *et al.*, 2019; Fantini *et al.*, 2006; Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Iranzo *et al.*, 2013a; Iranzo *et al.*, 2017c; Lee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Mahlknecht *et al.*, 2015a; Mahlknecht *et al.*, 2015b; Miyamoto *et al.*, 2010; Pereira *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2011a; Postuma *et al.*, 2015b; Postuma *et al.*, 2019b; Sasai *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2019; Wan *et al.*, 2016; Yoon *et al.*, 2019). Nos résultats montrent une performance inférieure à un test de discrimination des couleurs (FM-100) chez les patients ayant un TCSPi avec un TCL, alors que les patients sans TCL ont une performance similaire à celle des sujets sains. En ce qui concerne l'olfaction, les patients avec et sans TCL montrent de manière similaire de faibles performances à une épreuve d'identification des odeurs (UPSIT) en comparaison aux sujets sains.

Ces symptômes, en particulier l'atteinte de l'olfaction, sont communs dans les synucléinopathies et dans la phase prodromale de la MP et la DCL (Berg *et al.*, 2015; Heinzl *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2017; McKeith *et al.*, 2020; Postuma *et al.*, 2011a; Postuma *et al.*, 2015a). Dans la MP, l'altération de l'olfaction constitue un des symptômes non moteurs les plus fréquents, avec une prévalence pouvant atteindre 90% (Doty, 2012; Haehner *et al.*, 2009). Sa présence dans la MP est également associée à un profil de symptômes moteurs et non moteurs plus sévère (Berendse *et al.*, 2011; Roos *et al.*, 2019). Ces altérations sont moins documentées dans la DCL, mais elles seraient fréquentes, et la nature de la perturbation de l'olfaction permettrait de distinguer les patients avec une DCL de ceux ayant une maladie d'Alzheimer (Flanigan *et al.*, 2018; Westervelt *et al.*, 2016; Williams *et al.*, 2009; Yoon *et al.*, 2015).

Les données multicentriques montrent un risque significatif de phénoconversion chez les patients ayant un TCSPi avec une atteinte olfactive, sans valeur prédictive pour le type de conversion initiale, de même qu'un risque spécifique au développement d'une DCL pour les patients affichant une atteinte de la discrimination des couleurs (Postuma

et al., 2019b). La relation entre l'altération de la discrimination des couleurs dans le TCSPi et la diminution du fonctionnement cognitif s'observe d'ailleurs par nos analyses corrélationnelles. Nos résultats montrent que l'altération de la discrimination des couleurs est associée aux performances inférieures des patients dans chacun des domaines cognitifs. En comparaison, l'altération de l'olfaction est uniquement corrélée à de moins bonnes performances dans le domaine de l'attention et des fonctions exécutives.

Nos résultats suggèrent que la fréquence plus élevée du *Mild Perceptual Impairment* (MPI) chez les patients avec un TCL reflète principalement la relation qu'entretient l'altération de la discrimination des couleurs avec le déclin du fonctionnement cognitif. Les études longitudinales ont montré d'une part que les patients ayant un TCSPi associé à un TCL sont plus à risque de convertir vers une démence plutôt qu'un parkinsonisme, et d'autre part que les patients ayant un TCSPi avec une atteinte de la discrimination des couleurs sont sujets à développer une DCL. Considérant ces données et celles de notre étude, les prochaines études longitudinales devraient suivre la progression des patients avec un TCL et une atteinte de la discrimination des couleurs afin de déterminer si un effet additif est observé sur le risque de conversion vers une démence, ce qui permettrait d'affiner d'autant plus l'étude des patients en phase prodromale d'une DCL en vue de développer un traitement neuroprotecteur. En milieu clinique, la perturbation des fonctions perceptives chez un patient TCSPi devrait être évocatrice d'un risque accru de phénoconversion, signalant la nécessité d'offrir des suivis plus rapprochés visant à détecter précocement une synucléinopathie. De plus, une attention plus particulièrement aux signes de DCL prodromale devrait être accordée aux patients avec un TCSPi ayant un TCL et une altération de la discrimination des couleurs.

Symptômes autonomiques

L'altération des fonctions autonomiques est bien documentée dans le TCSPi (Aguirre-

Mardones *et al.*, 2015; Dušek *et al.*, 2019; Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Frauscher *et al.*, 2012). Cette population est plus sujette à la constipation (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Barber *et al.*, 2017; Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Iranzo *et al.*, 2017c; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2013b), aux symptômes cardiovasculaires (p. ex. hypotension orthostatique, anomalies du rythme cardiaque) (Barber *et al.*, 2017; Baril *et al.*, 2020; Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2015; McCarter *et al.*, 2020; Miyamoto *et al.*, 2008; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2010b; Postuma *et al.*, 2013b; Sorensen *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2021), urinaires (Ferini-Strambi *et al.*, 2014) et sexuels (p. ex. dysfonction érectile) (Ferini-Strambi *et al.*, 2014; Frauscher *et al.*, 2012; Postuma *et al.*, 2009b; Postuma *et al.*, 2013b). Postuma *et al.* (2013b) ont décrit une hétérogénéité du profil d'altérations autonomiques au sein de leur cohorte. Dans ce contexte, il était pertinent d'explorer les signes de dysfonctions autonomiques dans le TCSPi en fonction du profil cognitif.

Nos résultats montrent que les patients avec un TCL rapportent davantage de symptômes de constipation comparativement à ceux sans TCL, ce qui corrobore notre hypothèse initiale. Il était également attendu d'observer une différence de symptômes de dysfonction érectile et d'hypotension orthostatique selon le profil cognitif des patients, mais les résultats s'avèrent comparables entre les patients avec et sans TCL. Ces deux groupes diffèrent des sujets sains, suggérant une atteinte précoce et globale de la plupart des fonctions autonomiques dans le TCSPi, peu importe le statut cognitif.

De plus, la fréquence du *Mild Autonomic Impairment* (MAI) est relativement semblable entre les deux groupes (33% avec un TCL vs 24% sans TCL). À l'exception des symptômes de constipation, le statut cognitif des patients ayant un TCSPi paraît donc peu associé à la dysautonomie. Ceci pourrait être en partie lié aux trajectoires temporelles des altérations autonomiques. En effet, plusieurs de ces symptômes surviendraient précocement durant le stade prodromal des synucléinopathies, avant

même l'émergence des altérations cognitives (Fereshtehnejad *et al.*, 2019).

Rappelons que les dysfonctions autonomiques sont documentées dans les synucléinopathies et durant leur stade prodromal (Gilman *et al.*, 2008; Heinzel *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2017; Mendoza-Velasquez *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2015a; Van de Beek *et al.*, 2020). Dans la MP, les symptômes les plus prévalents sont la constipation, les dysfonctions urinaires et l'hypotension orthostatique (Martinez-Martin *et al.*, 2015), tandis que les signes de dysfonctions cardiaques (p. ex. hypotension orthostatique, dénervation sympathique cardiaque) sont particulièrement prépondérants dans la DCL (Palermo *et al.*, 2020; Suzuki *et al.*, 2006). Dans le TCSPi, la sévérité des signes de dysfonctions autonomiques est associée à une phénoconversion précoce (Li *et al.*, 2017) et les signes de constipation et de dysfonction érectile confèrent un risque accru au développement d'une synucléinopathie (Postuma *et al.*, 2019b). Dans ce contexte, il est difficile d'expliquer la sévérité plus élevée de constipation chez nos patients avec un TCL. Néanmoins, il a été rapporté que les dysfonctions autonomiques chez les patients avec une MP sont corrélées aux altérations cognitives (Bernard *et al.*, 2020; Palermo *et al.*, 2020). Nous pouvons ainsi suggérer que les patients avec un TCL qui montrent des symptômes de constipation sont plus à risque de convertir vers une DCL ou une MP avec des altérations cognitives. Cette hypothèse serait cohérente avec les nombreuses données à l'effet que le TCSP dans la MP est associé à une dysautonomie (Fereshtehnejad *et al.*, 2015; Romenets *et al.*, 2012; Xie *et al.*, 2020), et avec l'étude longitudinale de Kong *et al.* (2020) qui montre que la présence d'un TCSP et de symptômes de constipation chez les patients avec une MP est associée à un déclin cognitif.

Symptômes psychiatriques

La plupart des études rapportent davantage de symptômes dépressifs, anxieux et d'apathie dans le TCSPi, tandis que les signes d'hallucination seraient moins fréquents

(Assogna *et al.*, 2021; Barber *et al.*, 2017; Barber *et al.*, 2018; Bourgouin *et al.*, 2019b; Dušek *et al.*, 2019; Frauscher *et al.*, 2014; Mahlknecht *et al.*, 2015b; Vilas *et al.*, 2015). La prise d'antidépresseurs est courante dans le TCSPi, souvent même avant l'apparition des symptômes de TCSP (Postuma *et al.*, 2013a; Teman *et al.*, 2009). Barber *et al.* (2017) rapportent une prévalence d'utilisation d'antidépresseurs de 32,2%, similaire à celle observée dans notre étude et qui ne diffère pas selon la présence d'un TCL. On note toutefois une proportion légèrement plus élevée, bien que non significative, de patients prenant des anxiolytiques chez ceux ayant également un TCL (16% vs 9%). La proportion de patients utilisant une médication pour contrôler les symptômes nocturnes du TCSP est quant à elle équivalente entre les deux groupes.

Des études récentes se sont intéressées aux symptômes psychiatriques dans le TCSPi (Assogna *et al.*, 2021; Bourgouin *et al.*, 2019b; Chiu *et al.*, 2020; Honeycutt *et al.*, 2021). En plus de la symptomatologie dépressive et anxieuse (Assogna *et al.*, 2021; Bourgouin *et al.*, 2019b; Chiu *et al.*, 2020; Honeycutt *et al.*, 2021), des symptômes moins documentés dans la littérature tels que l'apathie et l'alexithymie ont également été rapportés (Assogna *et al.*, 2021; Barber *et al.*, 2018). Les manifestations psychiatriques dans le TCSPi n'ont toutefois été documentées qu'à de rares occasions en fonction du profil cognitif et presque exclusivement à l'égard des symptômes dépressifs, sans inclure une comparaison avec des sujets contrôles (Arnaldi *et al.*, 2020; Szeto *et al.*, 2017). Notre étude montre que la sévérité et la fréquence des symptômes dépressifs sont similaires entre les patients avec et sans TCL, mais l'intégration d'un groupe de sujets sains permet de préciser que les deux groupes de patients diffèrent de ces derniers. De plus, nos analyses supplémentaires corroborent partiellement les données de Chiu *et al.* (2020), montrant de légères corrélations entre les symptômes dépressifs des patients avec un TCSPi et certains signes de dysfonctions autonomiques, ainsi que des corrélations entre les symptômes anxieux et dépressifs et les symptômes d'insomnie. Ces résultats suggèrent qu'un fardeau plus élevé de symptômes moteurs et

non moteurs (insomnie et dysfonctions autonomiques) qui accompagnent le TCSPi pourrait être lié aux symptômes dépressifs. En ce qui concerne l'anxiété, les patients avec un TCL rapportent une sévérité et une fréquence relativement similaires aux patients sans TCL, mais seuls ceux avec un TCL diffèrent des sujets sains. Autrement, la sévérité et la fréquence des symptômes d'apathie sont similaires chez les patients avec et sans TCL, mais plus importantes que chez les sujets sains.

Parmi les manifestations psychiatriques étudiées dans notre étude, les patients avec un TCL diffèrent de ceux sans TCL par une plus grande fréquence de symptômes légers d'hallucinations (22% avec un TCL vs 9% sans TCL). Dans ce contexte, la plus grande prévalence du *Mild Psychiatric Impairment* (MPsyI) chez les patients avec un TCL paraît en grande partie attribuable aux symptômes d'hallucinations ou à un fardeau plus élevé de plusieurs symptômes psychiatriques. Bien que les hallucinations ne soient pas fréquentes dans le TCSPi (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Sasai-Sakuma *et al.*, 2017), d'autres études ont documenté la présence de paréidolies – des illusions d'objets ou de formes familières à partir de stimuli visuels abstraits (Honeycutt *et al.*, 2020). Ces auteurs suggèrent qu'elles pourraient représenter un signe précurseur des hallucinations, puisqu'elles sont plus fréquentes chez les patients ayant une MP ou une DCL qui ont également des hallucinations (Uchiyama *et al.*, 2012; Uchiyama *et al.*, 2015; Yokoi *et al.*, 2014). Les hallucinations visuelles occupent une place centrale dans la DCL, figurant parmi ses critères diagnostiques principaux et étant nettement plus communes (61,8%) que dans la MP (28,2%) (Eversfield *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2017). Une étude récente montre que les patients avec un TCSPi qui ont des paréidolies ont un fonctionnement cognitif plus altéré (Honeycutt *et al.*, 2020). De plus, une étude a observé que les symptômes d'hallucinations visuelles dans la DCL étaient corrélés à l'altération de la discrimination des couleurs, elle-même corrélée à l'altération des habiletés visuospatiales (Matar *et al.*, 2019). De plus, les résultats d'analyses factorielles suggèrent que ces trois variables forment un facteur à part entière (Matar *et*

al., 2019). Parmi toutes nos mesures psychiatriques, seules les hallucinations sont corrélées avec une diminution du fonctionnement cognitif, dans ce cas-ci des habiletés visuospatiales. Puisque l'altération de la discrimination des couleurs et le TCL dans le TCSPi confèrent chacun un risque accru de développer une DCL (Postuma *et al.*, 2019b), il est possible que les hallucinations visuelles, qui constituent la 3^e variable de ce facteur, augmentent aussi ce risque. Dans tous les cas, ces résultats suggèrent que les patients avec un TCSPi qui ont également un TCL et des symptômes d'hallucination seraient plus susceptibles de développer une DCL.

Symptômes liés au sommeil

Outre les symptômes de sommeil directement associés au TCSPi, des symptômes relatifs au sommeil tels que l'insomnie et la somnolence diurne excessive (SDE) ont été décrits à quelques reprises dans cette population (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Arnulf *et al.*, 2015; Chahine *et al.*, 2021; Dušek *et al.*, 2019; Fernández-Arcos *et al.*, 2016; Pereira *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2019b; Zhou *et al.*, 2017), mais les résultats sont inconsistants et rarissimes selon la présence ou non d'un TCL. Ainsi, certaines études rapportent des symptômes de SDE dans le TCSPi (Arnulf *et al.*, 2015; Pereira *et al.*, 2019), qui pourraient s'expliquer par la prise fréquente de Clonazepam dans le TCSPi (Matar *et al.*, 2021; Roguski *et al.*, 2020) qui est susceptible d'induire de la somnolence. En revanche, cette hypothèse est difficilement réconciliable avec les symptômes de SDE rapportés par Arnulf *et al.* (2015) en dépit d'une fréquence comparable de médication sédatrice chez les patients avec un TCSPi et les sujets sains. Inversement, les résultats d'Aguirre-Mardones *et al.* (2015) ne suggèrent pas plus de symptômes de SDE dans le TCSPi, malgré l'usage beaucoup plus fréquent de benzodiazépines chez ces patients comparativement aux sujets sains et une fréquence d'utilisation comparable entre les patients qui présentaient ou non des symptômes cliniques de SDE. Les études subséquentes à celle d'Aguirre-Mardones *et al.* (2015) ont fait des constats similaires (Dušek *et al.*, 2019; Genier Marchand *et al.*,

2017; Postuma *et al.*, 2017). Autrement, les symptômes de SDE n'ont pas été documentés dans le TCSPi en fonction du statut cognitif, mais les données multicentriques montrent une tendance ($p=0,051$) au développement spécifique d'une DCL chez les patients avec des symptômes de SDE (Postuma *et al.*, 2019b). Dans notre étude, il était donc attendu que les symptômes de SDE soient plus marqués en présence d'un TCL, mais aucune différence n'est observée entre les groupes. Les symptômes d'insomnie ont peu été investigués dans le TCSPi. Nos résultats et ceux de Postuma *et al.* (2017) suggèrent qu'ils sont fortement prévalents dans cette population, que les patients aient ou non un TCL.

