

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LE TROUBLE COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL :
UTILISATION DES OUTILS DE DÉPISTAGE POUR LES TROUBLES
COGNITIFS

ESSAI
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
ÉMILE COGNÉ

OCTOBRE 2023

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

En première instance, je souhaite remercier mon directeur de recherche Jean-François Gagnon dont la confiance en 2016 m'a permis de réaliser mon vieux rêve d'un jour devenir docteur. Durant mon parcours, son mentorat m'a permis de développer une rigueur scientifique et une confiance en mes compétences qui ont façonné mon identité professionnelle. Je tiens tout autant à remercier ma codirectrice de recherche Isabelle Rouleau qui a été aussi une mentore clinique très significative et qui demeure une inspiration pour ma carrière de neuropsychologue.

J'offre mes sincères remerciements aux coauteurs de mon article ainsi qu'aux autres personnes ayant contribué à mon projet de recherche. Merci particulier à Marie-Joëlle Chasles, Jessie De Roy pour leur travail essentiel à mon projet. Merci à Dr Ronald Postuma pour sa patience et sa collaboration. Un grand merci à Hugues Leduc pour l'aide avec les statistiques et le « ROC-and-Roll ». Merci au personnel de soutien au département de psychologie pour leur travail et avec qui j'ai toujours eu des interactions très agréables.

Je salue la confiance dont m'ont fait preuve Dave Saint-Amour et Marie-Claude Guay qui m'ont ouvert la porte pour mes premières expériences de recherche.

De plus, j'adresse mes remerciements les plus chaleureux aux personnes qui m'ont supervisé lors de mes débuts en clinique Peter Scherzer, Véronique Paradis, Marie-Julie Potvin, Valérie Bédirian et Dr Paolo Vitali. Les connaissances qui m'ont été partagées, le savoir-être qui m'a été inculqué et surtout leurs encouragements sont inestimables et demeureront dans ma valise pour toute ma carrière. Merci d'avoir été là pour mes premiers pas dans cette aventure.

Merci à mes collègues de laboratoire avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir et qui étaient là pour me donner des coups de main quand j'en avais besoin : Martine, Jimmy, Pierre-Alexandre, David, Marina, Loubna, Alexandra B-D, Alexandra T., Ariane, Sonia, Kim et Estefania.

Merci immense à mes amis de l'école qui ont mis la joie dans ma vie universitaire et qui ont offert le soutien indéfectible m'ayant permis réussir ce grand parcours : Frank, Camille, Cassandra, Laurie-Élaine, Iliane, Samuel G et Nicholas. Merci aux autres amis satellites à ma vie universitaire, mais qui sont non moins importants : Guillaume, Jean-Sébastien, Samuel D et Pascale. Finalement, merci à toutes ces autres personnes agréables qui ont croisé mon chemin durant mon épopée.

Je remercie du fond du cœur toute ma famille et ma belle-famille qui ont représenté pour moi le chaleureux filet de sécurité ayant rendu possible la vie aux études supérieures. J'espère pouvoir prendre autant soin de vous maintenant que vous avez pris soin de moi ces dernières années.

À mon amoureuse, merci pour ton soutien inébranlable. Karine, tu as été une source de courage à travers les épreuves qui ont parsemé mon chemin. Cet accomplissement est aussi le tien.

DÉDICACE

À Ann Jean, ma mère, ma plus grande admiratrice

En espérant pouvoir offrir au monde

Un peu de ce que tu m'as donné

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	x
RÉSUMÉ	xii
INTRODUCTION	1
1 CONTEXTE THÉORIQUE.....	3
1.1 TROUBLE COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL (TCSP)	3
1.1.1 Le sommeil paradoxal.....	3
1.1.2 Définition et épidémiologie du TCSP.....	3
1.1.3 Diagnostic du TCSP.....	4
1.1.4 Pathophysiologie du TCSPi.....	5
1.1.5 Association entre le TCSPi et les synucléinopathies	6
1.1.6 La cognition dans le TCSPi	8
1.2 TROUBLE COGNITIF LÉGER (TCL).....	9
1.2.1 Définition du TCL	9
1.2.2 Diagnostic du TCL.....	9
1.2.3 Le TCL et le TCSPi	11
1.2.4 Le TCL comme stade prodromal du TNC majeur dans le TCSPi.....	12
1.2.5 Les marqueurs cognitifs prédisant la conversion en synucléinopathies	13
1.3 <i>MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)</i>	14
1.3.1 Description du test	14
1.3.2 Fonctions évaluées.....	15
1.3.3 Propriétés psychométriques	16
1.4 TEST DE L'HORLOGE (TDH).....	16
1.4.1 Description du test	16
1.4.2 Fonctions évaluées.....	18
1.4.3 Propriétés psychométriques	18
1.5 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	19
1.5.1 Objectif et hypothèse 1 :	20
1.5.2 Objectif et hypothèse 2 :	20
1.5.3 Objectif et hypothèse 3 :	21
2 ARTICLE 1 : THE MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT AND THE CLOCK DRAWING TEST TO IDENTIFY MCI AND PREDICT DEMENTIA IN ISOLATED REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER	22

2.1	ABSTRACT	24
2.2	INTRODUCTION	26
2.3	METHODS	28
2.3.1	Participants and procedure	28
2.3.2	Polysomnography and Neurological Assessment	28
2.3.3	Neuropsychological Assessment and Mild Cognitive Impairment Criteria	29
2.3.4	Screening Tools	30
2.3.5	Follow-up Examination	31
2.3.6	Validation data set for MoCA	31
2.3.7	Statistical Analysis	32
2.3.8	Standard Protocol Approvals, Registration, and Patient Consents	33
2.3.9	Data availability	33
2.4	RESULTS	34
2.4.1	Sociodemographic and clinical characteristics	35
2.4.2	Screening Tests for MCI in iRBD	35
2.4.3	Receiver operating characteristic (ROC) curves for MCI in iRBD	36
2.4.4	Screening tests for DLB converters versus controls	38
2.4.5	ROC curves for DLB converters in iRBD	38
2.4.6	Validation on an independent cohort of DLB converters in iRBD	39
2.4.7	Classification of Evidence	40
2.5	DISCUSSION	41
2.6	ACKNOWLEDGMENTS	45
2.7	REFERENCES	46
3	ANALYSES SUPPLÉMENTAIRES	54
3.1	CARACTÉRISTIQUES DE DÉPISTAGE DU TDH AVEC L'ÉCHELLE CAHN ET AL. (1996).....	54
3.2	COMPARAISON AVEC LES NORMES QUÉBÉCOISES	55
4	DISCUSSION GÉNÉRALE	57
4.1	RÉSUMÉ DES RÉSULTATS.....	57
4.1.1	1 ^{er} objectif : comparaison des groupes	57
4.1.2	2 ^e objectif : seuil de dépistage du TCL	58
4.1.3	3 ^e objectif : seuil pour la prédiction de la DCL.....	59
4.2	IMPLICATIONS THÉORIQUES ET CLINIQUES DU MoCA.....	60
4.2.1	Fonctions cognitives et sous-tests du MoCA	60
4.2.2	Normes québécoises pour le MoCA	62
4.3	IMPLICATIONS THÉORIQUES ET CLINIQUES DU TDH.....	62
4.3.1	Analyse qualitative du TDH	63
4.3.2	Normes québécoises du TDH	65
4.4	CONSIDÉRATIONS MÉTHODOLOGIQUES	66

4.5	FORCES ET LIMITES	67
4.6	RECHERCHES FUTURES.....	68
4.7	CONCLUSION.....	69
	ANNEXE A : MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA).....	70
	ANNEXE B : CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE.....	72
	ANNEXE C : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT.....	75
	BIBLIOGRAPHIE.....	86

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1. Flow of participants 34

LISTE DES TABLEAUX

Table 2.1. Sociodemographic and clinical characteristics of participants	35
Table 2.2. Results on the MoCA and CDT	36
Table 2.3. Critical screening score on the MoCA and CDT: iRBD-MCI patients versus Controls	37
Table 2.4. Results on the MoCA and CDT: DLB converters versus Controls	38
Table 2.5. Critical screening score on the MoCA: DLB converters versus Controls	39
Table 2.6. Results on Neuropsychological Assessment (Supplemental material)	51
Table 2.7. Critical screening score on the MoCA: iRBD with MCI versus iRBD without MCI patients (Supplemental material)	52
Table 2.8. Baseline characteristics of DLB converters versus PD converters (Supplemental material)	53
Table 3.1 Échelle qualitative de Cahn	54

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

En français :

AMS	Atrophie multisystémique
CIUSSS-NÎM	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux – Nord-de-l'Île-de-Montréal
DCL	Démence à corps de Lewy
EEG	Électroencéphalogramme, électroencéphalographie (anglais : <i>electroencephalography</i>)
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HSCM	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
MP	Maladie de Parkinson
PSG	Polysomnographie (anglais : <i>polysomnography</i>)
SLD	Noyau sublatérodorsal (du tegmentum)
TCL	Trouble cognitif léger, trouble neurocognitif léger
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TCSPi	Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique
TDH	Test du dessin de l'horloge
TNC	Trouble neurocognitif
UQAM	Université du Québec à Montréal

En anglais :

ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area Under the Curve
CDT	Clock Drawing Test
CI	Confidence Interval
DLB	Dementia with Lewy Bodies
EMG	Electromyography
ICC	Intraclass Correlation
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders 3
iRBD	Isolated/Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder
LR+, LR-	Positive Likelihood Ratio, Negative Likelihood Ratio
MCI	Mild Cognitive Impairment
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
O ₂	Dioxygen
PD	Parkinson's Disease
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
REM	Rapid Eye Movement
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure
SD	Standard Deviation
TMT B	Trail Making Test – part B
UPDRS-III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale – 3 rd edition

RÉSUMÉ

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie dans laquelle l'absence d'atonie musculaire provoque des mouvements indésirables et parfois violents au cours du sommeil paradoxal. Lorsque le TCSP n'a pas de cause identifiée (ex. : narcolepsie, prise de certains antidépresseurs), on le qualifie d'idiopathique (TCSPi). Cette forme est associée à l'accumulation de la protéine α -synucléine dans certains neurones. Ce type d'histopathologie est également rapporté dans la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystémique (AMS). Ainsi, le TCSPi constitue un stade prodromal d'une synucléinopathie avec un taux de conversion d'environ 6.25 % par année. Le TCSPi est également associé à des troubles cognitifs touchant le fonctionnement exécutif et attentionnel, la mémoire épisodique et les fonctions visuospatiales pouvant mener à un diagnostic de trouble cognitif léger (TCL). Plusieurs groupes de recherche ont montré que l'évaluation du fonctionnement cognitif permet de prédire l'évolution du TCSPi en synucléinopathie et particulièrement en DCL, mais peu de travaux ont validé l'utilisation de tests de dépistage cognitifs à cette fin.

Le présent essai doctoral vise à valider l'utilisation du *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) et du Test du Dessin de l'Horloge (TDH) pour le dépistage du TCL et la prédiction du développement de la DCL dans le TCSPi. Nous avons recruté un échantillon de 96 participants incluant 32 TCSPi avec un TCL, 32 TCSPi sans TCL et 32 contrôles (sans TCSP et sans TCL). Le TCSPi était confirmé par polysomnographie et le diagnostic de TCL était établi à l'aide d'une évaluation neuropsychologique complète. Les participants ont effectué le MoCA et le TDH qui ont été cotés par trois juges aveugles aux groupes. Des 64 patients avec TCSPi, 53 (83 %) ont également complété une évaluation de suivi, dont 6 (11 %) ont développé une DCL. De plus, nous avons recruté une cohorte de confirmation constituée de TCSPi ayant effectué un MoCA et développé une DCL lors du suivi auprès d'un examinateur indépendant afin de confirmer nos résultats.

Les analyses montrent que les patients TCSPi avec TCL performant moins bien au MoCA et au TDH que les contrôles. Les sous-échelles *exécutif et visuospatial* et *rappel différé* du MoCA, ainsi que la sous-échelle du contour du TDH étaient également moins bien réussies par les TCSPi avec TCL en comparaison aux contrôles. Le seuil optimal (meilleur Index Youden) pour le dépistage du TCL était à ≤ 25 (sensibilité à 71.9% et spécificité à 78.1%) pour le MoCA et ≤ 9 (sensibilité à 78.1% et spécificité à 53.1%) pour le TDH. Les résultats ont aussi montré que les TCSPi qui ont développé une DCL avaient un score plus faible au MoCA que les contrôles. Le score au TDH des TCSPi ayant développé une DCL n'était pas significativement différent de celui des contrôles. Le seuil optimal au MoCA pour la prédiction de la DCL était à ≤ 25 (sensibilité à 100.0% et spécificité à 78.1%). La cohorte indépendante de validation confirme ce résultat avec une sensibilité de 90.0% au seuil de ≤ 25 .

Les résultats du présent essai valident l'utilisation du MoCA dans le contexte du TCSPi pour le dépistage du TCL et la prédiction de la DCL en utilisant un seuil déficitaire à ≤ 25 . Le TDH ne s'avère pas assez discriminatif pour des fins de dépistage de trouble cognitif dans le TCSPi. Des caractéristiques de discrimination prometteuses ont été observées avec la sous-échelle *rappel différé* du MoCA ouvrant la porte à la validation future de tests courts de mémoire épisodique pour le dépistage du TCL et la prédiction de la DCL dans le TCSPi.

Mots clés : trouble comportemental en sommeil paradoxal, synucléinopathie, trouble cognitif léger, trouble cognitif majeur, trouble neurocognitif, Montreal Cognitive Assessment, Test du Dessin de l'Horloge, test de dépistage, démence à corps de Lewy.

INTRODUCTION

Les troubles neurocognitifs (TNC) majeurs, autrefois appelés « démences », représentent un déclin cognitif suffisamment sévère pour que la personne atteinte ne soit plus en mesure de subvenir à ses besoins et fonctionner normalement (American Psychiatric Association, 2013). Ces maladies n'offrent aucune chance de rémission et les symptômes progressent avec le temps. Un aspect important de la recherche consiste donc à développer des méthodes de dépistage du trouble cognitif léger (TCL, également appelé TNC léger) souvent annonciateur d'un vieillissement pathologique (Petersen, 2016). Le dépistage précoce du TCL permet une prise en charge adaptée, mais également des opportunités de recherche sur une population à risque élevé de développer un TNC majeur.

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie caractérisée par une absence complète ou partielle de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal. On note l'apparition de mouvements indésirables et parfois violents pouvant occasionner des blessures à la personne qui en souffre ou à son partenaire de lit (Schenck et al., 1986). Le TCSP idiopathique (TCSPi) est fortement associé au développement subséquent d'une maladie neurodégénérative de la catégorie des alpha-synucléinopathies, comme la maladie de Parkinson (MP) et la démence à corps de Lewy (DCL; Postuma et al., 2019). Les études montrent que les personnes souffrant d'un TCSPi sont également à risque de développer un TCL, un facteur de risque de la DCL (Gagnon et al., 2019).

La présente étude visait à valider l'utilisation de deux tests de dépistage des troubles cognitifs, soit le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) et le Test du Dessin de l'Horloge (TDH) dans le TCSPi. Plus précisément, nous avons comparé les performances au MoCA et au TDH entre trois groupes de participants : TCSPi avec un TCL, TCSPi sans TCL et sujets âgés sains (contrôles, sans TCSP ni TCL). Ensuite, nous avons établi des seuils critiques permettant de dépister le TCL dans cette population. Finalement, pour évaluer la capacité de ces tests à prédire le développement

ultérieur d'une DCL dans cette population, nous avons établi des seuils critiques permettant d'identifier au temps initial les patients TCSPi qui ont développé une DCL.

Dans cet essai doctoral, le premier chapitre brossera un tableau complet du contexte scientifique dans lequel la présente recherche s'insère, et présentera les objectifs et hypothèses de recherche. Le deuxième chapitre prendra la forme d'un article scientifique soumis et accepté pour publication le 19 août 2023 au journal *Neurology* qui contient notamment un exposé détaillé de la méthodologie utilisée et des résultats. Le troisième chapitre présentera des analyses supplémentaires ayant été omis de l'article par souci de concision, mais demeurant pertinentes dans le cadre d'une analyse plus élargie. Cette section mentionnera la méthodologie et les résultats de l'analyse qualitative des erreurs dans le TDH, ainsi que l'apport des normes québécoises dans l'utilisation des tests de dépistage cognitifs dans le TCSPi. Finalement, le quatrième chapitre traitera des implications théoriques et cliniques des résultats, des considérations méthodologiques et des limites du présent travail de recherche.

CHAPITRE 1

CONTEXTE THÉORIQUE

1.1 Trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP)

1.1.1 Le sommeil paradoxal

Le sommeil est divisé en deux principales phases, soit le sommeil lent qui est subdivisé en trois sous-phases (N1, N2 et N3, en fonction de la fréquence et de l'intensité des ondes lentes à l'électroencéphalogramme ou EEG) et le sommeil paradoxal (Iber et al., 2007). Le sommeil paradoxal ou sommeil *REM* (*rapid eye movement* en anglais : mouvements oculaires rapides) est la phase de sommeil durant laquelle se produisent les rêves les plus complexes et vivides. Durant un enregistrement EEG, cette phase se caractérise par des ondes rapides et de faibles amplitudes. Outre les mouvements oculaires rapides, le corps se trouve en atonie musculaire complète, empêchant le dormeur d'agir le contenu de ses rêves. Le qualificatif « paradoxal » de cette phase provient du fait que le cerveau est activé de façon très similaire à l'état d'éveil alors que le corps demeure immobile (Jouvet et al., 1959).

1.1.2 Définition et épidémiologie du TCSP

Le TCSP est une parasomnie caractérisée par l'absence partielle ou complète d'atonie musculaire lors du sommeil paradoxal. On note alors la survenue de mouvements indésirables et souvent violents associés au contenu des rêves et ayant le potentiel de blesser la personne ou son partenaire de lit (Dauvilliers et al., 2018; Schenck et al., 1986). Le TCSP peut être associé à la narcolepsie, à la prise de certains antidépresseurs, à une lésion localisée dans le tronc cérébral ou à l'effet de sevrage de l'alcool (McCarter et al., 2015; Nightingale et al., 2005; Suzuki et al., 2013; Teman et al., 2009). Il est alors qualifié de TCSP symptomatique (Boeve, 2010). Dans la majorité des cas, le TCSP n'a pas de cause apparente et est qualifié de TCSPi. Cependant, les travaux survenus au

cours des dernières années montrent que le TCSPi est associé à la présence d'un processus neurodégénératif impliquant l'accumulation de la protéine α -synucléine dans certains neurones (Boeve et al., 2013b). Cette histopathologie est également rapportée dans la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystémique (AMS).

Estimer la prévalence du TCSPi dans la population générale est un défi particulier, notamment en raison des ressources nécessaires au processus diagnostique qui nécessite une polysomnographie (PSG ; voir la section suivante). Selon une méta-analyse de Cicero et al. (2021), la prévalence du TCSPi définitif est d'environ 0,68 % dans la population générale. Toutefois, les auteurs soulèvent l'hypothèse d'un biais de participation (moins de 50 % dans deux des cinq études analysées) qui toucherait principalement les participants avec un TCSPi léger menant à une sous-estimation du nombre de cas confirmés. La même étude relève une prévalence de 5,65 % de TCSPi probable, c'est-à-dire avec un diagnostic basé sur un questionnaire. Ce taux demeure toutefois avec une hétérogénéité significative entre les différentes études (variant entre 0,57 et 13,58 %) qui est expliquée, selon les auteurs, notamment par le nombre d'étapes diagnostiques, la qualité des études et le questionnaire de dépistage de TCSP utilisé. Le TCSPi se développe la plupart du temps après 50 ans et majoritairement chez les hommes (Dauvilliers et al., 2018; Haba-Rubio et al., 2017). Le TCSP est aussi rapporté chez des populations plus jeunes, mais il semblerait que ce cas de figure soit plus associé à certains troubles neurodéveloppementaux ou psychiatriques, à l'usage de certains médicaments et à une narcolepsie plutôt qu'à une synucléinopathie (Lloyd et al., 2012; Stores, 2008; Teman et al., 2009).

1.1.3 Diagnostic du TCSP

Les critères diagnostiques du TCSP sont détaillés dans *l'International Classification of Sleep Disorders 3 (ICSD-3)* de l'American Academy of Sleep Medicine (2014). Ceux-ci incluent :

- 1) Présence d'épisodes répétés de vocalisations ou de comportements moteurs complexes durant le sommeil;

- 2) Ces comportements sont observés durant une polysomnographie (PSG) au moment du sommeil paradoxal ou basés sur un historique clinique d'agissements des rêves durant le sommeil paradoxal;
- 3) L'enregistrement de la PSG démontre une absence d'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal;
- 4) Le trouble n'est pas mieux expliqué par un autre trouble du sommeil, trouble mental, médication ou utilisation de substances.

Afin de recevoir le diagnostic de TCSP définitif, tous les critères doivent être respectés. Sans PSG, il est possible de poser un diagnostic de TCSP *probable* à l'aide de questionnaires conçus à cet effet et dotés d'une bonne sensibilité et spécificité (Boeve et al., 2013a; Postuma et al., 2012).

1.1.4 Pathophysiologie du TCSPi

Deux mécanismes distincts participent au contrôle moteur durant le sommeil paradoxal : le maintien de l'atonie musculaire et la réduction de l'activité motrice (Boeve, 2010). Le premier a été défini de façon relativement exhaustive depuis les dernières années alors que le fonctionnement et la structure associés au second demeurent encore imprécis (Dauvilliers et al., 2018).

L'inhibition du tonus musculaire lors du sommeil paradoxal est attribuable à un circuit composé du noyau sublatérodorsal du tegmentum (SLD) projetant du glutamate excitateur dans des noyaux GABAergiques et glycinergiques du bulbe rachidien ventral (noyau du Raphé magnus et les noyaux réticulaires gigantocellulaires ventraux, gigantocellulaires alphas et paragigantocellulaires latéraux) qui vont à leur tour avoir un effet inhibiteur sur les voies motrices pyramidales (Clément et al., 2011; Peever et al., 2014; Valencia Garcia et al., 2017). Par exemple chez la souris, l'inhibition du SLD provoque une cessation de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal (Uchida et al., 2021). Ce modèle est également supporté par une réduction du signal provenant du SLD chez les patients avec un TCSPi (Ehrminger et al., 2016) et par la présence de corps de Lewy

dans le SLD et les noyaux rachidiens ventraux de patients avec un TCSPi (Arnulf, 2012; Iranzo et al., 2013). Les « corps de Lewy » sont des accumulations intracellulaires de la protéine α -synucléine et représentent le stigmate neuropathologique des maladies appelées synucléinopathies (notamment MP, DCL et AMS).

Les comportements émis lors des phases de sommeil paradoxal chez les patients avec un TCSP sont parfois élaborés suggérant l'implication du cortex moteur dans l'activation glutamatergique des motoneurones (De Cock et al., 2007). D'ailleurs, une étude en EEG a montré un patron d'activation du cortex moteur en sommeil paradoxal qui est similaire à celui lors de l'état d'éveil (De Carli et al., 2016). Une autre hypothèse suggère plutôt que les mouvements complexes proviendraient de la désinhibition du noyau rouge par l'atteinte des structures bulbaires ventrales ce qui provoquerait des tics moteurs de grande amplitude (Blumberg & Plumeau, 2016). Ces mouvements feraient augmenter l'afférence sensorielle qui, se combinant au contenu onirique, produiraient des réponses comportementales brusques et parfois violentes. L'implication du système limbique a également été soulevée en raison du contenu généralement désagréable des rêves et des comportements souvent violents des patients avec un TCSP (Iranzo, 2018).

1.1.5 Association entre le TCSPi et les synucléinopathies

Le TCSPi précède souvent les α -synucléinopathies au stade clinique comme la MP, la DCL et l'AMS (Berg et al., 2015; Boeve et al., 2013b; Postuma et al., 2019). En effet, après qu'Uchiyama et al. (1995) aient documenté pour la première fois la présence de corps de Lewy dans le tronc cérébral chez un patient atteint de TCSP, des études avec autopsies ont révélé la présence d' α -synucléines chez jusqu'à 98 % des cas de TCSPi confirmés par la PSG (Boeve et al., 2013b). De plus, la très grande majorité des patients atteints de TCSPi développera une synucléinopathie ou présentera des signes cliniques qui y sont associés après un suivi longitudinal suffisamment long (Iranzo et al., 2013). D'ailleurs, la latence entre l'apparition du TCSPi et celle d'une synucléinopathie varie grandement : en moyenne de $4,6 \pm 3,5$ ans (Postuma et al., 2019), elle peut atteindre plus de 50 ans (Claassen et al., 2010). Selon une vaste étude longitudinale multicentrique, le risque de conversion dans le TCSPi est établi à 10.6 % après deux ans, 17.9 % après trois ans,

31.3 % après cinq ans, 51.4 % après huit ans, 60.2% après 10 ans et 73.5 % après 12 ans avec un taux de conversion moyen de 6.25 % par année (Postuma et al., 2019). Globalement, environ 60% des patients développeront en premier des signes de parkinsonisme (MP ou plus rarement AMS) et 40% une DCL. Braak et al. (2004) ont postulé 6 stades d'évolution de la MP en fonction de la présence de corps de Lewy intracellulaires dans différentes structures. Au stade 1, le premier noyau touché serait le noyau moteur dorsal du nerf vague. Au stade 2, les corps de Lewy se propagent dans la formation réticulée magnocellulaire, le locus subcoeruleus, le bulbe olfactif et le noyau olfactif antérieur. C'est à ce stade que le TCSP se manifesterait dans les synucléinopathies (Boeve, 2013; McCarter et al., 2017).

