

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LE DÉCLIN COGNITIF SUBJECTIF DANS LE TROUBLE COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL
PARADOXAL

ESSAI

PRÉSENTÉ(E)

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

MARINA BRILLON-CORBEIL

MAI 2025

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.12-2023). 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

Ouf. Ça y est. C'est finalement la fin de cette ultra longue course qu'est le parcours doctoral. Juste à temps pour la vie.

Je tiens à remercier d'abord mon directeur de recherche, Jean-François Gagnon, qui m'a ouvert la porte de son laboratoire dans ma dernière année de baccalauréat. Tes conseils et ton support au bon moment m'ont permis d'atteindre la ligne d'arrivée avec tous mes morceaux. Un immense merci également au Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, et à tous les patients qui ont accepté de participer aux recherches qui s'y tiennent et sans qui ce projet n'existerait pas. Merci au BRAC Lab, et aux beaux humains qui l'ont peuplé : Marie, Jessie, David, Coline, Jimmy, Loubna, Émile, Pierre-Alexandre, Thaïna et Martine, qui, l'histoire le révèlera, deviendra ma conjointe. Merci pour votre passion pour la neuropsychologie et pour les rires. Notre conversation messenger, *Park Team*, est pour moi une plateforme vivante de partage de connaissances et je souhaite sincèrement qu'elle transcende les décennies et nous suive dans nos carrières. C'est bien parti pour ça!

Je veux également exprimer mes sincères remerciements à mes superviseur.es de stage et d'internat, Dre Sonia Marcone, Dre Valérie Bédirian, Dr Paolo Vitali et Dr Simon Lemay. Je me considère chanceuse d'avoir pu m'inspirer de vos connaissances, votre compétence, votre empathie et de votre éthique de travail. Merci pour votre dévouement. J'espère à mon tour pouvoir incarner ces qualités dans ma pratique de neuropsychologue.

Un immense merci à mes amies du doctorat, Émilie, Amy, Ève, Claire. Vous m'avez impressionnée dès le jour 1 et vous continuez de le faire chaque fois que j'ai le bonheur de croiser votre route. Merci à mes partenaires de stage et amis, Marie-Joëlle et Mathieu!

Merci évidemment à mes ami.es hors doctorat, plus particulièrement Fanny, amie d'enfance, sœur spirituelle, et maintenant fée marraine de ma fille. Un merci spécial à Marc-Antoine, pour ton calme qui a su me rassurer, m'inspirer et m'accompagner au quotidien dans les premières années de ce pèlerinage. Merci à tout ce réseau pour votre support et votre foi en mes capacités, ça m'a vraiment portée toutes ces années et je ne peux qu'espérer vous rendre la pareille dans les projets que vous chérez.

Je remercie chaleureusement aussi ma famille, Jeannette, François, Mathieu, Marie-Hélène et maintenant, petit Paulo. Merci de m'avoir transmis l'importance de l'entraide et de la persévérance, peut-être à votre insu par moments. Merci surtout pour votre humour, et de m'avoir montré que tout passe mieux quand on ne se prend pas au sérieux! Y'en a pas de problème, y'a juste des solutions!

Merci à mes compagnons et pourvoyeurs d'amour inconditionnel : the terrible Timothé et Toundra. À Martine, mon amoureuse, merci d'être le vecteur de chaos le plus attachant et le plus prompt à faire des miracles que j'ai eu la chance de rencontrer. Merci pour ton support indéfectible et tes attentions qui rendent le quotidien si doux. Je suis choyée de pouvoir fonder une famille à tes côtés et j'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve. Finalement, merci à ma fille, Maxime, qui me comble de bonheur depuis quelques mois déjà. Je t'aime infiniment et apprendre à te connaître est une source de joie inépuisable.

Ps. Je m'excuse d'avance à tout le monde que j'ai oublié de remercier. Je vous dois au moins deux biscuits.

DÉDICACE

À ma fille Maxime et mon filleul Paul-Émile,

ces petites vies qui commencent

et qu'on aime déjà tant.



TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
DÉDICACE	iv
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES.....	ix
RÉSUMÉ	x
ABSTRACT	xi
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 Contexte théorique	3
1.1 Architecture du sommeil.....	3
1.1.1 Sommeil lent et sommeil paradoxal	3
1.2 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique.....	4
1.3 Le TCSPi et les synucléinopathies.....	6
1.4 Les atteintes cognitives dans le TCSPi.....	7
1.4.1 Études transversales	7
1.4.2 Études longitudinales.....	8
1.4.3 Le déclin cognitif subjectif	12
1.4.3.1 Description.....	12
1.4.3.2 Critères diagnostiques	13
1.4.3.3 Prévalence	14
1.4.3.4 Le DCS et les synucléinopathies.....	15
1.5 La symptomatologie du TCSPi.....	17
1.5.1 Les symptômes moteurs.....	17
1.5.2 Les symptômes sensoriels.....	18
1.5.2.1 Olfaction	18
1.5.2.2 Discrimination des couleurs.....	19
1.5.3 Les symptômes psychiatriques	20
1.5.4 Les symptômes autonomiques	20
1.6 Objectifs de recherche et hypothèses	21
CHAPITRE 2 Article : Frequency and clinical characteristics of subjective cognitive decline in isolated rem sleep behavior disorder.....	22
2.1 Résumé.....	23

2.2	Abstract	24
2.3	Introduction	25
2.4	Methods	26
2.4.1	Participants	26
2.4.2	Procedures	27
2.4.2.1	Polysomnography	27
2.4.2.2	Cognition	28
2.4.2.3	Neuropsychiatric and sleep questionnaires	30
2.4.2.4	Clinical markers.....	30
2.4.3	Statistical analysis	31
2.5	Results	32
2.5.1	Sociodemographic and clinical characteristics	34
2.5.2	Neuropsychiatric and sleep characteristics	35
2.5.3	Clinical markers.....	38
2.5.3.1	Sensory.....	38
2.5.3.2	Motor	38
2.5.3.3	Autonomic	38
2.6	Discussion.....	41
CHAPITRE 3 Discussion générale		47
3.1	La fréquence du DCS dans le TCSPi	47
3.2	Profil clinique des patients avec un TCSPi et un DCS	49
3.2.1	Les symptômes neuropsychiatriques et de sommeil.....	49
3.2.2	Les symptômes sensoriels.....	53
3.2.3	Les symptômes moteurs	54
3.2.4	Les symptômes autonomiques	56
3.3	La valeur pronostique du DCS dans le TCSPi	57
3.4	Forces et limites de l'essai	60
CONCLUSION		62
APPENDICE A Procédures pour l'administration des tests neuropsychologiques et des questionnaires ...		63
RÉFÉRENCES		64