L'étude de Postuma *et al.* (2017) s'est plus spécifiquement intéressée à l'altération du sommeil dans le TCSPi. En analysant le profil de réponses des patients à un questionnaire mesurant les symptômes d'insomnie (*Insomnia Severity Index*, ISI) (Bastien *et al.*, 2001), les auteurs ont noté que les plaintes traduisaient surtout des préoccupations et une insatisfaction générale à l'égard de leur sommeil, de même qu'un impact négatif des difficultés de sommeil durant la journée et dans leur fonctionnement quotidien. Les patients rapportaient de l'insomnie de maintien plutôt que de l'insomnie d'endormissement. Tel que suggéré par Postuma *et al.* (2017), les comportements anormaux durant le SP ne paraissent pas suffisants pour expliquer ce phénomène, mais ils pourraient y contribuer, par exemple lorsqu'un patient peine à se rendormir après avoir eu un comportement agité. Rappelons également que nous avons observé une association entre les symptômes d'insomnie des patients avec un TCSPi et les symptômes dépressifs et anxieux, ce qui ouvre la porte à de possibles interactions bidirectionnelles entre ces symptômes. L'ensemble de ces résultats suggèrent que les études futures dans le TCSPi devraient intégrer des mesures liées aux symptômes d'insomnie et analyser leurs relations avec d'autres symptômes moteurs et non moteurs tels que les manifestations psychiatriques. De la même manière, les professionnels de la santé devraient surtout être vigilants aux symptômes de sommeil liés à l'insomnie.

En présence de tels symptômes, il pourrait être utile de questionner le patient au sujet de son humeur et inversement, investiguer la présence d'insomnie chez ceux qui ont une symptomatologie anxieuse ou dépressive.

3.3 Trajectoire évolutive des symptômes moteurs et non moteurs dans le TCSPi

Les synucléinopathies ont un long stade prodromal, c'est-à-dire une période durant laquelle des signes et symptômes moteurs et non moteurs émergent, mais dont l'ampleur et la quantité ne sont pas suffisants pour que les critères diagnostiques de la maladie soient satisfaits (Berg *et al.*, 2015; Heinzl *et al.*, 2019; McKeith *et al.*, 2020). Puisqu'aucun traitement ne permet d'obtenir une rémission ou un ralentissement de la neurodégénérescence, l'étude des phases prodromales de ces maladies revêt une importance majeure. La plupart des symptômes précoces des synucléinopathies sont cependant peu spécifiques et montrent une probabilité de conversion oscillant entre 1,6 et 6 (Heinzl *et al.*, 2019). En comparaison, le TCSPi est associé à un ratio de probabilité de 130 et la grande majorité des individus atteints développeront éventuellement une MP, une DCL ou une AMS, faisant du TCSPi un marqueur prodromal hautement spécifique (Berg *et al.*, 2015; Heinzl *et al.*, 2019). Il s'agit donc d'un excellent candidat afin d'étudier la trajectoire évolutive des synucleinopathies (Fereshtehnejad *et al.*, 2019).

De nombreuses études ont suivi sur plusieurs années des cohortes de patients avec un TCSPi. Le taux de conversion rapporté est variable, mais croissant avec le temps : de 9% à 23% après un suivi moyen ou médian de 3 ans (Arnaldi *et al.*, 2020; Barber *et al.*, 2017; Fantini *et al.*, 2011), 15% à 52% après 5 ans (Fernández-Arcos *et al.*, 2016; Gan-Or *et al.*, 2015; Genier Marchand *et al.*, 2017; Holtbernd *et al.*, 2014; Iranzo *et al.*, 2009; Iranzo *et al.*, 2010b; Iranzo *et al.*, 2011; Iranzo *et al.*, 2013a; Iranzo *et al.*, 2014b; Li *et al.*, 2017; Mahlknecht *et al.*, 2015a; Miyamoto *et al.*, 2018; Postuma *et al.*, 2009a;

Postuma *et al.*, 2011a; Postuma *et al.*, 2012b; Postuma *et al.*, 2013b; Rodrigues Brazete *et al.*, 2016; Terzaghi *et al.*, 2013; Youn *et al.*, 2016) et 24% à 48% après un suivi moyen allant jusqu'à 7 ans (Fereshtehnejad *et al.*, 2017; Iranzo *et al.*, 2006; Iranzo *et al.*, 2017c; Postuma *et al.*, 2010b; Postuma *et al.*, 2015b; Terzaghi *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2017). Dans les plus longs suivis, une fréquence de conversion de 82% a été documentée après un intervalle médian de 10,5 ans (Iranzo *et al.*, 2013b) et de 81% après 14.2 ans (Schenck *et al.*, 2013a). Rappelons que les données multicentriques de Postuma *et al.* (2019b) témoignent d'un risque de conversion à partir du diagnostic de TCSPi de 10,6% après 2 ans, 17,9% après 3 ans, 31,3% après 5 ans, 51,4% après 8 ans, 60,2% après 10 ans et 73,5% après 12 ans. Dans une méta-analyse publiée la même année (Galbiati *et al.*, 2019), le risque estimé est similaire après une période de 5 ans (33,5%), mais il est largement plus élevé après une période de 10,5 ans (82,4%). Ultimement, leurs analyses témoignent d'une conversion chez la presque totalité des patients ayant un TCSPi après une période de 14 ans (96,6%). L'accumulation des données dans le TCSPi converge donc vers un fort risque de développer une synucléinopathie.

Par ailleurs, les symptômes moteurs et non moteurs du TCSPi et de la phase prodromale de la MP et la DCL semblent suivre une trajectoire temporelle, en dépit de variabilités sur le plan individuel. Ainsi, dans l'étude d'Aguirre-Mardones *et al.* (2015) effectuée auprès de patients avec un TCSPi, le premier symptôme perçu était le TCSPi (38,6% des cas), l'altération de l'olfaction (15,9% des cas), les signes de constipation (11,4% des cas) et les symptômes dépressifs (6,8% des cas). Les séquences de présentation initiales les plus communes étaient pour la plupart relatives au TCSPi et à l'altération de l'olfaction, soit en ordre de fréquence : un TCSPi suivi d'une altération de l'olfaction, une altération de l'olfaction suivie du TCSPi, et une altération de l'olfaction suivie d'un TCSPi simultanément à des signes de constipation. Au total, Aguirre-

Mardones *et al.* (2015) ont identifié 23 séquences temporelles différentes, suggérant une hétérogénéité dans l'évolution clinique et pathologique du TCSPi.

Plus récemment, l'étude longitudinale de Fereshtehnejad *et al.* (2019) a permis de suivre l'évolution des symptômes moteurs et non moteurs durant le stade prodromal de la MP et de la DCL auprès de 154 patients avec un TCSPi. Certains symptômes ont pu être documentés plus objectivement que dans l'étude d'Aguirre-Mardones *et al.* (2015). Pour autant, plusieurs constats demeurent similaires, notamment celui de l'altération de l'olfaction identifiée comme symptôme le plus précoce, avec un intervalle estimé à 22 ans entre la présentation initiale de ce symptôme et la phénoconversion (Fereshtehnejad *et al.*, 2019). Les altérations olfactives progresseraient lentement durant cet intervalle, mais elles atteindraient une sévérité élevée correspondant à 67% de celle des patients avec une MP ou une DCL. Cette étude confirme également que le TCSPi survient tôt, en moyenne 21 ans, durant la phase prodromale des synucléinopathies. Les autres signes et symptômes précoces sont ceux relatifs aux fonctions autonomiques, avec un intervalle estimé à 16 ans pour la dysfonction érectile, 15,4 ans pour l'hypotension orthostatique et 10,8 ans pour la constipation. En moyenne, la sévérité de ces signes et symptômes progresserait jusqu'à atteindre environ 53 à 59% celle rencontrée dans les synucléinopathies à un stade plus avancé. En comparaison, les signes de dysfonctions urinaires surviendraient plus tardivement, avec un intervalle estimé à 6,5 ans et une sévérité de 27,8% au moment de la phénoconversion. Parallèlement, une altération de la discrimination des couleurs serait notée en moyenne 12,8 ans avant la phénoconversion, moment auquel la sévérité est estimée à 67% de celle des patients avec une synucléinopathie. Les signes et symptômes moteurs surviendraient à un intervalle respectivement estimé à 9,3 ans et 6,5 ans et avec une sévérité peu marquée de l'ordre de 25% à 34,5% lors de la phénoconversion. Les symptômes moteurs objectivés par des tests quantitatifs émergeraient à un intervalle de 12,9 ans à l'*Alternate Tap Test*, 7,5 ans au *Purdue Peg Board* et 6,5 ans au *Timed Up*

and Go, avec une sévérité de respectivement 50,6%, 33% et 22,8% lors de la phénoconversion. Par ailleurs, les analyses de régression effectuées par Fereshtehnejad *et al.* (2019) suggèrent que les symptômes permettant de distinguer les patients à risque de convertir vers une DCL de ceux vers une MP sont ceux relatifs au fonctionnement cognitif global, à la discrimination des couleurs et à la pression sanguine orthostatique. Une limite de cette étude tient du fait qu'elle reflète une tendance de groupe plutôt que l'hétérogénéité interindividuelle soulignée par Aguirre-Mardones *et al.* (2015) et évoquée à plusieurs reprises dans ce travail.

L'étude de Genier Marchand *et al.* (2018) montre une progression distincte des fonctions cognitives des patients TCSPi selon le développement d'une DCL ou d'une MP. Les patients qui ont développé une DCL avaient une atteinte sévère des fonctions attentionnelles et exécutives et de la mémoire survenant respectivement 6 ans et 1 à 2 ans avant le diagnostic, tandis que le déclin des fonctions visuospatiales ne suivait pas de trajectoire précise chez ces patients. Les patients qui ont développé une MP avaient une atteinte plus tardive des fonctions attentionnelles et exécutives (1 à 2 ans avant le diagnostic) et leurs performances dans les autres domaines cognitifs étaient similaires aux patients avec un TCSPi n'ayant pas développé de synucléinopathie (Genier Marchand *et al.*, 2018).

Pour faire suite au profil sociodémographique du TCSPi discuté préalablement, nos résultats suggèrent que la différence de réserve cognitive en fonction du degré d'éducation des patients pourrait contribuer à l'hétérogénéité des présentations cliniques et du moment d'émergence des signes et symptômes de ces patients. Ainsi, le niveau de réserve cognitive pourrait influencer le degré de pathologie de type alpha-synucléine auquel un individu pourrait être exposé avant d'atteindre le seuil critique au-delà duquel un phénomène compensatoire n'est plus possible et où les symptômes cliniques sont donc manifestes. Bref, à pathologie égale et à un moment déterminé dans

le temps, des patients ayant un TCSPi pourraient manifester certains symptômes moteurs ou non moteurs, tandis que d'autres non. Nos résultats suggèrent que le profil cognitif des patients avec un TCSPi pourrait constituer un second facteur déterminant dans la nature et la progression des signes et symptômes.

3.4 Corrélat anatomiques

3.4.1 Modèles contemporains des synucléinopathies

Le TCSPi est catégorisé dans le spectre des synucléinopathies, c'est-à-dire des maladies telles que la MP, la DCL et l'AMS dont l'origine provient d'une accumulation anormale de la protéine alpha-synucléine incluse dans les corps de Lewy et les neurites de Lewy. Cela explique d'ailleurs pourquoi la nomenclature de « pathologie à corps de Lewy » est utilisée par la communauté scientifique pour faire référence à ces maladies. Plusieurs modèles neuroanatomiques de classifications nosologiques et de stades de progression des synucléinopathies ont été proposés (Adler *et al.*, 2016; Adler *et al.*, 2019; Alafuzoff *et al.*, 2008; Beach *et al.*, 2009; Braak *et al.*, 2003; Braak *et al.*, 2004; Leverenz *et al.*, 2008; Marui *et al.*, 2002; McKeith *et al.*, 1996; McKeith, 2006; McKeith *et al.*, 2017; Muller *et al.*, 2005; Saito *et al.*, 2004). Parmi ces modèles, celui de Braak et collaborateurs (2003; 2004) a été évoqué à maintes reprises dans la littérature sur les synucléinopathies. Sur la base d'autopsies cérébrales post-mortem réalisées chez des sujets humains avec ou sans diagnostic de MP, ces auteurs ont proposé un modèle de progression topographique et temporel des agrégats d'alpha-synucléine qui se décline en 6 stades. :

Stade I) Les agrégats d'alpha-synucléine débuteraient dans le système nerveux entérique, atteindraient le noyau dorsal moteur du nerf vague, puis le système nerveux périphérique et le système nerveux central. Des agrégats pourraient également se loger dans la formation réticulée intermédiaire, mais la pathologie serait restreinte au niveau

du bulbe rachidien. Parallèlement, des agrégats d'alpha-synucléine seraient détectables dans le noyau olfactif antérieur et le bulbe olfactif. Notons que la proposition d'une émergence simultanée de pathologie dans le système nerveux périphérique et central a mené à une hypothèse connue sous le nom de *dual-hit hypothesis* (Hawkes *et al.*, 2007, 2009).

Stade II) Les agrégats d'alpha-synucléine présents dans le bulbe rachidien progresseraient vers le pont. D'autres noyaux de la formation réticulée seraient ainsi altérés (p. ex. noyau gigantocellulaire), de même que certains noyaux situés dans les portions caudales du raphé (p. ex. noyau magnus) et la région du complexe coeruleus-subcoeruleus.

Stade III) Les agrégats d'alpha-synucléine progresseraient ensuite vers la substance noire pars compacta, une région pivot dans la pathologie associée à la MP. Ce stade est également caractérisé par la présence d'agrégats d'alpha-synucléine dans le noyau tegmental pédonculopontin et le noyau magnocellulaire situé dans le mésencéphale.

Stade IV) Les agrégats d'alpha-synucléine progresseraient vers les régions corticales, mais les structures affectées à ce stade seraient principalement circonscrites au cortex paralimbique situé dans le lobe temporal médian. Dans cette zone, le cortex entorhinal et ses projections à l'amygdale et à la formation hippocampique seraient plus particulièrement affectés.

Stade V) Les agrégats d'alpha-synucléine rejoindraient le néocortex en affectant d'abord les aires associatives sensorielles de haut niveau et la région corticale préfrontale.

Stade VI) La pathologie s'étendrait à d'autres régions néocorticales telles que les aires associatives primaires et les aires corticales prémotrices et, de manière moins systématique, les aires corticales primaires.