Chez les personnes souffrant de MP, environ 40 % vivent également avec un TCSP (Zhang et al., 2017). La présence d'un TCSP dans la MP est associée à une plus longue durée de maladie depuis le début des symptômes et une plus grande sévérité de la MP (Xie et al., 2021a). Il est suggéré que la MP associée au TCSP serait en fait un sous-type de MP présentant une forme akinéto-rigide, une réponse plus faible au traitement à la levodopa et un risque accru de développer un TNC majeur (Lin & Chen, 2018; Romenets et al., 2012; Xie et al., 2021b). En effet, une étude prospective de Anang et al. (2014) a montré qu'après 4.4 ans, 43 % des 47 patients souffrant de MP avec TCSP ont développé un TNC majeur.

L'AMS est une synucléinopathie touchant principalement le tronc cérébral et pouvant perturber plusieurs fonctions autonomiques ainsi que la motricité (Fanciulli & Wenning 2015). Selon une méta-analyse, le TCSP serait présent dans 88 % des cas d'AMS (Palma et al., 2015). Celui-ci représenterait le symptôme inaugural de l'AMS chez 10 à 60 % des patients (Giannini et al., 2021). Cette dernière se développe plus rapidement et est associée à une plus grande mortalité chez les patients qui ont le TCSP comme symptôme initial que chez ceux qui n'ont pas de TCSP (Giannini et al., 2020). L'AMS représente environ 4,5 % des conversions chez les patients avec un TCSPi (Postuma et al., 2019). Selon une étude de Fereshtehnejad et al. (2019), les patients avec un TCSPi qui convertissent en AMS sont plus jeunes et sont moins atteints au MoCA que ceux qui convertissent en MP ou en DCL.

Par ailleurs, la prévalence du TCSP chez les personnes atteintes de DCL se situe entre 76 % et 83 % (Ferman et al., 2011; Pao et al., 2013). L'association entre la DCL et le TCSP est si importante que l'ajout d'un critère impliquant la présence d'un TCSP dans le diagnostic augmente la probabilité de confirmation d'une DCL par six fois (Ferman et al., 2011). Depuis, la présence d'un TCSP a été ajoutée aux signes cliniques centraux au diagnostic de la DCL par la *Dementia with Lewy Bodies Consortium* (McKeith et al., 2017). Il est suggéré que la DCL avec TCSP soit un type particulier de présentation clinique de la DCL. En effet, les patients avec une DCL qui ont également un TCSP présentent des hallucinations et des symptômes parkinsoniens plus tôt dans la maladie que les patients avec une DCL sans TCSP (Dugger et al., 2012).

1.1.6 La cognition dans le TCSPi

Le fonctionnement cognitif est atteint chez un nombre important d'individus avec un TCSPi. Ces derniers obtiennent des scores plus bas au *Mini-Mental State Examination* (Barber et al., 2017; Youn et al., 2016) et au MoCA (Fereshtehnejad et al., 2019; Li et al., 2016) que des participants sains. La plupart des études ont observé un score plus faible aux tests mesurant les fonctions exécutives dans le TCSPi comparativement à des individus sains (Ferini-Strambi et al., 2004; Gagnon et al., 2009; Lerche et al., 2018; Marques et al., 2010; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2013; Youn et al., 2016). Les fonctions les plus touchées sont la flexibilité mentale, le raisonnement logique non verbal et l'abstraction (Ferini-Strambi et al., 2004; Gagnon et al., 2009; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2013). La prise de décision serait également affectée (Delazer et al., 2012; Sasai et al., 2012) ainsi que la mémoire prospective (Li et al., 2018; Marcone et al., 2019). Plusieurs études ont mis en évidence une mémoire épisodique verbale plus faible dans le TCSPi dans des tâches de rappel libre (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; Terzaghi et al., 2013). Les participants avec un TCSPi obtiennent aussi un score déficitaire aux tests de mémoire non verbale (Fantini et al., 2011; Ferini-Strambi et al., 2004; Li et al., 2016; Terzaghi et al., 2013). De plus, les études rapportent de façon inconsistante des troubles visuospatiaux (Fantini et al., 2011; Ferini-Strambi et al., 2004; Gagnon et al., 2012; Lerche et al., 2018; Li et al., 2016; Marques et al., 2010; Terzaghi et al., 2013; Youn et al., 2016). Les études

longitudinales suggèrent que ce domaine cognitif serait atteint plus tardivement comparativement aux fonctions exécutives ou à la mémoire (Fantini et al., 2011; Génier Marchand et al., 2018).

1.2 Trouble cognitif léger (TCL)

1.2.1 Définition du TCL

Le TCL (ou trouble neurocognitif léger) est un état intermédiaire entre le vieillissement normal et le TNC majeur où des pertes cognitives sont observables, mais ne sont pas suffisantes pour constituer un TNC majeur qui est associé à une atteinte fonctionnelle (Petersen, 2016). Le TCL toucherait de 12 à 18 % des personnes âgées de 60 ans et plus (Petersen, 2016). Il peut être causé par une perte sur le plan de la mémoire, des fonctions exécutives, de l'attention, du langage ou du système visuospatial (Albert et al., 2011). Le TCL est souvent précurseur d'un TNC majeur tel qu'associé à la maladie d'Alzheimer, à la dégénérescence fronto-temporale, à la démence vasculaire ou à la DCL, avec un taux de conversion hautement supérieur à celui chez la population générale sans TCL (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Petersen, 2011).

1.2.2 Diagnostic du TCL

Les critères diagnostiques les plus utilisés pour le TCL sont ceux de la *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (Albert et al., 2011) et de la 5^e édition du *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (American Psychiatric Association, 2013). Ceux-ci incluent :

- 1) Une diminution marquée dans le temps du fonctionnement cognitif rapportée par le patient ou les proches;
- 2) La détection par un spécialiste d'un déficit dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Ceux-ci peuvent affecter la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives, le langage, le système perceptivomoteur ou la cognition sociale. Ce déficit s'étend typiquement de 1 à 1.5 écart type sous la moyenne selon l'âge et la scolarité;

- 3) La préservation de la capacité à être autonome et réaliser les activités quotidiennes;
- 4) Le patient ne doit pas souffrir de démence ou avoir un autre diagnostic qui explique mieux les changements cognitifs dont il souffre (Petersen, 2011).

Le TCL est généralement classé en sous-types de selon la présence ou l'absence de troubles mnésiques et si un ou plusieurs domaines cognitifs sont atteints (Petersen, 2016). Ainsi, les quatre sous-types possibles de TCL sont : amnésique à domaine unique, amnésique à domaine multiple, non-amnésique à domaine unique et non-amnésique à domaine multiple. L'évolution du TCL étant très variable d'un individu à l'autre, qualifier le TCL selon son sous-type permet d'émettre des hypothèses à propos de l'étiologie de l'atteinte cognitive et de son évolution (Petersen, 2016). Par exemple, le TCL amnésique à domaine unique est généralement considéré comme un prodrome de la maladie d'Alzheimer, alors que le non-amnésique à domaine multiple est plutôt associé à des atteintes diffuses comme c'est notamment le cas avec une étiologie vasculaire (Albert et al., 2011; Petersen, 2016). Dans un contexte de recherche ou auprès de populations spécifiques, les domaines cognitifs d'intérêt pour le diagnostic du TCL peuvent varier. Par exemple, chez les patients atteints de la MP, on suggère l'évaluation d'au moins cinq domaines cognitifs, alors que typiquement, les groupes de recherche sur le TCSPi effectuent l'évaluations de trois domaines cognitifs (Gagnon et al., 2009; Litvan et al., 2012; Terzaghi et al., 2013). Il est à noter que dans la TCSPi, les domaines de l'attention et des fonctions exécutives, considérés séparément dans les critères du TCL dans la MP, forment en fait un domaine cognitif. Ainsi, les domaines cognitifs généralement utilisés pour le diagnostic du TCL dans le TCSPi sont (1) les fonctions exécutives et attentionnelles incluant notamment la mémoire à court terme et de travail, l'inhibition, la flexibilité cognitive et la planification, (2) les fonctions mnésiques épisodiques (verbales et non verbales) incluant l'encodage, la consolidation et la récupération et (3) les habiletés visuospatiales incluant le raisonnement spatial, l'attention visuelle spatiale et les fonctions visuo-constructives (Gagnon et al., 2019).

1.2.3 Le TCL et le TCSPi

Le TCL est fréquent dans le TCSPi. Dans une étude transversale réalisée sur un petit échantillon, Gagnon et al. (2009) ont montré que la moitié des personnes avec un TCSPi avait un TCL comparativement à 8 % chez les contrôles âgés. D'autres études ont obtenu une proportion de TCL entre 30 % et de 54 % dans le TCSPi (Arnaldi et al., 2021; Génier-Marchand et al., 2017; Terzaghi et al., 2019; Zhang et al., 2016). Sur le plan longitudinal, Iranzo et al. (2010) ont suivi une cohorte de 23 patients avec un TCSPi dans laquelle, après un suivi moyen de 2.4 +/- 1.55 ans, 10 patients (43.5 %) rencontraient les critères du TCL. Dans une autre étude, 7 des 20 patients (35%) avec un TCSPi présentaient un TCL au temps initial (Terzaghi et al., 2013). Au suivi, en moyenne 3.6 ans +/- 1.6 ans, 4 autres participants avaient un TCL. Dans une étude longitudinale de population composée de participants âgés cognitivement sains au temps initial, Boot et al. (2012) ont obtenu un taux d'incidence du TCL à 31.8 % chez les participants TCSPi et à 14.8 % chez ceux qui n'en avaient pas après un suivi moyen de 46 mois.

Le TCL associé au TCSPi est principalement de sous-type non amnésique à domaine unique affectant les fonctions exécutives et attentionnelles. En effet, la majorité des études montrent que ce sous-type représente à lui seul entre 43 % et 56 % des patients TCSPi qui ont un TCL (Gagnon et al., 2009; Iranzo et al., 2010; Terzaghi et al., 2013). D'ailleurs, chez les patients TCSPi avec TCL qui ont converti plus tard en DCL, Génier-Marchand et al. (2017) montrent que 50 % de ceux-ci étaient de type non amnésique à domaine unique (fonctions exécutives et attentionnelles). Il est important de noter, toutefois, que le profil des atteintes cognitives dans le TCSPi demeure hétérogène avec environ 50 % des patients qui ont un TCL de type amnésique et/ou à domaine multiple. La petite taille des groupes de patients TCSPi avec TCL dans les études ($n < 30$) pourrait expliquer en partie la variation dans l'estimation des proportions des différents sous-types de TCL. En effet, une autre étude rapporte une proportion de 74 % de TCL de type amnésique à domaine multiple dans leur groupe de 19 patients TCSPi avec TCL (Terzaghi et al., 2019). Il est intéressant de mentionner qu'en incluant seulement les patients avec un TCL avec troubles de consolidation en mémoire épisodique dans le TCL amnésique (contrairement aux autres groupes de recherche), Szeto et al. (2017) ont obtenu une proportion de 89 % de patients TCSPi avec TCL non amnésique

(domaine unique ou multiple) contre 59 % chez les TCL sans TCSPi. Ainsi, bien que le sous-type de TCL non amnésique à domaine unique avec atteinte de l'attention et des fonctions exécutives soit le plus fréquemment observé dans les études sur le TCSPi, il est important de tenir compte d'une proportion importante de TCL amnésiques et/ou à domaines multiples.

1.2.4 Le TCL comme stade prodromal du TNC majeur dans le TCSPi

Le TCL chez un patient atteint de TCSPi constitue une forme prodromale de la DCL ou de la démence associée à la MP (Génier-Marchand et al., 2017; Génier Marchand et al., 2018; Szeto et al., 2017). Les patients avec un TCSPi qui ont également un TCL convertissent plus rapidement et développent plus souvent une DCL que les patients avec un TCSPi sans TCL avec un rapport de risque de conversion (DCL et MP) estimé à 2.37 (Arnaldi et al., 2021; Postuma et al., 2019). Dans une étude de Terzaghi et al. (2013), sur 7 patients avec un TCSPi et un TCL, 3 ont développé des symptômes parkinsoniens avec une démence associée après un suivi de 3.6 ans en moyenne. Génier-Marchand et al. (2017) ont obtenu un taux de conversion en DCL de 34 % (14/41) chez les patients avec un TCSPi et un TCL après en moyenne 3.6 ans de suivi. De leur côté, Jung et al. (2017) ont suivi 14 patients avec un TCSPi et un TCL en moyenne de 6.4 ans, après quoi, quatre participants (29 %) ont développé un TNC majeur (3 une DCL et 1 une maladie d'Alzheimer). Au total, 5 patients (36 %) ont développé des caractéristiques apparentées à la DCL (incluant hallucinations visuelles et symptômes parkinsoniens) ou une DCL franche. Une étude plus récente de Terzaghi et al. (2019) relève un taux de conversion des patients avec un TCSPi et un TCL de 10 % en 3 ans, 36 % en 5 ans et 73 % en 10 ans. Finalement, dans l'étude longitudinale de Génier Marchand et al. (2018), la durée moyenne entre le diagnostic de TCL et de DCL était de 3.3 +/- 2.6 ans.

La présence d'un TCL dans le TCSPi est associée à plusieurs changements structuraux et fonctionnels observables en imagerie cérébrale et à l'EEG. Une étude de Brazète et al. (2013) a mis en évidence dans le TCSPi avec TCL un ralentissement de l'EEG à l'éveil dans les aires corticales postérieures semblable à celui observé dans la DCL et dans la MP. Vendette et al. (2012) ont observé une hypoperfusion corticale dans les lobes occipitaux, temporaux et pariétaux dans le

TCSPi avec TCL s'apparentant à des anomalies que l'on associe avec la DCL et la MP avec démence. Rahayel et al. (2018) ont rapporté quant à eux un amincissement cortical dans les régions frontale, cingulaire, temporale et occipitale ainsi qu'une contraction de surface anormale dans le noyau lenticulaire et le thalamus dans le TCSPi avec TCL. Plus récemment, en utilisant la morphométrie basée sur la déformation, Rémillard-Pelchat et al. (2022) ont mis en évidence dans le TCSPi avec TCL des pertes importantes de volume cortical et sous-cortical qui corrélaient avec une atteinte du fonctionnement attentionnel, exécutif et visuospatial. De plus, les patients avec un TCSPi et un TCL présentent également une afférence dopaminergique nigro-striée réduite en comparaison à ceux sans TCL (Arnaldi et al., 2021).

À ce jour, il est difficile de déterminer dans le TCSPi quel sous-type de TCL est le plus à risque de convertir en DCL ou en MP avec démence, souvent en raison de la petite taille des échantillons (Génier-Marchand et al., 2017). Une étude prospective, portant sur un groupe de patients avec un TCSPi et un TCL présentant une histopathologie de DCL à l'autopsie, a montré que les principaux profils de TCL associés à un TCSPi menant au développement d'une DCL sont ceux affectant les fonctions exécutives, attentionnelles et visuospatiales (Molano et al., 2010). Dans une autre étude de Jung et al. (2017), les patients TCSPi avec un TCL qui ont converti en DCL étaient tous de sous-type amnésique. Toutefois, l'étude de Terzaghi et al. (2019) sur le TCSPi ne montre pas de différence entre le taux de conversion des patients avec un TCL amnésique versus ceux avec un TCL non amnésique. Au final, la présence d'un TCL dans le TCSPi augmente substantiellement le risque de conversion en TNC majeur, particulièrement la DCL et la démence associée à la MP. Les études neurophysiologiques montrent quant à elles un profil s'apparentant à des personnes ayant une DCL ou une démence associée à la MP ainsi qu'un processus neurodégénératif plus avancé en comparaison aux patients avec un TCSPi sans troubles cognitifs. Le sous-type de TCL le plus à risque de convertir en TNC majeur dans le TCSPi demeure cependant incertain.

1.2.5 Les marqueurs cognitifs prédisant la conversion en synucléinopathies

Les études montrent que les marqueurs cognitifs sont efficaces pour prédire la conversion en synucléinopathie dans le TCSPi. Un score plus faible au MoCA (≤ 25) multiplierait le taux de

conversion entre 1.47 et 3.56 fois (Postuma et al., 2019; Ye et al., 2020). Avec un seuil critique de ≤ 26 au MoCA, Fereshtehnejad et al. (2019) ont été en mesure de discriminer deux ans à l'avance, les patients avec un TCSPi qui allaient convertir avec une sensibilité de 65.6 % et une spécificité de 85.2 %. Le score au MoCA est par ailleurs plus faible chez ceux qui convertissent en DCL en comparaison à ceux qui convertissent en MP avec une différence observable 3.6 à 4.6 années avant la conversion (Génier-Marchand et al., 2017; Postuma et al., 2019). En effet, la diminution du score au MoCA est plus abrupte et survient plus tôt chez ceux qui convertissent en DCL que ceux qui développent une MP (Fereshtehnejad et al., 2019). Aux tests cognitifs standards, Arnaldi et al. (2021) ont observé qu'une performance déficitaire à un score composite impliquant les fonctions visuo-constructives et le rappel libre verbal (immédiat et différé) augmente le taux de conversion par 12.44 fois après un suivi de 2.6 +/- 1.8 ans. De manière similaire, Ye et al. (2020) ont montré une augmentation par 3.70 fois du risque de conversion après 5.1 ans chez ceux qui obtiennent un score déficitaire en rappel libre verbal (immédiat et différé). De son côté, Génier-Marchand et al. (2017) ont observé au temps initial un score plus faible aux épreuves attentionnelles et exécutives chez les patients TCSPi qui développent une synucléinopathie après le suivi de 3.6 +/- 2.4 ans en comparaison à ceux qui n'en développent pas. De plus, les patients avec un TCSPi qui convertissent en MP et en DCL présentent un profil cognitif distinct plusieurs années avant la conversion. En effet, l'étude de Génier-Marchand et al. (2017) met en évidence au temps de base un score plus faible aux épreuves exécutives, d'apprentissage verbal, de mémoire non verbale et des fonctions visuospatiales chez ceux qui convertissent en DCL en comparaison à ceux qui convertissent en MP. D'ailleurs, les différences aux épreuves exécutives et de rappel libre verbal sont assez importantes pour discriminer les deux types de conversion jusqu'à 3 ans avant (Génier Marchand et al., 2018).

1.3 *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)

1.3.1 Description du test

Le MoCA est un test développé dans le but de détecter le TCL dans la population générale (voir annexe A; Nasreddine et al., 2005). Ce test tient sur une seule page et prend environ 10 minutes à

administrer. Le score sur 30 points du MoCA est divisé en plusieurs items sollicitant différentes fonctions cognitives. Ils se regroupent en plusieurs sous-échelles : les fonctions visuospatiales et exécutives (5 points), la dénomination (3 points), l'attention (6 points), le langage (3 points), l'abstraction (2 points), le rappel (5 points) et l'orientation (6 points). Le MoCA a été validé pour le dépistage du TCL dans la population générale (Carson et al., 2018) et auprès d'un nombre croissant de populations cliniques à risque de développer des troubles cognitifs : maladies cardiovasculaires (Alagiakrishnan et al., 2017), MP (Litvan et al., 2012; Skorvanek et al., 2018), sclérose en plaques (Charest et al., 2020; Dagenais et al., 2013) et plusieurs autres (Julayanont & Nasreddine, 2017). À notre connaissance, seule l'étude de Gagnon et al. (2010) a examiné la capacité discriminative du MoCA pour détecter les individus avec un TCL dans le TCSPi.

1.3.2 Fonctions évaluées

Le MoCA évalue six domaines de fonctionnement cognitif. Les fonctions visuospatiales sont évaluées à l'aide de tâches visuo-constructives avec la copie d'un cube (1 point) et un dessin d'horloge (3 points). Les fonctions exécutives sont évaluées avec un tracé alternant lettres et chiffres (1 point), une tâche de fluidité verbale orthographique (1 point) et une tâche de similitude (2 points). Une tâche de repérage de cibles auditives (1 point), une tâche de soustraction en série (3 points) et une tâche d'empan à l'endroit et à l'envers (2 points) évaluent l'attention sélective, la mémoire à court terme et la mémoire de travail. Une tâche de dénomination (3 points), la tâche de fluidité verbale orthographique (précédemment mentionnée; 1 point) et une tâche de répétition de phrases (2 points) évaluent le langage. L'apprentissage et la mémoire verbale épisodique sont évalués par une tâche de rappel libre différé (5 points). À la fin du test, des questions d'orientation spatiotemporelle sont posées permettant d'évaluer notamment la mémoire épisodique (6 points; Julayanont & Nasreddine, 2017). Les fonctions exécutives et attentionnelles ainsi que la mémoire épisodique verbale (fonctions généralement les plus touchées dans le TCSPi avec TCL) comptent respectivement pour 4, 6 et 5 points sur 30 dans le MoCA (Nasreddine et al., 2005).

1.3.3 Propriétés psychométriques

Les études montrent de façon relativement constante un effet de l'éducation sur le MoCA qui demeure toutefois généralement indépendant de l'âge et du sexe (Bernstein et al., 2011; Borda et al., 2019; Bruijnen et al., 2020; Larouche et al., 2016; Milani et al., 2018). Pour réduire l'effet de l'éducation, Nasreddine et al. (2005) proposent d'ailleurs une correction d'un point supplémentaire au score total du MoCA pour les individus ayant 12 ans et moins de scolarité. Une analyse factorielle confirmatoire évaluant la validité de construit dans un échantillon de participants sains, avec un TCL et de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (n = 830) a observé une bonne correspondance avec le modèle à six facteurs (domaines cognitifs précédemment mentionnés) du MoCA (Freitas et al., 2012; Nasreddine et al., 2005). Le coefficient de fiabilité test-retest du MoCA se situait entre 0.79 et 0.92 et le coefficient de fiabilité inter juge à 0.81 (Julayanont & Nasreddine, 2017). Une étude déplore toutefois une faible fiabilité test-retest et inter juge pour le sous-test du dessin de l'horloge (Price et al., 2011). Le MoCA possède une excellente sensibilité (90 %) ainsi qu'une très bonne spécificité (87 %) pour dépister le TCL en clinique de mémoire (Nasreddine et al., 2005). Toutefois, peu d'études ont comparé comme analyse primaire la performance au MoCA des patients avec un TCSPi sur la base de la présence ou non d'un TCL (Rahayel et al., 2018; Rémillard-Pelchat et al., 2022). Dans une étude qui comparait les propriétés discriminatives du MoCA et du MMSE pour le TCL dans le TCSPi, Gagnon et al. (2010) ont montré un meilleur rapport sensibilité/spécificité pour le MoCA avec une sensibilité de 76 % et une spécificité de 85 % pour dépister le TCL avec une valeur seuil de ≤ 25 . Cependant, cette étude a été réalisée sur un petit échantillon, n'a pas utilisé de sujets âgés sains (sans TCSP) pour représenter le groupe normatif, n'a pas effectué d'analyse par sous-tests et n'a pas effectué de suivi longitudinal.

1.4 Test de l'horloge (TDH)

1.4.1 Description du test

Le TDH est un test de moins de 5 minutes consistant à demander au patient de dessiner sur une feuille blanche « une horloge avec tous les chiffres et dont les aiguilles indiquent 11h10 ».

S'adressant initialement au dépistage du TNC majeur, l'utilisation du TDH s'est également étendue au dépistage du TCL (Dong et al., 2020; Duro et al., 2019; Ehreke et al., 2010). Différents systèmes de cotation existent pour quantifier une performance au TDH. Le plus utilisé au Québec est celui de l'échelle de Rouleau et al. (1992). Cette échelle se subdivise en trois sous-échelles, soit l'intégrité du contour de l'horloge (2 points), la disposition des chiffres (4 points) et la position des aiguilles (4 points). De plus, la nature « ouverte » de la réponse au TDH, c'est-à-dire le fait que peu d'instructions soient offertes et que peu de contraintes soient imposées au participant dans l'exécution de la tâche, ouvre la voie à une grande variété d'erreurs, d'où la pertinence d'une cotation qualitative de ces erreurs. À l'instar des échelles quantitatives, plusieurs méthodes sont proposées pour l'opérationnaliser (Spenciere et al., 2017). Les études soutiennent que l'analyse qualitative des erreurs améliore la prédiction d'une conversion en démence chez des sujets âgés (Peters & Pinto, 2008; Rouleau et al., 1996; Umegaki et al., 2020), peut contribuer au diagnostic différentiel (Allone et al., 2018; Duro et al., 2018; Rouleau et al., 1992) et bonifie le pouvoir discriminatif des échelles quantitatives (Cahn et al., 1996; Dong et al., 2020; Parsey & Schmitter-Edgecombe, 2011; Yamamoto et al., 2004).