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Patient flowchart..... 33

Figure 2.2 Repartition of iRBD patients according to their cognitive status at cross-sectional baseline ... 33

LISTE DES TABLEAUX

Table 2.1 Sociodemographic and clinical characteristics	34
Table 2.2 Neuropsychiatric and sleep questionnaires	36
Table 2.3 Clinical markers.....	39

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

En français

AMS	Atrophie multisystématisée
DCL	Démence à corps de Lewy
DCS	Déclin cognitif subjectif
EEG	Électroencéphalographie
EMG	Électromyographie
MP	Maladie de Parkinson
PSG	Polysomnographie
SDE	Somnolence diurne excessive
SP	Sommeil paradoxal
TCL	Trouble cognitif léger, trouble neurocognitif léger
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TCSPi	Trouble comportement en sommeil paradoxal idiopathique/isolé

En anglais

BAI	Beck Anxiety Inventory
BAI-PC	Beck Anxiety Inventory Primary Care
BDI-II	Beck Depression Inventory second edition
BDI-PC	Beck Depression Inventory Primary Care
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
DLB	Dementia with Lewy bodies
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 th Edition
EEG	Electroencephalography
EMG	Electromyography
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FM-100	Farnsworth-Munsell 100 Hue Test
HC	Healthy controls
iRBD	Isolated/idiopathic REM sleep behavior disorder
ISI	Insomnia Severity Index
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
PD	Parkinson's Disease
PSG	Polysomnography
RBD	Rapid eye movement sleep behavior disorder
REM	Rapid eye movement
SCD	Subjective cognitive decline
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS-III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Part III
UPSIT-12	University of Pennsylvania Smell Identification Test – 12 items

RÉSUMÉ

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (TCSPi) est une parasomnie caractérisée notamment par la perte d'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal. Ce trouble représente également un stade précoce de certaines maladies neurodégénératives de la catégorie des alpha-synucléinopathies telles que la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystématisée (AMS). Plusieurs symptômes associés à ces maladies peuvent apparaître durant cette phase prodromale, parmi lesquels des troubles cognitifs. Certains patients avec un TCSPi pourraient avoir un déclin cognitif subjectif (DCS), soit la perception d'un déclin de leurs capacités cognitives sans atteinte significative décelée par les tests neuropsychologiques. Toutefois, le DCS, bien connu comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, a été jusqu'à présent très peu étudié dans le TCSPi et les synucléinopathies, et constitue donc l'objet de cet essai.

Cet essai doctoral a pour objectif de 1) déterminer la fréquence du DCS chez les patients avec un TCSPi, et 2) comparer la fréquence, les caractéristiques sociodémographiques, et la sévérité des symptômes moteurs, sensoriels, neuropsychiatriques et autonomiques entre les patients avec un TCSPi qui ont également un DCS versus ceux avec une cognition normale sans DCS, ceux avec un trouble cognitif léger (TCL) et des sujets sains (contrôles). Pour ce faire, nous avons recruté 157 patients dont le TCSP a été confirmé par polysomnographie et 93 contrôles. Nous avons comparé leurs résultats à différentes mesures issues d'une évaluation neuropsychologique et neurologique complète. Les patients avec un TCSPi et les sujets contrôles ont été répartis en quatre groupes en fonction de leur cognition. Sommairement, et sur la base des critères suggérés par la *Movement Disorder Society Task Force* (Litvan *et al.*, 2012), les patients avec un TCL avaient une plainte cognitive subjective et une performance déficitaire à au moins deux tests d'un même domaine cognitif. Ceux avec un DCS avaient une plainte cognitive subjective et une performance normale aux tests cognitifs. Les patients avec une cognition normale sans DCS n'avaient pas de déficit cognitif ni de plainte cognitive subjective. Les contrôles, quant à eux, avaient une cognition normale et pas de TCSPi.

Nos résultats suggèrent que 33% des patients atteints d'un TCSPi ont également un DCS. Ceux-ci ont un profil clinique qui diffère de celui des patients ayant une cognition normale sans DCS ou un TCL. Comparativement aux patients avec une cognition normale sans DCS, les patients avec un TCSPi et un DCS concomitant ont davantage de symptômes dépressifs, psychotiques (hallucinations/idées délirantes sans perte d'autocritique) et d'insomnie. Ils ont également une altération de la discrimination des couleurs et des déficits moteurs qui sont plus sévères que ceux des patients avec une cognition normale sans DCS, mais moins sévères que ceux des patients avec un TCL.

Cet essai a permis d'évaluer la fréquence du DCS dans le TCSPi, un stade précoce des synucléinopathies, et de clarifier le profil clinique des patients avec un TCSPi qui ont également un DCS. Le DCS dans le TCSPi pourrait représenter un stade intermédiaire entre la cognition normale et le TCL, bien que des études longitudinales soient nécessaires afin de confirmer cette hypothèse. Cet essai enrichit les connaissances actuelles sur le TCSPi, dans le but éventuel d'améliorer le suivi personnalisé des patients et de mieux comprendre l'hétérogénéité des manifestations cliniques associées à cette maladie.

Mots clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal, Déclin Cognitif Subjectif, Neuropsychologie, Symptômes moteurs et non moteurs, Synucléinopathies, Maladies neurodégénératives.