Le modèle de Braak *et al.* (2003; 2004) est supporté par plusieurs études animales (Drolet *et al.*, 2009; Hallett *et al.*, 2012; Kelly *et al.*, 2014; Natale *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2012). Puisqu'il est transposable sur un axe temporel, il permet d'établir un parallèle entre chacun de ses six stades et la progression des symptômes. En contrepartie, plusieurs critiques lui sont adressées (Adler *et al.*, 2019; Beach *et al.*, 2009; Coughlin *et al.*, 2019; Jellinger, 2008). Sur le plan méthodologique, il est important de souligner que les tissus cérébraux des patients ayant une MP qui ne présentaient pas d'agrégats d'alpha-synucléine dans le tronc cérébral ont été exclus de l'étude de Braak *et al.* (2003), ce qui constitue un biais en faveur d'une progression pathologique caudo-rostrale. Cette progression unilatérale s'arrime d'ailleurs difficilement avec l'hétérogénéité du tableau clinique des patients avec une synucléinopathie. Par exemple, plusieurs patients ayant une DCL (stade V-VI) vont éventuellement développer un parkinsonisme (stade III-IV) et les patients ayant une MP (stade III-IV) peuvent subséquemment développer un TCSP (stade II). L'observation d'agrégats d'alpha-synucléine restreints au niveau du bulbe olfactif chez certains individus au stade prodromal de la MP ne plaide pas non plus en faveur de la *dual-hit hypothesis* (Beach *et al.*, 2009) et l'inclusion d'agrégats d'alpha-synucléine dans le système nerveux entérique (*gut theory*) demeure controversée (Lionnet *et al.*, 2018). Enfin, une importante limite à ce modèle tient du fait qu'il ne permet pas de classer tous les cas de MP (Adler *et al.*, 2019; Beach *et al.*, 2009). Ainsi, les études post-mortem révèlent que 17% à 29% des sujets ayant un diagnostic de MP possible ou probable ne peuvent se voir attribuer un des 6 stades du modèle de Braak *et al.*, 2003, 2004 (Adler *et al.*, 2019; Attems *et al.*, 2021; Coughlin *et al.*, 2019).

D'autres modèles ont proposé une classification topographique de la pathologie de Lewy. Ainsi, le *DLB consensus criteria* initialement publié par McKeith *et al.* (2005) distingue trois régions, soit le tronc cérébral, le système limbique et les structures néocorticales. Le *modified DLB consensus criteria* de Leverenz *et al.* (2008) a ensuite ajouté une quatrième région qu'est l'amygdale. De son côté, le *Unified Staging System for LBD* de Beach *et al.* (2009) propose 4 stades de progression de la pathologie de Lewy : la pathologie serait d'abord restreinte à la région du bulbe olfactif (stade I), puis elle prédominerait dans les structures du tronc cérébral (stade IIa) ou des régions limbiques (stade IIb). Les structures du tronc cérébral et des régions limbiques seraient éventuellement affectées à parts égales (stade III) et la pathologie rejoindrait ensuite les régions néocorticales (stade IV). Ces modèles sont également sujets à des critiques. Similaire au modèle de Braak *et al.* (2003; 2004), mais dans une moins grande mesure, le modèle de McKeith *et al.* (2005) et celui de Leverenz *et al.* (2008) produisent un pourcentage notable (27% et 12%, respectivement) de sujets auxquels il n'est pas possible d'assigner un stade pathologique (Attems *et al.*, 2021). Inversement, la pathologie observée selon le modèle de McKeith *et al.* (2005) peut parfois correspondre simultanément à plusieurs stades. Le modèle de Beach *et al.* (2009) permet quant à lui de classer entre 97% et 100% des sujets (Adler *et al.*, 2019; Attems *et al.*, 2021; Coughlin *et al.*, 2019), mais les analyses d'Attems *et al.* (2021) montrent un coefficient de fiabilité plus faible pour ce modèle comparativement à ceux de McKeith *et al.* (2005) et de Leverenz *et al.* (2008).

Plus récemment, ces limitations ont motivé la publication du *Neuropathological consensus criteria for the evaluation of Lewy pathology* proposé par Attems *et al.* (2021). Ce système de classification post-mortem de la pathologie de Lewy reprend les catégories de distribution proposées par le *DLB consensus criteria* (Leverenz *et al.*, 2008). En plus d'offrir une bonne fiabilité inter-juges, ce modèle permettrait d'attribuer un stade mutuellement exclusif à tous les sujets.

3.4.2 Pathophysiologie des symptômes moteurs et non moteurs en lien avec le TCL

Pour faire suite aux modèles neuropathologiques de progression des synucléinopathies et des résultats de cet essai chez les patients avec un TCSPi qui ont également un TCL, nous allons aborder les corrélats neuroanatomiques des symptômes moteurs et non moteurs associés à cette population. L'accent sera mis sur l'atteinte de la motricité et de la discrimination des couleurs, et la fréquence plus élevée des hallucinations et de la constipation.

Pathophysiologie du TCL dans le TCPSi

Selon le modèle de Braak *et al.* (2003; 2004), l'altération du fonctionnement cognitif des patients ayant une synucléinopathie correspondrait aux stades V et VI durant lesquels les agrégats d'alpha-synucléine se propagent dans les régions du mésocortex temporal et du néocortex. Toutefois, il est bien connu que les systèmes neurochimiques du tronc cérébral touchés dans les stades II et III projettent massivement aux structures plus rostrales dont le cortex, jouant ainsi un rôle majeur dans certains processus cognitifs comme les fonctions attentionnelles. Selon le *Unified Staging System for LBD* de Beach *et al.* (2009), les altérations cognitives pourraient émerger dès le stade IIb (prédominance des structures limbiques) et être particulièrement marquées au stade IV avec l'implication des régions néocorticales (Adler *et al.*, 2016). Les études post-mortem de patients avec une synucléinopathie analysés selon ce modèle montrent que les scores au MMSE sont négativement corrélés aux stades de progression de la pathologie et positivement corrélés à la densité des pathologies de Lewy (Adler *et al.*, 2019; Beach *et al.*, 2009).

Sur le plan neuroanatomique, deux études en neuroimagerie ont identifié des altérations cérébrales spécifiques ou plus étendues chez les patients TCSPi qui ont un TCL. Rahayel *et al.* (2018b) ont observé un amincissement cortical dans les régions frontales, temporales, insulaires, cingulaires et occipitales plus important, ou spécifiques selon

les régions, chez cette population. Dans les régions sous-corticales, seuls les patients avec un TCL affichaient des anomalies morphologiques (contractions) dans le putamen, le pallidum et le thalamus. Une étude récente rapporte également un volume réduit et une plus grande déformation des tissus chez les patients avec un TCL dans le mésencéphale, le putamen, le gyrus cingulaire postérieur et le gyrus frontal moyen (Rémillard-Pelchat *et al.*, sous presse).

Sur le plan fonctionnel, Rodrigues Brazete *et al.* (2013) rapportent un ralentissement de l'EEG à l'éveil dans les régions corticales postérieures chez les patients ayant un TCSPi combiné à un TCL. Une étude perfusionnelle a également mis en évidence des anomalies des régions postérieures chez cette population (Vendette *et al.*, 2012). De plus, une étude longitudinale récente rapporte que la dénervation dopaminergique nigro-striée connue dans le TCSPi est plus importante chez les patients avec un TCL, en particulier dans le putamen et le noyau caudé (Arnaldi *et al.*, 2020).

Ces études suggèrent dans l'ensemble que les patients de notre étude avec un TCL présentent des anomalies corticales et sous-corticales fonctionnelles et anatomiques plus sévères et étendues que les patients sans TCL. Plusieurs des régions altérées chez les patients avec un TCL sont également impliquées dans la motricité, la discrimination des couleurs et les hallucinations.

Pathophysiologie des troubles moteurs en lien avec le TCL dans le TCPSi

Dans le modèle de Braak *et al.* (2003; 2004), les symptômes moteurs se rapportent aux stades III et IV qui se caractérisent principalement par l'accumulation d'agrégats d'alpha-synucléine dans la substance noire. En comparaison, le modèle de Beach *et al.* (2009) suggère que les premiers symptômes moteurs surviennent au stade Ila où la pathologie de Lewy serait prédominante dans les structures du tronc cérébral (Adler *et al.*, 2016). Les analyses post-mortem effectuées selon le modèle de Beach *et al.* (2009)

suggèrent que les stades de progression pathologique et la densité de la pathologie de Lewy sont corrélés à l'altération du système nigro-strié (Adler *et al.*, 2019; Beach *et al.*, 2009).

Sur le plan morphologique, Rahayel *et al.* (2018a) rapportent une association entre les altérations motrices dans le TCSPi et des anomalies de la matière grise dans les structures de la boucle cortico-sous-corticale dont le cortex sensorimoteur (amincissement) et les noyaux gris centraux (contraction du pallidum et du putamen). Sur le plan fonctionnel, l'anomalie dopaminergique objectivée avec le DAT-SPECT dans diverses cohortes de patients avec un TCSPi serait présente chez environ 50% d'entre eux (Arnaldi *et al.*, 2015; Chahine *et al.*, 2021; Eisensehr *et al.*, 2000; Iranzo *et al.*, 2017a; Kim *et al.*, 2010; Yamada *et al.*, 2019). Ceux qui présentent une telle anomalie obtiendraient de moins bonnes performances à l'examen moteur (Dušek *et al.*, 2019; Iranzo *et al.*, 2017c).

Ces études montrent que plusieurs des régions associées aux altérations motrices dans le TCSPi recourent les régions mises en cause dans la pathophysiologie du TCL dans cette population, comme mentionné dans la section précédente.

Pathophysiologie de l'atteinte de la discrimination des couleurs en lien avec le TCL dans le TCPSi

Dans le TCSPi, l'altération de la discrimination des couleurs a été associée à des anomalies des régions orbitofrontales bilatérales et précentrales gauches (Pereira *et al.*, 2019) et à un amincissement du cortex occipital (Rahayel *et al.*, 2018b). Sur le plan fonctionnel, l'altération de la discrimination des couleurs a été associée à une diminution de la perfusion dans le gyrus occipital impliqué dans le traitement de la vision des couleurs, ainsi que dans le cortex frontal bilatéral dont l'implication dans la prise de décisions pourrait être sollicitée lorsqu'il s'agit de discriminer les couleurs

(Vendette *et al.*, 2011). En effet, dans la MP, l'atteinte de la discrimination des couleurs, telle que mesurée avec le FM-100, était présente uniquement chez les patients qui avaient également un TCL, corrélait avec une diminution des fonctions exécutives et visuospatiales, et était associée à des altérations de la matière blanche dans les régions postérieures (Bertrand *et al.*, 2012). Cette association avec les troubles cognitifs est également rapportée dans la présente étude, ce qui suggère un lien étroit entre les anomalies cérébrales et l'atteinte de la discrimination des couleurs chez les patients avec un TCSPi qui ont un TCL. Ceci souligne l'importance d'examiner les corrélats anatomiques et fonctionnels des altérations de la discrimination des couleurs dans le TCSPi en fonction du profil cognitif.

Pathophysiologie des hallucinations et de la constipation en lien avec le TCL dans le TCSPi

La pathophysiologie des hallucinations visuelles dans le TCSPi provient surtout des études auprès de patients avec une DCL, une MP ou une MPD (Collerton *et al.*, 2005; Muller *et al.*, 2014; Shine *et al.*, 2014). Un des modèles les plus supportés propose que les hallucinations visuelles découlent d'atteintes des fonctions visuo-attentionnelles et perceptivo-visuelles liées à une altération cérébrale de la voie visuelle ventrale (Collerton *et al.*, 2005). Un autre modèle met plutôt l'accent sur la perturbation des circuits attentionnels cérébraux dans les hallucinations visuelles (Shine *et al.*, 2011). Mis ensemble, ces modèles suggèrent donc l'implication de mécanismes sensoriels ascendants (*bottom-up*) via la voie visuelle ventrale, ainsi que des mécanismes descendants (*top-down*) liés aux circuits attentionnels. Les interactions proposées par Matar *et al.* (2019) entre les hallucinations visuelles, l'altération de la discrimination des couleurs et l'altération des habiletés visuospatiales supportent l'implication d'un processus *bottom-up*. Une méta-analyse récemment publiée sur les hallucinations visuelles dans la DCL et la MP souligne l'existence d'anomalies cérébrales structurelles dans les régions visuelles, avec une diminution de la matière grise

principalement distribuée dans la portion médiane des régions frontales, pariétales inférieures, cingulaires antérieures et occipito-temporales (Pezzoli *et al.*, 2021). Sur le plan fonctionnel, les hallucinations visuelles dans la MP et la DCL ont été associées à une hypoperfusion et un hypométabolisme des régions occipitales et occipito-temporales (Firbank *et al.*, 2016; Gasca-Salas *et al.*, 2016; Heitz *et al.*, 2015; Iaccarino *et al.*, 2018; Kantarci *et al.*, 2012; Matsui *et al.*, 2006; Oishi *et al.*, 2005; Pasquier *et al.*, 2002; Pernecky *et al.*, 2008). Ces résultats suggèrent que les hallucinations visuelles chez les patients avec un TCSPi qui ont un TCL seraient davantage liées aux atteintes des structures postérieures, ce qui n'est pas sans rappeler les anomalies postérieures mises en évidence chez cette population.

En ce qui concerne les symptômes autonomiques, plus particulièrement la constipation, le modèle de Braak *et al.* (2003; 2004) les situe au stade I et II durant lesquels les agrégats d'alpha-synucléine se situent dans le système nerveux périphérique entérique et les régions du bulbe rachidien et du pont qui renferment des structures essentielles à la régulation des fonctions autonomiques (p. ex. noyau dorsal moteur du nerf vague). À la différence de ce modèle, celui de Beach *et al.* (2009) n'évoque pas l'implication du système nerveux entérique et suggère que les altérations autonomiques ne seraient identifiables qu'au stade IIa en raison d'une prédominance de pathologie de Lewy dans les structures du tronc cérébral.

Considérant les résultats de notre étude à l'effet de symptômes plus sévères de constipation chez les patients avec un TCSPi qui ont un TCL, très peu d'études se sont intéressées aux liens entre la constipation et cognition. Rémillard-Pelchat *et al.* (sous presse) ont montré une atteinte plus importante du tronc cérébral chez les patients avec un TCL. Dans la MP, la constipation a été identifiée comme un facteur de risque du déclin cognitif (Camacho *et al.*, 2021; Jones *et al.*, 2020). Les agrégats d'alpha-synucléine dans le système nerveux entérique pourraient augmenter la production

d'endotoxines qui progresseraient ensuite vers le système nerveux central, contribuant ainsi au déclin cognitif (Camacho *et al.*, 2021). Pour approfondir cette question, il serait particulièrement intéressant de combiner des mesures anatomiques cérébrales et gastrointestinales afin de mieux caractériser les mécanismes conjointement impliqués chez ces patients.

3.5 Forces et limites de l'étude

Dans le cadre de cet essai doctoral, nous avons brossé un portrait exhaustif du profil sociodémographique, clinique et symptomatologique des patients ayant un TCSPi avec ou sans TCL. Nous avons également comparé les résultats de ces deux groupes de patients à un vaste échantillon de sujets sains. Le diagnostic de TCSPi a été posé selon les critères établis en utilisant une évaluation par PSG (Montplaisir *et al.*, 2010; Obeso *et al.*, 2017) et la présence d'un TCL a été objectivée selon une batterie de tests neuropsychologiques standardisés mesurant trois domaines cognitifs et d'une confirmation consensuelle du diagnostic par un neuropsychologue et un neurologue.