L'échelle de Cahn et al. (1996) est basée sur les différents types d'erreurs relevées par Rouleau et al. (1992) et suggère un score quantitatif combiné tenant compte de ces erreurs. Cette échelle comptabilise 8 erreurs : (1) conceptuelle où on observe une perte des connaissances ou d'accès aux caractéristiques inhérentes d'une horloge, (2) persévérative où on observe une récurrence inappropriée d'un élément de l'horloge, (3) asservissement au stimulus où on observe une déviation des éléments du dessin vers un stimulus inapproprié (typiquement, les aiguilles indiquent 10h50 ou une seule aiguille pointe 10h ou 11h), (4) négligence spatiale unilatérale où on observe une omission des éléments de l'horloge dans une moitié du quadrant, (5) planification où on observe un espace avant les nombres 3, 6, 9 et 12, (6) chiffres à l'extérieur où on observe des chiffres à l'extérieur ou sur le contour de l'horloge, (7) chiffres dans le sens antihoraire et (8) spatiale non-spécifiée où l'organisation spatiale des chiffres est incorrecte sans suivre de patron particulier. Le score de l'échelle qualitative va de 0 à 8 en fonction de la présence de chaque type d'erreur et est soustrait au score quantitatif de l'échelle de Rouleau et al. (1992) pour obtenir un

score total. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué les capacités discriminatives du TDH comme test de dépistage du TCL dans le TCSPi.

1.4.2 Fonctions évaluées

Le TDH s'avère sensible au dépistage de différentes maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer, la DCL, les troubles cognitifs associés à la MP et la démence vasculaire (Allone et al., 2018; Duro et al., 2018). D'ailleurs, plusieurs études ont observé une performance plus faible au temps initial chez des participants cognitivement sains qui allaient développer une démence deux ans plus tard (Amodeo et al., 2015). L'exécution du TDH implique la mise en jeu de plusieurs fonctions cognitives généralement déficitaires dans le TCSPi : le fonctionnement exécutif (Chiu et al., 2008; Leissing-Desprez et al., 2020; Mainland et al., 2014; Umegaki et al., 2021), les fonctions visuo-constructives (Chiu et al., 2008; Mainland et al., 2014; Paula et al., 2013), l'attention (Chiu et al., 2008; Mainland et al., 2014) et la mémoire sémantique (Leyhe et al., 2009). D'ailleurs, l'évaluation qualitative permet de préciser le type d'atteinte sous-jacent à une performance réduite. Par exemple, les erreurs conceptuelles sont typiquement associées à une perturbation de l'accès au contenu sémantique (Allone et al., 2018), alors que l'erreur spatiale est typiquement associée à une diminution des fonctions exécutives ou visuo-constructives (Tranel et al., 2008).

1.4.3 Propriétés psychométriques

Certaines études montrent que le TDH est indépendant de l'âge, du niveau d'éducation, de la culture et de la dépression (Chiu et al., 2008; Ismail et al., 2010; Yamamoto et al., 2004). Cependant, d'autres études rapportent des corrélations avec l'âge et le niveau de scolarité (Santana et al., 2013; Shao et al., 2020; Siciliano et al., 2016; Turcotte et al., 2018). La validité convergente du score de l'échelle de Rouleau et al. (1992) au TDH a été démontrée avec plusieurs mesures cognitives évaluant notamment les habiletés visuospatiales, les fonctions exécutives et l'attention dans des échantillons de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de TCL amnésique et de sujets contrôles (Chiu et al., 2008; Duro et al., 2019). Une analyse factorielle exploratoire n'avait

toutefois identifié qu'un seul facteur significatif pour expliquer la variance de la performance au TDH (Duro et al., 2019). Le TDH dispose d'un coefficient de fiabilité test-retest entre 0.70 et 0.94 et d'un coefficient de fiabilité inter juges entre 0.75 et 0.99 à travers les différents systèmes de cotation (Pinto & Peters, 2009). Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'échelle de Rouleau et al. (1992) pour dépister le TCL. Chez les individus avec un TCL sans étiologie identifiée, un seuil optimal à ≤ 7 a été associé à une sensibilité d'environ 56 % et une spécificité entre 72 % et 92 % (Lee et al., 2008; Yamamoto et al., 2004). Le seuil optimal de dépistage du TCL vasculaire a été plutôt observé à ≤ 8 avec une sensibilité se situant entre 69 % et 82 % et une spécificité entre 60 % et 79 % (Dong et al., 2020; Zhou & Jia, 2008). Finalement, le seuil optimal de dépistage du TCL amnésique se situe à ≤ 9 avec une sensibilité de 64 % et une spécificité de 68 % (Duro et al., 2019). À notre connaissance, un seul groupe de recherche a comparé au TDH des patients avec un TCSPi et des sujets contrôles sains avec l'échelle de Rouleau et al. (Li et al., 2018; Li et al., 2016). Ceux-ci ont observé un score plus faible chez les patients TCSPi dans leur étude en 2018 alors qu'en 2016 la différence n'atteignait pas le seuil significatif.

1.5 Objectifs et hypothèses

Il est bien établi que le TCL dans le TCSPi est un important facteur de risque de développement d'un TNC majeur de type DCL. Afin de suivre de près l'évolution de la santé cognitive des personnes souffrant d'un TCSPi, les cliniciens doivent disposer d'outils leur permettant de dépister rapidement le TCL qui prédit le développement du TNC majeur. Or, aucun test de dépistage du TCL n'a vu sa validité prédictive testée sur un échantillon représentatif dans cette population.

L'objectif de cet essai était de répondre à la question de recherche suivante : est-ce que le MoCA et le TDH sont des outils de dépistage efficaces pour détecter les personnes ayant un TCL et celles à risque de développer une DCL dans le TCSPi?

1.5.1 Objectif et hypothèse 1 :

Comparer les performances au MoCA et au TDH entre trois groupes de participants : TCSPi avec un TCL, TCSPi sans TCL et sujets âgés sains (sans TCSP ni TCL). Les groupes seront comparés sur le score total et sur les différentes sous-échelles du MoCA et du TDH.

Les moyennes du score total au MoCA et au TDH seront plus faibles dans le groupe TCSPi avec TCL que le groupe TCSPi sans TCL. Ces moyennes seront également plus basses dans le groupe TCSPi sans TCL en comparaison avec le groupe de participants neurologiquement sains. Pour le MoCA, les sous-échelles mesurant les fonctions généralement touchées dans le TCSPi, soit les fonctions exécutives et l'attention ainsi que la mémoire épisodique verbale mettront en évidence des différences intergroupes similaires à celles du score total. Dans le TDH, des différences intergroupes seront également observables dans toutes les sous-échelles.

1.5.2 Objectif et hypothèse 2 :

Déterminer une valeur critique optimale pour le MoCA et le TDH chez une population avec un TCSPi permettant de discriminer les patients avec un TCL des sujets sains. Pour ce faire, nous mesurerons la sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe de différentes valeurs critiques du MoCA et du TDH.

Dans une étude antérieure réalisée chez un petit échantillon de participants avec un TCSPi, un score de ≤ 25 au MoCA a été déterminé comme valeur critique optimale (sensibilité = 76 % et spécificité = 85 %) pour discriminer les patients avec un TCL dans cette population (Gagnon et al., 2010). Nous prédisons une sensibilité semblable dans cette étude avec toutefois une spécificité supérieure étant donné que notre groupe de référence est composé de sujets sains (sans TCSP). Nous prédisons également que la valeur critique pour le TDH se situera aux alentours de ≤ 7 comme il a été précédemment observé (Lee et al., 2008; Yamamoto et al., 2004). Nous croyons toutefois qu'étant donné la prévalence des déficits exécutifs et visuo-spatiaux dans le TCSPi, la sensibilité du TDH à ce seuil sera plus élevée.

1.5.3 Objectif et hypothèse 3 :

Déterminer une valeur critique optimale pour le MoCA et le TDH chez une population avec un TCSPi permettant de prédire le développement d'une DCL en comparaison avec des sujets sains. Pour ce faire, nous mesurerons la sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe de différentes valeurs critiques du MoCA et du TDH.

Une étude antérieure a obtenu un seuil critique optimal de ≤ 26 au MoCA pour prédire le développement d'une synucléinopathie (DCL, MP ou AMS) chez une population avec un TCSPi en comparaison avec des sujets contrôles (Fereshtehnejad et al., 2019). La spécificité obtenue était de 85.2 % et la sensibilité de 65.6 % et 53.8 % respectivement deux ans et quatre ans avant la conversion. Comme notre condition négative est similaire à cette étude (emploi d'un groupe contrôle sans TCSPi, voir *Methods* dans le Chapitre 2), nous prévoyons obtenir une spécificité similaire. Néanmoins, comme il a été montré que les patients convertissant en DCL ont un score de MoCA plus bas que ceux qui convertissent en MP quelques années avant et que nous excluons ces derniers dans notre condition positive, nous nous attendons à obtenir une sensibilité supérieure. Pour le TDH, comme les fonctions visuospatiales sont atteintes chez ceux qui convertissent en DCL (Génier-Marchand et al., 2017), nous nous attendons à obtenir des sensibilités et spécificités significatives.

CHAPITRE 2

ARTICLE 1 : THE MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT AND THE CLOCK DRAWING TEST TO IDENTIFY MCI AND PREDICT DEMENTIA IN ISOLATED REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

The Montreal Cognitive Assessment and the Clock Drawing Test to identify MCI and predict dementia in isolated REM sleep behavior disorder

Émile Cogné, B.Sc.,^{1,2} Ronald B. Postuma, MD, M.Sc.,^{2,3} Marie-Joëlle Chasles, B.Sc.,^{1,4} Jessie De Roy, B.Sc.,^{1,2} Jacques Montplaisir, MD, M.Sc.,^{2,5} Amélie Pelletier, Ph.D.,² **Isabelle Rouleau, Ph.D.**^{1,4*} and **Jean-François Gagnon, Ph.D.**^{1,2*}

¹Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada

²Centre for Advanced Research in Sleep Medicine,

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, QC, Canada

³Department of Neurology, Montreal Neurological Institute, Montreal, QC, Canada

⁴Centre de recherche du CHUM, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁵Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

***Senior authors that contributed equally.**

Corresponding authors' contact information:

Dr. Jean-Francois Gagnon
Département de psychologie
Université du Québec à Montréal
C.P. 8888 succ. Centre-ville,
Montréal (Québec), Canada
H3C 3P8
Email: gagnon.jean-francois.2@uqam.ca

2.1 Abstract

Background and Objectives: Isolated/idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) patients are at high risk for developing mild cognitive impairment (MCI) and dementia with Lewy bodies (DLB). However, there is a lack of scientific knowledge regarding the accuracy of cognitive screening tools to identify these conditions in iRBD. This study aimed to determine in iRBD the psychometrics of two screening tests to discriminate patients with MCI and those at risk of DLB.

Methods: We retrospectively selected and followed 64 consecutive polysomnography-confirmed iRBD patients seen in sleep clinic between 2006 and 2021, 32 with MCI (mean age 68.44 years, 72% men), 32 without MCI (67.78 years, 66% men), and 32 controls (69.84 years, 47% men). Participants underwent a neurological evaluation and neuropsychological assessment for MCI diagnosis. They also completed the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Clock Drawing Test (CDT). Fifty-three patients were followed (mean of 5.10 ± 2.64 years); 6 developed DLB and 16 Parkinson's disease. An independent cohort of 10 iRBD patients who later developed DLB was also recruited and followed. Receiver operating characteristic curves with area under the curve (AUC) were performed assessing the discriminant value of the MoCA and CDT.

Results: The cutoff values that best differentiated patients who developed DLB from controls were on the MoCA Total score ($\leq 25/30$ with 100% [95% CI 61% to 100%] sensitivity and 78% [61% to 89%] specificity, AUC = 0.888) and Delayed Recall ($\leq 3/5$ with 83% [44% to 97%] sensitivity and 78% [61% to 89%] specificity, AUC = 0.875). Both values yielded a sensitivity of 90% (60% to 98%) to detect patients at risk of DLB in the independent cohort. The same optimal cutoffs best differentiated patients with MCI from controls (Total score with 72% [55% to 84%] sensitivity and 78% [61% to 89%] specificity, AUC = 0.803; Delayed Recall with 72% [55% to 84%] sensitivity and 78% [61% to 89%] specificity, AUC = 0.843). No acceptable optimal values were found for the CDT.

Discussion: In iRBD, the MoCA demonstrates adequate psychometric properties to identify patients most at risk of developing DLB and to screen for MCI, whereas the CDT does not.

Classification of Evidence: This study provides Class II evidence that the Montreal Cognitive Assessment, but not the Clock Drawing Test, is useful in screening patients with isolated REM sleep behavior disorder for the risk of developing either mild cognitive impairment or dementia with Lewy bodies.

2.2 Introduction

Isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia affecting 1% to 3% of the general population over 50 years of age (Yao et al., 2019). iRBD is a prodromal stage of α -synucleinopathies, with a risk of phenoconversion of 10.6% two years after diagnosis, 31.3% after five years, 60.2% after 10 years, and 73.5% after 12 years (Postuma et al., 2019). In patients who phenoconvert, approximately 43.5% develop dementia first, while 56.5% develop parkinsonism first (Postuma et al., 2019). Moreover, approximately a third of patients with iRBD have mild cognitive impairment (MCI), which is a risk factor for dementia with Lewy bodies (DLB) or Parkinson's disease (PD) with cognitive impairment (Gagnon et al., 2019; Postuma et al., 2019). An exhaustive neuropsychological assessment, which is the gold standard for detecting MCI, can be expensive, requires specialized training and a considerable time commitment. Therefore, valid cognitive screening tests are needed to identify patients with MCI and predict phenoconversion to DLB in an iRBD population.

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is a screening tool for neurocognitive disorder widely used in the general population (Nasreddine et al., 2005). To our knowledge, only one study evaluated the psychometric properties of the MoCA for detecting MCI in an iRBD population (Gagnon et al., 2010). However, this study had limitations, including small sample size, no healthy controls for comparison purposes or identification of normal values, no subtest analysis of the MoCA, and no longitudinal follow-up. Other studies reported that lower score on the MoCA predicts phenoconversion and DLB in polysomnography (PSG)-confirmed and probable (questionnaire) iRBD (Fereshtehnejad et al., 2019; Postuma et al., 2019; Ye et al., 2020). However, no ROC curve analysis (to determine optimal cutoff) for DLB conversion or subtest analysis were performed.

The Clock Drawing Test (CDT) is another screening test developed for dementia and sensitive to DLB (Duro et al., 2018), although some researchers have extended its use to MCI (Ehreke et al., 2010). To our knowledge, the discriminant properties of the CDT have never been validated in iRBD to detect MCI and patients at risk of DLB.

This study aimed to validate the effectiveness of the MoCA and the CDT to screen MCI patients and those at risk of developing DLB in iRBD. The first objective was to determine the psychometric properties of the MoCA and CDT (and their subtests) for identifying MCI in iRBD patients. The second objective was to determine the baseline psychometric properties of these two screening tests for identifying iRBD patients who later developed DLB. The third objective was to confirm these psychometric properties in an independent sample of patients with iRBD who developed DLB.

2.3 Methods

2.3.1 Participants and procedure

We retrospectively recruited consecutive patients with iRBD from the database of the Center for Advanced Research in Sleep Medicine at the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal — Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS-NÎM – HSCM)*, Canada. Two equivalent groups of iRBD patients (with and without MCI), matched for age, sex, and education, were selected. Inclusion criteria were the presence of iRBD confirmed by a sleep specialist (J.M.) or a neurologist (R.B.P) based on the criteria of the International Classification of Sleep Disorders, Third edition (ICSD-3) and PSG (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Montplaisir et al., 2010). Moreover, participants had to be between 50 and 80 years old with at least 6 years of education (primary school completed), and had to undergo a complete neuropsychological assessment, including the MoCA and CDT. Exclusion criteria were: (1) presence of a neurodegenerative disease based on standard criteria (American Psychiatric Association, 2013; Postuma et al., 2015a), (2) RBD associated with a secondary cause (e.g. narcolepsy or confirmed drug-induced RBD), (3) major psychiatric disorder according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (American Psychiatric Association, 2013), (4) EEG anomaly suggesting epilepsy, or (5) chronic obstructive pulmonary disease, traumatic head injury, encephalitis, or brain tumor. To determine the psychometric properties of the screening cognitive tests based on normal values we used newspaper advertisements and word of mouth to recruit controls matched for age, sex, and education, and absence of RBD and MCI. All evaluations were carried out at the CIUSSS-NÎM.

2.3.2 Polysomnography and Neurological Assessment

PSG recording included EEG with two electrodes derivation (C3-A2 and O2-A1), bilateral electrooculogram, submental electromyogram (EMG), oral and nasal airflow, thoracic and abdominal movement, and peripheral O₂ saturation. Criteria for determining sleep stages were selected to match the PSG standards (Iber et al., 2007; Montplaisir et al., 2010). A duration greater

than 30% of REM sleep time with tonic EMG activity or more than 15% of REM sleep time with phasic EMG activity was considered as REM sleep without atonia (Montplaisir et al., 2010). All patients underwent a neurological examination conducted by a movement disorder specialist (R.B.P.), which included a complete review of medical history, and motor testing including the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III (UPDRS-III; Fahn et al., 1987).

2.3.3 Neuropsychological Assessment and Mild Cognitive Impairment Criteria

For each participant, we used baseline data from the first complete neuropsychological assessment that included the MoCA and CDT. The three cognitive domains evaluated were: (1) *attention and executive functions* assessed by the Digit Span subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale—Third edition (WAIS-III; Wechsler, 1997), the Trail Making Test parts A and B (Reitan & Wolfson, 1985), semantic and phonemic verbal fluency (St-Hilaire et al., 2016), and the Stroop Color-Word Interference Test (Bohnen et al., 1992); (2) *episodic verbal learning and memory* assessed by the Rey Auditory Verbal Learning Test (sum of trials 1 to 5, List B, immediate and delayed recalls, and recognition; Lavoie et al., 2018; Schmidt, 1996); and (3) *visuospatial abilities* assessed by the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy; Rey et al., 1960), the Block Design subtest from the WAIS-III (Wechsler, 1997), and the Bells Cancellation Test (Gagnon et al., 2009; Gauthier et al., 1989). MCI diagnosis was determined by a consensus between a neurologist (R.B.P) and neuropsychologist (J.-F.G.) based on the following criteria: (1) a subjective complaint about cognitive functioning by the participant, close relative or informant, or a positive screening on the Cognitive Failures Questionnaire defined as a total score of >25 or at least one item with a score of 3 or 4 (Broadbent et al., 1982); (2) impairment in at least one cognitive domain which was defined as a performance score of at least 1.5 SD below the standardized mean on at least two measures in the same cognitive domain; (3) preserved daily living activities (preparing meals, housecleaning, laundry, shopping, transport, managing finances and medication), assessed during a structured interview; and (4) absence of dementia or other conditions (psychiatric, medical) that could better explain the cognitive impairment (Gagnon et al., 2009).

2.3.4 Screening Tools

2.3.4.1 Montreal Cognitive Assessment

The MoCA is a 10-minute-long single-page pen-and-paper cognitive test which evaluates the severity of neurocognitive disorder based on the number of points scored out of a maximum of 30 by briefly assessing *Visuospatial-Executive* functions (modified trail making test, cube copy, and clock drawing; 5 pts), *Naming* (3 pts), *Attention* (digit span forward and backward, letter A tapping test, and serial 7 subtraction; 6 pts), *Language* (sentence repetition, and letter F fluency; 3 pts), *Abstraction* (2 pts), *Delayed Recall* (free recall of 5 words: 5 pts), and *Orientation* (6 pts). The MoCA was administered during the neurological or the neuropsychological assessments. To reduce evaluator bias on the subtest likely to have the most subjective evaluation, namely the *Visuospatial-Executive* subtest, we deleted the participants' scores and had these retrospectively rescored by a group of three separate evaluators (J.D.R., M.-J.C., and É.C.) blinded to the participants' group. The MoCA *Total* score was calculated as follows: (1) the median score given by the three judges was used to determine the outcome on individual items of the *Visuospatial-Executive* subscore; and (2) the total was calculated by the sum of the individual items (including the previously calculated medians). A correction of +1 on the MoCA *Total* score for education ≤ 12 years was applied.

2.3.4.2 Clock Drawing Test

The CDT is a quick (less than 5 minutes to administer) cognitive screening test with minimal material requirements (pen and blank sheet of paper). Although a certain number of procedures and scoring systems are available for the CDT, the present study used the scoring system developed by Rouleau et al. (1992). This system involves no pre-drawn circle for the clock and the participant is asked to “draw a clock with all the numbers, and set the hands for 10 after 11.” The evaluator must then judge the integrity of the clock face drawn by the patient on a subscore out of 2, the layout of the numbers on a subscore out of 4, and the position of the clock hands on a subscore out of 4. The sum of these subscores totals between 0 and 10, with 10 being a near perfect clock

drawing according to the criteria. In this study, most CDT were administered during the neuropsychological assessment and drawn on a blank sheet of paper. Since sheet size does not influence CDT score (Turcotte et al., 2018), we used the clock drawing subtest on the MoCA protocol for the 13 (13.5%) participants who did not complete the CDT during neuropsychological assessment. The scores on the CDT protocols were deleted and retrospectively rescored blindly for each group by the three evaluators (I.R., M.-J.C., and É.C.). The final CDT score (/10) was determined by first calculating the median of the 3 evaluators' scores on each subscore, and then totaling the subscores.

2.3.5 Follow-up Examination

An annual follow-up including a neurological and cognitive assessment was conducted by a neurologist and a neuropsychologist to investigate for the presence of neurodegenerative disease. In the case of patients unable to participate in person (due to distance or severe dementia), a telephone conversation with their caregivers and a review of their clinical chart were used to confirm neurodegenerative disease, as in our previous studies (Postuma et al., 2015b; Postuma et al., 2011). Following discussion, the neurologist and neuropsychologist arrived at an agreement on the diagnosis according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria for parkinsonism syndrome (Gibb & Lees, 1988), guidelines from the consortium on DLB (McKeith et al., 2005), and consensus statement on MSA criteria (Gilman et al., 2008).

2.3.6 Validation data set for MoCA

To assess the validity of the MoCA for predicting DLB, we also retrospectively selected from the same sleep clinic an independent group of iRBD patients who developed DLB during the follow-up. Inclusion and exclusion criteria were the same than the original cohort, except for age (one patient was aged of 82 years and a second of 83 years), and education (one patient had 5 years of education). No rescoring procedure was conducted in the independent cohort to reproduce the clinical setting.

2.3.7 Statistical Analysis

Patients with indeterminate diagnosis in regard to one of the independent variables (iRBD, MCI and DLB) were excluded as well as those with incomplete screening tests. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics 26. To assess the normality of variable distribution, we conducted a Skewness and Kurtosis analysis. Age and education were compared between groups using one-way ANOVA. Between-group proportion for sex, level of education (≤ 12 years), antidepressant and anxiolytic use were assessed by Chi-square test (χ^2) and Fisher's exact test. RBD duration (symptom onset and PSG diagnosis) and UPDRS-III score were compared between groups using a nonparametric Mann-Whitney U test. To compare group performance on cognitive variables, we used ANOVA and Kruskal-Wallis respectively on normally distributed ordinal and non-normally distributed ordinal dependent variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$. *Post hoc* analysis of significant results was conducted according to the Bonferroni method. Effect size (eta squared; η^2) was calculated and interpreted using Psychometrica's Effect Size Calculator (Lenhard & Lenhard, 2016). Pearson's and Spearman's correlation tests were used to study the relationship between variables depending on whether the distributions were respectively normal or not. Interrater reliability was calculated with a two-way mixed, average-measure intraclass correlation coefficient (absolute agreement).

To assess the discriminant value of the MoCA and CDT total scores and subscores, we generated receiver operating characteristic (ROC) curves in which iRBD patients with MCI represented the positive condition, and controls represented the negative condition (ROC curves were also generated for iRBD patients without MCI). From the ROC curves, we extracted values for sensitivity, specificity, Youden Index, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and areas under the curve (AUC). Sensitivity and specificity confidence intervals were calculated using the Diagnostic Test Calculator offered by Knowledge Translation Program (Knowledge Translation Program, 2017). The optimal cutoff scores were selected based on the best Youden index score.

Predictive values of screening tests were assessed first by comparing the baseline total scores and subscores between participants who converted to DLB and controls, using Student's t -tests for the

independent sample or Mann-Whitney's *U* tests respectively for normally distributed and non-normally distributed variables. As for the previously described group comparisons, normality was assessed by Skewness and Kurtosis analysis. Finally, ROC curves with conversion to DLB as positive condition and controls as negative condition were generated to measure predictive values of the screening tests (ROC curves with conversion to PD as the negative condition were also performed).