ABSTRACT

Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by the loss of muscle atonia during REM sleep. This disorder also represents an early stage of certain neurodegenerative diseases in the category of alpha-synucleinopathies, such as Parkinson's disease (PD), Lewy Body Dementia (LBD), and multiple system atrophy (MSA). Several symptoms associated with these diseases can appear during this prodromal phase, including cognitive impairment. Some patients with iRBD may experience subjective cognitive decline (SCD), which refers to a perceived decrease in cognitive abilities despite the absence of significant deficits on neuropsychological tests. Although this cognitive profile is largely recognized as a risk factor for Alzheimer's disease, research on SCD in the context of iRBD and synucleinopathies is limited and therefore, serves as the primary focus of this essay.

The aim of this doctoral essay is to 1) determine the frequency of SCD in patients with iRBD, and 2) examine and contrast the frequency, sociodemographic characteristics, and the severity of motor, sensory, neuropsychiatric, and autonomic symptoms between different groups, including patients with iRBD and SCD, patients with normal cognition without SCD, individuals with mild cognitive impairment (MCI), and healthy subjects (controls). To do this, we recruited 157 patients whose iRBD was confirmed by polysomnography and 93 controls. We compared their results across various measures from a comprehensive neuropsychological and neurological evaluation. iRBD patients and controls were divided into four groups based on their cognition. Briefly, and following the criteria proposed by the Movement Disorder Society Task Force (Litvan *et al.*, 2012), patients with MCI had subjective cognitive complaints and impaired performance on at least two tests within the same cognitive domain. Patients with SCD had subjective cognitive complaints but normal performance on cognitive tests. Patients with normal cognition without DCS had neither cognitive deficits nor subjective cognitive complaints. Controls had normal cognition and the absence of RBD.

Our results suggest that 33% of patients with iRBD also have SCD. Moreover, these patients present a clinical profile that differs from that of patients with normal cognition or MCI. Compared to patients with normal cognition, those with SCD show more depressive, psychotic (hallucinations/delusions without loss of insight), and insomnia symptoms. They also have impaired color discrimination and motor deficits that are more severe than those of patients with normal cognition and no SCD, but less severe than those with MCI.

This essay allowed us to assess the frequency of SCD in iRBD, an early stage of synucleinopathies, and to clarify the clinical profile of iRBD patients with SCD. SCD in iRBD may represent an intermediate stage between normal cognition and MCI, though longitudinal studies are needed to confirm this hypothesis. This research contributes to the current knowledge about iRBD, and may lead to improve personalized patient care and a better understanding of the heterogeneity of clinical manifestations associated with this disease.

Keywords : REM sleep behavior disorder, Subjective Cognitive Decline, Neuropsychology, Motor and nonmotor symptoms, Synucleinopathies, Neurodegenerative Disorders

INTRODUCTION

Les troubles neurocognitifs majeurs, autrefois désigné sous le terme de démence, se manifestent par un déclin des capacités comme la mémoire, le langage, la planification ou le jugement qui affecte l'autonomie d'une personne au quotidien. En raison de l'augmentation et du vieillissement de la population, les prévisions gouvernementales estiment que le nombre de cas annuels de troubles neurocognitifs majeurs augmentera, et que les coûts des soins au Canada pourraient atteindre près de 17 milliards de dollars par an d'ici 2031 (Agence de la Santé Publique du Canada, 2014). Dans ce contexte, les troubles neurocognitifs liés aux maladies neurodégénératives suscitent une inquiétude croissante, rendant la recherche en santé sur ce sujet essentielle pour améliorer les options de traitements et la qualité de vie des patients et de leurs aidants.

Les maladies neurodégénératives, dont font partie les synucléinopathies comme la démence à corps de Lewy, la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée, sont parfois précédées d'une pathologie du sommeil nommée trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique ou isolé (TCSPi) (Arnaldi *et al.*, 2022). Le TCSPi se manifeste par une perte de l'atonie musculaire qui permet l'apparition de comportements atypiques et indésirables durant le sommeil paradoxal (C. Bodkin et Schenck, 2020). Il peut apparaître jusqu'à 20 ans avant le diagnostic clinique d'une maladie neurodégénérative : il est donc reconnu comme une phase précoce de la démence à corps de Lewy et de la maladie de Parkinson, durant laquelle des symptômes cognitifs, moteurs, sensoriels et dysautonomiques peuvent déjà se manifester. Cependant, en raison de la diversité et de la variabilité de ces symptômes, le profil clinique des personnes atteintes d'un TCSPi présente une grande hétérogénéité. Ceci complexifie grandement la prise en charge et le développement d'interventions pharmacologiques et non-pharmacologiques destinées à ralentir, voire à arrêter, la progression de la maladie.

Certains patients avec un TCSPi présentent un déclin cognitif subjectif (DCS), c'est-à-dire la perception d'une diminution de leurs capacités cognitives sans toutefois avoir nécessairement des problèmes cognitifs objectifs aux tests (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014). Bien que ce profil cognitif soit reconnu comme un facteur de risque pour le développement d'un trouble neurocognitif majeur dans la maladie d'Alzheimer, de plus en plus d'études indiquent que le DCS pourrait également constituer un facteur de risque au déclin cognitif dans d'autres maladies neurodégénératives, telles que les

synucléinopathies (Slot *et al.*, 2019). Cependant, la recherche sur ce sujet est encore récente, et le DCS a été très peu exploré dans le contexte du TCSPi.

Cet essai a pour objectif de déterminer la fréquence du DCS chez les patients atteints d'un TCSPi et d'investiguer les symptômes associés. Pour ce faire, nous proposons de comparer avec un devis de recherche transversal les symptômes des patients avec un TCSPi qui ont également un DCS à d'autres groupes de patients ayant des profils cognitifs différents (TCSPi avec une cognition normale sans DCS, TCSPi avec un trouble neurocognitif léger, et contrôles sains). Cette étude exploratoire est, à notre connaissance, la première à examiner le DCS chez les patients atteints d'un TCSPi, en s'appuyant sur les données d'une vaste cohorte de cas confirmés par polysomnographie, suivis longitudinalement et ayant bénéficié d'une évaluation neuropsychologique et neurologique exhaustive.