Certaines limites doivent cependant être prises en considération dans l'interprétation de nos résultats. Dans un premier temps, la sélection des participants de notre étude provient de patients qui cherchaient initialement à obtenir une prise en charge médicale pour des difficultés de sommeil (TCSP), ce qui est susceptible de biaiser les résultats en faveur d'un TCSPi plus sévère ou d'une symptomatologie motrice et non motrice plus marquée. Les participants de notre étude font partie d'un vaste projet de recherche dans le cadre duquel un suivi annuel est réalisé. Afin de contrer le plus possible un biais favorable à l'expression d'un tableau clinique sévère, nous nous sommes assurés de sélectionner la première évaluation cognitive complète des participants.

Ensuite, le devis de recherche transversale de la présente étude limite la transposition de nos résultats sur un axe temporel en lien avec le développement d'une synucléinopathie. Les études longitudinales réalisées dans notre laboratoire et dans d'autres cohortes permettent de formuler des hypothèses quant aux trajectoires d'évolution de nos patients, mais en l'absence d'un suivi longitudinal au sein de cet échantillon de participants, elles demeurent spéculatives. L'importance d'un tel suivi est d'autant appuyée par nos résultats à l'effet d'un phénotype distinct chez les patients ayant un TCSPi associé à un TCL, suggérant une évolution préférentiellement orientée vers la DCL et, dans une moins grande mesure, vers une MP plus propice au déclin cognitif (MP-TCL et MPD). Enfin, certains des tests et questionnaires utilisés dans cette étude ont été conçus et validés pour le dépistage des symptômes et pourraient manquer de sensibilité et ne pas mesurer pleinement la sévérité de certains symptômes. Ces outils sont recommandés dans un contexte clinique où le temps est limité pour couvrir une symptomatologie souvent variée et complexe. Toutefois, d'autres instruments de mesure plus sensibles pourraient mettre en évidence des altérations plus subtiles, tant chez les patients ayant un TCSPi avec ou sans TCL.

CONCLUSION

L'étude du TCL dans le TCSPi connaît un intérêt grandissant dans la communauté scientifique et les études réalisées dans les dernières années ont mis en évidence des particularités neuroanatomiques et à un risque accru de conversion vers une DCL chez ce sous-groupe de patients. Toutefois, peu d'études se sont intéressées à bien caractériser la symptomatologie clinique en lien avec le statut cognitif dans cette population.

Les résultats de cet essai doctoral suggèrent que la présence d'un TCL dans le TCSPi est courante et qu'elle constitue la signature d'un phénotype clinique distinct associé à des singularités sociodémographiques et un tableau symptomatologique plus sévère et étendu. Plus précisément, les patients ayant un TCSPi combiné à un TCL ont un âge plus avancé, un plus faible niveau d'éducation et des symptômes psychiatriques (hallucinations visuelles, anxiété), perceptifs (discrimination des couleurs), moteurs (signes et symptômes moteurs) et autonomiques (constipation) plus sévères que les patients sans TCL, pour une durée de maladie équivalente. Ces résultats bonifient donc la compréhension des caractéristiques cliniques du TCSPi associé à un TCL et permettent de mieux appréhender l'hétérogénéité du tableau clinique observé dans cette population. Notre étude illustre la pertinence de bien caractériser les patients ayant un TCSPi en fonction de leur profil cognitif, afin d'éventuellement faciliter et optimiser la sélection des participants aux futurs essais de neuroprotection visant à réduire, ralentir ou freiner la neurodégénérescence. De plus, les résultats de cette étude montrent que les patients avec un TCL devraient bénéficier d'un suivi plus étroit et personnalisé par les professionnels de la santé.

RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 47. doi:10.1038/s41572-021-00280-3
- Abbott, R. D., Petrovitch, H., White, L. R., Masaki, K. H., Tanner, C. M., Curb, J. D., . . . Ross, G. W. (2001). Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 57(3), 456-462. doi:10.1212/wnl.57.3.456
- Abbott, R. D., Ross, G. W., White, L. R., Tanner, C. M., Masaki, K. H., Nelson, J. S., . . . Petrovitch, H. (2005). Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*, 65(9), 1442-1446. doi:10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d
- Adler, C. H., & Beach, T. G. (2016). Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 31(8), 1114-1119.
- Adler, C. H., Beach, T. G., Zhang, N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., . . . Sue, L. I. (2019). Unified staging system for Lewy body disorders: clinicopathologic correlations and comparison to Braak staging. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 78(10), 891-899.
- Aguirre-Mardones, C., Iranzo, A., Vilas, D., Serradell, M., Gaig, C., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2015). Prevalence and timeline of nonmotor symptoms in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol*, 262(6), 1568-1578. doi:10.1007/s00415-015-7742-3
- Al-Qassabi, A., Fereshtehnejad, S.-M., & Postuma, R. B. (2017). Sleep disturbances in the prodromal stage of Parkinson disease. *Current treatment options in neurology*, 19(6), 22.
- Alafuzoff, I., Parkkinen, L., Al-Sarraj, S., Arzberger, T., Bell, J., Bodi, I., . . . Gelpi, E. (2008). Assessment of α -synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 67(2), 125-143.
- Albin, R. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Consens, F. B., Wernette, K., Frey, K. A., & Aldrich, M. S. (2000). Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 55(9), 1410-1412. doi:10.1212/wnl.55.9.1410

- Aldridge, G. M., Birnschein, A., Denburg, N. L., & Narayanan, N. S. (2018). Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies have similar neuropsychological profiles. *Frontiers in neurology*, 9, 123.
- Alexander, M., Perera, G., Ford, L., Arrighi, H. M., Foskett, N., Debove, C., . . . Gordon, M. F. (2015). Age-stratified prevalence of mild cognitive impairment and dementia in European populations: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(2), 355-359.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International Classification of Sleep Disorders* (3rd ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Ansari, M., Rahmani, F., Dolatshahi, M., Pooyan, A., & Aarabi, M. H. (2017). Brain pathway differences between Parkinson's disease patients with and without REM sleep behavior disorder. *Sleep and Breathing*, 21(1), 155-161.
- Arnaldi, D., Chincarini, A., De Carli, F., Fama, F., Girtler, N., Brugnolo, A., . . . Nobili, F. (2020). The fate of patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. *Sleep Med*. doi:10.1016/j.sleep.2020.02.011
- Arnaldi, D., De Carli, F., Picco, A., Ferrara, M., Accardo, J., Bossert, I., . . . Sambuceti, G. (2015). Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder? *Neurobiology of aging*, 36(12), 3300-3305.
- Arnulf, I., Neutel, D., Herlin, B., Golmard, J.-L., Leu-Semenescu, S., Cochen de Cock, V., & Vidailhet, M. (2015). Sleepiness in idiopathic REM sleep behavior disorder and Parkinson disease. *Sleep*, 38(10), 1529-1535.
- Artero, S., Ancelin, M.-L., Portet, F., Dupuy, A., Berr, C., Dartigues, J.-F., . . . Pasquier, F. (2008). Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(9), 979-984.
- Assogna, F., Liguori, C., Cravello, L., Macchiusi, L., Belli, C., Placidi, F., . . . Pellicano, C. (2021). Cognitive and Neuropsychiatric Profiles in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinson's Disease. *J Pers Med*, 11(1). doi:10.3390/jpm11010051
- Attems, J., Toledo, J. B., Walker, L., Gelpi, E., Gentleman, S., Halliday, G., . . . Lee, E. B. (2021). Neuropathological consensus criteria for the evaluation of Lewy

- pathology in post-mortem brains: a multi-centre study. *Acta neuropathologica*, 141(2), 159-172.
- Barber, T., Muhammed, K., Drew, D., Lawton, M., Crabbe, M., Rolinski, M., . . . Husain, M. (2018). Apathy in rapid eye movement sleep behaviour disorder is common and under - recognized. *European journal of neurology*, 25(3), 469-e432.
- Barber, T. R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., . . . Dennis, G. (2017). Prodromal parkinsonism and neurodegenerative risk stratification in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 40(8).
- Baril, A. A., Gagnon, J. F., Pelletier, A., Soucy, J. P., Gosselin, N., Postuma, R. B., & Montplaisir, J. (2020). Changes in Regional Cerebral Perfusion Over Time in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*, 35(8), 1475-1481. doi:10.1002/mds.28092
- Bassetti, C. L., & Bargiotas, P. (2018). REM sleep behavior disorder. In *Neurologic-Psychiatric Syndromes in Focus-Part I* (Vol. 41, pp. 104-116): Karger Publishers.
- Bastien, C. H., Vallieres, A., & Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*, 2(4), 297-307. doi:10.1016/s1389-9457(00)00065-4
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 718-726.
- Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J., . . . Arizona Parkinson's Disease, C. (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol*, 117(6), 613-634. doi:10.1007/s00401-009-0538-8
- Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*, 68(10), 988-1001. doi:10.1016/s0025-6196(12)62272-1
- Berendse, H. W., Roos, D. S., Raijmakers, P., & Doty, R. L. (2011). Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1-2), 21-24.

- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., . . . Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1600-1611. doi:10.1002/mds.26431
- Bermejo-Pareja, F., Contador, I., Del Ser, T., Olazaran, J., Llamas-Velasco, S., Vega, S., & Benito-Leon, J. (2020). Predementia constructs: Mild cognitive impairment or mild neurocognitive disorder? A narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry*. doi:10.1002/gps.5474
- Bernard, B. A., Carns, D., Stebbins, G. T., Goldman, J. G., & Goetz, C. G. (2020). Relationship of Movement Disorders Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale Nonmotor Symptoms to Cognitive Functioning in Patients with Parkinson's Disease. *Movement disorders clinical practice*, 7(3), 279-283.
- Bertrand, J. A., Bedetti, C., Postuma, R. B., Monchi, O., Génier Marchand, D., Jubault, T., & Gagnon, J. F. (2012). Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white - matter alterations. *Movement disorders*, 27(14), 1781-1788.
- Bjørnarå, K. A., Dietrichs, E., & Toft, M. (2013). REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease—Is there a gender difference? *Parkinsonism & related disorders*, 19(1), 120-122.
- Blumberg, M. S., & Plumeau, A. M. (2016). A new view of “dream enactment” in REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine reviews*, 30, 34-42.
- Bodkin, C. L., & Schenck, C. H. (2009). Rapid eye movement sleep behavior disorder in women: relevance to general and specialty medical practice. *J Womens Health (Larchmt)*, 18(12), 1955-1963. doi:10.1089/jwh.2008.1348
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., . . . Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*, 14(8), 754-762. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.015
- Bohnen, N. I., & Hu, M. (2019). Sleep disturbance as potential risk and progression factor for Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 9(3), 603-614.
- Boissard, R., Gervasoni, D., Schmidt, M. H., Barbagli, B., Fort, P., & Luppi, P. H. (2002). The rat ponto - medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *European journal of neuroscience*, 16(10), 1959-1973.

- Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., . . . Petersen, R. C. (2012). Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol*, 71(1), 49-56. doi:10.1002/ana.22655
- Borek, L. L., Kohn, R., & Friedman, J. H. (2007). Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(2), 198-202. doi:10.1002/mds.21255
- Bourgouin, P. A., Rahayel, S., Gaubert, M., Arnaldi, D., Hu, M., Heidebreder, A., . . . Gagnon, J. F. (2019a). Neuroimaging of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Int Rev Neurobiol*, 144, 185-210. doi:10.1016/bs.irn.2018.10.006
- Bourgouin, P. A., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Carrier, J., . . . Gagnon, J. F. (2019b). Gray matter substrates of depressive and anxiety symptoms in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 62, 163-170. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.12.020
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 70(20), 1916-1925. doi:10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318(1), 121-134.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*, 21(1), 1-16. doi:10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x
- Brooks, P. L., & Peever, J. H. (2011). Impaired GABA and glycine transmission triggers cardinal features of rapid eye movement sleep behavior disorder in mice. *Journal of Neuroscience*, 31(19), 7111-7121.
- Bugalho, P., Lampreia, T., Miguel, R., Mendonca, M., Caetano, A., & Barbosa, R. (2017). Characterization of motor events in REM sleep behavior disorder. *J Neural Transm (Vienna)*, 124(10), 1183-1186. doi:10.1007/s00702-017-1759-y

- Bugalho, P., & Viana-Baptista, M. (2013). REM sleep behavior disorder and motor dysfunction in Parkinson's disease--a longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(12), 1084-1087. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.07.017
- Burré, J., Sharma, M., & Südhof, T. C. (2018). Cell biology and pathophysiology of α -synuclein. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(3), a024091.
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M., & Riedel-Heller, S. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185.
- Byun, J.-I., Kim, H.-W., Kang, H., Cha, K. S., Sunwoo, J.-S., Shin, J.-W., . . . Chu, K. (2020). Altered resting-state thalamo-occipital functional connectivity is associated with cognition in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 69, 198-203.
- Camacho, M., Macleod, A. D., Maple-Groden, J., Evans, J. R., Breen, D. P., Cummins, G., . . . Williams-Gray, C. H. (2021). Early constipation predicts faster dementia onset in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 7(1), 45. doi:10.1038/s41531-021-00191-w
- Campabadal, A., Abos, A., Segura, B., Serradell, M., Uribe, C., Baggio, H. C., . . . Iranzo, A. (2020). Disruption of posterior brain functional connectivity and its relation to cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neuroimage Clin*, 25, 102138. doi:10.1016/j.nicl.2019.102138
- Campabadal, A., Segura, B., Junque, C., Serradell, M., Abos, A., Uribe, C., . . . Iranzo, A. (2019). Cortical Gray Matter and Hippocampal Atrophy in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol*, 10, 312. doi:10.3389/fneur.2019.00312
- Carli, G., Caminiti, S. P., Sala, A., Galbiati, A., Pilotto, A., Ferini-Strambi, L., . . . Perani, D. (2020). Impaired metabolic brain networks associated with neurotransmission systems in the α -synuclein spectrum. *Parkinsonism & related disorders*, 81, 113-122.
- Chahine, L. M., Brumm, M. C., Caspell - Garcia, C., Oertel, W., Mollenhauer, B., Amara, A., . . . Höggl, B. (2021). Dopamine transporter imaging predicts clinically - defined α - synucleinopathy in REM sleep behavior disorder. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(1), 201-212.
- Chase, M. H. (2008). Confirmation of the Consensus that Glycinergic Postsynaptic Inhibition is Responsible for the Atonia of REM Sleep: Commentary on Brooks