Normality assessment was conducted as previously described for demographics and clinical variables in the independent DLB converter cohort. We compared the original DLB converter cohort with the independent DLB converter cohort with the results of Student's *t*-tests for the independent sample, and Mann-Whitney's *U* tests, and Fisher's exact test respectively for normally distributed, non-normally distributed, and nominal variables. To validate MoCA's predictive values for DLB conversion, we applied the optimal cutoff determined for the original cohort to the independent DLB converter cohort and calculated sensitivity values.

2.3.8 Standard Protocol Approvals, Registration, and Patient Consents

The Research Protocols Ethics Board of the Centre de recherche *CIUSSS-NÎM – HSCM* approved the study, and all participants signed a consent form prior to participating in the study.

2.3.9 Data availability

Anonymized data will be shared upon request from any qualified investigator.

2.4 Results

Between September 2006 to March 2021, 112 iRBD patients meet the inclusion criteria (Figure 2.1). Thirty patients were excluded: 18 for a neurodegenerative disease at baseline and 12 for a secondary cause of RBD. Of the 82 remaining patients, 32 had MCI. Among those without MCI, we then selected an equivalent group of 32 patients matched for age, sex, and education. Of note, 16 (25%) of the iRBD patients were also participants in a previous preliminary study on using the MoCA to detect MCI in iRBD (Gagnon et al., 2010). An additional group of 32 controls matched for age, sex, and education was selected.

Figure 2.1. Flow of participants

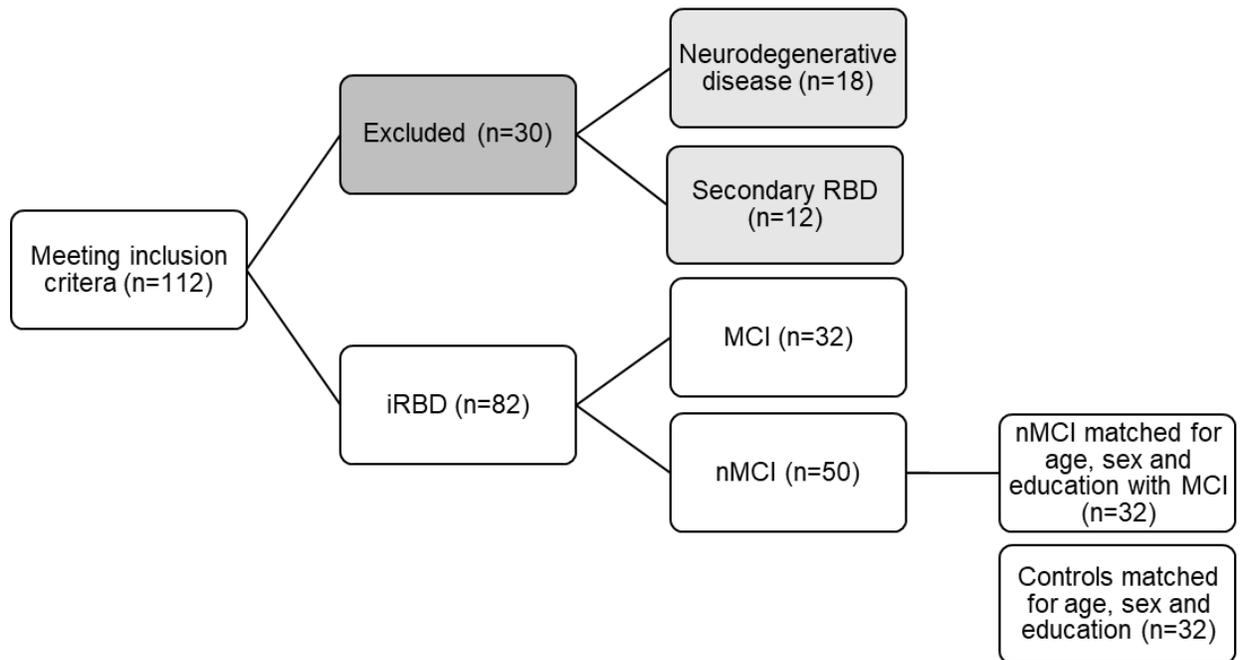


Figure 2.1 – Flow of participants. iRBD = isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; MCI = mild cognitive impairment; nMCI = without mild cognitive impairment.

2.4.1 Sociodemographic and clinical characteristics

Participants' baseline sociodemographic and clinical variables are presented in Table 2.1. The three groups (iRBD with MCI, iRBD without MCI, and controls) presented similar characteristics. The two iRBD groups did not differ for RBD duration (symptom onset and PSG diagnosis) and medication use (antidepressants and anxiolytics). Patients with MCI had higher UPDRS-III total scores than patients without MCI. Results of the neuropsychological assessment are presented in Supplemental Material, Table 2.6.

Table 2.1. Sociodemographic and clinical characteristics of participants

	iRBD	iRBD-MCI A	iRBD-nMCI B	Controls C	p value
Age, yrs	68.11 ± 5.24	68.44 ± 5.01	67.78 ± 5.52	69.84 ± 5.45	.291 ^a
Men, n (%)	44 (69)	23 (72)	21 (66)	15 (47)	.102 ^b
Education, yrs	13.02 ± 3.64	12.59 ± 3.56	13.44 ± 3.72	13.75 ± 2.98	.384 ^a
≤ 12 yrs, n (%)	35 (55)	18 (56)	17 (53)	13 (41)	.417 ^b
RBD duration (symptoms onset)	9.92 ± 9.77	10.03 ± 10.14	9.81 ± 9.55	-----	.730 ^c
RBD duration (PSG diagnosis)	1.73 ± 2.87	1.89 ± 2.82	1.57 ± 2.95	-----	.762 ^c
UPDRS-III total score	4.23 ± 3.90	5.34 ± 4.04	3.13 ± 3.48	-----	.004 ^c
Antidepressants, n (%)	16 (25)	10 (31)	6 (19)	-----	.248 ^b
Anxiolytics, n (%) ^e	3 (5)	2 (6)	1 (3)	-----	1.000 ^d

Data are shown as mean ± SD unless otherwise noted.

iRBD = isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD-MCI = iRBD with mild cognitive impairment; iRBD-nMCI = iRBD without MCI; PSG = polysomnography; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III.

^aANOVA. ^bChi-square. ^cMann-Whitney. ^dFisher' exact test. ^eExcluding medication used for RBD symptoms which encompassed 23 (36%) patients: 12 (38%) iRBD-MCI and 11 (34%) iRBD-nMCI.

2.4.2 Screening Tests for MCI in iRBD

Intraclass correlation between the three judges was excellent for the MoCA *Visuospatial-Executive* subscore (ICC = .883, CI 95% .835–.918) and CDT *Total* score (ICC = .955, CI 95% .932–.970). MoCA *Visuospatial-Executive* subscore correlated with CDT *Total* score ($\rho = .520$, $p < .001$). Table 2.2 shows group difference on the MoCA and CDT. Patients with MCI had lower MoCA *Total* score than patients without MCI and controls (large effect size). Moreover, patients with MCI had poorer performance than controls on the MoCA *Visuospatial-Executive* subscore

(intermediate effect size), while both iRBD groups had poorer performance than controls on the MoCA *Delayed Recall* subscore (large effect size). On the CDT, patients with MCI had poorer performance than controls on the *Total* score (intermediate effect size) and *Face* subscore (intermediate effect size).

Table 2.2. Results on the MoCA and CDT

	iRBD	iRBD-MCI A	iRBD-nMCI B	Controls C	Eta- square	p value	Post-hoc
MoCA							
Total score /30	24.50 ± 2.75	23.50 ± 2.75	25.50 ± 2.40	26.63 ± 2.24	.220	< .001 ^a	A < B, C
Visuospatial- Executive /5	2.92 ± 1.20	2.63 ± 1.29	3.22 ± 1.04	3.53 ± 1.19	.073	.012 ^b	A < C
Naming /3	2.77 ± 0.50	2.75 ± 0.51	2.78 ± 0.49	2.94 ± 0.25	.015	.187 ^b	
Attention /6	5.59 ± 0.68	5.47 ± 0.76	5.72 ± 0.58	5.75 ± 0.44	.009	.245 ^b	
Language /3	2.50 ± 0.59	2.41 ± 0.62	2.59 ± 0.56	2.44 ± 0.56	< .001	.362 ^b	
Abstraction /2	1.69 ± 0.53	1.53 ± 0.62	1.84 ± 0.37	1.69 ± 0.59	.035	.072 ^b	
Delayed Recall /5	2.61 ± 1.43	2.28 ± 1.37	2.94 ± 1.44	4.03 ± 1.28	.251	< .001 ^b	A, B < C
Orientation /6	5.88 ± 0.33	5.88 ± 0.34	5.87 ± 0.37	5.88 ± 0.42	.020	.925 ^b	
CDT							
Total score /10	8.38 ± 1.70	7.94 ± 2.05	8.81 ± 1.15	9.16 ± 1.05	.065	.018 ^b	A < C
Face /2	1.75 ± 0.44	1.66 ± 0.48	1.84 ± 0.37	2.00 ± 0.00	.124	.001 ^b	A < C
Numbers /4	3.20 ± 0.96	3.06 ± 1.11	3.34 ± 0.79	3.53 ± 0.72	.013	.201 ^b	
Hands /4	3.42 ± 0.83	3.22 ± 0.98	3.63 ± 0.61	3.63 ± 0.66	.028	.100 ^b	

Data are shown as mean ± SD unless otherwise noted.

iRBD = isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD-MCI = iRBD with mild cognitive impairment; iRBD-nMCI = iRBD without MCI; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; CDT = Clock Drawing Test.

^aANOVA. ^bKruskal-Wallis.

2.4.3 Receiver operating characteristic (ROC) curves for MCI in iRBD

ROC curve results for comparing patients with MCI (disease) and controls (healthy) on the previously-mentioned variables of the MoCA and CDT are presented in Table 2.3. For the MoCA, the ROC curve highlighted discriminant properties for the *Total* score ($p < .001$; optimal cutoffs at ≤ 25 and ≤ 24), *Visuospatial-Executive* subscore ($p = .007$; optimal cutoff at ≤ 3), and *Delayed Recall* subscore ($p < .001$; optimal cutoff at ≤ 2), with *Delayed Recall* yielding the overall best Youden Index at optimal cutoff. For the CDT, discriminant properties were found for the *Total* score ($p = .008$; optimal cutoff at ≤ 9), and *Face* subscore ($p = .018$; optimal cutoff at ≤ 1), with *Face* subscore yielding the overall best Youden Index at optimal cutoff. ROC curve results for the

comparison between patients with (disease) and without (healthy) MCI on the MoCA are presented in Supplemental Material, Table 2.7 (only variables with significant AUC are presented).

Table 2.3. Critical screening score on the MoCA and CDT: iRBD-MCI patients versus Controls

Cutoff scores	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Youden Index	LR+	LR-	AUC (95% CI)
MoCA						
Total score /30						
≤ 29	1.000 (.893-1.000)	.094 (.032-.242)	.094	1.103	.000	.803 (.696-.910)
≤ 28	.969 (.843-.994)	.188 (.089-.353)	.156	1.192	.167	
≤ 27	.938 (.799-.983)	.375 (.229-.547)	.313	1.500	.167	
≤ 26	.813 (.647-.911)	.563 (.393-.718)	.375	1.857	.333	
≤ 25	.719 (.546-.844)	.781 (.612-.890)	.500	3.286	.360	
≤ 24	.656 (.483-.796)	.844 (.682-.931)	.500	4.200	.407	
≤ 23	.531 (.364-.691)	.875 (.719-.950)	.406	4.250	.536	
≤ 22	.406 (.255-.577)	.906 (.758-.968)	.313	4.333	.655	
≤ 21	.250 (.133-.421)	1.000 (.893-1.000)	.250	----- ^a	.750	
Visuospatial-Executive /5						
≤ 4	.906 (.758-.968)	.188 (.089-.353)	.094	1.115	.500	.697 (.566-.828)
≤ 3	.750 (.579-.867)	.656 (.483-.796)	.406	2.182	.381	
≤ 2	.500 (.336-.664)	.750 (.579-.867)	.250	2.000	.667	
≤ 1	.188 (.089-.353)	.938 (.799-.983)	.125	3.000	.867	
≤ 0	.031 (.006-.157)	1.000 (.893-1.000)	.031	----- ^a	.969	
Delayed Recall /5						
≤ 4	1.000 (.893-1.000)	.438 (.282-.607)	.438	1.778	.000	.843 (.744-.942)
≤ 3	.719 (.546-.844)	.781 (.612-.890)	.500	3.286	.360	
≤ 2	.625 (.453-.771)	.938 (.799-.983)	.563	10.000	.400	
CDT						
Total score /10						
≤ 9	.781 (.612-.890)	.531 (.364-.691)	.313	1.667	.412	.693 (.564-.822)
≤ 8	.469 (.309-.636)	.719 (.546-.844)	.188	1.667	.739	
≤ 7	.344 (.204-.517)	.906 (.758-.968)	.250	3.667	.724	
≤ 6	.219 (.110-.388)	1.000 (.893-1.000)	.219	----- ^a	.781	
Face /2						
≤ 1	.344 (.204-.517)	1.000 (.893-1.000)	.344	----- ^a	.656	.672 (.538-.806)
≤ 0	.000 (.000-.107)	1.000 (.893-1.000)	.000	----- ^a	1.000	

CI = confidence interval; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio; AUC = area under the curve; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; CDT = Clock Drawing Test; iRBD-MCI = isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment.

^aDivided by zero

2.4.4 Screening tests for DLB converters versus controls

Of the 64 patients with iRBD, 53 (83%) had a complete follow-up examination (mean duration: 5.10 ± 2.64 years). On this number, six patients (11.3%) developed DLB, 16 (30.2%) developed PD (including 10 with PD-MCI), and 31 (58.5%) were disease-free. DLB converters had a mean follow-up time of 3.24 ± 1.32 years. Age (68.17 ± 5.12 years; $p = .490$), sex (67% of men; $p = .660$), and education (13.17 ± 3.25 years; $p = .667$) of DLB converters were similar to controls. Table 2.4 shows group difference between DLB converters and controls on the MoCA and CDT. DLB converters had poorer performance at baseline than controls on the MoCA *Total* score ($p = .001$) and MoCA *Delayed Recall* subscore ($p = .002$). No significant between-group difference was found on the CDT.

Table 2.4. Results on the MoCA and CDT: DLB converters versus Controls

	DLB converters (n = 6)	Controls (n = 32)	Eta-square	p value
MoCA				
Total score /30	23.33 \pm 1.21	26.63 \pm 2.24	.252	.001 ^a
Visuospatial-Executive /5	2.67 \pm 1.03	3.53 \pm 1.19	.078	.089 ^b
Naming /3	2.83 \pm .41	2.94 \pm .25	.004	.711 ^b
Attention /6	5.17 \pm .98	5.75 \pm .44	.043	.213 ^b
Language /3	2.50 \pm .55	2.44 \pm .56	.001	.861 ^b
Abstraction /2	1.67 \pm .52	1.69 \pm .59	.002	.830 ^b
Delayed Recall /5	2.17 \pm 1.33	4.03 \pm 1.28	.219	.002 ^b
Orientation /6	5.83 \pm .41	5.88 \pm .42	.002	.800 ^b
CDT				
Total score /10	8.33 \pm 1.63	9.16 \pm 1.05	.037	.245 ^b
Face /2	1.83 \pm .41	2.00 \pm .00	.011	.544 ^b
Numbers /4	3.33 \pm .82	3.53 \pm .72	.009	.571 ^b
Hands /4	3.17 \pm .98	3.63 \pm .66	.027	.316 ^b

Data are shown as mean \pm SD unless otherwise noted.

DLB = dementia with Lewy bodies; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; CDT = Clock Drawing Test.

^aStudent's *t*-test. ^bMann-Whitney U.

2.4.5 ROC curves for DLB converters in iRBD

ROC curve results for the comparison between DLB converters (disease) and controls (healthy) on the previously-mentioned variables of the MoCA are presented in Table 2.5. ROC curve analysis of DLB converters versus controls highlighted significant discrimination properties for

the MoCA *Total* score ($p = .003$; optimal cutoff at ≤ 25) and MoCA *Delayed Recall* subscore ($p = .004$; optimal cutoff at ≤ 3), with the MoCA *Total* score yielding the overall best Youden Index at optimal cutoff. Baseline characteristics of DLB converters and PD converters are presented in Supplemental Material, Table 2.8. ROC curve analysis of DLB converters (positive condition) versus PD converters (negative condition) yielded no significant AUC for the MoCA or CDT. For the MoCA, a *Total* score at a cutoff of ≤ 25 would have a sensitivity of 100% and a specificity of 43.8%, whereas the *Delayed Recall* subscore at a cutoff of ≤ 3 would have a sensitivity of 83.3% and a specificity of 56.3%.

Table 2.5. Critical screening score on the MoCA: DLB converters versus Controls

Cutoff scores	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Youden Index	LR+	LR-	AUC (95% CI)
MoCA						
Total score /30						.888 (.785-.991)
≤ 29	1.000 (.610-1.000)	.094 (.032-.242)	.094	1.103	.000	
≤ 28	1.000 (.610-1.000)	.188 (.089-.353)	.188	1.231	.000	
≤ 27	1.000 (.610-1.000)	.375 (.229-.547)	.375	1.600	.000	
≤ 26	1.000 (.610-1.000)	.563 (.393-.718)	.563	2.286	.000	
≤ 25	1.000 (.610-1.000)	.781 (.612-.890)	.781	4.571	.000	
≤ 24	.833 (.436-.970)	.844 (.682-.931)	.677	5.333	.198	
≤ 23	.500 (.188-.812)	.875 (.719-.950)	.375	4.000	.571	
≤ 22	.333 (.097-.700)	.906 (.758-.968)	.240	3.556	.736	
Delayed Recall /5						
≤ 4	1.000 (.610-1.000)	.438 (.282-.607)	.438	1.778	.000	.875 (.741-1.000)
≤ 3	.833 (.436-.970)	.781 (.612-.890)	.615	3.810	.213	
≤ 2	.667 (.300-.903)	.938 (.799-.983)	.604	10.667	.356	
≤ 1	.167 (.030-.564)	.938 (.799-.983)	.104	2.667	.889	

CI = confidence interval; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio; AUC = area under the curve; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; DLB = dementia with Lewy bodies.

2.4.6 Validation on an independent cohort of DLB converters in iRBD

Age (74.30 ± 6.50 years; $p = .069$), sex (60% of men; $p = 1.000$), education (13.30 ± 5.12 years; $p = .955$), and follow-up duration (2.35 ± 1.03 years; $p = .153$) of the independent DLB converter cohort were similar to those of the original DLB converter cohort. The DLB independent cohort did not significantly differ from the original DLB cohort on the MoCA *Total* score (23.90 ± 1.52 ; $p = .453$) or any given subscore (data not shown). Both a cutoff of ≤ 25 on the MoCA *Total* score

and of ≤ 3 on the MoCA *Delayed Recall* subscore yielded a sensitivity of 90.0% (CI 95% 59.6%–98.2%).

2.4.7 Classification of Evidence

This study provides Class II evidence that the MoCA, but not the CDT, is useful in screening patients with iRBD for the risk of developing either MCI or DLB.

2.5 Discussion

The present study aimed to validate the effectiveness of two cognitive screening tests, the MoCA and the CDT, to identify MCI patients and those at risk of developing DLB in iRBD. For the MoCA, we found adequate detection for MCI and features that are very good at predicting dementia in patients using the *Total* score and the *Delayed Recall* subscore. On the other hand, the CDT appears to be a weaker screening tool that yields an unpredictable balance between sensitivity and specificity. Hence, our study validates use of the MoCA, a brief and inexpensive cognitive screening test, for an iRBD population in a clinical or research setting.

Among many studied markers for phenoconversion in iRBD, cognition appears to be one of the most accurate, because of its ability to not only predict conversion to overt synucleinopathy, but also to discriminate the evolution towards PD versus DLB (Fereshtehnejad et al., 2019; Postuma et al., 2019). The iRBD population is heterogenous in regard to clinical phenotype and evolution (Postuma et al., 2019). Approximately one-third of iRBD patients fall into a subgroup with MCI characterized by more cortical anomalies and a greater risk of developing dementia (Gagnon et al., 2019; Postuma et al., 2019; Rémillard-Pelchat et al., 2022). Studies have shown that a deficit in attentional/executive functions, episodic verbal memory, and visuospatial abilities in iRBD is associated with a higher risk of conversion (Arnaldi et al., 2021; Génier-Marchand et al., 2017; Ye et al., 2020). The very same deficits are also more prominent in DLB converters than PD converters (Génier-Marchand et al., 2017).

Studies using the MoCA found poorer performance in iRBD patients compared to healthy controls (Barber et al., 2017; Li et al., 2016; Sasai et al., 2013; Zhang et al., 2016). However, to our knowledge, only one study performed in 2010 by our research group validated the MoCA as a MCI screening tool in an iRBD population (Gagnon et al., 2010). This previous study obtained the same optimal cutoff as the present one ($\leq 25/30$), while nonetheless demonstrating seemingly better discriminant properties (76% sensitivity and 85% specificity). However, in the present study, we used a larger sample ($n=64$ versus $n=38$) for our discrimination analysis, and for better internal validity, we used healthy controls as a reference point for normality. Moreover, we also found

adequate discrimination characteristics with the MoCA *Delayed Recall* subtest, which is not surprising, considering that many studies found a deficit in verbal learning in iRBD (Dauvilliers et al., 2007; Li et al., 2016; Terzaghi et al., 2013), and that impaired episodic verbal memory is often part of later DLB diagnosis (Génier Marchand et al., 2018; McKeith et al., 2005).

The current study showed that the MoCA can predict conversion to DLB in iRBD in a mean delay of 3 years, with high sensitivity and high specificity at a cutoff score of 25. This result was also validated in an independent cohort that produced similar sensitivity. Earlier studies found that iRBD with a score ≤ 25 on the MoCA were more likely to convert to α -synucleinopathy at a hazard ratio ranging from 1.47 to 3.56 (Postuma et al., 2019; Ye et al., 2020). Another study established a higher baseline cutoff, a score ≤ 26 , to discriminate iRBD phenoconverters from controls, and found a lower sensitivity than the current study (65.6% two years and 53.8% three years prior to conversion; Fereshtehnejad et al., 2019). Of note, the authors combined PD converters and DLB converters, and since we know that PD converters typically present a lower rate of cognitive impairment, this combination could explain the lower sensitivity. Indeed, the same study also showed that the MoCA score follows a steeper decline in DLB converters than in PD converters at a prodromal stage (Fereshtehnejad et al., 2019). Furthermore, other longitudinal studies on iRBD generally found differences on the MoCA score between DLB and PD converters at baseline (3.6 to 4.6 years before diagnosis; Génier-Marchand et al., 2017; Postuma et al., 2019).

Using a score of ≤ 25 (*Total*) or ≤ 3 (*Delayed Recall*) as cutoffs for the MoCA, the results showed a low specificity to discriminate iRBD patients who developed DLB from those who developed PD. This could be related to the presence of minor cognitive impairment in this condition (Gagnon et al., 2019; Gagnon et al., 2009; Spielberg et al., 2022). Other cognitive tests, such as the Trail Making Test, verbal fluency, and the Rey Auditory-Verbal Learning Test, have previously been able to better distinguish between iRBD patients at risk of DLB versus at risk of PD (Génier-Marchand et al., 2017; Génier Marchand et al., 2018; Joza et al.). The results of the present study suggest that the MoCA should be used as a screening test to identify iRBD patients at risk of DLB, and that more specific cognitive tests should be performed to improve the prediction of conversion

subtypes. This could be particularly important for selecting iRBD patients for future clinical trials and investigations on cognitive decline.

A study in iRBD found deficits in attention and executive functions to be the first cognitive alteration in DLB converters, followed by episodic verbal memory and verbal semantic fluency (Génier Marchand et al., 2018). This finding contrasts with our results given that we found no between-group difference in the *Visuospatial-Executive* subscore. In fact, we not only measured significant impairment in *Delayed Recall* at baseline, but also found it sufficient to reliably discriminate DLB converters from normality. This difference can be explained by the fact that an executive impairment that would show on the Trail Making Test B (Reitan & Wolfson, 1985) may not appear in a shortened version, such as the MoCA, where time is not measured. Also supporting this idea, iRBD patients without MCI showed significant differences from controls on the MoCA *Delayed Recall* subscore, suggesting this subtest is more sensitive to early cognitive impairment in iRBD than the MoCA *Visuospatial-Executive* subtest.

To our knowledge, one study found lower performance on the CDT in iRBD patients compared to healthy controls (Youn et al., 2016), but others did not (Li et al., 2016; Sixel-Döring et al., 2014; Zhang et al., 2016). This could be explained by the fact that the visuospatial abilities that underlie CDT seem to be impaired less often in early iRBD (Gagnon et al., 2012). Moreover, a review of 9 studies about MCI screening in a clinical setting found only one with adequate CDT discrimination characteristics (Ehreke et al., 2010). To our knowledge, no study has validated a CDT cutoff for MCI screening or prediction of DLB conversion in an iRBD population.