Nous commencerons par exposer les concepts fondamentaux liés au sommeil et au TCSPi, suivis d'une revue de la littérature sur les atteintes cognitives et les divers symptômes cliniques associés à cette pathologie. Nous aborderons ensuite les objectifs spécifiques ainsi que les hypothèses de recherche. Par la suite, nous détaillerons la méthodologie de recherche et les résultats dans l'article qui constitue le noyau de cet essai. Enfin, la discussion générale mettra en relation nos résultats avec les connaissances actuelles, en éclairant leur portée et leurs limites.

CHAPITRE 1

Contexte théorique

1.1 Architecture du sommeil

Le sommeil est conçu comme un état réversible de conscience altérée, caractérisé par un désengagement perceptuel et une absence de réponse à l'environnement (Carskadon et Dement, 2005; Chokroverty, 2017). Au cours d'un épisode de sommeil, deux phases alternent de façon cyclique: le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal (SP) (Chokroverty, 2017). Dans la nomenclature classique, l'architecture d'une nuit de sommeil est segmentée en cycles subséquents de quatre stades de sommeil lent suivi du sommeil paradoxal (Carskadon et Dement, 2005; Steiger, 2010). Chaque cycle dure en moyenne de 85 à 115 minutes et ceux-ci sont plus longs vers la fin de l'épisode de sommeil (Steiger, 2010). Les différentes phases se distinguent sur le plan de trois paramètres physiologiques : l'activité électrique cérébrale mesurée par l'électroencéphalogramme (EEG), le tonus musculaire mesuré par l'électromyogramme (EMG) et les mouvements oculaires mesurés par l'électrooculogramme (EOG). Le plus récent système de nomenclature du sommeil regroupe certains stades du sommeil lent, de sorte que ce dernier est divisé en trois stades (N1, N2, N3) suivis du SP (Berry *et al.*, 2015). La nomenclature classique sera toutefois utilisée dans cet essai par souci d'uniformité avec la revue de littérature.

1.1.1 Sommeil lent et sommeil paradoxal

Le sommeil lent occupe entre 75 et 80% de la période de sommeil et s'accompagne d'un tonus musculaire légèrement atténué, qui permet néanmoins de légers mouvements des membres et des yeux (Chokroverty, 2017). Chez l'adulte normal, le sommeil lent est sous-divisé en quatre stades (S1, S2, S3, S4), qui diffèrent notamment sur le plan de l'EEG et du seuil d'éveil (p.ex., un stimulus de faible ampleur est plus susceptible de réveiller un dormeur en S1 qu'en S4). Les tracées EEG en sommeil lent sont caractérisés en S2 par l'apparition de fuseaux de sommeil (ondes de hautes fréquences transitoires) et de complexes-K (une onde de grande amplitude), et en S3-S4 par des ondes cérébrales lentes de haut voltage (Carskadon et Dement, 2005). La fin d'un cycle de sommeil lent est souvent suivie par une période de SP.

Le SP est la phase de sommeil la plus couramment associée aux rêves. Il occupe entre 20 à 25% de la nuit et se produit à la fin de chaque cycle, pour un total de quatre à six périodes durant un épisode complet de sommeil (Carskadon et Dement, 2005). La proportion du SP dans un cycle de sommeil augmente à chaque

nouveau cycle de sorte que la majorité du SP a lieu en fin de nuit (Chokroverty, 2017). Le tracé EEG en SP est caractérisé par des ondes rapides bêta (12.5-30 Hz) de faible amplitude, quelques ondes thêta (4-7 Hz) et parfois des intrusions d'ondes alpha (8-13 Hz) (Chokroverty, 2017). Une phase de SP peut également se diviser en deux états (stade tonique et phasique) selon les marqueurs physiologiques associés (EEG, EMG et EOG). Bien que cette division ne soit pas reconnue dans la nouvelle nomenclature de l'architecture du sommeil, elle s'avère toujours utilisée à des fins de recherches (Berry *et al.*, 2015; Chokroverty, 2017).

1.2 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique

Le TCSPi est une parasomnie défini pour la première fois en 1986 (Schenck *et al.*, 1986). Les parasomnies regroupent l'ensemble des pathologies constituées d'expériences ou de phénomènes inhabituels se produisant lors de l'endormissement, du sommeil lent ou du SP (Schenck, 2014). Le TCSPi est caractérisé par la perte de l'atonie musculaire lors du SP qui engendre des mouvements indésirables (Schenck, 2014). On le nomme idiopathique ou cliniquement isolé (TCSPi) lorsque la cause ne peut être clairement identifiée (p.ex., dans le cas d'un sevrage pharmacologique, suite au développement d'une tumeur ou l'apparition d'une lésion vasculaire) (Högl *et al.*, 2018; Schenck, 2014).

En raison de la perte de l'atonie musculaire, les personnes atteintes d'un TCSPi produisent des comportements moteurs lors du SP qui peuvent s'avérer dangereux pour le patient ainsi que leur partenaire de lit, le cas échéant (Schenck, 2014). Les comportements sont bien souvent en lien avec le contenu des rêves et dans plus de 90% des cas, celui-ci est de nature déplaisante (cauchemars) (Fernández-Arcos *et al.*, 2016). Ils peuvent être de nature élémentaire, par exemple un sursaut, ou plus complexes, par exemple crier, donner des coups ou encore sauter en dehors du lit (Frauscher *et al.*, 2007; Pérez-Carbonell et Iranzo, 2019, 2019; Schenck, 2014).