- PL and Peever JH. Glycinergic and GABAA-mediated inhibition of somatic motoneurons does not mediate rapid eye movement sleep motor atonia. *J Neurosci* 2008; 28: 3535–45. *Sleep*, 31(11), 1487.
- Cheng, S.-T. (2016). Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Current psychiatry reports*, 18(9), 1-12.
- Chiaro, G., Calandra-Buonaura, G., Cecere, A., Mignani, F., Sambati, L., Loddo, G., . . . Provini, F. (2018). REM sleep behavior disorder, autonomic dysfunction and synuclein-related neurodegeneration: where do we stand? *Clinical Autonomic Research*, 28(6), 519-533.
- Chiu, N. K. H., Ehgoetz Martens, K. A., Mok, V. C. T., Lewis, S. J. G., & Matar, E. (2020). Prevalence and predictors of mood disturbances in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*, e13040. doi:10.1111/jsr.13040
- Choi, H., Kim, Y. E., Kim, J. M., Lee, B. C., & Kim, S. E. (2014). Development of neurodegenerative disease and dopamine transporter imaging in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: An 8-year follow-up. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(supplement 1), 302-302.
- Chou, K. L., Moro - De - Casillas, M. L., Amick, M. M., Borek, L. L., & Friedman, J. H. (2007). Testosterone not associated with violent dreams or REM sleep behavior disorder in men with Parkinson's. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(3), 411-414.
- Ciafone, J., Little, B., Thomas, A. J., & Gallagher, P. (2020). The Neuropsychological Profile of Mild Cognitive Impairment in Lewy Body Dementias. *J Int Neuropsychol Soc*, 26(2), 210-225. doi:10.1017/S1355617719001103
- Collerton, D., Perry, E., & McKeith, I. (2005). Why people see things that are not there: a novel perception and attention deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(6), 737-757.
- Coon, E. A. (2020). Autonomic Dysfunction in the Synucleinopathies. *Semin Neurol*, 40(5), 492-501. doi:10.1055/s-0040-1713844
- Coon, E. A., & Ahlskog, J. E. (2021). My Treatment Approach to Multiple System Atrophy. *Mayo Clin Proc*, 96(3), 708-719. doi:10.1016/j.mayocp.2020.10.005
- Coon, E. A., Nelson, R. M., Sletten, D. M., Suarez, M. D., Ahlskog, J. E., Benarroch, E. E., . . . Singer, W. (2019). Sex and gender influence symptom manifestation

- and survival in multiple system atrophy. *Auton Neurosci*, 219, 49-52. doi:10.1016/j.autneu.2019.04.002
- Coughlin, D. G., Petrovitch, H., White, L. R., Noorigian, J., Masaki, K. H., Ross, G. W., & Duda, J. E. (2019). Most cases with Lewy pathology in a population-based cohort adhere to the Braak progression pattern but 'failure to fit' is highly dependent on staging system applied. *Parkinsonism & related disorders*, 64, 124-131.
- Dall'Antonia, I., Šonka, K., & Dušek, P. (2018). Olfaction and Colour Vision: What Can They Tell Us about Parkinson's Disease? *Prague medical report*, 119(2), 85-96.
- Dang-Vu, T. T., Gagnon, J. F., Vendette, M., Soucy, J. P., Postuma, R. B., & Montplaisir, J. (2012). Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 79(24), 2302-2306. doi:10.1212/WNL.0b013e318278b658
- Dauvilliers, Y., Rompre, S., Gagnon, J. F., Vendette, M., Petit, D., & Montplaisir, J. (2007). REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 30(7), 844-849. doi:10.1093/sleep/30.7.844
- Dauvilliers, Y., Schenck, C. H., Postuma, R. B., Iranzo, A., Luppi, P. H., Plazzi, G., . . . Boeve, B. (2018). REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 4(1), 19. doi:10.1038/s41572-018-0016-5
- De Roy, J., Postuma, R. B., Brillion-Corbeil, M., Montplaisir, J., Genier Marchand, D., Escudier, F., . . . Gagnon, J. F. (2020). Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 10(3), 1033-1046. doi:10.3233/JPD-191857
- Delazer, M., Hogl, B., Zamarian, L., Wenter, J., Ehrmann, L., Gschliesser, V., . . . Frauscher, B. (2012). Decision making and executive functions in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 35(5), 667-673. doi:10.5665/sleep.1828
- Donaghy, P. C., Barnett, N., Olsen, K., Taylor, J. P., McKeith, I. G., O'Brien, J. T., & Thomas, A. J. (2017). Symptoms associated with Lewy body disease in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 32(11), 1163-1171. doi:10.1002/gps.4742
- Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*, 46(3), 527-552. doi:10.1016/j.nbd.2011.10.026

- Drolet, R. E., Cannon, J. R., Montero, L., & Greenamyre, J. T. (2009). Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology. *Neurobiology of disease*, 36(1), 96-102.
- Dušek, P., Bezdicek, O., Dall'antonia, I., Dostálová, S., Kovalská, P., Krupička, R., . . . Peřinová, P. (2019). Relations of non-motor symptoms and dopamine transporter binding in REM sleep behavior disorder. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.
- Ehrminger, M., Latimier, A., Pyatigorskaya, N., Garcia-Lorenzo, D., Leu-Semenescu, S., Vidailhet, M., . . . Arnulf, I. (2016). The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain*, 139(4), 1180-1188.
- Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F. J., & Tatsch, K. (2000). Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, 123 (Pt 6), 1155-1160. doi:10.1093/brain/123.6.1155
- Ellmore, T. M., Hood, A. J., Castriotta, R. J., Stimming, E. F., Bick, R. J., & Schiess, M. C. (2010). Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients. *Parkinsonism & related disorders*, 16(10), 645-649.
- Erkkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 10(4). doi:10.1101/cshperspect.a033118
- Eschlbock, S., Delazer, M., Krismer, F., Bodner, T., Fanciulli, A., Heim, B., . . . Wenning, G. K. (2020). Cognition in multiple system atrophy: a single-center cohort study. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(2), 219-228. doi:10.1002/acn3.50987
- Eversfield, C. L., & Orton, L. D. (2019). Auditory and visual hallucination prevalence in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 49(14), 2342-2353. doi:10.1017/S0033291718003161
- Fahn, S. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale, In: S. Fahn, CD. Marsden, DB. Calne, M. Goldstein, Recent Developments in Parkinson's Disease. *Macmillan Health Care Information*, 2, 153-163.
- Fanciulli, A., Goebel, G., Lazzeri, G., Granata, R., Kiss, G., Strano, S., . . . Wenning, G. K. (2019a). Urinary retention discriminates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Mov Disord*, 34(12), 1926-1928. doi:10.1002/mds.27917

- Fanciulli, A., Stankovic, I., Krismer, F., Seppi, K., Levin, J., & Wenning, G. K. (2019b). Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol*, 149, 137-192. doi:10.1016/bs.irn.2019.10.004
- Fanciulli, A., & Wenning, G. K. (2015). Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*, 372(3), 249-263. doi:10.1056/NEJMra1311488
- Fantini, M. L., Corona, A., Clerici, S., & Ferini-Strambi, L. (2005). Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 65(7), 1010-1015.
- Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S., & Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 34(5), 619-625. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21532955>
- Fantini, M. L., Postuma, R. B., Montplaisir, J., & Ferini-Strambi, L. (2006). Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull*, 70(4-6), 386-390. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.07.008
- Fei, M., Qu, Y. C., Wang, T., Yin, J., Bai, J. X., & Ding, Q. H. (2009). Prevalence and distribution of cognitive impairment no dementia (CIND) among the aged population and the analysis of socio-demographic characteristics: the community-based cross-sectional study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(2), 130-138.
- Fereshtehnejad, S. M., Montplaisir, J. Y., Pelletier, A., Gagnon, J. F., Berg, D., & Postuma, R. B. (2017). Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov Disord*, 32(6), 865-873. doi:10.1002/mds.26989
- Fereshtehnejad, S. M., Romenets, S. R., Anang, J. B., Latreille, V., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2015). New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol*, 72(8), 863-873. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0703
- Fereshtehnejad, S. M., Yao, C., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2019). Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*, 142(7), 2051-2067. doi:10.1093/brain/awz111
- Ferini-Strambi, L., Di Gioia, M. R., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M., & Cappa, S. F. (2004). Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior

disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*, 62(1), 41-45. doi:10.1212/01.wnl.0000101726.69701.fa

Ferini-Strambi, L., Fasiello, E., Sforza, M., Salsone, M., & Galbiati, A. (2019). Neuropsychological, electrophysiological, and neuroimaging biomarkers for REM behavior disorder. *Expert Rev Neurother*, 19(11), 1069-1087. doi:10.1080/14737175.2019.1640603

Ferini-Strambi, L., Oertel, W., Dauvilliers, Y., Postuma, R. B., Marelli, S., Iranzo, A., . . . Montplaisir, J. (2014). Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. *J Neurol*, 261(6), 1112-1118. doi:10.1007/s00415-014-7317-8

Fernández-Arcos, A., Iranzo, A., Serradell, M., Gaig, C., & Santamaria, J. (2016). The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients. *Sleep*, 39(1), 121-132.

Firbank, M. J., Lloyd, J., & O'Brien, J. T. (2016). The relationship between hallucinations and FDG-PET in dementia with Lewy bodies. *Brain imaging and behavior*, 10(3), 636-639.

Flanigan, P. M., Khosravi, M. A., Leverenz, J. B., & Tousi, B. (2018). Color vision impairment differentiates Alzheimer dementia from dementia with Lewy bodies. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 31(2), 97-102.

Foguem, C., & Manckoundia, P. (2018). Lewy body disease: clinical and pathological "Overlap Syndrome" between synucleinopathies (Parkinson Disease) and tauopathies (Alzheimer Disease). *Current neurology and neuroscience reports*, 18(5), 1-9.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6

Frauscher, B., Gschliesser, V., Brandauer, E., Ulmer, H., Peralta, C. M., Muller, J., . . . Hogl, B. (2007). Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 22(10), 1464-1470. doi:10.1002/mds.21561

Frauscher, B., Jennum, P., Ju, Y. E., Postuma, R. B., Arnulf, I., Cochen De Cock, V., . . . Manni, R. (2014). Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*, 82(12), 1076-1079. doi:10.1212/WNL.0000000000000247

- Frauscher, B., Nomura, T., Duerr, S., Ehrmann, L., Gschliesser, V., Wenning, G. K., . . . Poewe, W. (2012). Investigation of autonomic function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Journal of Neurology*, 259(6), 1056-1061.
- Frosini, D., Cosottini, M., Donatelli, G., Costagli, M., Biagi, L., Pacchetti, C., . . . Bonanni, E. (2017). Seven tesla MRI of the substantia nigra in patients with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Parkinsonism & related disorders*, 43, 105-109.
- Gagnon, J. F., Bedard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompre, S., . . . Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), 585-589. doi:10.1212/wnl.59.4.585
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Joncas, S., Desjardins, C., & Latreille, V. (2010). The Montreal Cognitive Assessment: a screening tool for mild cognitive impairment in REM sleep behavior disorder. *Movement disorders*, 25(7), 936-940.
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 66(1), 39-47. doi:10.1002/ana.21680
- Galbiati, A., Verga, L., Giora, E., Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2019). The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev*, 43, 37-46. doi:10.1016/j.smrv.2018.09.008
- Gan-Or, Z., Girard, S. L., Noreau, A., Leblond, C. S., Gagnon, J. F., Arnulf, I., . . . Rouleau, G. A. (2015). Parkinson's Disease Genetic Loci in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *J Mol Neurosci*, 56(3), 617-622. doi:10.1007/s12031-015-0569-7
- Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., & DeKosky, S. T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63(1), 115-121.
- Gao, J., Huang, X., Park, Y., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., & Chen, H. (2011a). Daytime napping, nighttime sleeping, and Parkinson disease. *American journal of epidemiology*, 173(9), 1032-1038.
- Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2011b). A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 174(5), 546-551. doi:10.1093/aje/kwr119

- Gasca - Salas, C., Clavero, P., García - García, D., Obeso, J. A., & Rodríguez - Oroz, M. C. (2016). Significance of visual hallucinations and cerebral hypometabolism in the risk of dementia in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Human brain mapping*, 37(3), 968-977.
- Genier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., & Gagnon, J. F. (2017). Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(1). doi:10.1093/sleep/zsw014
- Genier Marchand, D., Postuma, R. B., Escudier, F., De Roy, J., Pelletier, A., Montplaisir, J., & Gagnon, J. F. (2018). How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 83(5), 1016-1026. doi:10.1002/ana.25239
- Génier Marchand, D., Postuma, R. B., Escudier, F., De Roy, J., Pelletier, A., Montplaisir, J., & Gagnon, J. F. (2018). How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder. *Annals of neurology*, 83(5), 1016-1026.
- Gillis, C., Mirzaei, F., Potashman, M., Ikram, M. A., & Maserejian, N. (2019). The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*, 11, 248-256. doi:10.1016/j.dadm.2019.01.004
- Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., . . . 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
- Gjerstad, M. D., Boeve, B., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2008). Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(4), 387-391. doi:10.1136/jnnp.2007.116830
- Goedert, M., Jakes, R., & Spillantini, M. G. (2017). The synucleinopathies: twenty years on. *Journal of Parkinson's disease*, 7(s1), S51-S69.
- Goldman, J. G., Ghode, R. A., Ouyang, B., Bernard, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Dissociations among daytime sleepiness, nighttime sleep, and cognitive status in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 19(9), 806-811.

- Gomperts, S. N. (2016). Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 22(2 Dementia), 435-463. doi:10.1212/CON.0000000000000309
- Gong, Y., Xiong, K. P., Mao, C. J., Shen, Y., Hu, W. D., Huang, J. Y., . . . Liu, C. F. (2014). Clinical manifestations of Parkinson disease and the onset of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 15(6), 647-653. doi:10.1016/j.sleep.2013.12.021
- Haba-Rubio, J., Frauscher, B., Marques-Vidal, P., Toriel, J., Tobback, N., Andries, D., . . . Heinzer, R. (2018). Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep*, 41(2). doi:10.1093/sleep/zsx197
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P., . . . Reichmann, H. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism & related disorders*, 15(7), 490-494.
- Hallett, P. J., McLean, J. R., Kartunen, A., Langston, J. W., & Isacson, O. (2012). Alpha-synuclein overexpressing transgenic mice show internal organ pathology and autonomic deficits. *Neurobiology of disease*, 47(2), 258-267.
- Hänninen, T., Hallikainen, M., Tuomainen, S., Vanhanen, M., & Soininen, H. (2002). Prevalence of mild cognitive impairment: a population - based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106(3), 148-154.
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., . . . Iwamoto, T. (2012). Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & related disorders*, 18(2), 136-139.
- Hausmann, R., von Lieres und Wilkau, A. F., Sauer, C., Nilles, F., & Donix, M. (2020). Impact of cognitive reserve on clinical and neuropsychological measures in patients with mild cognitive impairment. *Australasian Psychiatry*, 1039856220908171.
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 33(6), 599-614. doi:10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2009). Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci*, 1170, 615-622. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04365.x

- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R. B., & Disease, M. D. S. T. F. o. t. D. o. P. s. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 34(10), 1464-1470. doi:10.1002/mds.27802
- Heitz, C., Noblet, V., Cretin, B., Philippi, N., Kremer, L., Stackfleth, M., . . . Blanc, F. (2015). Neural correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 1-8.
- Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., & Trafficante, R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non - L - dopa - responsive problems dominate at 15 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20(2), 190-199.
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders*, 23(6), 837-844.
- Hogan, D. B., Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Dykeman, J., Pringsheim, T., . . . Jette, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci*, 43 Suppl 1, S83-95. doi:10.1017/cjn.2016.2
- Hogl, B., Stefani, A., & Videnovic, A. (2018). Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol*, 14(1), 40-55. doi:10.1038/nrneurol.2017.157
- Holtbernd, F., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Ma, Y., Tang, C. C., Feigin, A., . . . Montplaisir, J. (2014). Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 82(7), 620-627. doi:10.1212/WNL.0000000000000130
- Honeycutt, L., Gagnon, J. F., Pelletier, A., De Roy, J., Montplaisir, J. Y., & Postuma, R. B. (2020). Pareidolias and cognition in isolated REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 75, 76-79. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.05.017
- Honeycutt, L., Gagnon, J. F., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, G., & Postuma, R. B. (2021). Characterization of Depressive and Anxiety Symptoms in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *J Parkinsons Dis*. doi:10.3233/JPD-212625
- Hu, M. T. (2020). REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiol Dis*, 143, 104996. doi:10.1016/j.nbd.2020.104996

- Iaccarino, L., Sala, A., Caminiti, S. P., Santangelo, R., Iannaccone, S., Magnani, G., & Perani, D. (2018). The brain metabolic signature of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Cortex*, 108, 13-24.
- Iranzo, A. (2018). The REM sleep circuit and how its impairment leads to REM sleep behavior disorder. *Cell and tissue research*, 373(1), 245-266.
- Iranzo, A., Fernandez-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., . . . Santamaria, J. (2014a). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS one*, 9(2), e89741. doi:10.1371/journal.pone.0089741
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., & Santamaria, J. (2010a). Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 11(6), 534-539. doi:10.1016/j.sleep.2010.03.006
- Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., . . . Pavía, J. (2010b). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1070-1077.
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaría, J., Serradell, M., Martí, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet Neurology*, 5(7), 572-577.
- Iranzo, A., Ratti, P. L., Casanova-Molla, J., Serradell, M., Vilaseca, I., & Santamaria, J. (2009). Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 32(9), 1149-1153. doi:10.1093/sleep/32.9.1149
- Iranzo, A., Santamaria, J., Valldeoriola, F., Serradell, M., Salamero, M., Gaig, C., . . . Lomena, F. (2017a). Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 82(3), 419-428. doi:10.1002/ana.25026
- Iranzo, A., Santamaría, J., Valldeoriola, F., Serradell, M., Salamero, M., Gaig, C., . . . De Marzi, R. (2017b). Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology*, 82(3), 419-428.