This study has some limitations. First, the small sample size reduces the statistical power of the analysis and inflates the confidence intervals, especially for the follow-up analysis. Second, the iRBD sample was recruited in a sleep clinic, which may not represent the heterogeneity of the entire iRBD population, since a substantial number of people living with iRBD do not receive medical attention or benefit from medical follow-up. Moreover, it is possible that patients with iRBD recruited in sleep clinics would tend to have shorter disease duration compared to those in

memory or movement disorder clinics, since in the latter case, the disorder may already have been present for a long time without the patients' knowledge. Third, for internal validity's sake, we did not recruit participants in the lower tier of formal education which tend to have lower score on the MoCA (Larouche et al., 2016). One should then exercise caution using the reported cutoffs in this population as we can expect a higher risk of false positive. Fourth, we built the groups from our cross-sectional analysis to be of equivalent size, which works against the external validity of our conclusions, as the prevalence of MCI in our sample is not based on the natural prevalence. Moreover, some biomarkers, such as DAT scan, biofluid, and skin biopsy, which could help for the PD/DLB diagnosis or to identify at risk patients, were not available at the time the study was conducted. Nevertheless, the strengths of this study include a rigorous application of the MoCA and CDT scoring criteria, a thorough neuropsychological assessment to identify MCI, a well-defined clinical population and validation with an independent cohort that replicated more closely the typical clinical setting.

In conclusion, the cognitive decline associated with iRBD is reflected in MoCA and CDT scores. The MoCA proved to be adequate as a cognitive screening tool for detecting MCI in this clinical population, while the CDT used alone seems to discriminate insufficiently. We also found that iRBD patients with a score of 25 or less on the MoCA would be at high risk of developing DLB subsequently. Nevertheless, when used as a solitary screening tool, the MoCA does not display the same depth and nuance as a comprehensive cognitive investigation. In this respect, we strongly recommend that findings based on MoCA results be supported by supplementary patient data and clinical judgment. As the delayed recall subtest of MoCA yielded similar screening characteristics as the total score, we suggest further investigation into using short episodic memory tests in an iRBD patient population, especially tests involving free recall. Finally, the results of the present study need to be replicated in samples from other iRBD cohorts.

2.6 Acknowledgments

RBP received grants from the *Fonds de Recherche du Québec – Santé* (FRQ-S), Parkinson Society of Canada, W. Garfield Weston Foundation, Michael J. Fox Foundation, Webster Foundation, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), and National Institutes of Health (NIH)/National Institute on Aging (NIA). JM received grants from the W. Garfield Weston Foundation and CIHR. He holds a Canada Research Chair in Sleep Medicine. IR received grants from the FRQ-S and RQRV. JFG received grants from the FRQ-S, W. Garfield Weston Foundation, CIHR, and NIH/NIA. He holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging.

2.7 References

- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Arnaldi, D., Chincarini, A., De Carli, F., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., . . . Nobili, F. (2021). The fate of patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. *Sleep medicine*, 79, 205-210. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.011>
- Barber, T. R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., . . . Hu, M. T. (2017). Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(8). doi:10.1093/sleep/zsx071
- Bohnen, N., Jolles, J., & Twijnstra, A. (1992). Modification of the Stroop Color Word Test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *Clinical Neuropsychologist*, 6(2), 178-184.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, 21(1), 1-16. doi:10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x
- 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.
- Duro, D., Tábuas-Pereira, M., Freitas, S., Santiago, B., Botelho, M. A., & Santana, I. (2018). Validity and clinical utility of different clock drawing test scoring systems in multiple forms of dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 31(3), 114-122.
- Ehreke, L., Lupp, M., König, H.-H., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Is the Clock Drawing Test a screening tool for the diagnosis of mild cognitive impairment? A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 22(1), 56-63.
- Fahn, S., Elton, R. L., & UPDRS Program Members (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. In S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein, & D. B. Calne (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease (Vol. 2)*. New Jersey: Macmillan Healthcare Information.
- 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.

- Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., & Génier Marchand, D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Frontiers in neurology*, 3, 82.
- Gagnon, J.-F., Bourgouin, P.-A., De Roy, J., & Marchand, D. G. (2019). Neuropsychological aspects: cognition in RBD. *Rapid-eye-movement sleep behavior disorder*, 491-507.
- 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. doi:10.1002/mds.23079
- 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. *Annals of Neurology*, 66(1), 39-47. doi:10.1002/ana.21680
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *International journal of clinical neuropsychology*.
- Génier-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
- 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.
- Gibb, W., & Lees, A. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(6), 745-752.
- Gilman, S., Wenning, G., Low, P. A., Brooks, D., Mathias, C., Trojanowski, J., . . . Fowler, C. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 71(9), 670-676.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & Quan, S. F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications (Vol. 1): American academy of sleep medicine Westchester, IL.*
- Joza, S., Hu, M. T., Jung, K.-Y., Kunz, D., Arnaldi, D., Lee, J.-Y., . . . Group, f. t. I. R. S. B. D. S. (2013). Prodromal dementia with Lewy bodies in REM sleep behavior disorder: A multicenter study. *Alzheimer's & Dementia*, n/a(n/a). doi:https://doi.org/10.1002/alz.13386
- Knowledge Translation Program. (2017). Diagnostic Test Calculator. Evidence-Based Medicine Toolbox. Retrieved from <https://ebm-tools.knowledgetranslation.net/calculator/diagnostic/>

- Larouche, E., Tremblay, M.-P., Potvin, O., Laforest, S., Bergeron, D., Laforce, R., . . . Belleville, S. (2016). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in middle-aged and elderly Quebec-French people. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(7), 819-826.
- Lavoie, M., Bherer, L., Joubert, S., Gagnon, J.-F., Blanchet, S., Rouleau, I., . . . Hudon, C. (2018). Normative data for the rey auditory verbal learning test in the older French-Quebec population. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(sup1), 15-28.
- Lenhard, W., & Lenhard, A. (2016). Calculation of Effect Sizes. *Psychometrica*. Retrieved from https://www.psychometrica.de/effect_size.html
- 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
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., . . . DLB, f. t. C. o. (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
- 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. *Movement Disorders*, 25(13), 2044-2051.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- 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. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Marchand, D. G., & Montplaisir, J. Y. (2015b). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84(11), 1104-1113.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*, 69(5), 811-818.
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., . . . Pelletier, A. (2019). 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

- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation (Vol. 4): Reitan Neuropsychology.
- Rémillard-Pelchat, D., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Pelletier, A., . . . Gagnon, J.-F. (2022). Comprehensive Analysis of Brain Volume in REM Sleep Behavior Disorder with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Parkinson's Disease*, 12, 229-241. doi:10.3233/JPD-212691
- Rey, A., Wallon, P., & Mesmin, C. (1960). Test de la figure complexe de Rey. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 18(1), 70-87. doi:https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90112-Y
- Sasai, T., Matsuura, M., & Inoue, Y. (2013). Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 36(12), 1893-1899.
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: a handbook*: Western Psychological Services Los Angeles.
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2014). Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep*, 37(3), 431-438.
- Speelberg, D. H. B., Janssen Daalen, J. M., Bloem, B. R., Gagnon, J.-F., Post, B., & Darweesh, S. K. L. (2022). Prodromal Cognitive Deficits and the Risk of Subsequent Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, 12(2), 199.
- St-Hilaire, A., Hudon, C., Vallet, G. T., Bherer, L., Lussier, M., Gagnon, J.-F., . . . Rouleau, I. (2016). Normative data for phonemic and semantic verbal fluency test in the adult French-Quebec population and validation study in Alzheimer's disease and depression. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(7), 1126-1150.
- 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
- Turcotte, V., Gagnon, M.-E., Joubert, S., Rouleau, I., Gagnon, J.-F., Escudier, F., . . . Hudon, C. (2018). Normative data for the Clock Drawing Test for French-Quebec mid-and older aged healthy adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(sup1), 91-101. doi:10.1080/13854046.2018.1473495

- Wechsler, D. (1997). WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale: Psychological Corporation.
- Yao, C., Fereshtehnejad, S.-M., Keezer, M. R., Wolfson, C., Pelletier, A., & Postuma, R. B. (2019). Risk factors for possible REM sleep behavior disorder. A CLSA population-based cohort study, 92(5), e475-e485. doi:10.1212/wnl.00000000000006849
- Ye, G., Li, Y., Zhou, L., Zhang, Y., Zhu, L., Zhao, A., . . . Liu, J. (2020). Predictors of conversion to α -synucleinopathy diseases in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(4), 1443-1455.
- 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.
- 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. *Chinese medical journal*, 129(4), 379-385. doi:10.4103/0366-6999.176077

Table 2.6. Results on Neuropsychological Assessment (Supplemental material)

	iRBD-MCI A	iRBD-nMCI B	Controls C	p value	Post-hoc
Digit Span	-.47 ± .69	.32 ± .98	.11 ± .84	.002 ^a	A < B and C
TMT B, time ^b	-2.55 ± 2.44	-.19 ± 1.12	.01 ± 1.80	< .001 ^a	A < B and C
Stroop III, errors	-.70 ± 2.13	-.04 ± 1.14	.50 ± .40	.007 ^a	A < C
Stroop III-I, time	-.70 ± 1.60	-.22 ± .76	.08 ± .54	.096 ^a	
Semantic verbal fluency	-1.24 ± .81	-.55 ± .80	-.46 ± .54	< .001 ^a	A < B and C
Letter verbal fluency	-.72 ± .85	-.03 ± .80	-.25 ± .75	.003 ^a	A < C
RAVLT, total 1 to 5	-.85 ± 1.07	.58 ± 1.04	1.32 ± 1.19	< .001 ^a	A < B and C
RAVLT, list B	-.74 ± 1.12	.12 ± 1.31	.08 ± 1.17	.003 ^a	A < B and C
RAVLT, immediate recall	-.88 ± .97	.11 ± .87	.74 ± .77	< .001 ^a	A < B < C
RAVLT, delayed recall	-.70 ± 1.08	.40 ± 1.14	1.01 ± 1.14	< .001 ^a	A < B and C
RAVLT, recognition	-.59 ± 1.74	.29 ± .78	.51 ± .72	.033 ^a	A < C
ROCF, copy	-.64 ± 1.25	.34 ± .73	.42 ± .79	< .001 ^a	A < B and C
Block Design	-.30 ± .79	.47 ± .85	.26 ± .95	.003 ^a	A < B and C
Bells tests, omissions	-.23 ± 1.19	-.16 ± 1.28	.48 ± .37	.051 ^a	

Data are shown in z score as mean ± SD unless otherwise noted.

iRBD-MCI = isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment; iRBD-nMCI = iRBD without MCI; TMT = Trail Making Test; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure.

^aKruskal-Wallis. ^bTrail Making Test part A was not used for MCI diagnosis.

Table 2.7. Critical screening score on the MoCA: iRBD with MCI versus iRBD without MCI patients (Supplemental material)

Cutoff scores	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Youden Index	LR+	LR-	AUC (95% CI)
MoCA						
Total score /30						
≤ 29	1.000 (.893-1.000)	.031 (.006-.157)	.031	1.032	.000	.706 (.578-.834)
≤ 28	.969 (.843-.994)	.094 (.032-.242)	.063	1.069	.333	
≤ 27	.938 (.799-.983)	.188 (.089-.353)	.125	1.154	.333	
≤ 26	.813 (.647-.911)	.375 (.229-.547)	.188	1.300	.500	
≤ 25	.719 (.546-.844)	.563 (.393-.718)	.281	1.643	.500	
≤ 24	.656 (.483-.796)	.656 (.483-.796)	.313	1.909	.524	
≤ 23	.531 (.364-.691)	.813 (.647-.911)	.344	2.833	.577	
≤ 22	.406 (.255-.577)	.875 (.719-.950)	.281	3.250	.679	
≤ 21	.250 (.133-.421)	.938 (.799-.983)	.188	4.000	.800	
≤ 20	.000 (.000-.107)	1.000 (.893-1.000)	.000	4.000	.903	

CI = confidence interval; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio; AUC = area under the curve; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; iRBD-MCI = isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment; iRBD-nMCI = iRBD without MCI.

Table 2.8. Baseline characteristics of DLB converters versus PD converters (Supplemental material)

	DLB converters (n = 6)	PD converters (n = 16)	Eta-Square	p value
Age, yrs	68.17 ± 5.12	67.69 ± 5.03	-----	.845 ^a
Men, n (%)	4 (67)	10 (63)	-----	1.000 ^b
Education, yrs	13.17 ± 3.25	13.44 ± 3.10	-----	.859 ^a
≤ 12 yrs, n (%)	3 (50)	6 (38)	-----	.655 ^b
Follow-up, yrs	3.24 ± 1.32	5.23 ± 2.76	-----	.059 ^c
RBD duration (symptoms onset)	11.33 ± 14.11	9.44 ± 7.60	-----	1.000 ^c
RBD duration (PSG diagnosis)	4.34 ± 4.02	1.95 ± 3.17	-----	.098 ^c
UPDRS-III total score	7.17 ± 6.46	4.25 ± 3.91	-----	.203 ^c
Antidepressants, n (%)	4 (67)	4 (25)	-----	.137 ^b
Anxiolytics, n (%) ^e	1 (17)	1 (6)	-----	.481 ^d
MoCA				
Total score /30	23.33 ± 1.21	25.13 ± 2.63	.112	.128 ^a
Visuospatial-Executive /5	2.67 ± 1.03	2.81 ± .75	.001	.914 ^c
Naming /3	2.83 ± .41	2.81 ± .54	.001	.914 ^c
Attention /6	5.17 ± .98	5.81 ± .54	.085	.178 ^c
Language /3	2.50 ± .55	2.56 ± .73	.009	.693 ^c
Abstraction /2	1.67 ± .52	1.69 ± .48	< .001	1.000 ^c
Delayed Recall /5	2.17 ± 1.33	3.25 ± 1.29	.142	.083 ^c
Orientation /6	5.83 ± .41	5.81 ± .40	< .001	.971 ^c
CDT				
Total score /10	8.33 ± 1.63	8.69 ± 1.35	.010	.641 ^c
Face /2	1.83 ± .41	1.88 ± .34	.001	.914 ^c
Numbers /4	3.33 ± .82	3.38 ± .81	.001	.914 ^c
Hands /4	3.17 ± .98	3.44 ± .63	.010	.641 ^c

Data are shown as mean ± SD unless otherwise noted.

DLB = dementia with Lewy bodies; PD = Parkinson's disease; RBD = rapid eye movement sleep behavior disorder; PSG = polysomnography; UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; CDT = Clock Drawing Test.

^aStudent's *t*-test. ^bChi-square. ^cMann-Whitney. ^dFisher' exact test. ^eExcluding medication used in the purpose of RBD symptom control.

CHAPITRE 3

ANALYSES SUPPLÉMENTAIRES

3.1 Caractéristiques de dépistage du TDH avec l'échelle Cahn et al. (1996)

Par souci de parcimonie, les résultats de l'analyse qualitative du TDH n'ont pas été présentés dans l'article. En raison de l'importance de l'analyse qualitative relevée par plusieurs études (voir section 1.4 *Test de l'horloge*), la section qui suit rapporte nos résultats de l'échelle qualitative (Table 3.1). Ceux-ci seront contextualisés dans le chapitre suivant.

Table 3.1 Échelle qualitative de Cahn

Erreurs qualitatives de Cahn et al. (1996)	TCSP-TCL A (n = 32)	TCSP-nTCL B (n = 32)	Contrôles C (n = 32)	Valeur <i>p</i> (A, B et C)	TCSP- DCL D (n = 6)	Valeur <i>p</i> (C et D)
Asservissement au stimulus	4 (12.5)	1 (3.1)	1 (3.1)	.359 ^a	2 (33.3)	.059 ^a
Trouble conceptuel	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1.000 ^a	0 (0.0)	1.000 ^a
Erreur de persévération	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^a	0 (0.0)	-----
Négligence de l'hémi-espace gauche	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-----	0 (0.0)	-----
Trouble de planification	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	1.000 ^a	0 (0.0)	1.000 ^a
Erreur spatiale non-spécifique	11 (34.4)	11 (34.4)	4 (12.5)	.095 ^b	3 (50.0)	.063 ^a
Chiffres à l'extérieur	5 (15.6)	5 (15.6)	3 (9.4)	.806 ^a	0 (0.0)	1.000 ^a
Chiffres dans le sens antihoraire	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-----	0 (0.0)	-----

Les valeurs sont exprimées en fréquence absolue (%).

TCSP = trouble comportemental en sommeil paradoxal; TCL = trouble cognitif léger; nTCL = sans TCL.

^aTest exact de Fisher. ^bKhi-carré.

Dans la présente étude, une erreur qualitative était considérée comme présente si au moins deux des trois juges la considéraient comme présente.

Aucune des erreurs qualitatives n'est distribuée différemment entre les groupes. Les patients avec un TCL ($M = 0.72$; $ET = 0.73$) ont performé moins bien que les contrôles ($M = 0.31$; $ET = 0.54$) à l'échelle qualitative avec une petite taille d'effet ($p = 0.043$; $\eta^2 = 0.046$). De plus, les patients avec un TCL ($M = 7.22$; $ET = 2.66$) avaient une performance réduite comparativement aux contrôles ($M = 8.84$; $ET = 1.48$) à l'échelle totale de Cahn et al. (1996) avec une taille d'effet moyenne ($p = 0.015$; $\eta^2 = 0.069$). Les patients avec un TCSPi qui ont développé une DCL n'étaient pas significativement différents des contrôles à l'échelle qualitative ($M = 0.83$; $ET = 0.75$; $p = 0.116$; $\eta^2 = 0.066$) et à l'échelle totale ($M = 7.5$; $ET = 2.26$; $p = 0.185$; $\eta^2 = 0.047$).

L'analyse des courbes ROC montre que l'échelle qualitative ($AUC = 0.654$; IC 95% 0.481-0.789; $p = 0.034$) et totale de Cahn (différence entre échelle quantitative et qualitative; $AUC = 0.698$; IC 95% 0.570-0.826; $p = 0.007$) n'atteignent pas le seuil pour un potentiel de discrimination acceptable. Au seuil de discrimination optimal (Index Youden maximal), le score qualitatif (valeur critique ≥ 1) dispose d'une sensibilité de 56.3% (IC 95% 39.3-71.8%) et d'une spécificité de 71.9 (IC 95% 54.6-84.4%). Pour sa part, le score total à l'échelle de Cahn au seuil optimal (valeur critique ≤ 9) dispose d'une sensibilité de 78.1% (IC 95% 61.2-89.0%) et d'une spécificité de 53.1% (IC 95% 36.4-69.1%).

3.2 Comparaison avec les normes québécoises

Nous avons jugé pertinent d'ajouter à cet essai doctoral une comparaison avec les normes québécoises proposées pour le MoCA (Larouche et al., 2016) et le TDH (Turcotte et al., 2018) en calculant la proportion de nos participants qui étaient considérés comme déficitaires selon ces normes.

Pour le MoCA, au seuil habituel de $z < -1.5$ pour considérer une performance déficitaire, 11 (34.4%) des 32 patients avec un TCL, 6 (18.8%) des 32 patients sans TCL, 4 (12.5%) des 32

contrôles et 2 (33.3%) des 6 patients qui ont développé une DCL étaient déficitaires. En utilisant le seuil critique de $z < -1.0$, 22 (68.8%) des 32 patients avec un TCL, 8 (25.0%) des 32 patients sans TCL, 5 (15.6%) des 32 contrôles et 6 (100.0%) des 6 patients qui ont développé une DCL étaient déficitaires.

Pour le TDH, au seuil habituel de $< 10^{\text{e}}$ percentile pour considérer une performance déficitaire, 12 (37.5%) des 32 patients avec un TCL, 10 (31.1%) des 32 patients sans TCL, 6 (18.8%) des 32 contrôles et 2 (33.3%) des 6 patients qui ont développé une DCL étaient déficitaires. Utilisant le seuil critique de $< 15^{\text{e}}$ percentile, 15 (46.9%) des 32 patients avec un TCL, 11 (34.4%) des 32 patients sans TCL, 10 (31.3%) des 32 contrôles et 3 (50.0%) des 6 patients qui ont développé une DCL étaient déficitaires.

CHAPITRE 4

DISCUSSION GÉNÉRALE

4.1 Résumé des résultats

Cette recherche se penchait sur la capacité du MoCA et du TDH à dépister le TCL et prédire le développement d'une DCL chez les personnes atteintes d'un TCSPi.

4.1.1 1^{er} objectif : comparaison des groupes

En premier lieu, nous avons comparé la performance au MoCA et au TDH entre des patients TCSPi qui avaient un TCL, des patients TCSPi sans TCL et un groupe de sujets âgés sains (cognitivement normaux et sans TCSPi). Concernant le MoCA, il était attendu que le score allait être plus faible chez le groupe avec TCL que chez le groupe TCSPi sans TCL et plus bas chez ce dernier groupe en comparaison du groupe contrôle, ce qui s'est partiellement avéré. En effet, les patients avec TCL ont eu des performances plus faibles au MoCA comparativement aux deux autres groupes. En analysant les sous-échelles, le groupe avec TCL différait du groupe contrôle au score *exécutif et visuospatial* ainsi qu'au score du *rappel différé*. Contrairement à notre hypothèse, le score d'attention était similaire entre les trois groupes.

En ce qui concerne le TDH, les patients avec un TCL ont obtenu un score inférieur à celui des contrôles. Contrairement à nos prédictions, les différences entre le groupe TCSPi sans TCL et les deux autres groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Pour les sous-échelles, le contour était moins bien réussi chez les patients avec un TCL que chez les contrôles. Un résultat similaire avait été obtenu par Allone et al. (2018) où le contour était la seule sous-échelle significativement atteinte chez des patients avec une MP qui avaient également un TCL comparativement à des patients sans MP qui avaient un TCL amnésique. Comme mentionné dans nos analyses

supplémentaires, les patients TCSPi avec un TCL ont commis plus d'erreurs qualitatives que les sujets contrôles sans toutefois qu'il soit possible d'observer une différence significative dans l'analyse individuelle des erreurs.

4.1.2 2^e objectif : seuil de dépistage du TCL

Le second objectif visait à déterminer les valeurs critiques optimales pour discriminer les patients TCSPi avec un TCL et les sujets sains afin d'évaluer l'efficacité des tests de dépistage à identifier un TCL chez cette population. Dans le cas du MoCA, deux seuils optimaux ont été obtenus. À un seuil de ≤ 25 sur 30, la sensibilité était de 71.9 % et la spécificité de 78.1 %, alors qu'à un seuil de ≤ 24 , la sensibilité était de 65.6 % et la spécificité de 84.4 %. Ces résultats confirment la valeur optimale de ≤ 25 sur 30 obtenue par Gagnon et al. (2010), avec toutefois une spécificité plus faible que celle obtenue par ces derniers (85 %). Ce résultat est surprenant considérant qu'à la différence de la présente étude, le groupe de référence était constitué de patients TCSPi sans TCL chez qui un processus neurodégénératif insidieux était sans doute déjà en cours et pouvait fragiliser leur cognition, contrairement au groupe de référence de notre étude (sujets sans TCSPi ni TCL). La taille du groupe de référence ($n = 13$) de l'étude de Gagnon et al. (2010) pourrait expliquer la disparité des valeurs de spécificité. Sur le plan de l'analyse par section du MoCA, les sous-échelles *exécutive et visuospatiale*, ainsi que le *rappel différé* ont montré des seuils suffisants de discrimination. À un seuil de ≤ 3 sur 5, la sous-échelle *exécutive et visuospatiale* avait une sensibilité de 75.0 % et une spécificité de 65.6 %. Pour le *rappel différé*, un seuil de ≤ 2 sur 5 avait une sensibilité de 62.5 % et une spécificité de 93.8 %.

En ce qui concerne le TDH, la sensibilité était beaucoup plus faible qu'attendu en relation avec le seuil de discrimination optimal plus élevé que postulé dans nos hypothèses (Dong et al., 2020; Lee et al., 2008; Yamamoto et al., 2004). En effet, à ≤ 9 sur 10, le seuil de dépistage avait une sensibilité de 78.1 % et une spécificité de 53.1 %. La sous-échelle du *contour* n'était pas assez sensible pour être utilisable avec une sensibilité à 34.4 % et une spécificité à 100.0 % au seuil optimal de ≤ 1 sur 2. Par ailleurs, l'utilisation de l'échelle qualitative et du score total de Cahn n'a pas permis d'améliorer la discrimination. Ce résultat va à l'encontre de plusieurs études soutenant qu'inclure

des variables qualitatives à un système quantitatif en améliore le rendement (Cahn et al., 1996; Dong et al., 2020; Parsey & Schmitter-Edgecombe, 2011). Ainsi, il est possible que le TDH ne soit pas suffisamment complexe pour faire ressortir des déficits chez des populations somme toute peu touchées cognitivement.