La prévalence du TCSPi dans la population générale varie selon la méthode de diagnostic utilisée. Une prévalence de 0,3 à 1,15% chez les personnes âgées de plus de 60 ans est observée lorsque le TCSPi est diagnostiqué par polysomnographie (Chiu *et al.*, 2000; Haba-Rubio *et al.*, 2018; Kang *et al.*, 2013; Pujol *et al.*, 2017). Par contraste, la prévalence du TCSPi « probable » (diagnostiqué par questionnaire ou à l'entrevue) chez la population âgée est plus élevée, variant entre 4,6% et 7,7%, possiblement en raison d'un nombre plus élevé de faux positifs dans les études épidémiologiques (Boot *et al.*, 2012; Mahlknecht *et al.*, 2015). Cette parasomnie débute plus volontiers après 50 ans (Olson *et al.*, 2000). Traditionnellement, une prédominance masculine était associée au TCSPi (Iranzo *et al.*, 2005; Olson *et al.*, 2000; Postuma *et*

al., 2009). Néanmoins, les études les plus récentes tendent à démontrer une augmentation du nombre de femmes atteintes dans leurs échantillons, allant jusqu'à des ratios de 2 hommes pour 1 femme (Haba-Rubio *et al.*, 2018; Takeuchi *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2016). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette augmentation de la représentation des femmes atteintes d'un TCSPi, notamment la meilleure reconnaissance du diagnostic par les médecins généralistes, l'inclusion de patients plus jeunes dans les études, et le raffinement des méthodes de diagnostic (C. L. Bodkin, 2019; Ju *et al.*, 2011; McCarter *et al.*, 2014).

Le diagnostic s'établit selon les critères suivants de l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) (American Academy of Sleep Medicine, 2014) : a) présence d'épisodes récurrents de comportements moteurs complexes ou de vocalisations lors du sommeil; b) ces comportements se produisent lors du SP (confirmé par polysomnographie ou présumé à partir de l'histoire clinique); c) il y a perte de l'atonie musculaire en SP confirmée par l'enregistrement polysomnographique; d) ces manifestations ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble du sommeil (terreur du sommeil, somnambulisme), un trouble psychiatrique, la prise de médication ou encore l'usage de substances. Tous les critères doivent être réunis afin d'émettre le diagnostic. La perte partielle ou complète de l'atonie musculaire s'observe lors de la polysomnographie, soit l'enregistrement d'une nuit de sommeil, qui s'avère essentiel au diagnostic définitif de TCSPi (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Les substrats pathophysiologiques du TCSPi impliquent un réseau complexe situé au niveau du tronc cérébral et du bulbe rachidien. Brièvement, chez un dormeur en bonne santé, l'atonie musculaire observée en SP implique notamment l'activité des neurones glutamatergiques du noyau tegmental sous-latéro-dorsal dans le tronc cérébral ainsi que les neurones gabaergiques et glycinergiques au niveau du bulbe ventro-médian (Dauvilliers *et al.*, 2018). Le noyau tegmental sous-latéro-dorsal est divisé en deux sous-populations de neurones, antérieure et postérieure. La partie postérieure du noyau tegmental sous-latéro-dorsal projette ses efférences excitatrices au noyau réticulaire gigantocellulaire ventral du bulbe rachidien, qui à son tour, inhibe les comportements moteurs via des efférences inhibitrices glycinergiques et GABAergiques sur les motoneurones de la moelle épinière (Dauvilliers *et al.*, 2018; Luppi *et al.*, 2011). Des perturbations anatomiques ou fonctionnelles au niveau de ces structures peuvent nuire à l'inhibition normale des motoneurones de la moelle épinière lors du SP, permettant la mise en acte du contenu des rêves produisant les manifestations cliniques associées au TCSPi.

Les perturbations neuronales associées au TCSPi seraient attribuables au dysfonctionnement d'une protéine spécifique : l'alpha-synucléine (Miglis *et al.*, 2021). Lorsque le fonctionnement normal de l'alpha-synucléine est perturbé, celle-ci est susceptible de muter et de s'agréger en inclusions dans le cytoplasme ou dans les processus cellulaires, nommée corps de Lewy ou neurites de Lewy respectivement (Alafuzoff et Hartikainen, 2018; Braak *et al.*, 2004). L'alpha-synucléine, sous sa forme agrégée, a un impact majeur sur les fonctions neurophysiologiques vitales de la cellule (Peelaerts *et al.*, 2018). Par ailleurs, certains auteurs suggèrent que ces inclusions cytoplasmiques peuvent se transmettre de neurone en neurone de par leurs connexions anatomiques (Bernis *et al.*, 2015; Van Den Berge *et al.*, 2019). Ainsi, dans le TCSPi, le dysfonctionnement de l'alpha-synucléine est susceptible d'engendrer un processus neurodégénératif via les inclusions d'alpha-synucléine agrégé dans les régions responsables de l'atonie musculaire en SP. Ce processus peut ensuite se propager de façon diffuse à plusieurs régions sous-corticales et corticales et mène, dans une grande majorité de cas, à la progression des dommages cérébraux et aux manifestations cliniques des synucléinopathies (Luppi *et al.*, 2011). Ces dernières forment donc un ensemble de maladie neurodégénérative caractérisé par une pathophysiologie commune, soit cette accumulation anormale d'alpha-synucléine sous forme agrégée dans les corps cellulaires des neurones ou dans les oligodendrocytes (Silber *et al.*, 2017).

1.3 Le TCSPi et les synucléinopathies

Le TCSPi est désormais largement reconnu en tant que phase prodromale des synucléinopathies (Högl *et al.*, 2018), dont font partie la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystématisée (AMS). Dans une étude multicentrique, Postuma et ses collègues (2019) ont trouvé un taux de conversion vers une synucléinopathie de 6% par année chez un peu plus de mille patients atteints d'un TCSPi. Ultiment, les auteurs ont observé un taux de conversion de près de 74% après un suivi moyen de 12 ans. Ces résultats sont cohérents avec la méta-analyse de Galbiati et ses collègues (2019) qui ont observé un risque de conversion de près de 32% après un suivi moyen de 4.75 ans (± 2.43 ans). Dans cette même étude, plus de 95% de leur échantillon avait converti après une période de 14 ans. Les études montrent que la majorité des patients avec un TCSPi qui convertissent développe une maladie de Parkinson (entre 40% à 60%), suivie de la démence à corps de Lewy (15% à 40%), de l'atrophie multisystématisée (3% à 10%), et un très faible pourcentage d'entre eux développeront une maladie neurodégénérative d'étiologie différente (Galbiati *et al.*, 2019; Iranzo *et al.*, 2013; Postuma *et al.*, 2009; Schenck *et al.*, 2013).