- Iranzo, A., Serradell, M., Vilaseca, I., Valldeoriola, F., Salamero, M., Molina, C., . . . Tolosa, E. (2013a). Longitudinal assessment of olfactory function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(6), 600-604. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.02.009
- Iranzo, A., Stefani, A., Serradell, M., Marti, M. J., Lomena, F., Mahlknecht, P., . . . group, S. (2017c). Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 89(3), 242-248. doi:10.1212/WNL.0000000000004121
- Iranzo, A., Stockner, H., Serradell, M., Seppi, K., Valldeoriola, F., Frauscher, B., . . . Gaig, C. (2014b). Five - year follow - up of substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement disorders*, 29(14), 1774-1780.
- Iranzo, A., Tolosa, E., & Gelpi, E. (2013b). Neurodegenerative status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12, 443-453.
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., . . . Vilas, D. (2013c). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 443-453.
- Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomena, F., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Salamero, M., . . . Tolosa, E. (2011). Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*, 10(9), 797-805. doi:10.1016/S1474-4422(11)70152-1
- Jankovic, M., Svetel, M., & Kostic, V. (2015). Frequency of REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl*, 72(5), 442-446. doi:10.2298/vsp130501006j
- Jellinger, K. A. (2008). A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. *Acta Neuropathol*, 116(1), 1-16. doi:10.1007/s00401-008-0406-y
- Jellinger, K. A. (2018). Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *Journal of Neural Transmission*, 125(4), 615-650.

- Jones, J. D., Rahmani, E., Garcia, E., & Jacobs, J. P. (2020). Gastrointestinal symptoms are predictive of trajectories of cognitive functioning in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 72, 7-12. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.01.009
- Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., . . . Gagnon, J. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*, 40(8). doi:10.1093/sleep/zsx101
- Jung, Y., Boot, B. P., Mielke, M. M., Ferman, T. J., Geda, Y. E., McDade, E., . . . Boeve, B. F. (2017). Phenoconversion from probable rapid eye movement sleep behavior disorder to mild cognitive impairment to dementia in a population-based sample. *Alzheimers Dement (Amst)*, 8, 127-130. doi:10.1016/j.dadm.2017.05.004
- Kane, J. P. M., Surendranathan, A., Bentley, A., Barker, S. A. H., Taylor, J. P., Thomas, A. J., . . . O'Brien, J. T. (2018). Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther*, 10(1), 19. doi:10.1186/s13195-018-0350-6
- Kang, S. H., Yoon, I. Y., Lee, S. D., Han, J. W., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2013). REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36(8), 1147-1152. doi:10.5665/sleep.2874
- Kantarci, K., Lowe, V. J., Boeve, B. F., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Przybelski, S. A., . . . Smith, G. E. (2012). Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of aging*, 33(9), 2091-2105.
- Kelly, L. P., Carvey, P. M., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Shaikh, M., Bakay, R. A., & Kordower, J. H. (2014). Progression of intestinal permeability changes and alpha - synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 29(8), 999-1009.
- Kemp, J., Philippi, N., Philipps, C., Demuynck, C., Albasser, T., Martin-Hunyadi, C., . . . Blanc, F. (2017). Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*, 9(1), 19. doi:10.1186/s13195-017-0242-1
- Kim, Y., Kim, Y. E., Park, E. O., Shin, C. W., Kim, H. J., & Jeon, B. (2018). REM sleep behavior disorder portends poor prognosis in Parkinson's disease: A systematic review. *J Clin Neurosci*, 47, 6-13. doi:10.1016/j.jocn.2017.09.019
- Kim, Y. K., Yoon, I. Y., Kim, J. M., Jeong, S. H., Kim, K. W., Shin, Y. K., . . . Kim, S. E. (2010). The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the

- pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, 17(3), 487-492. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02854.x
- Knudsen, K., Fedorova, T. D., Hansen, A. K., Sommerauer, M., Otto, M., Svendsen, K. B., . . . Beier, C. P. (2018). In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *The Lancet Neurology*, 17(7), 618-628.
- Kong, W. L., Huang, Y., Qian, E., & Morris, M. J. (2020). Constipation and sleep behaviour disorder associate with processing speed and attention in males with Parkinson's disease over five years follow-up. *Sci Rep*, 10(1), 19014. doi:10.1038/s41598-020-75800-4
- Kumru, H., Santamaria, J., Tolosa, E., & Iranzo, A. (2007). Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 8(7-8), 779-783.
- Lee, H., Cho, Y. W., & Kim, H. A. (2015). The Severity and Pattern of Autonomic Dysfunction in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Movement disorders*, 30(13), 1843-1848.
- Lee, J. E., Kim, K. S., Shin, H. W., & Sohn, Y. H. (2010). Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(2), 105-108. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.08.005
- Lee, J. Y., Yoon, E. J., Kim, Y. K., Shin, C. W., Nam, H., Jeong, J. M., . . . Jeon, B. (2019). Nonmotor and Dopamine Transporter Change in REM Sleep Behavior Disorder by Olfactory Impairment. *J Mov Disord*, 12(2), 103-112. doi:10.14802/jmd.18061
- Leverenz, J. B., Hamilton, R., Tsuang, D. W., Schantz, A., Vavrek, D., Larson, E. B., . . . Montine, T. J. (2008). Empiric refinement of the pathologic assessment of Lewy-related pathology in the dementia patient. *Brain Pathol*, 18(2), 220-224. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00117.x
- Li, M., Wang, L., Liu, J. H., & Zhan, S. Q. (2018). Relationships between Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Diseases: Clinical Assessments, Biomarkers, and Treatment. *Chin Med J (Engl)*, 131(8), 966-973. doi:10.4103/0366-6999.229886
- Li, X., Zhou, Z., Jia, S., Hou, C., Zheng, W., Rong, P., & Jiao, J. (2016). Cognitive study on Chinese patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *J Neurol Sci*, 366, 82-86. doi:10.1016/j.jns.2016.04.047

- Li, Y., Kang, W., Yang, Q., Zhang, L., Zhang, L., Dong, F., . . . Liu, J. (2017). Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases. *Neurology*, 88(16), 1493-1500. doi:10.1212/WNL.0000000000003838
- Li, Y., Zhang, H., Mao, W., Liu, X., Hao, S., Zhou, Y., . . . Chan, P. (2019). Visual dysfunction in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurosci Lett*, 709, 134360. doi:10.1016/j.neulet.2019.134360
- Limousin, N., Dehais, C., Gout, O., Heran, F., Oudiette, D., & Arnulf, I. (2009). A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*, 10(9), 1059-1062. doi:10.1016/j.sleep.2008.12.006
- Lin, C. H., Lin, J. W., Liu, Y. C., Chang, C. H., & Wu, R. M. (2014). Risk of Parkinson's disease following severe constipation: a nationwide population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(12), 1371-1375. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.09.026
- Lionnet, A., Leclair-Visonneau, L., Neunlist, M., Murayama, S., Takao, M., Adler, C. H., . . . Beach, T. G. (2018). Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta neuropathologica*, 135(1), 1-12.
- Lipnicki, D. M., Makkar, S. R., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Kochan, N. A., Lima-Costa, M. F., . . . Stephan, B. (2019). Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS medicine*, 16(7), e1002853.
- Liu, H., Ou, R., Wei, Q., Hou, Y., Cao, B., Zhao, B., & Shang, H. (2019). Rapid eye movement behavior disorder in drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, 59, 254-258. doi:10.1016/j.jocn.2018.07.007
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., . . . Cooper, C. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The lancet*, 396(10248), 413-446.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., . . . Kawas, C. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Archives of neurology*, 60(10), 1385-1389.

- Lopez, O. L., & Kuller, L. H. (2019). Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handb Clin Neurol*, 167, 139-148. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00009-1
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441(7093), 589-594.
- Luck, T., Luppa, M., Briel, S., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 29(2), 164-175.
- Luppi, P.-H., Clément, O., Sapin, E., Gervasoni, D., Peyron, C., Léger, L., . . . Fort, P. (2011). The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep medicine reviews*, 15(3), 153-163.
- Ma, J. F., Qiao, Y., Gao, X., Liang, L., Liu, X. L., Li, D. H., . . . Chen, S. D. (2017). A community-based study of risk factors for probable rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 30, 71-76. doi:10.1016/j.sleep.2016.06.027
- Mahlknecht, P., Iranzo, A., Hogl, B., Frauscher, B., Muller, C., Santamaria, J., . . . Sleep Innsbruck Barcelona, G. (2015a). Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology*, 84(7), 654-658. doi:10.1212/WNL.0000000000001265
- Mahlknecht, P., Seppi, K., Frauscher, B., Kiechl, S., Willeit, J., Stockner, H., . . . Hogl, B. (2015b). Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study. *Mov Disord*, 30(10), 1417-1421. doi:10.1002/mds.26350
- Mahmood, Z., Van Patten, R., Nakhla, M. Z., Twamley, E. W., Filoteo, J. V., & Schiehser, D. M. (2020). REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: Effects on Cognitive, Psychiatric, and Functional outcomes. *J Int Neuropsychol Soc*, 26(9), 894-905. doi:10.1017/S1355617720000430
- Mangia, S., Svatkova, A., Mascali, D., Nissi, M. J., Burton, P. C., Bednarik, P., . . . Howell, M. J. (2017). Multi-modal Brain MRI in Subjects with PD and iRBD. *Frontiers in neuroscience*, 11, 709.
- Mao, J., Huang, X., Yu, J., Chen, L., Huang, Y., Tang, B., & Guo, J. (2020). Association Between REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in neurology*, 11, 1366.

- Marcone, S., Gagnon, J. F., Desjardins, C., David, A. C., Postuma, R. B., Montplaisir, J., . . . Rouleau, I. (2019). Prospective memory in idiopathic REM sleep behavior disorder with or without mild cognitive impairment: A preliminary study. *Clin Neuropsychol*, 33(3), 571-593. doi:10.1080/13854046.2018.1435825
- Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L., . . . Monaca, C. (2010). REM sleep behaviour disorder and visuoperceptible dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*, 257(3), 383-391. doi:10.1007/s00415-009-5328-7
- Martinez-Martin, P., Chaudhuri, K. R., Rojo-Abuin, J. M., Rodriguez-Blazquez, C., Alvarez-Sanchez, M., Arakaki, T., . . . Goetz, C. G. (2015). Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol*, 22(1), 37-43. doi:10.1111/ene.12165
- Marui, W., Iseki, E., Nakai, T., Miura, S., Kato, M., Ueda, K., & Kosaka, K. (2002). Progression and staging of Lewy pathology in brains from patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci*, 195(2), 153-159. doi:10.1016/s0022-510x(02)00006-0
- Massicotte-Marquez, J., Decary, A., Gagnon, J. F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R. B., . . . Montplaisir, J. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 70(15), 1250-1257. doi:10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6
- Matar, E., Martens, K. A. E., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. (2020). Clinical features of Lewy body dementia: insights into diagnosis and pathophysiology. *Journal of Neurology*, 267(2), 380-389.
- Matar, E., McCarter, S. J., St Louis, E. K., & Lewis, S. J. G. (2021). Current Concepts and Controversies in the Management of REM Sleep Behavior Disorder. *Neurotherapeutics*, 18(1), 107-123. doi:10.1007/s13311-020-00983-7
- Matar, E., Phillips, J. R., Martens, K. A. E., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. G. (2019). Impaired Color Discrimination-A Specific Marker of Hallucinations in Lewy Body Disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 32(5), 257-264. doi:10.1177/0891988719845501
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Hara, N., Komatsu, K., Kubori, T., & Udaka, F. (2006). Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(12), 2140-2144.

- McCarter, S. J., Gehrking, T. L., St Louis, E. K., Suarez, M. D., Boeve, B. F., Silber, M. H., . . . Singer, W. (2020). Autonomic dysfunction and phenoconversion in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Clin Auton Res*, 30(3), 207-213. doi:10.1007/s10286-020-00674-5
- McCarter, S. J., St Louis, E. K., Sandness, D. J., Arndt, K., Erickson, M., Tabatabai, G., . . . Silber, M. H. (2015). Antidepressants Increase REM Sleep Muscle Tone in Patients with and without REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 38(6), 907-917. doi:10.5665/sleep.4738
- McKeith, I. G. (2006). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis*, 9(3 Suppl), 417-423. doi:10.3233/jad-2006-9s347
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., . . . Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., . . . Consortium on, D. L. B. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863-1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
- McKeith, I. G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., Blanc, F., Boeve, B. F., Fujishiro, H., . . . prodromal, D. L. B. D. S. G. (2020). Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 94(17), 743-755. doi:10.1212/WNL.0000000000009323
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., . . . Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47(5), 1113-1124. doi:10.1212/wnl.47.5.1113
- Mendoza-Velasquez, J. J., Flores-Vazquez, J. F., Barron-Velazquez, E., Sosa-Ortiz, A. L., Illigens, B. W., & Siepmann, T. (2019). Autonomic Dysfunction in alpha-Synucleinopathies. *Front Neurol*, 10, 363. doi:10.3389/fneur.2019.00363
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., . . . Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to alpha-synucleinopathy in

isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*, 20(8), 671-684. doi:10.1016/S1474-4422(21)00176-9

Miyamoto, M., & Miyamoto, T. (2020a). Relationship of substantia nigra hyperechogenicity to risk of Lewy body disease in idiopathic REM sleep behavior disorder patients: a longitudinal study. *Sleep Med*, 68, 31-34. doi:10.1016/j.sleep.2019.09.008

Miyamoto, M., & Miyamoto, T. (2020b). Relationship of substantia nigra hyperechogenicity to risk of Lewy body disease in idiopathic REM sleep behavior disorder patients: a longitudinal study. *Sleep Medicine*, 68, 31-34.