4.1.3 3^e objectif : seuil pour la prédiction de la DCL

Le 3^e objectif de cet essai consistait à évaluer la valeur prédictive du MoCA et du TDH pour la DCL en déterminant les seuils critiques optimaux et en analysant les valeurs discriminatives de ces derniers chez une population TCSPi. Au temps initial, nous avons observé un score plus faible au MoCA chez les patients qui ont développé ultérieurement une DCL en comparaison aux contrôles. Une différence significative entre ces deux groupes est également observée dans la sous-échelle du *rappel différé* où les patients ayant développé une DCL ont évoqué en moyenne presque deux mots de moins que les contrôles. Une diminution de la performance à une tâche de mémoire (rappel verbal) chez les patients TCSPi qui ont développé une DCL a également été rapportée par Génier Marchand et al. (2018) et était suffisante pour discriminer ces patients de participants sains. De plus, dans notre étude, la valeur critique optimale au MoCA était à ≤ 25 sur 30 avec une sensibilité de 100.0 % et une spécificité à 78.1 %. Ce seuil a été confirmé auprès d'un échantillon similaire indépendant de patients TCSPi ayant développé une DCL ($n = 10$). Ces résultats vont dans le sens de notre hypothèse qui postulait une sensibilité supérieure à celle rapportée par Fereshtehnejad et al. (2019) qui était de 65.6 % à un seuil de ≤ 26 sur 30. De plus, la sous-échelle de *rappel différé* avait une sensibilité de 83.3 % et une spécificité de 78.1 % à la valeur critique optimale de ≤ 3 sur 5.

Finalement, contrairement à nos prédictions, les scores au TDH n'étaient pas significativement différents entre les groupes ce qui rendait impossible la discrimination entre les patients TCSPi qui ont développé une DCL et les participants contrôles. Encore une fois, il est possible que le TDH ne soit pas suffisamment difficile pour faire ressortir des déficits chez ces populations, du moins dans les premières phases du déclin cognitif.

4.2 Implications théoriques et cliniques du MoCA

Pris dans l'ensemble, les résultats indiquent que le MoCA est un test de dépistage cognitif adéquat dans le TCSPi. En effet, les aires sous la courbe du MoCA atteignent le qualificatif d'excellent selon les critères d'Hosmer Jr et al. (2013) pour la discrimination des patients TCSPi avec un TCL et des contrôles, ainsi que pour la discrimination des patients TCSPi qui ont développé une DCL et des contrôles. L'utilisation du seuil à ≤ 25 offre le meilleur équilibre entre la sensibilité et la spécificité pour dépister le TCL et le développement subséquent d'une DCL tout en gardant minimal le taux de faux négatif, comme attendu pour un test de dépistage. Il demeure toutefois essentiel de se rappeler des limites de l'utilisation d'une valeur critique fixe. Une pratique utilisée dans le domaine de la médecine consiste à estimer la prévalence d'une condition post-test (prévalence en fonction du résultat à un test de dépistage) à l'aide de la prévalence initiale d'une condition et d'un rapport de vraisemblance positif (ou négatif). Par exemple, un MoCA à ≤ 25 est 3.286 fois plus fréquent chez un patient TCSPi avec un TCL qu'auprès de sujets sains. Considérant une prévalence approximative du TCL à environ 30 % dans la population TCSPi, ces données permettent ainsi de calculer une prévalence de 62 % pour le TCL chez les patients TCSPi qui obtiennent moins de 25 points au MoCA (Fagan, 1975; Gagnon et al., 2019). Un seuil à ≤ 24 est également utilisable et dispose d'une meilleure spécificité aux dépens toutefois de la sensibilité qui suggère un taux de faux négatif de 34.4 %. Ce seuil pourrait être utile dans un contexte de diagnostic pour la recherche où l'on cherche à confirmer la présence d'une condition en minimisant le taux de faux positifs. Utilisant le même principe avec le score à la sous-échelle du *rappel différé*, on peut observer que les participants en mesure d'évoquer deux mots ou moins ont une prévalence post-test de TCL à 83 %.

4.2.1 Fonctions cognitives et sous-tests du MoCA

Comme mentionné, le MoCA sollicite plusieurs fonctions cognitives connues pour être perturbées dans le TCSPi (Julayanont & Nasreddine, 2017). Tout d'abord, il est intéressant de constater que

la sous-échelle de *rappel différé* était celle où la différence était la plus grande entre les individus avec un TCL et les contrôles. Dans la littérature, la diminution du rappel en mémoire verbale est rapportée de façon consistante dans le TCSPi (Fantini et al., 2011; Ferini–Strambi et al., 2004; Li et al., 2016; Terzaghi et al., 2013). Génier Marchand et al. (2018) a rapporté que la diminution de la performance à une tâche de rappel libre est observable 5 à 6 ans avant le diagnostic de DCL chez des patients TCSPi et devient cliniquement significative 1 à 2 ans avant le diagnostic. Considérant le score au *rappel différé* des six patients TCSPi de notre étude ayant développé une DCL après un suivi moyen de 3.24 ans, nos résultats supportent ceux de cette étude. Toutefois, à l’opposé des conclusions de Génier Marchand et al. (2018), la sous-échelle *visuospatiale et exécutive* du MoCA était moins discriminative que celle du *rappel différé* pour le dépistage du TCL et aucune différence significative n’a été observée pour la sous-échelle *attention*. Cette différence est surprenante sachant aussi que le sous-type de TCL le plus commun dans le TCSPi est le non amnésique à domaine unique avec atteinte prédominante des fonctions attentionnelles et exécutives (Gagnon et al., 2009; Génier-Marchand et al., 2017; Terzaghi et al., 2013). Cependant, des études récentes nuancent ce portrait et vont dans le sens de nos résultats en observant une grande prévalence du TCL amnésique avec préservation de la consolidation en mémoire épisodique chez les patients TCSPi (Szeto et al., 2017; Terzaghi et al., 2019). Cette situation met en évidence l’importance de discriminer le TCL amnésique dû à une atteinte de la consolidation, plus rare dans le TCSPi, et le TCL amnésique dû à une atteinte de l’encodage ou de la récupération souvent liée à un déficit attentionnel ou exécutif. Il est également pertinent de tenir compte des items individuels du MoCA, en particulier ceux qui constituent les sous-échelles *visuospatiale et exécutive*, ainsi qu’*attentionnelle*. En effet, les épreuves constituant ces sous-échelles (*tracé en alternance, séries de chiffres, détection de cibles auditives et soustractions en série*) sont des versions abrégées de tests connus. On peut donc émettre l’hypothèse que ces sous-échelles ne sont pas assez sensibles pour détecter une atteinte exécutive, attentionnelle ou visuospatiale légère qui aurait pu toutefois être mise en évidence par les versions complètes de ces tests. À ce sujet, il est aussi possible que les critères de cotation simplifiés du TDH et du MoCA puissent aussi réduire la sensibilité aux atteintes cognitives légères. Or, il s’avère dans la présente étude qu’avec un seuil de ≤ 2 sur l’échelle de 3 points du TDH dans le MoCA (AUC = 0.697; IC

95% 0.568-0.827; $p = 0.007$) on obtient une sensibilité (78.1%; IC 95% 61.2-89.0%) et une spécificité (56.3 %; IC 95% 39.3-71.8%) similaires à celle de l'échelle de Rouleau et al. (1992). Ce constat est cohérent avec plusieurs études qui ont montré que la simplicité ne réduit pas nécessairement l'utilité des échelles (Mainland et al., 2014) et que le système à trois points du MoCA est similaire à d'autres échelles plus complexes pour dépister le TCL amnésique et le TCL vasculaire (Kim et al., 2018).

4.2.2 Normes québécoises pour le MoCA

Les normes québécoises du MoCA publiées par Larouche et al. (2016) suggèrent un algorithme permettant de calculer un score Z en tenant compte de l'âge, du sexe et de la scolarité. En utilisant cet algorithme, nous avons identifié dans notre groupe contrôle un nombre de participants avec un score au MoCA qualifié de « pathologique » relativement similaire à ce qui serait attendu dans une distribution normale (6.68 % à $z < -1.5$ et 15.87 % à $z < -1.0$), ce qui suggère que ce groupe constitue une comparaison normative valide. Des courbes ROC pour le dépistage du TCL et du développement de la DCL ont été effectuées en utilisant le score z issu de l'algorithme. Des propriétés discriminatives légèrement meilleures ont ainsi été obtenues en comparaison aux courbes ROC de l'article (qui utilise le score absolu au MoCA). Le seuil optimal du score z de l'algorithme est $z < -1.0$ pour le dépistage du TCL et pour la prévision de la conversion en DCL dans le TCSPi quand les normes de Larouche et al. (2016) sont utilisées. Nous recommandons ainsi l'utilisation de ces normes chez des patients TCSPi dans le contexte clinique québécois.

4.3 Implications théoriques et cliniques du TDH

Contrairement au MoCA, les résultats concernant le TDH indiquent que, bien qu'une différence statistique du score soit observable sur des groupes, cette différence n'est pas assez prononcée pour être utilisée seule en clinique pour le dépistage du TCL et la prédiction du développement de la DCL dans le TCSPi. Effectivement, l'aire sous la courbe se trouve sous le seuil de l'acceptabilité (Hosmer Jr et al., 2013; Lüdemann et al., 2006) pour le dépistage du TCL, alors que pour la prédiction de la DCL, celle-ci n'est pas significativement différente de l'hypothèse nulle

($H_0 = 50.0\%$). Ces résultats sont cohérents avec d'autres études qui observent des valeurs discriminatives généralement insuffisantes en présence de TCL ou de troubles cognitifs subcliniques (Duro et al., 2019; Ehreke et al., 2010; Powlishta et al., 2002). Nos résultats diffèrent toutefois de ceux de la recension de littérature d'Amodeo et al. (2015) qui suggère que le TDH est un test adéquat pour prédire, sur une période de deux ans, l'apparition d'un TNC majeur. Ce contraste pourrait s'expliquer par le fait que les études incluses dans cette recension n'ont pas été effectuées chez des patients TCSPi et que la dégradation des fonctions visuospatiales, qui affecte la réalisation du TDH, se produit à un moment plus tardif dans le TCSPi (Génier Marchand et al., 2018). Ce faisant, un déficit mesurable serait temporellement plus près de la conversion en DCL ayant pour effet de réduire l'intervalle de temps où il est possible de la prédire à l'aide du TDH. Pour dépister le TCL, l'utilisation du seuil à ≤ 9 offre le meilleur taux d'exactitude au prix toutefois d'un nombre de faux positifs élevé, ce qui peut être acceptable dans un contexte de dépistage où la réduction des faux négatifs et l'efficacité sont préconisées. Par exemple, à l'aide du rapport de vraisemblance négatif, il est possible d'estimer à 16% la prévalence post-test du TCL chez les patients TCSPi qui obtiennent un score parfait au TDH, ce qui permet d'exclure avec un bon niveau de certitude ceux qui ne nécessitent pas d'investigations plus poussées (Fagan, 1975).

4.3.1 Analyse qualitative du TDH

Bien qu'aucune différence ne soit significative dans la distribution des erreurs qualitatives dans notre échantillon, il est possible de constater une tendance où les erreurs spatiales non spécifiques (constituées principalement d'erreurs dans le placement des chiffres) semblent plus présentes chez les patients TCSPi (avec TCL ou non) que chez les contrôles. De plus, on observe une grande quantité d'erreurs d'asservissement au stimulus et d'erreurs spatiales non spécifiques chez des patients TCSPi allant convertir en DCL comparativement aux contrôles. Duro et al. (2018) ont aussi observé une plus grande proportion d'erreurs spatiales non spécifiques chez des patients avec une DCL en comparaison avec des sujets sains ou des patients atteints d'autres formes de démence. Toutefois, contrairement à notre étude, ceux-ci avaient observé une importante prévalence d'erreurs conceptuelles et de persévération. Il est cependant important de mentionner que dans leur échantillon, le groupe avec une DCL (moyenne au MoCA = 13.14, ET = 5.02) et le groupe avec

une maladie d'Alzheimer (moyenne au MoCA = 11.25, ET = 4.10), qui ont tous deux obtenu plus d'erreurs conceptuelles et de persévération que les autres groupes de comparaison, étaient également plus atteints au MoCA que les autres groupes de comparaison (démence fronto-temporale M = 15.37, ET = 5.33; démence vasculaire M = 15.30, ET = 5.39; démence associée à la MP = 17.25, ET = 5.03; contrôles M = 22.94, ET = 3.63). Ce constat est cohérent avec la notion que les erreurs de persévération et conceptuelles sont associées à un déclin cognitif plus sévère (Allone et al., 2018; Amodeo et al., 2015; Lee et al., 2011).

Des études ont associé des atteintes cognitives spécifiques aux différentes erreurs qualitatives du TDH. Umegaki et al. (2021) rapportent chez des sujets cognitivement sains une corrélation entre l'erreur d'asservissement au stimulus et une diminution de performance dans plusieurs domaines cognitifs, notamment le rappel en mémoire épisodique, les fonctions exécutives et la mémoire de travail. Parsey et Schmitter-Edgecombe (2011) ont montré que les erreurs spatiales (et conceptuelles) étaient corrélées avec l'attention, les fonctions exécutives et le rappel en mémoire épisodique dans leur échantillon composé de personnes âgées cognitivement saines, d'individus avec un TCL et de personnes avec une maladie d'Alzheimer. Dans une étude en tomographie par émission de positron, Nakashima et al. (2016) ont montré chez des patients avec une maladie d'Alzheimer que l'erreur d'asservissement au stimulus était associée à une diminution du flux sanguin en frontal gauche, alors qu'un espacement inégal des chiffres (erreur spatiale non spécifique selon l'échelle de Cahn) était associé à une diminution du flux sanguin en frontal bilatéralement. De leur côté, Tranel et al. (2008) ont montré une association entre les erreurs d'organisation spatiale et les erreurs dans l'indication du temps à un patron d'atteintes distinct chez des patients présentant une atteinte cérébrale focale. D'abord, les erreurs spatiales au TDH étaient commises en majorité par des patients avec lésion de l'hémisphère droit dans les régions du gyrus frontal inférieur, du gyrus temporal supérieur, du cortex occipitotemporal ventral et du cortex précalcarine, ainsi que dans des régions sous-corticales incluant l'insula, les ganglions de la base antérieurs et la matière blanche sous l'operculum frontopariétal. Les erreurs spatiales étaient également corrélées avec le sous-test des blocs du WAIS-III et un test de discrimination faciale. Dans cette même étude, les erreurs dans le placement des aiguilles étaient commises

principalement par des patients présentant des lésions à l'hémisphère gauche avec des atteintes dans la région du gyrus frontal inférieur, du gyrus périrolandique frontal, du gyrus supramarginal antérieur, de l'insula et du gyrus temporal supérieur. Cette erreur était également associée à une atteinte aux tests sollicitant les fonctions langagières. Finalement, Cosentino et al. (2004) ont montré une implication des fonctions exécutives dans les erreurs de représentation de l'heure [celles-ci incluent l'asservissement au stimulus et l'erreur conceptuelle de l'échelle de Rouleau et al. (1992)]. Cette étude montre également une plus grande fréquence des erreurs spatiales et de représentation de l'heure chez des patients avec une MP en comparaison de patients avec maladie d'Alzheimer. Finalement, une étude a rapporté que les erreurs spatiales au TDH sont présentes chez plus de 20 % des personnes âgées cognitivement saines ayant moins de quatre années de scolarité, ce qui suggère d'interpréter avec prudence la présence d'erreurs chez les patients avec un bas niveau d'éducation (Fabricio et al., 2014).

4.3.2 Normes québécoises du TDH

Les normes québécoises publiées par Turcotte et al. (2018) proposent le calcul d'un percentile à partir du score de Rouleau et al. (1992) en fonction de la scolarité et de l'âge. Tout d'abord, notre groupe contrôle est distribué de façon relativement similaire à ce qui est attendu d'une courbe normale. Par exemple, les participants aux 50^e, 25^e, 15^e, 10^e et 5^e percentiles performant respectivement mieux que 47 %, 31 %, 19 %, 9 % et 0 % du groupe, ce qui suggère que ce groupe constitue une comparaison normative valide. Des courbes ROC pour le dépistage du TCL et du développement de la DCL ont été effectuées en utilisant le score percentile issu des normes de Turcotte et al. (2018). Des propriétés discriminatives plus faibles ont été obtenues en comparaison avec les courbes ROC utilisant le score absolu au TDH. Il est possible d'expliquer ces résultats en postulant un effet d'interaction entre la présence du TCSPi et l'âge ou la scolarité faisant que ces dernières variables ne s'appliquent pas à notre groupe clinique comme elles s'appliquent pour le groupe de personnes âgées saines de Turcotte et al. (2018). Ainsi, il s'avère que l'utilisation d'un seuil fixe au TDH pour le dépistage du TCL et du développement de la DCL est plus efficace dans les TCSPi dans le contexte clinique québécois qu'un seuil modulé en fonction des données normatives actuelles.

4.4 Considérations méthodologiques

Les patients TCSPi se situant dans un continuum d'une pathologie neurodégénérative où les troubles cognitifs sont fréquents et augmentent avec la durée de la maladie (Gagnon et al., 2019), l'utilisation de patients TCSPi sans TCL comme groupe de référence aurait sous-estimé les valeurs discriminatives des tests. Par exemple, on peut observer dans notre étude que la performance des patients TCSPi sans TCL était significativement plus faible que les participants sains au rappel immédiat du test des 15 mots de Rey. Ainsi, utiliser les patients TCSPi sans TCL comme groupe normatif aurait pour effet de créer un nombre plus élevé de faux positifs chez des patients qui n'atteignent pas tout à fait les critères d'un TCL lors d'une évaluation neuropsychologique complète.

Bien que le choix d'un seuil optimal puisse se faire de façon subjective a posteriori en fonction des besoins de la situation, plusieurs méthodes mathématiques existent pour effectuer ce choix. Il est possible de se baser sur la proportion de classifications correctes (index Youden ou *exactitude* si les groupes sont équivalents) ou sur un équilibre entre la sensibilité et la spécificité. De surcroît, il semble y avoir un consensus dans la littérature à l'idée de prioriser la sensibilité pour les fins de dépistage, alors que la spécificité serait priorisée dans le cas de diagnostics en posant un objectif minimal de 80 % respectivement pour ces proportions (Blake et al., 2002; Bujang & Adnan, 2016; Génier Marchand et al., 2018). Cette méthode n'a toutefois pas été retenue, car elle se serait avérée trop restrictive pour nos tests de dépistage, particulièrement pour le TDH où l'effet plafond peut limiter la sensibilité. D'autres méthodes impliquant la pondération de ces proportions en fonction de l'utilité des classifications (ex. : si un faux positif est plus désirable qu'un faux négatif) sont également disponibles (Irwin & Irwin, 2011; Perkins & Schisterman, 2006). Ces dernières méthodes n'ont pas été utilisées, car la pondération de l'utilité des classifications se trouvait au-delà du sujet de cet essai doctoral.

4.5 Forces et limites

La présente étude comporte plusieurs limitations inhérentes à notre devis de recherche. Premièrement, la petite taille d'échantillon a mené à un élargissement des intervalles de confiance qui a réduit la puissance statistique des analyses, particulièrement dans le cas des analyses de prédiction de la DCL et des analyses ROC. Pour ces dernières, il aurait fallu un échantillon de 163 participants ou plus (dont 49 avec un TCL) pour détecter une différence significative avec l'hypothèse nulle ($H_0 = 50.0\%$) à une sensibilité de 70 % (Bujang & Adnan, 2016). Deuxièmement, les patients recrutés en clinique du sommeil ne représentent pas nécessairement l'hétérogénéité de la population avec un TCSPi, dont plusieurs ne sont pas référés, ce qui limite la validité externe de nos résultats. À titre d'exemple, plusieurs individus ne sont pas au courant de leur condition (vivent seuls, forme plus légère du TCSP) et ne bénéficient pas d'un suivi médical pour le TCSPi. De plus, nos patients sont également différents de ceux que l'on trouve en clinique du mouvement ou de la mémoire, dont le TCSP est détecté plus tardivement en lien avec une condition neurodégénérative. Troisièmement, nos groupes ont été construits pour être de taille équivalente sans tenir compte de la prévalence naturelle du TCL dans le TCSPi dans le but d'augmenter la puissance des analyses statistiques, favorisant la validité interne au détriment de la validité externe.

Plusieurs forces caractérisent la présente étude. Premièrement, l'échantillon clinique est bien défini, notamment grâce à l'application des critères de PSG menant à un diagnostic de TCSPi définitif (American Academy of Sleep Medicine, 2014), à l'examen neurologique exhaustif et à l'évaluation neuropsychologique complète. De plus, la cotation des tests de dépistage par plusieurs juges contribue à favoriser la validité interne en réduisant le biais de l'évaluateur. Une autre force de l'étude est que le seuil critique pour la prédiction de la DCL a été confirmé auprès d'une cohorte indépendante dont les tests de dépistage ont été cotés de façon indépendante par un neurologue. Finalement, l'information détaillée à propos des analyses ROC est disponible pour être comparée aux résultats des autres études et être prise en considération dans de futures méta-analyses.

4.6 Recherches futures

La présente étude a permis de valider la pertinence de l'utilisation des tests de dépistage cognitif dans le TCSPi. De futurs projets de recherche pourraient contribuer à améliorer les pratiques pour le dépistage du TCL dans le TCSPi ou la prédiction de la DCL. Premièrement, notre étude a mis en évidence des propriétés de dépistage du TCL et de prédiction de la DCL du sous-test de *rappel différé* du MoCA qui semblent équivalentes ou supérieures à celles du score total. Ce résultat ouvre la porte à des projets évaluant l'utilisation de courts tests de rappel en mémoire épisodique verbale chez la population avec un TCSPi. À titre d'exemple, le test des 5 mots de Dubois (Dubois et al., 2002) est très similaire à l'épreuve de rappel incluse dans le MoCA. Deuxièmement, plusieurs groupes de chercheurs suggèrent l'utilisation d'algorithmes décisionnels plutôt que celle de tests uniques. Par exemple, Rubínová et al. (2014) ainsi que Dong et al. (2020) ont obtenu de meilleures valeurs discriminatives pour le TCL quand ceux-ci combinent le score au MMSE avec le score de TDH. Matar et al. (2020) ont proposé pour le dépistage de la DCL un algorithme combinant le *dessin de l'horloge* du MoCA et le sous-test *rappel différé*, ces deux composantes s'étant avérées les plus discriminatives lors d'une analyse factorielle des items du MoCA. Il serait intéressant de tenter de reproduire ces résultats pour détecter le TCL avec un échantillon de patients TCSPi. Troisièmement, plusieurs recherches prometteuses portent sur une version numérique du TDH. Celle-ci permet de prendre en considération de nouvelles mesures (ex. : temps d'exécution du dessin, pression appliquée sur le crayon) avec l'aide de l'apprentissage automatique (trad. ang. : *machine learning*) ce qui améliore les propriétés discriminatives pour le TCL en comparaison à son homologue papier-crayon (Schejter-Margalit et al., 2021; Yuan et al., 2021). Ainsi, l'addition de nouvelles mesures et la contribution de l'apprentissage automatique à la cotation du TDH seront certainement à considérer pour les recherches à venir. Quatrièmement, bien que l'utilisation du TDH soit mitigée dans le dépistage du TCL, plusieurs études montrent que ce test est tout à fait approprié dans le contexte de suivi longitudinal du déclin cognitif (Amodeo et al., 2015; Lee et al., 2011; Rouleau et al., 1996), ce qui est intéressant sachant que le TDH s'avère sensible aux atteintes cognitives présentes dans la DCL (Duro et al., 2018; Matar et al., 2020). À ce sujet, aucune étude

ne s'est intéressée au suivi longitudinal du TDH dans le TCSPi, ce qui serait pertinent pour des recherches futures.

4.7 Conclusion

Plusieurs groupes de recherche ont mis en évidence des troubles cognitifs chez les individus avec un TCSPi. Toutefois, peu d'études ont tenté de valider l'utilisation des tests de dépistage cognitifs pour la détection de ces déficits pouvant mener à un diagnostic de TCL et pouvant prédire le développement d'une DCL. En définitive, cet essai doctoral valide l'utilisation du MoCA dans le TCSPi afin de dépister le TCL. Premièrement, nous avons montré que ce test est sensible à l'atteinte cognitive précoce qui touche plusieurs patients avec un TCSPi. Nos résultats ont aussi permis d'identifier que les sections *exécutive et visuospatiale* ainsi que *rappel différé* sont les plus atteintes chez cette population. En ce qui concerne le TDH, le contour est la partie la plus atteinte. Une tendance montrant une fréquence importante d'erreurs d'asservissement au stimulus et d'erreurs spatiales non spécifiques a aussi été observée. Ensuite, l'analyse des caractéristiques discriminatives montre que le MoCA est un test de dépistage du TCL et de prédiction de la DCL adéquat dans le TCSPi. Ce dernier résultat a d'ailleurs été corroboré dans un échantillon indépendant. Le TDH s'est avéré moins efficace, mais nous suggérons des méthodes d'utilisation alternatives en fonction de ses forces, notamment pour profiter de la sensibilité adéquate de ce test pour dépister le TCL à un seuil de ≤ 9 . Ainsi, ces tests, déjà utilisés dans le contexte d'une multitude de pathologies, pourront permettre un dépistage rapide et peu coûteux des patients avec un TCSPi chez qui on suspecte des problèmes cognitifs dans le but de référer à un examen plus approfondi si disponible, et d'adapter la prise en charge en conséquence.