Par ailleurs, la concomitance du TCSP chez les patients atteints d'une synucléinopathie est susceptible d'engendrer un profil clinique plus sévère. Par exemple, plusieurs études suggèrent que les patients avec un MP avec un TCSP concomitant (MP TCSP+) sont plus symptomatiques que les patients avec une MP sans TCSP (MP TCSP-) à plusieurs égards (Postuma *et al.*, 2008b; Sixel-Döring *et al.*, 2011). Les patients avec un MP TCSP+ présenteraient davantage de chutes, de fluctuations au niveau des symptômes, et de comorbidités psychiatriques comparativement aux patients avec une MP TCSP- (Sixel-Döring *et al.*, 2011). De plus, les patients avec une MP TCSP+ auraient davantage de symptômes associés au dysfonctionnement du système nerveux autonome (chute de pression systolique et hypotension orthostatique), de trouble de la vision des couleurs, une détérioration plus rapide des symptômes moteurs que les patients avec une MP TCSP-, et un ajustement émotionnel plus limité lié à des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs (Barasa *et al.*, 2021; Postuma *et al.*, 2008b). En effet, les atteintes cognitives, notamment au niveau de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique, seraient plus sévères chez les patients avec une MP TCSP+ (Gagnon *et al.*, 2009; Jozwiak *et al.*, 2017). Par ailleurs, la comorbidité du TCSP augmenterait d'environ 50% le risque de développer un trouble neurocognitif majeur associé à la MP durant le décours de la maladie (Anang *et al.*, 2014; Postuma, Bertrand, *et al.*, 2012).

Dans la DCL, environ 76% des personnes atteintes ont un TCSP concomitant (Ferman *et al.*, 2011). Le TCSP est si prévalent auprès de cette population clinique qu'il est reconnu comme l'un des critères cardinaux du diagnostic de la DCL avec la présence de fluctuations cognitives, d'hallucinations visuelles récurrentes et un parkinsonisme (McKeith *et al.*, 2017). En effet, l'inclusion du TCSP dans les critères diagnostiques de la DCL augmente de 6 fois la probabilité d'une confirmation par autopsie de ce diagnostic (Ferman *et al.*, 2011). Les patients avec un TCSPi qui développeront par la suite une DCL ont des atteintes cognitives plus sévères en phase prodromale que les patients à risque de développer une MP (Génier Marchand *et al.*, 2017, 2018). Ces atteintes touchent notamment l'attention et les fonctions exécutives, la mémoire et l'apprentissage ainsi que les habiletés visuospatiales. Investiguer la symptomatologie présente lors de la phase prodromale de ces maladies neurodégénératives est donc primordial afin de mieux comprendre la trajectoire clinique de cette population et de mieux cerner de potentielles cibles thérapeutiques.

1.4 Les atteintes cognitives dans le TCSPi

1.4.1 Études transversales

L'évaluation neuropsychologique permet d'apprécier l'intégrité des fonctions cognitives soit les capacités attentionnelles et exécutives (p.ex., planification, inhibition, flexibilité mentale), le langage, la mémoire et

l'apprentissage, les habiletés visuospatiales et visuoconstructives et les praxies. De nombreuses études ont montré que les patients avec un TCSPi obtiennent une performance plus faible dans plusieurs domaines cognitifs comparativement à des sujets contrôles sains appariés pour l'âge, l'éducation et le genre (Barber *et al.*, 2017; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Gagnon *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2018; Marques *et al.*, 2010; Terzaghi *et al.*, 2013; Youn *et al.*, 2016). Bien qu'une certaine hétérogénéité existe au sein de la littérature, le profil cognitif des patients avec un TCSPi est principalement caractérisé par des atteintes touchant l'attention et les fonctions exécutives, la mémoire épisodique verbale ainsi que les habiletés visuospatiales et visuoconstructives (Barber *et al.*, 2017; Ferini-Strambi *et al.*, 2004; Gagnon *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2018; Marques *et al.*, 2010; Terzaghi *et al.*, 2013; Youn *et al.*, 2016). L'atteinte des habiletés visuospatiales et visuoconstructives est toutefois divergente selon les études et celles-ci seraient davantage associées à un déclin cognitif plus sévère (Iranzo *et al.*, 2006; Terzaghi *et al.*, 2013). Lesgnosies (troubles perceptuels plus élémentaires) et les praxies (habiletés permettant la production volontaire de mouvements simples ou séquentiels) demeurent relativement intactes dans le TCSPi (Gagnon *et al.*, 2019). Deux études ont également rapporté des atteintes au niveau de la mémoire prospective dans cette population clinique, soit la capacité d'exécuter adéquatement nos intentions futures (par exemple se rappeler de prendre une médication après un certain nombre d'heures) (Li *et al.*, 2018; Marcone *et al.*, 2019). Certaines études ont également rapporté des atteintes au niveau de la prise de décision (Sasai *et al.*, 2012) et la présence de paréidolies, soit des illusions visuelles secondaires à la perception de formes ambiguës dans le champ visuel (Sasai-Sakuma *et al.*, 2017).