Miyamoto, T., & Miyamoto, M. (2018). Phenoconversion from Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder to Lewy Body Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 5(5), 506-511. doi:10.1002/mdc3.12647

Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M., & Hirata, K. (2011). Follow - up study of cardiac 123I - MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *European journal of neurology*, 18(10), 1275-1278.

Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M., Hirata, K., Kobayashi, M., Nakamura, M., & Inoue, Y. (2010). Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 11(5), 458-461.

Miyamoto, T., Miyamoto, M., Suzuki, K., Nishibayashi, M., Iwanami, M., & Hirata, K. (2008). 123I-MIBG cardiac scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 31(5), 717-723.

Moisan, F., Kab, S., Mohamed, F., Canonico, M., Le Guern, M., Quintin, C., . . . Elbaz, A. (2016). Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(9), 952-957. doi:10.1136/jnnp-2015-312283

Molano, J., Boeve, B., Ferman, T., Smith, G., Parisi, J., Dickson, D., . . . Lucas, J. (2010). Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*, 133(2), 540-556.

Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., . . . Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25(13), 2044-2051. doi:10.1002/mds.23257

- Morenas-Rodriguez, E., Sala, I., Subirana, A., Pascual-Goni, E., Sanchez-Saudinos, M. B., Alcolea, D., . . . Lleó, A. (2018). Clinical Subtypes of Dementia with Lewy Bodies Based on the Initial Clinical Presentation. *J Alzheimers Dis*, 64(2), 505-513. doi:10.3233/JAD-180167
- Mouton, A., Blanc, F., Gros, A., Manera, V., Fabre, R., Sauleau, E., . . . Thümmeler, S. (2018). Sex ratio in dementia with Lewy bodies balanced between Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a cross-sectional study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 92.
- Muller, A. J., Shine, J. M., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. (2014). Visual hallucinations in Parkinson's disease: theoretical models. *Mov Disord*, 29(13), 1591-1598. doi:10.1002/mds.26004
- Muller, C. M., de Vos, R. A., Maurage, C. A., Thal, D. R., Tolnay, M., & Braak, H. (2005). Staging of sporadic Parkinson disease-related alpha-synuclein pathology: inter- and intra-rater reliability. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64(7), 623-628. doi:10.1097/01.jnen.0000171652.40083.15
- Mungas, D., Gavett, B., Fletcher, E., Farias, S. T., DeCarli, C., & Reed, B. (2018). Education amplifies brain atrophy effect on cognitive decline: implications for cognitive reserve. *Neurobiol Aging*, 68, 142-150. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.002
- Nardone, R., Bergmann, J., Kunz, A., Christova, M., Brigo, F., Tezzon, F., . . . Golaszewski, S. (2012). Cortical afferent inhibition is reduced in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and cognitive impairment: a TMS study. *Sleep Medicine*, 13(7), 919-925.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Natale, G., Kastsiushenka, O., Fulceri, F., Ruggieri, S., Paparelli, A., & Fornai, F. (2010). MPTP-induced parkinsonism extends to a subclass of TH-positive neurons in the gut. *Brain research*, 1355, 195-206.
- Nations, U. (2020). *World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons*. Retrieved from https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd-2020_world_population_ageing_highlights.pdf

- Neikrug, A. B., & Ancoli-Israel, S. (2012). Diagnostic tools for REM sleep behavior disorder. *Sleep Med Rev*, 16(5), 415-429. doi:10.1016/j.smrv.2011.08.004
- Neikrug, A. B., Avanzino, J. A., Liu, L., Maglione, J. E., Natarajan, L., Corey-Bloom, J., . . . Ancoli-Israel, S. (2014). Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder result in increased non-motor symptoms. *Sleep Med*, 15(8), 959-966. doi:10.1016/j.sleep.2014.04.009
- Nihei, Y., Takahashi, K., Koto, A., Mihara, B., Morita, Y., Isozumi, K., . . . Yamaguchi, K. (2012). REM sleep behavior disorder in Japanese patients with Parkinson's disease: a multicenter study using the REM sleep behavior disorder screening questionnaire. *Journal of Neurology*, 259(8), 1606-1612.
- Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T., & Nakashima, K. (2013). Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med*, 14(2), 131-135. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.011
- Nutt, J. G. (2016). Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *Mov Disord*, 31(7), 957-961. doi:10.1002/mds.26657
- Nutt, J. G., Lea, E. S., Van Houten, L., Schuff, R. A., & Sexton, G. J. (2000). Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Movement disorders*, 15(5), 843-849.
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., . . . Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*, 32(9), 1264-1310. doi:10.1002/mds.27115
- Oishi, N., Udaka, F., Kameyama, M., Sawamoto, N., Hashikawa, K., & Fukuyama, H. (2005). Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology*, 65(11), 1708-1715.
- Organization, W. H. (2015). World report on ageing and health: World Health Organization. In: Figures.
- Oudiette, D., De Cock, V., Lavault, S., Leu, S., Vidailhet, M., & Arnulf, I. (2009). Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(6), 551-557.

- Outeiro, T. F., Koss, D. J., Erskine, D., Walker, L., Kurzawa-Akanbi, M., Burn, D., . . . McKeith, I. (2019). Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener*, 14(1), 5. doi:10.1186/s13024-019-0306-8
- Palermo, G., Del Prete, E., Bonuccelli, U., & Ceravolo, R. (2020). Early autonomic and cognitive dysfunction in PD, DLB and MSA: blurring the boundaries between alpha-synucleinopathies. *J Neurol*. doi:10.1007/s00415-020-09985-z
- Park, K. M., Lee, H.-J., Lee, B. I., & Kim, S. E. (2019). Alterations of the brain network in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: structural connectivity analysis. *Sleep and Breathing*, 23(2), 587-593.
- Pasquier, J., Michel, B. F., Brenot-Rossi, I., Hassan-Sebbag, N., Sauvan, R., & Gastaut, J. (2002). Value of 99m Tc-ECD SPET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 29(10), 1342-1348.
- Peever, J., & Fuller, P. M. (2017). The biology of REM sleep. *Current Biology*, 27(22), R1237-R1248.
- Peever, J., Luppi, P. H., & Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci*, 37(5), 279-288. doi:10.1016/j.tins.2014.02.009
- Pereira, J. B., Weintraub, D., Chahine, L., Aarsland, D., Hansson, O., & Westman, E. (2019). Cortical thinning in patients with REM sleep behavior disorder is associated with clinical progression. *NPJ Parkinson's disease*, 5(1), 1-8.
- Pernecky, R., Drzezga, A., Boecker, H., Förstl, H., Kurz, A., & Häussermann, P. (2008). Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 25(6), 531-538.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2 Dementia), 404.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, 275(3), 214-228.

- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., . . . Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126-135. doi:10.1212/WNL.0000000000004826
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*, 13(1), 45-53. doi:10.1017/s1092852900016151
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V., . . . Rocca, W. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889-897.
- Petkus, A. J., Resnick, S. M., Rapp, S. R., Espeland, M. A., Gatz, M., Widaman, K. F., . . . Chen, J. C. (2019). General and domain-specific cognitive reserve, mild cognitive impairment, and dementia risk in older women. *Alzheimers Dement (N Y)*, 5, 118-128. doi:10.1016/j.trci.2019.02.003
- Pezzoli, S., Sanchez-Valle, R., Solanes, A., Kempton, M. J., Bandmann, O., Shin, J. I., . . . Radua, J. (2021). Neuroanatomical and cognitive correlates of visual hallucinations in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: Voxel-based morphometry and neuropsychological meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 128, 367-382. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.06.030
- Pillai, J. A., & Leverenz, J. B. (2017). Sleep and neurodegeneration: a critical appraisal. *Chest*, 151(6), 1375-1386.
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 39(2), 142-148. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x
- Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Baldacci, F., Nicoletti, V., Tognoni, G., . . . Bonuccelli, U. (2012). Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naïve patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(6), 601-606. doi:10.1136/jnnp-2011-301874
- Postuma, R., Gagnon, J. F., Vendette, M., Charland, K., & Montplaisir, J. (2008). REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(10), 1117-1121.

- Postuma, R. B., Arnulf, I., Hogl, B., Iranzo, A., Miyamoto, T., Dauvilliers, Y., . . . Montplaisir, J. Y. (2012a). A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord*, 27(7), 913-916. doi:10.1002/mds.25037
- Postuma, R. B., & Berg, D. (2019a). Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Mov Disord*, 34(5), 665-675. doi:10.1002/mds.27670
- Postuma, R. B., Berg, D., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Deuschl, G., . . . Stern, M. (2016). The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 15(6), 546-548. doi:10.1016/S1474-4422(16)00116-2
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., . . . Deuschl, G. (2015a). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Tuineag, M., Bertrand, J.-A., Latreille, V., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2013a). Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep*, 36(11), 1579-1585.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Genier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015b). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84(11), 1104-1113. doi:10.1212/WNL.0000000000001364
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. (2013b). Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*, 28(5), 597-604. doi:10.1002/mds.25445
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2017). Insomnia and somnolence in idiopathic RBD: a prospective cohort study. *NPJ Parkinsons Dis*, 3, 9. doi:10.1038/s41531-017-0011-7
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Rompre, S., & Montplaisir, J. Y. (2010a). Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, 74(3), 239-244. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca0166
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011a). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 69(5), 811-818. doi:10.1002/ana.22282

- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009a). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(15), 1296-1300. doi:10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009b). Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*, 132(Pt 12), 3298-3307. doi:10.1093/brain/awp244
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Hogl, B., Boeve, B. F., Manni, R., . . . Pelletier, A. (2019b). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, 142(3), 744-759. doi:10.1093/brain/awz030
- Postuma, R. B., Lanfranchi, P. A., Blais, H., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. Y. (2010b). Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 25(14), 2304-2310. doi:10.1002/mds.23347
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012b). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 135(Pt 6), 1860-1870. doi:10.1093/brain/aws093
- Postuma, R. B., Montplaisir, J., Lanfranchi, P., Blais, H., Rompre, S., Colombo, R., & Gagnon, J. F. (2011b). Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 26(8), 1529-1533. doi:10.1002/mds.23677
- Prince, M., Ali, G. C., Guerchet, M., Prina, A. M., Albanese, E., & Wu, Y. T. (2016). Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther*, 8(1), 23. doi:10.1186/s13195-016-0188-8
- Prince, M. J. (2015). *World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends*: Alzheimer's Disease International.
- Prince, M. J., Wimo, A., Guerchet, M. M., Ali, G. C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015-The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
- Pujol, M., Pujol, J., Alonso, T., Fuentes, A., Pallerola, M., Freixenet, J., . . . Iranzo, A. (2017). Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish

- community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Med*, 40, 116-121. doi:10.1016/j.sleep.2017.07.021
- Pyatigorskaya, N., Gaurav, R., Arnaldi, D., Leu-Semenescu, S., Yahia-Cherif, L., Valabregue, R., . . . Lehericy, S. (2017). Magnetic resonance imaging biomarkers to assess substantia nigra damage in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 40(11), zsx149.
- Rahayel, S., Montplaisir, J., Monchi, O., Bedetti, C., Postuma, R. B., Brambati, S., . . . Jubault, T. (2015). Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Movement disorders*, 30(5), 680-687.
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Bedetti, C., Brambati, S., Carrier, J., . . . Gagnon, J. F. (2018a). Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cereb Cortex*, 28(2), 658-671. doi:10.1093/cercor/bhx137
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Genier Marchand, D., Escudier, F., Gaubert, M., . . . Gagnon, J. F. (2018b). Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 90(20), e1759-e1770. doi:10.1212/WNL.0000000000005523
- Rémillard-Pelchat, D., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Pelletier, A., . . . Gagnon, J. F. (sous presse). Comprehensive analysis of brain volume in REM sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Journal of Parkinson's Disease*.
- Rodrigues Brazete, J., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Petit, D., & Montplaisir, J. (2016). Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurobiol Aging*, 37, 74-81. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007
- Rodrigues Brazete, J., Montplaisir, J., Petit, D., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Genier Marchand, D., & Gagnon, J. F. (2013). Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep Med*, 14(11), 1059-1063. doi:10.1016/j.sleep.2013.06.013
- Roguski, A., Rayment, D., Whone, A. L., Jones, M. W., & Rolinski, M. (2020). A Neurologist's Guide to REM Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol*, 11, 610. doi:10.3389/fneur.2020.00610

- Rolinski, M., Griffanti, L., Piccini, P., Roussakis, A. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A., . . . Mackay, C. E. (2016). Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. *Brain*, 139(8), 2224-2234.
- Rolinski, M., Szewczyk-Krolikowski, K., Tomlinson, P. R., Nithi, K., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y., & Hu, M. T. (2014). REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(5), 560-566.
- Romenets, S. R., Gagnon, J. F., Latreille, V., Panniset, M., Chouinard, S., Montplaisir, J., & Postuma, R. B. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27(8), 996-1003. doi:10.1002/mds.25086
- Roos, D. S., Twisk, J. W., Raijmakers, P. G., Doty, R. L., & Berendse, H. W. (2019). Hyposmia as a marker of (non-) motor disease severity in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126(11), 1471-1478.
- Sadiq, D., Whitfield, T., Lee, L., Stevens, T., Costafreda, S., & Walker, Z. (2017). Prodromal Dementia with Lewy Bodies and Prodromal Alzheimer's Disease: A Comparison of the Cognitive and Clinical Profiles. *J Alzheimers Dis*, 58(2), 463-470. doi:10.3233/JAD-161089
- Saito, Y., Ruberu, N. N., Sawabe, M., Arai, T., Kazama, H., Hosoi, T., . . . Murayama, S. (2004). Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol*, 63(7), 742-749. doi:10.1093/jnen/63.7.742
- Sakai, K., Kanamori, N., & Jouvet, M. (1979). Neuronal activity specific to paradoxical sleep in the bulbar reticular formation in the unrestrained cat. *Comptes rendus des seances de l'Academie des sciences. Serie D, Sciences naturelles*, 289(6), 557.
- Sanford, L. D., Cheng, C. S., Silvestri, A. J., Tang, X., Mann, G. L., Ross, R. J., & Morrison, A. R. (2001). Sleep and behavior in rats with pontine lesions producing REM without flatonia. *Sleep Research Online*, 14, 1-5.
- Sasai-Sakuma, T., Nishio, Y., Yokoi, K., Mori, E., & Inoue, Y. (2017). Pareidolias in REM Sleep Behavior Disorder: A Possible Predictive Marker of Lewy Body Diseases? *Sleep*, 40(2). doi:10.1093/sleep/zsw045

- Sasai, T., Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M., Abe, T., Matsuura, M., & Inoue, Y. (2012). Impaired decision-making in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 13(3), 301-306. doi:10.1016/j.sleep.2011.09.012
- 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
- Schaeffer, E., Postuma, R. B., & Berg, D. (2020). Prodromal PD: A new nosological entity. *Prog Brain Res*, 252, 331-356. doi:10.1016/bs.pbr.2020.01.003
- Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013a). 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*, 14(8), 744-748. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, 25(2), 120-138. doi:10.1093/sleep/25.2.120
- Schenck, C. H., Montplaisir, J. Y., Frauscher, B., Hogl, B., Gagnon, J. F., Postuma, R., . . . Oertel, W. (2013b). Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy--a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep Med*, 14(8), 795-806. doi:10.1016/j.sleep.2013.02.016
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., . . . Poewe, W. (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion - tensor imaging and voxel - based morphometry study. *Annals of neurology*, 69(2), 400-407.
- Shi, Z., Zhang, Y., Yue, W., Liu, M., Huo, Y. R., Liu, S., . . . Lu, H. (2013). Prevalence and clinical predictors of cognitive impairment in individuals aged 80 years and older in rural China. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 36(3-4), 171-178.
- Shin, C., Lee, J. Y., Kim, Y. K., Nam, H., Yoon, E. J., Shin, S. A., . . . Jeon, B. (2019). Cognitive decline in association with hyposmia in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a prospective 2 - year follow - up study. *European journal of neurology*, 26(11), 1417-1420.