ANNEXE A : MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM :
Scolarité :
Sexe :

Date de naissance :
DATE :

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)		POINTS			
						[] [] [] Contour Chiffres Aiguilles ___/5			
DÉNOMINATION									
						[] [] [] ___/3			
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 ^{er} essai	2 ^{ème} essai						
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4		Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2		___/2	
ATTENTION		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB				___/1	
ATTENTION		Soustraire série de 7 à partir de 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
				4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt					
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable . [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []						___/2	
LANGAGE		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min		[] _____ (N≥11 mots)				___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle						___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE []	VELOURS []	ÉGLISE []	MARGUERITE []	ROUGE []	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel		Indice de catégorie							
Optionnel		Indice choix multiples							
ORIENTATION		[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville	___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30	
Administré par : _____						Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans			

ANNEXE B : CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE

CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE RENOUVELLEMENT

No. de certificat : 2020-2897
Date : 23 février 2023

Le Comité d'éthique de la recherche avec des êtres humains (CIEREH) a examiné le rapport annuel pour le projet mentionné ci-dessous et le juge conforme aux pratiques habituelles ainsi qu'aux normes établies par la *Politique No 54 sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains* (janvier 2020) de l'UQAM.

Protocole de recherche

Chercheur principal : Jean-François Gagnon
Unité de rattachement : Département de psychologie
Titre du protocole de recherche : Étude des marqueurs prodromaux de la synucléinopathie associée au trouble comportemental en sommeil paradoxal
Source de financement (le cas échéant) : IRSC
Date d'approbation initiale du projet : 2019-08-26

Équipe de recherche

Cochercheurs UQAM : Isabelle Rouleau
Cochercheurs externes : Sven Joubert (Université de Montréal); Ronald Postuma (Université McGill); Jacques Montplaisir (Université de Montréal); Julie Carrier (Université de Montréal); Karim Jerbi (Université de Montréal); Jean-Marc Lina (ETS); Shady Rahayel (Université McGill)
Étudiants réalisant un projet de thèse ou de mémoire dans le cadre de cette recherche : Léa Bernier-Lalonger (UQAM); Pierre-Alexandre Bourgouin (UQAM); Émile Cogné (UQAM); Jimmy Ghaziri (UQAM); Priscilla Gadoury (UQAM); David Rémillard-Pelchat (UQAM); Marina Brillon-Corbeil (UQAM); Jessie De Roy (UQAM)

Modalités d'application

Le présent certificat est valide pour le projet tel qu'approuvé par le CIEREH. Les modifications importantes pouvant être apportées au protocole de recherche en cours de réalisation doivent être communiqués rapidement au comité.

Tout événement ou renseignement pouvant affecter l'intégrité ou l'éthicité de la recherche doit être communiquée au comité. Toute suspension ou cessation du protocole (temporaire ou définitive) doit être communiquée au comité dans les meilleurs délais.

Le présent certificat est valide jusqu'au **01 mars 2024**. Selon les normes de l'Université en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique. Le rapport d'avancement de projet (renouvellement annuel ou fin de projet) est requis dans les trois mois qui précèdent la date d'échéance du certificat.

Gabrielle Lebeau
Coordonnatrice du CIEREH

Pour Yanick Farmer, Ph.D.

Professeur
Président

Signé le 2023-02-23 à 10:27

ANNEXE C : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
du Nord-de-
l'Île-de-Montréal

Québec



Réservé au Comité d'éthique de la recherche (HSCM)

Protocole N° : 2003-04-84

Date : 18 décembre 2015

Approuvé :

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT¹

Titre de l'étude : Diagnostic et pathophysiologie du trouble
(en français) comportemental en sommeil paradoxal idiopathique

Chercheurs : Jacques Montplaisir, M.D., Ph.D.
Centre d'études avancées en médecine du sommeil
(CÉAMS) de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM)
(514) 338-2693

Jean-François Gagnon, Ph.D.
CÉAMS de l'HSCM
(514) 338-2222 #3747

Ron Postuma, M.D., M.Sc.
Hôpital Général de Montréal
Téléphone: (514) 934-8058

Source de financement : Fondation W. Garfield Weston

Préambule

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles aux membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

Une participation simultanée à plusieurs études pourrait vous être préjudiciable. Si vous participez déjà à d'autres études, veuillez en informer le chercheur.

¹ L'expression *sujet de recherche* couvre la notion de participant à un projet de recherche. Le genre masculin, employé pour alléger le texte, désigne autant les femmes que les hommes.

1. Nature et objectifs du projet de recherche

Cette recherche vise à étudier l'évolution des fonctions neurologiques (motrices et sensorielles), de l'activité électrique cérébrale à l'éveil et en sommeil et de l'imagerie cérébrale des sujets atteints de trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP). De plus, nous étudierons l'évolution de plusieurs fonctions cognitives, telles que la mémoire, l'attention, le langage, la perception visuospatiale, et le contenu des rêves. Le but de ces évaluations est de vérifier si certains de ces tests peuvent prédire la survenue à court terme d'une maladie neurodégénérative et de comprendre comment ces marqueurs évoluent dans les stades précliniques. Au total 105 sujets participeront à l'étude, dont un groupe de 70 patients atteints de TCSP et un groupe contrôle de 35 sujets sains, tous recrutés au Centre d'étude du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur.

2. Déroulement du projet de recherche

Si vous acceptez de participer à l'étude, on vous demandera de passer une nuit et une journée (24 heures) au laboratoire du Centre d'études avancées en médecine du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

On vous indiquera à quelle heure vous devez arriver au laboratoire. Pour l'enregistrement de nuit, on vous posera des électrodes: cette procédure prendra environ 1 heure. Durant la soirée, nous vous demanderons de remplir différents questionnaires concernant votre sommeil, vos rêves et votre santé en général. Ensuite, vous aurez une tâche chronométrée à effectuer, qui mesurera votre mémoire et votre perception visuo-spatiale. Votre sommeil sera enregistré durant toute la nuit jusqu'au lendemain matin suivant. Au cours de votre sommeil, l'activité électrique de votre cerveau et de vos muscles sera enregistrée par des électrodes collées à votre peau (sur le cuir chevelu, le visage, les bras et les jambes). On mesurera également votre respiration par une sangle thoracique, par une thermistance oro-nasale et un capteur au doigt (sous forme de pince) qui mesure l'oxygénation de votre sang. Vous serez également filmé pendant l'enregistrement de nuit, ces films pourraient servir à des fins d'enseignement médical ou lors de congrès scientifiques, si vous l'autorisez. Ils seront détruits au plus tard 5 ans après la fin de l'étude. Vous disposerez alors d'une chambre privée mais en tout temps il vous sera possible de communiquer avec la personne qui sera en fonction. À la fin de la nuit, vous serez éveillé lorsque vous serez en phase de sommeil paradoxal. On vous demandera de rapporter ce à quoi vous rêviez et on vous posera quelques questions concernant votre sommeil et vos activités des jours précédents. Après le réveil, on vous demandera d'effectuer un enregistrement EEG de 15 minutes en position couchée. Les électrodes vous seront enlevées par la suite. La pose et le retrait des électrodes de même que les enregistrements seront effectués par un(e) technicien(ne) en électrophysiologie médicale.

Si vous avez déjà été enregistré pour une nuit dans le cadre d'une investigation clinique récente (au cours des derniers 6 mois), vous n'aurez pas à repasser cet examen si vous nous autorisez à utiliser les données de cet enregistrement pour les fins du présent projet de recherche.

Au cours de la même visite (si possible) aura lieu la session de tests neuropsychologiques d'une durée globale de trois heures incluant une pause. Il s'agit de tests papier-crayon, évaluant la mémoire, le langage, l'attention, la perception visuospatiale, qui sont parfois chronométrés.

Toujours au cours de cette même visite (si possible), vous aurez un examen neurologique visant l'évaluation de votre force et de votre tonus musculaire, de votre sensibilité, de vos réflexes, de votre coordination, de votre équilibre et de votre dextérité manuelle.

Vous devrez également fournir un échantillon de 50 ml (environ 3 cuillères à table) de sang ou 3 ml de salive qui servira à identifier certains biomarqueurs (par exemple; des marqueurs biochimiques tel l'urate, et des marqueurs génétiques tels l'APOE, BDNF, BuChE, etc) du risque de développer une maladie neurodégénérative.

Au cours de votre séjour au laboratoire, les repas principaux (souper, déjeuner, dîner) vous seront offerts ainsi qu'une petite collation au cours de la matinée. Si vous prenez des médicaments, il se peut qu'on vous demande de cesser de prendre certains d'entre eux avant de commencer à participer à l'étude.

Vous aurez également un examen en imagerie cérébrale par perfusion cérébrale régionale (SPECT) qui sera effectué au CÉAMS. Ce test permet de visualiser les régions les plus actives du cerveau par la quantité de sang qui y circule. Pour mesurer cette perfusion, une faible dose de radiotracer vous sera injectée par voie intraveineuse. Après quelques minutes de détente, vous serez placé sur le dos dans une caméra de détection pour une durée d'environ 40 minutes.

Tests facultatifs:

Un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), d'une durée d'environ 60 minutes, vous est proposé. Si vous acceptez, celui-ci sera fait à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle du Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Ceci consiste en la prise d'images très détaillées de votre cerveau au moyen d'un champ magnétique à l'intérieur d'un appareil cylindrique. Cette technique n'emploie pas de rayons X ni d'injection de radiotracer. Si vous avez un implant métallique, vous ne pourrez pas faire ce test mais vous pourrez quand même participer au reste de l'étude. Un questionnaire détaillé sera fait pour vérifier si vous pouvez faire ce test sans danger.

Un volet sur l'étude de vos rêves vous est aussi proposé. Si vous acceptez de participer à ce volet, nous vous demanderons de remplir un journal de vos rêves et de votre sommeil pendant une semaine suivant la nuit d'enregistrement. Pour accélérer et faciliter le processus, le journal sera fait par entrevue téléphonique et, avec votre accord, les appels seront enregistrés.

Finalement, on vous demandera si vous acceptez de vous soumettre à une ponction lombaire effectuée sous anesthésie locale par un neurologue. La ponction lombaire est un examen médical consistant à recueillir 10 ml (au maximum) de liquide céphalo-rachidien au moyen d'une fine aiguille insérée entre deux vertèbres lombaires. Celle-ci vise à déterminer le taux d'alpha-synucléine (un

marqueur de la probabilité de développer une maladie neurodégénérative) dans votre liquide céphalorachidien. La ponction lombaire (une procédure qui se fait couramment, par exemple, dans le diagnostic de maladies du système nerveux ou dans l'investigation d'enfants qui présentent une fièvre inexplicée) sera effectuée sur place au cours de votre visite au Centre d'étude du sommeil. Vous pouvez toutefois participer à l'étude sans avoir la ponction lombaire.

La nuit d'enregistrement du sommeil, la passation des tests neuropsychologiques, l'examen neurologique et le test d'imagerie en SPECT seront répétés à tous les ans. La ponction lombaire, le test d'imagerie par résonance magnétique et la collecte de rêves ne seront faits qu'une seule fois.

3. Risques associés au projet de recherche

L'enregistrement nocturne ne comporte aucun risque sauf la possibilité d'une irritation temporaire aux sites des électrodes; celles-ci sont des petits disques de métal collés au cuir chevelu, au visage et aux jambes. Les tests neuropsychologiques, les mesures de vigilance et l'examen neurologique ne comportent aucun risque ou inconvénient et se basent sur des procédures souvent utilisées dans la pratique clinique courante.

Pour chaque étude en SPECT, la dose de radiotracer utilisé n'est pas associée à une augmentation mesurable des risques à court ou à long termes. Si vous participez aux tests en imagerie cérébrale, vous ne pourrez pas participer en même temps à un autre protocole de recherche impliquant une exposition à de la radioactivité. Vous pourrez cependant, sans restriction autre que celle d'une bonne pratique médicale, vous soumettre à tout examen de radiologie ou de médecine nucléaire requis pour votre santé à tout moment. Comme pour toute injection ou prélèvement, vous pourriez ressentir de la douleur ou avoir une ecchymose (bleu) lors de l'injection.

L'examen IRM risque de faire bouger des éléments de métal. Il est donc extrêmement important de mentionner tout élément de métal que vous pourriez avoir sur vous ou dans votre corps. Si vous avez un pacemaker cardiaque, des clips pour anévrismes cérébraux, des implants cochléaires, ou d'autres pièces métalliques dans la région du visage ou de la tête, vous ne pourrez pas avoir l'examen IRM toutefois vous pourrez faire toutes les autres évaluations de l'étude. Avant l'examen en résonance magnétique nucléaire, on vérifiera si vous avez des implants métalliques.

Pour ce qui est de la ponction lombaire, l'effet secondaire le plus courant est le mal de tête. Une douleur dans le bas du dos, à l'endroit où l'aiguille à ponction a été introduite, peut aussi être ressentie. Cet inconfort est minime et ne devrait pas durer plus de deux jours. Parfois, on observe un syndrome post-ponction lombaire, avec des céphalées en position debout, cédant toujours en position allongée. Ces symptômes disparaissent spontanément en quelques jours. Il peut parfois se produire "un effet de surdité" lors des changements rapides de position de la tête, avec l'impression qu'un liquide obstrue le tympan. Parmi les autres risques et effets secondaires possibles mais extrêmement rares, mentionnons les saignements dans le canal rachidien (hématome épidural, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale), les lésions de certaines racines nerveuses, et les réactions (allergiques)   l'anesthésique. Pour éviter les céphalées pouvant résulter de la ponction lombaire, vous serez maintenu en position couch e pendant une heure. Si vous présentez une céphalée, vous serez maintenu en position couch e de 3 à 6 heures avec hydratation, caféine et

analgésie simple. Les ponctions lombaires seront faites de façon stérile afin de minimiser les risques d'infections. Les ponctions lombaires seront faites par des neurologues qui assureront le suivi des patients en cas d'effets secondaires persistants.

4. Avantages

Il n'y a pas de bénéfice personnel direct relié à l'étude sauf l'obtention d'information sur la qualité de votre sommeil et sur vos fonctions cognitives, en plus que de pouvoir contribuer à l'avancement des connaissances sur le trouble comportemental en sommeil paradoxal.

Vos renseignements ou échantillon ne seront jamais vendus, et ne seront jamais utilisées pour le bénéfice financier direct des chercheurs, de l'hôpital ou de tout groupe extérieur. Cependant, l'analyse de votre échantillon d'ADN pourrait indirectement contribuer à la création de produits commerciaux dont vous ne pourrez retirer aucun avantage financier.

5. Participation volontaire et possibilité de retrait

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet. Si vous décidez de vous retirer de l'étude génétique, votre échantillon sera détruit et une confirmation écrite vous sera envoyée.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal ou l'organisme subventionnaire, La Fondation W. Garfield Weston, peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer votre sécurité et aussi celles des autres sujets de recherche et rencontrer les exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

6. Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable. Les échantillons d'ADN obtenus dans cette étude seront entreposés à la Biobanque CÉAMS pour la recherche sur le sommeil. Si vous le désirez, vous pouvez obtenir une copie de la politique de gérance de cette biobanque. Nous protégerons la confidentialité des échantillons en leur assignant un code spécifique. Le décodage ne pourra être fait que par le chercheur principal ou par une personne déléguée par ce dernier. Les échantillons pourraient être partagés avec d'autres chercheurs dans la cadre d'ententes de recherche spécifiques et ce, même à l'extérieur du CÉAMS. Dans ce cas particulier, les échantillons envoyés seraient complètement dé-identifiés (c'est-à-dire qu'aucun code ne permettra de relier l'échantillon au nom du participant dans le laboratoire d'accueil) pour assurer que la confidentialité soit respectée.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Les collaborateurs scientifiques participants à cette étude pourraient avoir accès à vos données reliées à cette étude de recherche, par contre, vous ne serez jamais identifié par votre nom. Ces données seront conservées pendant 25 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que votre dossier médical, s'il y a lieu, pourront être consultés par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche ou par l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Toutes ces personnes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront

Protocole : Diagnostic et pathophysiologie du trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique

conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable.

7. Financement du projet de recherche

Le chercheur responsable du projet a reçu une subvention de la Fondation W. Garfield Weston pour mener à bien ce projet de recherche.

8. Indemnisation en cas de préjudice et droits du participant de recherche

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de toute procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou les établissements impliqués de leurs responsabilités civile et professionnelle.

9. Compensation financière

Vous recevrez, par courrier, un montant d'argent (voir description ci-dessous) afin de compenser pour les inconvénients et certains frais encourus pour votre participation à l'étude. Si vous décidez de vous retirer avant que l'étude ne soit complétée ou ne faites qu'une portion de l'étude, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation à l'étude.

Nuit d'enregistrement polygraphique et EEG à l'éveil	100 \$ à chaque année
Tests neuropsychologiques	25 \$ à chaque année
Examen neurologique	25 \$ à chaque année
Imagerie cérébrale (SPECT)	50 \$ à chaque année
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	50 \$ (une seule fois)
Cueillette de rêve + journal de rêve (pendant 1 semaine)	25 \$ (une seule fois)
Ponction lombaire	50 \$ (une seule fois)

10. Identification des personnes-ressources

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche (ou ses assistantes) aux numéros suivants :

Dr Jacques Montplaisir (chercheur) :	Téléphone: (514) 338-2693
Dr Jean-François Gagnon (chercheur) :	Téléphone: (514) 338-2222 poste 3747
Dominique Petit (assistante de recherche) :	Téléphone: (514) 338-2222 poste 3620

Si vous voulez poser des questions à un professionnel ou à un chercheur qui n'est pas impliqué dans cette étude, vous pouvez communiquer avec Marie Dumont, directrice du CÉAMS, au (514) 338-2222, poste 2246.

Si vous avez des questions à poser concernant vos droits en tant que participant ou si vous avez des plaintes ou commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissariat aux plaintes et à la qualité des services du Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux du Nord-de-l'Île-Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)- Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal au (514) 338-2222, poste 2259.

11. Surveillance des aspects éthiques du projet de recherche

Le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.



CONSENTEMENT

Titre de l'étude : Diagnostic et pathophysiologie du trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique

Consentement du participant

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise. Une copie du formulaire d'information et de consentement sera déposée dans mon dossier médical. En conséquence, je comprends que cette information sera disponible à toute personne ou compagnie à laquelle je donnerai accès à mon dossier médical.

J'accepte volontairement de participer à [Veuillez apposer vos initiales devant les tests que vous acceptez de faire] :

Nuit d'enregistrement + évaluation neurologique + tests neuropsychologiques + imagerie cérébrale en SPECT +prélèvement (sang ou salive) pour génétique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Initiales: _____
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Initiales: _____
Cueillette de rêve en labo + journal de rêve (1 semaine)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Initiales: _____
Ponction lombaire	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Initiales: _____

J'ai eu un enregistrement de sommeil récemment à des fins cliniques et j'accepte que ces données soient utilisées aux fins du présent projet de recherche.

Non-applicable Oui Non Initiales : _____

[Veuillez également apposer vos initiales devant l'un des deux énoncés suivants]

_____ J'ACCEPTÉ que les films vidéo enregistrés pendant la nuit pour évaluer ma condition soient utilisés à des fins d'enseignement médical ou lors de congrès scientifiques.

_____ Je N'ACCEPTÉ PAS que les films vidéo enregistrés pendant la nuit pour évaluer ma condition soient utilisés à des fins d'enseignement médical ou lors de congrès scientifiques.

Nom du sujet
(en lettres moulées)

Signature du sujet

Date

Protocole : Diagnostic et pathophysiologie du trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique

Signature de la personne qui obtient le consentement (si différent du chercheur)

J'ai expliqué au sujet de recherche / représentant les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

_____	_____	_____
Nom de la personne qui obtient le consentement	Signature	Date

Signature et engagement du chercheur responsable de l'étude

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

Jacques Montplaisir, M.D., Ph.D.

_____	_____	_____
Nom du chercheur responsable du projet de recherche	Signature	Date

BIBLIOGRAPHIE

- Alagiakrishnan, K., Mah, D., Dyck, J. R. B., Senthilselvan, A., & Ezekowitz, J. (2017). Comparison of two commonly used clinical cognitive screening tests to diagnose mild cognitive impairment in heart failure with the golden standard European Consortium Criteria. *International Journal of Cardiology*, 228, 558-562. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.193>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Allone, C., Lo Buono, V., Corallo, F., Bonanno, L., Palmeri, R., Di Lorenzo, G., . . . Marino, S. (2018). Cognitive impairment in Parkinson's disease, Alzheimer's dementia, and vascular dementia: the role of the clock-drawing test. *Psychogeriatrics*, 18(2), 123-131.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). *Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine*.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Amodeo, S., Mainland, B. J., Herrmann, N., & Shulman, K. I. (2015). The Times They Are a-Changin': Clock Drawing and Prediction of Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 28(2), 145-155. doi:10.1177/0891988714554709
- Anang, J. B., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., . . . Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease A prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260.
- Arnaldi, D., Chincarini, A., De Carli, F., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., . . . Nobili, F. (2021). The fate of patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. *Sleep medicine*, 79, 205-210. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.011>
- Arnulf, I. (2012). REM sleep behavior disorder: Motor manifestations and pathophysiology. *Movement Disorders*, 27(6), 677-689. doi:<https://doi.org/10.1002/mds.24957>
- Barber, T. R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., . . . Hu, M. T. (2017). Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 40(8). doi:10.1093/sleep/zsx071

- 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. *Movement Disorders*, *30*(12), 1600-1611. doi:<https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Bernstein, I. H., Lacritz, L., Barlow, C. E., Weiner, M. F., & DeFina, L. F. (2011). Psychometric evaluation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in three diverse samples. *The Clinical Neuropsychologist*, *25*(1), 119-126.
- Blake, H., McKinney, M., Treece, K., Lee, E., & Lincoln, N. B. (2002). An evaluation of screening measures for cognitive impairment after stroke. *Age and Ageing*, *31*(6), 451-456. doi:10.1093/ageing/31.6.451
- Blumberg, M. S., & Plumeau, A. M. (2016). A new view of “dream enactment” in REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine Reviews*, *30*, 34-42. doi:<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.12.002>
- Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1184*, 15-54. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x
- Boeve, B. F. (2013). Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *12*(5), 469-482.
- Boeve, B. F., Molano, J. R., Ferman, T. J., Lin, S.-C., Bieniek, K., Tippmann-Peikert, M., . . . Silber, M. H. (2013a). Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to Screen for REM Sleep Behavior Disorder in a Community-Based Sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *9*(5), 475-480. doi:10.5664/jcsm.2670
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., . . . Dickson, D. W. (2013b). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep medicine*, *14*(8), 754-762. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.015>
- Bohnen, N., Jolles, J., & Twijnstra, A. (1992). Modification of the Stroop Color Word Test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *Clinical Neuropsychologist*, *6*(2), 178-184.
- Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., . . . Christianson, H. (2012). Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Annals of Neurology*, *71*(1), 49-56.