1.4.2 Études longitudinales

Plusieurs études longitudinales ont investigué la progression des atteintes cognitives chez les patients avec un TCSPi. Fantini et ses collègues (2011) ont suivi sur une durée moyenne d'environ deux ans (± 3.5 mois) 24 patients avec un TCSPi et 12 sujets sains. Ils ont trouvé des différences significatives au temps de base et au suivi entre les patients avec un TCSPi et les sujets sains en ce qui concerne la mémoire verbale (rappel différé d'histoires), les habiletés visuospatiales et visuoconstructives (copie de la Figure complexe de Rey) et en mémoire court à terme et de travail visuospatiale (Corsi supraspan, différence significative seulement au suivi). Terzaghi et ses collègues (2013) ont quant à eux suivi 20 patients avec un TCSPi pour une durée moyenne de 43 mois ± 19 mois. Au suivi, les auteurs rapportent une performance significativement plus faible à une épreuve de raisonnement logico-déductif (Matrices de Raven), d'attention visuelle sélective (Matrices attentionnelles), et de fluidité verbale (orthographique et sémantique). Par ailleurs, Youn et ses collègues (2016) ont suivi 84 patients avec un TCSPi sur une durée

moyenne de 50.84 ± 25.38 mois (environ 4 ans). Au cours du suivi, 18 patients ont développé une synucléinopathie, dont 50% une MP. Comparativement aux patients demeurés idiopathiques, les patients ayant converti avaient, au temps de base, une performance significativement plus faible à une tâche de vitesse de traitement de l'information (Traçage de pistes A) ainsi qu'à une tâche de mémoire épisodique verbale (résultat tendanciel). Au suivi, les patients avec un TCSPi demeurés idiopathiques présentaient un déclin significatif en mémoire à court terme (empan de chiffre direct) et une détérioration des fonctions exécutives.

Deux études longitudinales sur la cognition dans le TCSPi ont été réalisées dans notre laboratoire. Dans la première étude, 76 patients ont été suivis sur une durée moyenne de 3.6 ± 2.36 ans (Génier Marchand *et al.*, 2017). La performance cognitive a été comparée au temps de base entre les patients demeurant idiopathiques et ceux qui ont développé une synucléinopathie. De plus, les auteurs ont comparé les patients ayant d'abord présenté un déclin significatif majeur (DCL) versus ceux ayant d'abord développé des symptômes moteurs sans déclin cognitif significatif (MP). Lors du suivi, 15 personnes ont développé une DCL et 19 ont développé une MP. Les résultats suggèrent que les patients avec un TCSPi qui ont développé une DCL avaient des performances significativement plus faibles au temps de base aux tests mesurant l'attention et les fonctions exécutives (Stroop, Traçage de piste, Fluence verbale), la mémoire épisodique verbale (Test des 15 mots de Rey) et les habiletés visuoconstructives (Copie de la Figure complexe de Rey et Assemblage de blocs du WAIS-III) comparativement aux patients avec un TCSPi qui ont développé une MP. Dans la seconde étude (Génier Marchand *et al.* 2018), les auteurs ont suivi 109 patients avec un TCSPi sur une période maximale de 6 ans avant le diagnostic de synucléinopathie. Ils ont comparé la performance cognitive antérieure au diagnostic de synucléinopathie ou celle du dernier suivi entre les patients ayant convertis en MP, en DCL ou ceux demeurés idiopathique. Chez les patients ayant développé une DCL, les fonctions exécutives et attentionnelles étaient déficitaires plus de 6 ans avant la conversion (Traçage de pistes parties A et B) alors que la fluence verbale sémantique était déficitaire 3 à 4 ans avant la conversion. La mémoire épisodique verbale devenait cliniquement déficitaire 1 à 2 ans avant le diagnostic de DCL (Test des 15 mots de Rey, essais 1 à 5, rappels immédiats et différé) et les habiletés visuoconstructives avaient un déclin variable (Copie de la Figure complexe de Rey et Blocs du WAIS-III). Les patients qui convertissaient en MP avaient dans l'ensemble une progression similaire aux patients qui demeuraient idiopathiques, caractérisée par un déclin cognitif plus lent et variable que chez les patients ayant convertis vers une DCL. Toutefois, dans l'année précédant le diagnostic de MP, les fonctions exécutives et attentionnelles (Traçage de pistes partie B) devenaient cliniquement déficitaires. De plus,

deux épreuves de fonctions exécutives (Traçage de pistes partie B, fluence verbale sémantique) et une épreuve de mémoire épisodique verbale (Test des 15 mots de Rey) avaient une excellente valeur prédictive de la DCL. Plus précisément, une performance déficitaire au Traçage de pistes partie B s'avérait le marqueur cognitif le plus précoce. D'autres études suggèrent également que cette épreuve est la plus robuste afin de prédire la phénoconversion dans le TCSPi (Arnaldi *et al.*, 2022; Youn *et al.*, 2016).

Plus récemment, une étude multicentrique de Joza *et al.* (2023) ont suivi 754 participants diagnostiqué avec un TCSPi, confirmé par polysomnographie, sur une période de 3.3 ± 2.4 ans. Les auteurs ont trouvé que les tests évaluant l'attention et les fonctions exécutives avaient la valeur prédictive la plus élevée pour anticiper la conversion vers la démence. Plus précisément, le Traçage de pistes partie B et le contraste entre les deux conditions (B-A) étaient les plus sensibles pour prédire la conversion vers la DCL chez les TCSPi. De plus, la progression du déclin était plus rapide aux tests de mémoire épisodique verbale (rappel immédiat et différé) chez les patients convertissant en DCL par rapport à ceux convertissant en MP.

À la lumière de ces études, la valeur prédictive des atteintes cognitives dans le TCSPi est maintenant bien établie dans la littérature. Les tests neuropsychologiques utilisés pour investiguer la cognition des individus avec un TCSPi ont permis de mettre en lumière un profil fréquemment associé à la phénoconversion : le trouble cognitif léger (TCL ou trouble neurocognitif léger) (American Psychiatric Association, 2013; Gagnon *et al.*, 2009; Terzaghi *et al.*, 2013). Le TCL est un diagnostic clinique qui s'établit selon les critères suivants (Litvan *et al.*, 2012; Petersen *et al.*, 2009) :

1. Une performance cognitive à des tests validés significativement plus faible que ce qui est attendu pour l'âge et le niveau d'éducation.
2. Une plainte subjective de déclin cognitif, rapportée par la personne, un proche ou validée par un professionnel de la santé. Cette plainte subjective fait référence à l'auto-perception d'une diminution du fonctionnement cognitif habituel.
3. L'absence d'un impact significatif des troubles cognitifs sur les activités professionnelles, sociales et individuelles.
4. Cette diminution du fonctionnement cognitif ne doit être attribuable à une cause médicale ou psychologique connue (Petersen *et al.*, 2009).