- Shine, J. M., Halliday, G. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. (2011). Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: dysfunction of attentional control networks? *Mov Disord*, 26(12), 2154-2159. doi:10.1002/mds.23896
- Shine, J. M., O'Callaghan, C., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. (2014). Tricks of the mind: visual hallucinations as disorders of attention. *Progress in neurobiology*, 116, 58-65.
- Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Chahine, L. M., Lasch, S., Oertel, W. H., . . . Investigators, P. S. W. g. o. b. o. t. P. (2015). Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: A case control study. *Mov Disord*, 30(10), 1371-1381. doi:10.1002/mds.26248
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2011). Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 77(11), 1048-1054.
- Slow, E. J., Postuma, R. B., & Lang, A. E. (2014). Implications of nocturnal symptoms towards the early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 121 Suppl 1, S49-57. doi:10.1007/s00702-014-1168-4
- Sorensen, G. L., Mehlsen, J., & Jennum, P. (2013). Reduced sympathetic activity in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Autonomic Neuroscience*, 179(1-2), 138-141.
- Spillantini, M. G. (1999). Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy are alpha-synucleinopathies. *Parkinsonism Relat Disord*, 5(4), 157-162. doi:10.1016/s1353-8020(99)00031-0
- St Louis, E. K., Boeve, A. R., & Boeve, B. F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Mov Disord*, 32(5), 645-658. doi:10.1002/mds.27018
- St Louis, E. K., McCarter, S. J., Boeve, B. F., Silber, M. H., Kantarci, K., Benarroch, E. E., . . . Mauermann, M. L. (2014). Lesional REM sleep behavior disorder localizes to the dorsomedial pons. *Neurology*, 83(20), 1871-1873. doi:10.1212/WNL.0000000000000978
- Stankovic, I., Quinn, N., Vignatelli, L., Antonini, A., Berg, D., Coon, E., . . . Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study, G. (2019). A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*, 34(7), 975-984. doi:10.1002/mds.27701

- Stern, Y., Arenaza - Urquijo, E. M., Bartrés - Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., . . . Kremen, W. S. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 16(9), 1305-1311.
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schafer, S., Moller, J. C., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord*, 22(16), 2386-2393. doi:10.1002/mds.21740
- Stiasny-Kolster, K., Sixel-Doring, F., Trenkwalder, C., Heinzel-Gutenbrunner, M., Seppi, K., Poewe, W., . . . Frauscher, B. (2015). Diagnostic value of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire in Parkinson's disease. *Sleep Med*, 16(1), 186-189. doi:10.1016/j.sleep.2014.08.014
- Stokholm, M. G., Iranzo, A., Østergaard, K., Serradell, M., Otto, M., Svendsen, K. B., . . . Borghammer, P. (2018). Extrastriatal monoaminergic dysfunction and enhanced microglial activation in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurobiology of disease*, 115, 9-16.
- Suzuki, M., Kurita, A., Hashimoto, M., Fukumitsu, N., Abo, M., Ito, Y., . . . Inoue, K. (2006). Impaired myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in Lewy body disease: comparison between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 240(1-2), 15-19.
- Szeto, J. Y. Y., Halliday, G. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2017). Exploring the Phenotype in Mild Cognitive Impairment to Aid the Prediction of Those at Risk of Transitioning to Parkinson Disease and Dementia With Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 30(4), 196-205. doi:10.1177/0891988717711451
- Tahami Monfared, A. A., Meier, G., Perry, R., & Joe, D. (2019). Burden of Disease and Current Management of Dementia with Lewy Bodies: A Literature Review. *Neurol Ther*, 8(2), 289-305. doi:10.1007/s40120-019-00154-7
- Teman, P. T., Tippmann-Peikert, M., Silber, M. H., Slocumb, N. L., & Auger, R. R. (2009). Idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: associations with antidepressants, psychiatric diagnoses, and other factors, in relation to age of onset. *Sleep Med*, 10(1), 60-65. doi:10.1016/j.sleep.2007.11.019
- Terzaghi, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Zambrelli, E., Pasotti, C., Rustioni, V., & Manni, R. (2008). Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*, 9(4), 343-351. doi:10.1016/j.sleep.2007.06.013

- Terzaghi, M., Toscano, G., Casoni, F., Picascia, M., Arnaldi, D., Rustioni, V., . . . Manni, R. (2019). Assessment of cognitive profile as a prodromal marker of the evolution of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 42(8). doi:10.1093/sleep/zsz103
- Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E., & Manni, R. (2013). Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*, 36(10), 1527-1532. doi:10.5665/sleep.3050
- Tholfsen, L. K., Larsen, J. P., Schulz, J., Tysnes, O. B., & Gjerstad, M. D. (2015). Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology*, 85(2), 162-168. doi:10.1212/WNL.0000000000001737
- Tiffin, J., & Asher, E. J. (1948). The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol*, 32(3), 234-247. doi:10.1037/h0061266
- Trout, J., Christiansen, T., Bulkley, M. B., Tanner, J. J., Sozda, C. N., Bowers, D., & Kay, D. B. (2020). Cognitive Impairments and Self-Reported Sleep in Early-Stage Parkinson's Disease with Versus without Probable REM Sleep Behavior Disorder. *Brain sciences*, 10(1), 9.
- Uchiyama, M., Nishio, Y., Yokoi, K., Hirayama, K., Imamura, T., Shimomura, T., & Mori, E. (2012). Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain*, 135(Pt 8), 2458-2469. doi:10.1093/brain/aws126
- Uchiyama, M., Nishio, Y., Yokoi, K., Hosokai, Y., Takeda, A., & Mori, E. (2015). Pareidolia in Parkinson's disease without dementia: a positron emission tomography study. *Parkinsonism & related disorders*, 21(6), 603-609.
- Unger, M. M., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, J. T., Keil, B., Stiasny-Kolster, K., . . . Möller, J. C. (2010). Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*, 33(6), 767-773.
- Valencia Garcia, S., Brischoux, F., Clément, O., Libourel, P.-A., Arthaud, S., Lazarus, M., . . . Fort, P. (2018). Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Nature communications*, 9(1).
- Van de Beek, M., van Steenoven, I., van der Zande, J. J., Barkhof, F., Teunissen, C. E., van der Flier, W. M., & Lemstra, A. W. (2020). Prodromal Dementia With

Lewy Bodies: Clinical Characterization and Predictors of Progression. *Mov Disord*, 35(5), 859-867. doi:10.1002/mds.27997

- Vann Jones, S. A., & O'Brien, J. T. (2014). The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*, 44(4), 673-683. doi:10.1017/S0033291713000494
- Vendette, M., Gagnon, J.-F., Decary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R., Doyon, J., . . . Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 69(19), 1843-1849.
- Vendette, M., Gagnon, J. F., Soucy, J. P., Gosselin, N., Postuma, R. B., Tuineag, M., . . . Montplaisir, J. (2011). Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 26(9), 1717-1724. doi:10.1002/mds.23721
- Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J. P., Postuma, R. B., Dang-Vu, T. T., & Gagnon, J. F. (2012). Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 27(10), 1255-1261. doi:10.1002/mds.25034
- Vetrivelan, R., Fuller, P. M., Tong, Q., & Lu, J. (2009). Medullary circuitry regulating rapid eye movement sleep and motor atonia. *Journal of Neuroscience*, 29(29), 9361-9369.
- Vilas, D., Iranzo, A., Pont-Sunyer, C., Serradell, M., Gaig, C., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2015). Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression. *J Neurol*, 262(7), 1665-1672. doi:10.1007/s00415-015-7745-0
- 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*, 19(11), 1306-1312. doi:10.1002/mds.20153
- Walker, Z., Costa, D., Walker, R., Lee, L., Livingston, G., Jaros, E., . . . Katona, C. (2004). Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison. *Neurology*, 62(9), 1568-1572.
- Wan, Y., Luo, Y., Gan, J., Hu, R., Zhou, M., & Liu, Z. (2016). Clinical markers of neurodegeneration in Chinese patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg*, 150, 105-109. doi:10.1016/j.clineuro.2016.09.002

- Wang, L., Magen, I., Yuan, P. Q., Subramaniam, S., Richter, F., Chesselet, M. F., & Taché, Y. (2012). Mice overexpressing wild - type human alpha - synuclein display alterations in colonic myenteric ganglia and defecation. *Neurogastroenterology & Motility*, 24(9), e425-e436.
- Wang, Y. Q., Tang, B. S., Yan, X. X., Chen, Z. H., Xu, Q., Liu, Z. H., . . . Guo, J. F. (2015). A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China. *J Clin Neurosci*, 22(6), 981-985. doi:10.1016/j.jocn.2014.11.030
- Weber, F., Chung, S., Beier, K. T., Xu, M., Luo, L., & Dan, Y. (2015). Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons. *Nature*, 526(7573), 435-438.
- Westervelt, H. J., Bruce, J. M., & Faust, M. A. (2016). Distinguishing Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies using cognitive and olfactory measures. *Neuropsychology*, 30(3), 304.
- Williams, S., Williams, J., Combrinck, M., Christie, S., Smith, A., & McShane, R. (2009). Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(6), 667-670.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Almkvist, O. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 240-246.
- Wing, Y. K., Lam, S. P., Li, S. X., Yu, M. W., Fong, S. Y., Tsoh, J. M., . . . Lam, V. K. (2008). REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(12), 1415-1416. doi:10.1136/jnnp.2008.155374
- Wing, Y. K., Lam, S. P., Zhang, J., Leung, E., Ho, C. L., Chen, S., . . . Ho, C. K. (2015). Reduced striatal dopamine transmission in REM sleep behavior disorder comorbid with depression. *Neurology*, 84(5), 516-522. doi:10.1212/WNL.0000000000001215
- Wing, Y. K., Li, S. X., Mok, V., Lam, S. P., Tsoh, J., Chan, A., . . . Ho, C. K. W. (2012). Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(4), 470-472.

- Wong, J. C., Li, J., Pavlova, M., Chen, S., Wu, A., Wu, S., & Gao, X. (2016). Risk factors for probable REM sleep behavior disorder: A community-based study. *Neurology*, 86(14), 1306-1312. doi:10.1212/WNL.0000000000002414
- Wyman-Chick, K. A., O'Keefe, L. R., Weintraub, D., Armstrong, M. J., Rosenbloom, M., Martin, P. K., . . . Barrett, M. J. (2021). Prodromal Dementia With Lewy Bodies: Evolution of Symptoms and Predictors of Dementia Onset. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 8919887211023586. doi:10.1177/08919887211023586
- Xie, D., Shen, Q., Zhou, J., & Xu, Y. (2020). Non-motor symptoms are associated with REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. doi:10.1007/s10072-020-04769-9
- Yamada, G., Ueki, Y., Oishi, N., Oguri, T., Fukui, A., Nakayama, M., . . . Matsukawa, N. (2019). Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction and Altered Functional Connectivity in REM Sleep Behavior Disorder With Mild Motor Impairment. *Front Neurol*, 10, 802. doi:10.3389/fneur.2019.00802
- Yamada, M., Komatsu, J., Nakamura, K., Sakai, K., Samuraki-Yokohama, M., Nakajima, K., & Yoshita, M. (2020). Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *J Mov Disord*, 13(1), 1-10. doi:10.14802/jmd.19052
- Yang, J. H., Choi, S. H., Lee, M. H., Oh, S. M., Choi, J.-W., Park, J. E., . . . Lee, Y. J. (2021). Association of heart rate variability with REM sleep without atonia in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 17(3), 461-469.
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., . . . Group, I.-P. S. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*, 82(4), 308-316. doi:10.1212/WNL.0000000000000066
- Yokoi, K., Nishio, Y., Uchiyama, M., Shimomura, T., Iizuka, O., & Mori, E. (2014). Hallucinators find meaning in noises: pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies. *Neuropsychologia*, 56, 245-254.
- Yoon, E. J., Lee, J.-Y., Nam, H., Kim, H.-J., Jeon, B., Jeong, J. M., & Kim, Y. K. (2019). A new metabolic network correlated with olfactory and executive dysfunctions in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 15(2), 175.

- Yoon, J. H., Kim, M., Moon, S. Y., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a 5-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 355(1-2), 174-179.
- Youn, S., Kim, T., Yoon, I. Y., Jeong, J., Kim, H. Y., Han, J. W., . . . Kim, K. W. (2016). Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(8), 890-896. doi:10.1136/jnnp-2015-311437
- Zhang, B., Hao, Y., Jia, F., Tang, Y., Li, X., Liu, W., & Arnulf, I. (2013). Sertraline and rapid eye movement sleep without atonia: an 8-week, open-label study of depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 47, 85-92.
- Zhang, F., Niu, L., Liu, X., Liu, Y., Li, S., Yu, H., & Le, W. (2020). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Diseases: An Update. *Aging Dis*, 11(2), 315-326. doi:10.14336/AD.2019.0324
- Zhang, J. R., Chen, J., Yang, Z. J., Zhang, H. J., Fu, Y. T., Shen, Y., . . . Liu, C. F. (2016). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Symptoms Correlate with Domains of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Chin Med J (Engl)*, 129(4), 379-385. doi:10.4103/0366-6999.176077
- Zhou, J., Zhang, J., Lam, S. P., Chan, J. W., Mok, V., Chan, A., . . . Yung, W. H. (2017). Excessive daytime sleepiness predicts neurodegeneration in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 40(5), zsx041.
- Zhou, J., Zhang, J., Lam, S. P., Mok, V., Chan, A., Li, S. X., . . . Wing, Y. K. (2016). Mortality and Its Risk Factors in Patients with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 39(8), 1543-1550. doi:10.5665/sleep.6016
- Zhou, J., Zhang, J., Li, Y., Du, L., Li, Z., Lei, F., . . . Tang, X. (2015). Gender differences in REM sleep behavior disorder: a clinical and polysomnographic study in China. *Sleep Med*, 16(3), 414-418. doi:10.1016/j.sleep.2014.10.020
- Zhu, K., van Hilten, J. J., & Marinus, J. (2016). The course of insomnia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 33, 51-57. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.010
- Zoetmulder, M., Nikolic, M., Biernat, H., Korbo, L., Friberg, L., & Jennum, P. (2016). Increased motor activity during REM sleep is linked with dopamine function in

idiopathic REM sleep behavior disorder and Parkinson disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(6), 895-903.