- Borda, M. G., Reyes-Ortiz, C., Pérez-Zepeda, M. U., Patino-Hernandez, D., Gómez-Arteaga, C., & Cano-Gutiérrez, C. A. (2019). Educational level and its Association with the domains of the Montreal Cognitive Assessment Test. *Aging & Mental Health, 23*(10), 1300-1306. doi:10.1080/13607863.2018.1488940
- 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.
- Brazète, J. R., Montplaisir, J., Petit, D., Postuma, R. B., Bertrand, J.-A., Génier Marchand, D., & Gagnon, J.-F. (2013). Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep medicine, 14*(11), 1059-1063. doi:10.1016/j.sleep.2013.06.013
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology, 21*(1), 1-16. doi:10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x
- Bruijnen, C. J. W. H., Dijkstra, B. A. G., Walvoort, S. J. W., Budy, M. J. J., Beurmanjer, H., De Jong, C. A. J., & Kessels, R. P. C. (2020). Psychometric properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in healthy participants aged 18–70. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 24*(3), 293-300. doi:10.1080/13651501.2020.1746348
- Bujang, M. A., & Adnan, T. H. (2016). Requirements for Minimum Sample Size for Sensitivity and Specificity Analysis. *J Clin Diagn Res, 10*(10), Ye01-ye06. doi:10.7860/jcdr/2016/18129.8744
- Cahn, D. A., Salmon, D. P., Monsch, A. U., Butters, N., Wiederholt, W. C., Corey-Bloom, J., & Barrett-Connor, E. (1996). Screening for dementia of the alzheimer type in the community: The utility of the clock drawing test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 11*(6), 529-539. doi:[https://doi.org/10.1016/0887-6177\(95\)00041-0](https://doi.org/10.1016/0887-6177(95)00041-0)
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2018). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 33*(2), 379-388. doi:<https://doi.org/10.1002/gps.4756>
- Charest, K., Tremblay, A., Langlois, R., Roger, É., Duquette, P., & Rouleau, I. (2020). Detecting Subtle Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis with the Montreal Cognitive Assessment. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques, 47*(5), 620-626. doi:10.1017/cjn.2020.97
- Chiu, Y.-C., Li, C.-L., Lin, K.-N., Chiu, Y.-F., & Liu, H.-C. (2008). Sensitivity and specificity of the Clock Drawing Test, incorporating Rouleau scoring system, as a screening instrument

- for questionable and mild dementia: scale development. *International journal of nursing studies*, 45(1), 75-84.
- Cicero, C. E., Giuliano, L., Luna, J., Zappia, M., Preux, P. M., & Nicoletti, A. (2021). Prevalence of idiopathic REM behavior disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 44(6). doi:10.1093/sleep/zsaa294
- Claassen, D. O., Josephs, K. A., Ahlskog, J. E., Silber, M. H., Tippmann-Peikert, M., & Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*, 75(6), 494-499. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ec7fac
- Clément, O., Sapin, E., Bérod, A., Fort, P., & Luppi, P.-H. (2011). Evidence that neurons of the sublaterodorsal tegmental nucleus triggering paradoxical (REM) sleep are glutamatergic. *Sleep*, 34(4), 419-423.
- Cosentino, S., Jefferson, A., Chute, D. L., Kaplan, E., & Libon, D. J. (2004). Clock Drawing Errors in Dementia: Neuropsychological and Neuroanatomical Considerations. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17(2).
- Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M., Jobin, C., Roger, É., Chamelian, L., & Duquette, P. (2013). Value of the MoCA Test as a Screening Instrument in Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 40(3), 410-415. doi:10.1017/S0317167100014384
- 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.
- Dauvilliers, Y., Schenck, C. H., Postuma, R. B., Iranzo, A., Luppi, P.-H., Plazzi, G., . . . Boeve, B. (2018). REM sleep behaviour disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-16.
- De Carli, F., Proserpio, P., Morrone, E., Sartori, I., Ferrara, M., Gibbs, S. A., . . . Nobili, L. (2016). Activation of the motor cortex during phasic rapid eye movement sleep. *Annals of Neurology*, 79(2), 326-330. doi:<https://doi.org/10.1002/ana.24556>
- De Cock, V. C., Vidailhet, M., Leu, S., Texeira, A., Apartis, E., Elbaz, A., . . . Arnulf, I. (2007). Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*, 130(2), 450-456. doi:10.1093/brain/awl363
- Delazer, M., Högl, 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
- Dong, F., Shao, K., Guo, S., Wang, W., Yang, Y., Zhao, Z., . . . Wang, J. (2020). Clock-drawing test in vascular mild cognitive impairment: Validity of quantitative and qualitative

- analyses. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(6), 622-633. doi:10.1080/13803395.2020.1793104
- Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P.-J., & Vellas, B. (2002). Les 5 mots, épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *La Presse médicale (1983)*, 31(36), 1696-1699.
- Dugger, B. N., Boeve, B. F., Murray, M. E., Parisi, J. E., Fujishiro, H., Dickson, D. W., & Ferman, T. J. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders*, 27(1), 72-78. doi:doi:10.1002/mds.24003
- Duro, D., Freitas, S., Tábuas-Pereira, M., Santiago, B., Botelho, M. A., & Santana, I. (2019). Discriminative capacity and construct validity of the Clock Drawing Test in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 33(7), 1159-1174. doi:10.1080/13854046.2018.1532022
- Duro, D., Tábuas-Pereira, M., Freitas, S., Santiago, B., Botelho, M. A., & Santana, I. (2018). Validity and clinical utility of different clock drawing test scoring systems in multiple forms of dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 31(3), 114-122.
- Ehreke, L., Luppá, M., König, H.-H., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Is the Clock Drawing Test a screening tool for the diagnosis of mild cognitive impairment? A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 22(1), 56-63.
- 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. doi:10.1093/brain/aww006
- Fabricio, A. T., Aprahamian, I., & Yassuda, M. S. (2014). Qualitative analysis of the Clock Drawing Test by educational level and cognitive profile. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72, 289-295.
- Fagan, T. (1975). Nomogram for Bayes's theorem. *New England Journal of Medicine*, 293, 257.
- Fahn, S., Elton, R. L., & UPDRS Program Members (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. In S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein, & D. B. Calne (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease (Vol. 2)*. New Jersey: Macmillan Healthcare Information.
- Fanciulli, A., & Wenning, G. K. (2015). Multiple-System Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 372(3), 249-263. doi:10.1056/NEJMra1311488

- 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.
- 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.
- 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?*, 62(1), 41-45. doi:10.1212/01.wnl.0000101726.69701.fa
- Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., Lin, S.-C., Silber, M. H., Pedraza, O., . . . Dickson, D. W. (2011). Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology, 77*(9), 875-882. doi:10.1212/WNL.0b013e31822c9148
- Freitas, S., Simões, M. R., Marôco, J., Alves, L., & Santana, I. (2012). Construct Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Journal of the International Neuropsychological Society, 18*(2), 242-250. doi:10.1017/S1355617711001573
- Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., & Génier Marchand, D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Frontiers in neurology, 3*, 82.
- Gagnon, J.-F., Bourgouin, P.-A., De Roy, J., & Marchand, D. G. (2019). Neuropsychological aspects: cognition in RBD. *Rapid-eye-movement sleep behavior disorder*, 491-507.
- 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. doi:10.1002/mds.23079
- 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. *Annals of Neurology, 66*(1), 39-47. doi:10.1002/ana.21680
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *International journal of clinical neuropsychology*.
- Génier-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

- 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.
- Giannini, G., Mastrangelo, V., Provini, F., Droghini, A., Cecere, A., Barletta, G., . . . Calandra-Buonaura, G. (2020). Progression and prognosis in multiple system atrophy presenting with REM behavior disorder. *Neurology*, *94*(17), e1828-e1834. doi:10.1212/wnl.00000000000009372
- Giannini, G., Provini, F., Cortelli, P., & Calandra-Buonaura, G. (2021). REM Sleep Behaviour Disorder in Multiple System Atrophy: From Prodromal to Progression of Disease. *Frontiers in neurology*, *12*, 677213-677213. doi:10.3389/fneur.2021.677213
- Gibb, W., & Lees, A. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(6), 745-752.
- Gilman, S., Wenning, G., Low, P. A., Brooks, D., Mathias, C., Trojanowski, J., . . . Fowler, C. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, *71*(9), 670-676.
- Haba-Rubio, J., Frauscher, B., Marques-Vidal, P., Toriel, J., Tobback, N., Andries, D., . . . Heinzer, R. (2017). Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep*, *41*(2). doi:10.1093/sleep/zsx197
- Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (Vol. 398): John Wiley & Sons.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & Quan, S. F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications* (Vol. 1): American academy of sleep medicine Westchester, IL.
- 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. doi:10.1007/s00441-018-2852-8
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., & Santamaria, J. (2010). Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, *11*(6), 534-539. doi:10.1016/j.sleep.2010.03.006
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., . . . Santamaria, J. (2013). 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. doi:10.1016/S1474-4422(13)70056-5

- Irwin, R. J., & Irwin, T. C. (2011). A principled approach to setting optimal diagnostic thresholds: where ROC and indifference curves meet. *European Journal of Internal Medicine*, 22(3), 230-234. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.12.012>
- Ismail, Z., Rajji, T. K., & Shulman, K. I. (2010). Brief cognitive screening instruments: an update. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(2), 111-120. doi:<https://doi.org/10.1002/gps.2306>
- Jouvet, M., Michel, F., & Courjon, J. (1959). Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *CR Soc Biol*, 153, 1024-1028.
- Joza, S., Hu, M. T., Jung, K.-Y., Kunz, D., Arnaldi, D., Lee, J.-Y., . . . Group, f. t. I. R. S. B. D. S. Prodromal dementia with Lewy bodies in REM sleep behavior disorder: A multicenter study. *Alzheimer's & Dementia*, n/a(n/a). doi:<https://doi.org/10.1002/alz.13386>
- Julayanont, P., & Nasreddine, Z. S. (2017). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): concept and clinical review. In *Cognitive screening instruments* (pp. 139-195): Springer.
- Jung, Y., Boot, B. P., Mielke, M. M., Ferman, T. J., Geda, Y. E., McDade, E., . . . Silber, M. H. (2017). Phenocconversion from probable rapid eye movement sleep behavior disorder to mild cognitive impairment to dementia in a population-based sample. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*.
- Kim, S., Jahng, S., Yu, K.-H., Lee, B.-C., & Kang, Y. (2018). Usefulness of the Clock Drawing Test as a Cognitive Screening Instrument for Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: an Evaluation Using Three Scoring Systems. *dnd*, 17(3), 100-109. doi:10.12779/dnd.2018.17.3.100
- Knowledge Translation Program. (2017). Diagnostic Test Calculator. *Evidence-Based Medicine Toolbox*. Retrieved from <https://ebm-tools.knowledgetranslation.net/calculator/diagnostic/>
- Larouche, E., Tremblay, M.-P., Potvin, O., Laforest, S., Bergeron, D., Laforce, R., . . . Belleville, S. (2016). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in middle-aged and elderly Quebec-French people. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(7), 819-826.
- Lavoie, M., Bherer, L., Joubert, S., Gagnon, J.-F., Blanchet, S., Rouleau, I., . . . Hudon, C. (2018). Normative data for the rey auditory verbal learning test in the older French-Quebec population. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(sup1), 15-28.
- Lee, J. H., Oh, E. S., Jeong, S. H., Sohn, E. H., Lee, T. Y., & Lee, A. Y. (2011). Longitudinal changes in clock drawing test (CDT) performance according to dementia subtypes and severity. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 53(2), e179-e182. doi:<https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.08.010>

- Lee, K. S., Kim, E. A., Hong, C. H., Lee, D.-W., Oh, B. H., & Cheong, H.-K. (2008). Clock drawing test in mild cognitive impairment: quantitative analysis of four scoring methods and qualitative analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(6), 483-489. doi:10.1159/000167879
- Leissing-Desprez, C., Thomas, E., Segaux, L., Broussier, A., Oubaya, N., Marie-Nelly, N., . . . Bastuji-Garin, S. (2020). Understated Cognitive Impairment Assessed with the Clock-Drawing Test in Community-Dwelling Individuals Aged ≥ 50 Years. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(11), 1658-1664. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.03.016>
- Lenhard, W., & Lenhard, A. (2016). Calculation of Effect Sizes. *Psychometrica*. Retrieved from https://www.psychometrica.de/effect_size.html
- Lerche, S., Machetanz, G., Roeben, B., Wurster, I., Zimmermann, M., von Thaler, A.-K., . . . Brockmann, K. (2018). Deterioration of executive dysfunction in elderly with REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiology of Aging*, 70, 242-246. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.029>
- Leyhe, T., Saur, R., Eschweiler, G. W., & Milian, M. (2009). Clock Test Deficits Are Associated With Semantic Memory Impairment in Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(4), 235-245. doi:10.1177/0891988709335798
- Li, X., Wang, K., Jia, S., Zhou, Z., Jin, Y., Zhang, X., . . . Jiao, J. (2018). The prospective memory of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, 47, 19-24. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.019>
- 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
- Lin, Y.-Q., & Chen, S.-D. (2018). RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Sleep medicine*, 44, 38-44.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349-356. doi:10.1002/mds.24893
- Lloyd, R., Tippmann-Peikert, M., Slocumb, N., & Kotagal, S. (2012). Characteristics of REM Sleep Behavior Disorder in Childhood. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 8(2), 127-131. doi:10.5664/jcsm.1760

- Lüdemann, L., Grieger, W., Wurm, R., Wust, P., & Zimmer, C. (2006). Glioma Assessment Using Quantitative Blood Volume Maps Generated by T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: A Receiver Operating Characteristic Study. *Acta Radiologica*, 47(3), 303-310. doi:10.1080/02841850500539033
- Mainland, B. J., Amodeo, S., & Shulman, K. I. (2014). Multiple clock drawing scoring systems: simpler is better. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(2), 127-136. doi:<https://doi.org/10.1002/gps.3992>
- 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. *The Clinical Neuropsychologist*, 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 visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *Journal of Neurology*, 257(3), 383-391. doi:10.1007/s00415-009-5328-7
- Massicotte-Marquez, J., Décar, 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., Ehgoetz Martens, K. A., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. G. (2020). Clinical features of Lewy body dementia: insights into diagnosis and pathophysiology. *Journal of Neurology*, 267(2), 380-389. doi:10.1007/s00415-019-09583-8
- McCarter, S. J., St. Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2017). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. In S. Chokroverty (Ed.), *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects* (pp. 1069-1086). New York, NY: Springer New York.
- McCarter, S. J., St. Louis, E. K., Sandness, D. J., Arndt, K. A., Erickson, M. K., Tabatabai, G. M., . . . Silber, M. H. (2015). Antidepressants increase REM sleep muscle tone in patients with and without REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 38(6), 907-917.
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., . . . Ballard, C. G. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., . . . DLB, f. t. C. o. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the

- Milani, S. A., Marsiske, M., Cottler, L. B., Chen, X., & Striley, C. W. (2018). Optimal cutoffs for the Montreal Cognitive Assessment vary by race and ethnicity. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 773-781. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.09.003>
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
- 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. *Movement Disorders*, 25(13), 2044-2051.
- Nakashima, H., Umegaki, H., Makino, T., Kato, K., Abe, S., Suzuki, Y., & Kuzuya, M. (2016). Neuroanatomical correlates of error types on the Clock Drawing Test in Alzheimer's disease patients. *Geriatrics & Gerontology International*, 16(7), 777-784. doi:<https://doi.org/10.1111/ggi.12550>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nightingale, S., Orgill, J. C., Ebrahim, I. O., de Lacy, S. F., Agrawal, S., & Williams, A. J. (2005). The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep medicine*, 6(3), 253-258. doi:10.1016/j.sleep.2004.11.007
- Palma, J.-A., Fernandez-Cordon, C., Coon, E. A., Low, P. A., Miglis, M. G., Jaradeh, S., . . . Kaufmann, H. (2015). Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clinical Autonomic Research*, 25(1), 69-75. doi:10.1007/s10286-015-0279-9
- Pao, W. C., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Lin, S.-C., Smith, G. E., Knopman, D. S., . . . Silber, M. H. (2013). Polysomnographic Findings in Dementia With Lewy Bodies. *The neurologist*, 19(1), 1-6. doi:10.1097/NRL.0b013e31827c6bdd
- Parsey, C. M., & Schmitter-Edgecombe, M. (2011). Quantitative and Qualitative Analyses of the Clock Drawing Test in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Evaluation of

- a Modified Scoring System. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 24(2), 108-118. doi:10.1177/0891988711402349
- Paula, J. J. d., Miranda, D. M. d., Moraes, E. N. d., & Malloy-Diniz, L. F. (2013). Mapping the clockworks: what does the Clock Drawing Test assess in normal and pathological aging? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71, 763-768.
- Peever, J., Luppi, P.-H., & Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends in Neurosciences*, 37(5), 279-288. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.02.009>
- Perkins, N. J., & Schisterman, E. F. (2006). The Inconsistency of “Optimal” Cutpoints Obtained using Two Criteria based on the Receiver Operating Characteristic Curve. *American Journal of Epidemiology*, 163(7), 670-675. doi:10.1093/aje/kwj063
- Peters, R., & Pinto, E. M. (2008). Predictive Value of the Clock Drawing Test. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(4), 351-355. doi:10.1159/000162261
- Petersen, R. C. (2011). Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 364(23), 2227-2234. doi:doi:10.1056/NEJMcp0910237
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 22(2 Dementia), 404-418. doi:10.1212/con.0000000000000313
- Pinto, E., & Peters, R. (2009). Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 27(3), 201-213. doi:10.1159/000203344
- Postuma, R. B., Arnulf, I., Hogl, B., Iranzo, A., Miyamoto, T., Dauvilliers, Y., . . . Montplaisir, J. Y. (2012). A Single-Question Screen for REM Sleep Behavior Disorder: A Multicenter Validation Study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(7), 913-916. doi:10.1002/mds.25037
- 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. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Marchand, D. G., & Montplaisir, J. Y. (2015b). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84(11), 1104-1113.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of Neurology*, 69(5), 811-818.

- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., . . . Pelletier, A. (2019). 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
- Powlishta, K. K., Von Dras, D. D., Stanford, A., Carr, D. B., Tsering, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2002). The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology*, *59*(6), 898. doi:10.1212/WNL.59.6.898
- Price, C. C., Cunningham, H., Coronado, N., Freedland, A., Cosentino, S., Penney, D. L., . . . Libon, D. J. (2011). Clock Drawing in the Montreal Cognitive Assessment: Recommendations for Dementia Assessment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*(3), 179-187. doi:10.1159/000324639
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Marchand, D. G., Escudier, F., Gaubert, M., . . . Joubert, S. (2018). Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *90*(20), e1759-e1770.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation* (Vol. 4): Reitan Neuropsychology.
- Rémillard-Pelchat, D., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Pelletier, A., . . . Gagnon, J.-F. (2022). Comprehensive Analysis of Brain Volume in REM Sleep Behavior Disorder with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Parkinson's Disease*, *12*, 229-241. doi:10.3233/JPD-212691
- Rey, A., Wallon, P., & Mesmin, C. (1960). Test de la figure complexe de Rey. *Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée*.
- 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. *Movement Disorders*, *27*(8), 996-1003.
- Rouleau, I., Salmon, D. P., & Butters, N. (1996). Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain and Cognition*, *31*(1), 17-34.
- Rouleau, I., Salmon, D. P., Butters, N., Kennedy, C., & McGuire, K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, *18*(1), 70-87. doi:[https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90112-Y](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90112-Y)
- Rubínová, E., Nikolai, T., Marková, H., Šiffelová, K., Laczó, J., Hort, J., & Vyhnálek, M. (2014). Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: Can more detailed scoring systems do the work? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *36*(10), 1076-1083. doi:10.1080/13803395.2014.977233

- Santana, I., Duro, D., Freitas, S., Alves, L., & Simões, M. R. (2013). The clock drawing test: Portuguese norms, by age and education, for three different scoring systems. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(4), 375-387.
- Sasai, T., Matsuura, M., & Inoue, Y. (2013). Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*, 36(12), 1893-1899.
- 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 medicine*, 13(3), 301-306. doi:10.1016/j.sleep.2011.09.012
- Schejter-Margalit, T., Kizony, R., Shirvan, J., Cedarbaum, J. M., Bregman, N., Thaler, A., . . . Mirelman, A. (2021). Quantitative digital clock drawing test as a sensitive tool to detect subtle cognitive impairments in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 90, 84-89. doi:<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.08.002>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9(2), 293-308.
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: a handbook*: Western Psychological Services Los Angeles.
- Shao, K., Dong, F.-M., Guo, S.-Z., Wang, W., Zhao, Z.-M., Yang, Y.-M., . . . Wang, J.-H. (2020). Clock-drawing test: Normative data of three quantitative scoring methods for Chinese-speaking adults in Shijiazhuang City and clinical utility in patients with acute ischemic stroke. *Brain and Behavior*, 10(11), e01806. doi:<https://doi.org/10.1002/brb3.1806>
- Siciliano, M., Santangelo, G., D'Iorio, A., Basile, G., Piscopo, F., Grossi, D., & Trojano, L. (2016). Rouleau version of the Clock Drawing Test: age-and education-adjusted normative data from a wide Italian sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(sup1), 1501-1516.
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2014). Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep*, 37(3), 431-438.
- Skorvanek, M., Goldman, J. G., Jahanshahi, M., Marras, C., Rektorova, I., Schmand, B., . . . Committee, t. m. o. t. M. R. S. R. (2018). Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, 33(2), 208-218. doi:<https://doi.org/10.1002/mds.27233>
- Speelberg, D. H. B., Janssen Daalen, J. M., Bloem, B. R., Gagnon, J.-F., Post, B., & Darweesh, S. K. L. (2022). Prodromal Cognitive Deficits and the Risk of Subsequent Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, 12(2), 199.

- Spenciere, B., Alves, H., & Charchat-Fichman, H. (2017). Scoring systems for the Clock Drawing Test: A historical review. *Dementia & Neuropsychologia*, *11*(1), 6-14.
- St-Hilaire, A., Hudon, C., Vallet, G. T., Bherer, L., Lussier, M., Gagnon, J.-F., . . . Rouleau, I. (2016). Normative data for phonemic and semantic verbal fluency test in the adult French-Quebec population and validation study in Alzheimer's disease and depression. *The Clinical Neuropsychologist*, *30*(7), 1126-1150.
- Stores, G. (2008). Rapid eye movement sleep behaviour disorder in children and adolescents. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *50*(10), 728-732. doi:doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03071.x
- Suzuki, K., Miyamoto, T., Miyamoto, M., Suzuki, S., Watanabe, Y., Takashima, R., & Hirata, K. (2013). Dream-enacting behaviour is associated with impaired sleep and severe headache-related disability in migraine patients. *Cephalalgia*, *33*(10), 868-878. doi:10.1177/0333102413477742
- 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. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *30*(4), 196-205. doi:10.1177/0891988717711451
- 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 medicine*, *10*(1), 60-65. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.11.019>
- 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
- Tranel, D., Rudrauf, D., Vianna, E. P. M., & Damasio, H. (2008). Does the Clock Drawing Test have focal neuroanatomical correlates? *Neuropsychology*, *22*(5), 553-562. doi:10.1037/0894-4105.22.5.553
- Turcotte, V., Gagnon, M.-E., Joubert, S., Rouleau, I., Gagnon, J.-F., Escudier, F., . . . Hudon, C. (2018). Normative data for the Clock Drawing Test for French-Quebec mid-and older aged healthy adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *32*(sup1), 91-101. doi:10.1080/13854046.2018.1473495

- Uchida, S., Soya, S., Saito, Y. C., Hirano, A., Koga, K., Tsuda, M., . . . Sakurai, T. (2021). A Discrete Glycinergic Neuronal Population in the Ventromedial Medulla That Induces Muscle Atonia during REM Sleep and Cataplexy in Mice. *The Journal of Neuroscience*, *41*(7), 1582-1596. doi:10.1523/jneurosci.0688-20.2020
- Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S., . . . Okawa, M. (1995). Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *45*(4), 709-712. doi:10.1212/wnl.45.4.709
- Umegaki, H., Suzuki, Y., Komiya, H., Watanabe, K., Yamada, Y., Nagae, M., & Kuzuya, M. (2021). Frequencies and Neuropsychological Characteristics of Errors in the Clock Drawing Test. *Journal of Alzheimer's Disease*, *82*, 1291-1300. doi:10.3233/JAD-210456
- Umegaki, H., Suzuki, Y., Yamada, Y., Komiya, H., Watanabe, K., Nagae, M., & Kuzuya, M. (2020). Association of the Qualitative Clock Drawing Test with Progression to Dementia in Non-Demented Older Adults. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(9), 2850.
- Valencia Garcia, S., Libourel, P.-A., Lazarus, M., Grassi, D., Luppi, P.-H., & Fort, P. (2017). Genetic inactivation of glutamate neurons in the rat sublateralodorsal tegmental nucleus recapitulates REM sleep behaviour disorder. *Brain*, *140*(2), 414-428.
- 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. *Movement Disorders*, *27*(10), 1255-1261.
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale*: Psychological Corporation.
- Xie, C., Zhu, M., & Hu, Y. (2021a). Risk stratification for REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *202*, 106484. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106484>
- Xie, D., Shen, Q., Zhou, J., & Xu, Y. (2021b). Non-motor symptoms are associated with REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, *42*(1), 47-60. doi:10.1007/s10072-020-04769-9
- Yamamoto, S., Mogi, N., Umegaki, H., Suzuki, Y., Ando, F., Shimokata, H., & Iguchi, A. (2004). The clock drawing test as a valid screening method for mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*(2), 172-179. doi:10.1159/000079198
- Yao, C., Fereshtehnejad, S.-M., Keezer, M. R., Wolfson, C., Pelletier, A., & Postuma, R. B. (2019). Risk factors for possible REM sleep behavior disorder. *A CLSA population-based cohort study*, *92*(5), e475-e485. doi:10.1212/wnl.00000000000006849

- Ye, G., Li, Y., Zhou, L., Zhang, Y., Zhu, L., Zhao, A., . . . Liu, J. (2020). Predictors of conversion to α -synucleinopathy diseases in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Journal of Parkinson's Disease*, *10*(4), 1443-1455.
- 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(8), 890-896. doi:10.1136/jnnp-2015-311437
- Yuan, J., Libon, D. J., Karjadi, C., Ang, A. F. A., Devine, S., Auerbach, S. H., . . . Lin, H. (2021). Association Between the Digital Clock Drawing Test and Neuropsychological Test Performance: Large Community-Based Prospective Cohort (Framingham Heart Study). *J Med Internet Res*, *23*(6), e27407. doi:10.2196/27407
- 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. *Chinese medical journal*, *129*(4), 379-385. doi:10.4103/0366-6999.176077
- Zhang, X., Sun, X., Wang, J., Tang, L., & Xie, A. (2017). Prevalence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) in Parkinson's disease: a meta and meta-regression analysis. *Neurological Sciences*, *38*(1), 163-170. doi:10.1007/s10072-016-2744-1
- Zhou, A., & Jia, J. (2008). The value of the clock drawing test and the mini-mental state examination for identifying vascular cognitive impairment no dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(4), 422-426. doi:doi:10.1002/gps.1897