Le TCL représente d'une certaine façon un stade intermédiaire entre la cognition normale et le trouble neurocognitif majeur (ou démence). Il peut se classer selon différents critères, notamment l'étendue des domaines cognitifs touchés ou la nature de l'atteinte (Litvan *et al.*, 2012; Petersen *et al.*, 2009). Par exemple, un TCL amnésique à domaine unique signifie qu'un individu a obtenu une performance inférieure à -1.5 écart-type de la moyenne standardisée dans deux tests ou plus évaluant la mémoire épisodique (Litvan *et al.*, 2012; Petersen *et al.*, 2009). Entre 33 et 50% des personnes atteintes d'un TCSPi ont également un TCL (Ferini-Strambi *et al.*, 2019). Le sous-type non-amnésique avec une atteinte touchant l'attention et les fonctions exécutives serait le plus prévalent dans le TCSPi (Gagnon *et al.*, 2009, 2019; Miglis *et al.*, 2021).

Certains patients présentent également une plainte subjective de déclin cognitif sans toutefois atteindre les critères du TCL aux différentes épreuves neuropsychologiques. Ces patients se montrent concernés par leur cognition et s'inquiètent d'un changement que l'évaluation cognitive ne parvient pas à apprécier. Le déclin cognitif subjectif (DCS) a été davantage investigué dans la maladie d'Alzheimer, de sorte qu'il est maintenant largement reconnu comme le second stade à l'échelle de détérioration globale de Reisberg (Reisberg *et al.*, 1982). Cependant, de plus en plus d'études suggèrent qu'on retrouve ce profil cognitif dans différentes populations clinique et non-clinique, notamment chez les personnes atteintes de la MP (Erro *et al.*, 2014; Fujishiro, 2019; Galtier *et al.*, 2019).

L'étude du DCS chez les personnes en phase prodromale de synucléinopathies est encore à un stade embryonnaire et la caractérisation de ce profil dans le TCSPi pourrait potentiellement permettre d'identifier un nouveau marqueur de phénoconversion à inclure dans les études de neuroprotection. Actuellement, les cliniciens ne disposent que de traitements symptomatiques permettant d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de synucléinopathies, sans toutefois ralentir la progression de la maladie. La longue période prodromale que représente le TCSPi est une occasion unique d'étudier l'effet possible de molécules à visée thérapeutique, dites neuroprotectives. Cette phase prodromale pourrait permettre d'effectuer des essais cliniques alors que les processus pathophysiologiques sont encore circonscrits à certaines régions et que la perte neuronale n'est pas très diffuse. L'identification d'un marqueur précoce du déclin cognitif chez les individus avec un TCSPi, comme le, pourrait contribuer à établir un moment clé pour l'introduction de ce type de d'intervention. En effet, l'identification de marqueurs de conversion apparaissant tôt dans le décours de la maladie pourrait permettre de mieux conceptualiser les études de neuroprotection en termes de taille d'échantillon, de stratification (combiner

les marqueurs ayant une haute valeur prédictive) et de critères cliniques (seuils symptomatiques au-delà desquels l'intervention a moins d'impact).

1.4.3 Le déclin cognitif subjectif

1.4.3.1 Description

Le DCS représente la perception de déclin dans ses capacités cognitives habituelles qui ne peut être attribuable à un événement spécifique, par exemple lorsqu'il survient à la suite d'un traumatisme craniocérébral ou d'un accident vasculaire cérébral (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014). Ce profil cognitif a d'abord été remarqué dans le contexte de la maladie d'Alzheimer (Reisberg *et al.*, 1982). Reisberg et ses collègues (1982) ont élaboré une classification de la maladie d'Alzheimer en sept stades successifs. Le second stade de progression est caractérisé par l'apparition d'un déclin cognitif très léger, décrit par les auteurs comme étant la « phase de l'oubli » (Reisberg *et al.*, 1982). Les patients à ce stade vont par exemple oublier où ils ont déposé certains objets ou encore le nom d'une personne familière et s'en inquiéter, sans toutefois démontrer une atteinte cognitive objective en mémoire (Reisberg *et al.*, 1982). Cette phase de plainte cognitive subjective est maintenant reconnue comme une phase prodromale du TCL (van Harten *et al.*, 2018) et de la maladie d'Alzheimer (Rabin *et al.*, 2017), bien que la présentation du DCS et sa progression varie beaucoup selon les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des populations étudiées.

Les personnes qui se plaignent d'un DCS vont par exemple avoir l'impression de faire davantage d'erreurs qu'auparavant, avoir de la difficulté à récupérer les mots ou les noms, ou encore oublier ce pourquoi elles se sont déplacées dans la maison (Buckley *et al.*, 2015). Fréquemment, les personnes qui ont un DCS vont s'exprimer sur ce qu'ils ne sont plus capables de faire comme avant (Buckley *et al.*, 2015), par exemple :

Avant j'étais capable de faire plusieurs choses en même temps [et] de ne pas oublier ce que j'étais en train de faire. Je pouvais faire six ou sept choses en même temps... Maintenant j'ai remarqué une grande différence parce que je fais deux choses en même temps dans la cuisine et [...] je brûle quelque chose... J'étais capable de me rappeler de ma recette préférée ou n'importe quoi que je faisais. Maintenant je dois regarder les instructions, je ne me souviens plus. (Cromwell, 1994, p. 450)

À travers les études, ce phénotype clinique revêt plusieurs terminologies, tantôt « trouble subjectif de la mémoire », tantôt « plainte cognitive subjective », ou encore « plainte subjective de la mémoire » (Amariglio *et al.*, 2012; Genziani *et al.*, 2013; Reid et MacLulich, 2006). Toutefois, les études plus récentes

sur le sujet suggèrent que les plaintes cognitives formulées par les personnes présentant un DCS ne se limitent pas uniquement au domaine mnésique. En effet, elles peuvent concerner également l'attention (p.ex., avoir plus de difficulté qu'avant à faire deux choses à la fois), les fonctions exécutives (p.ex., avoir plus de difficulté à utiliser son agenda de façon optimale afin d'anticiper les événements), visuospatiales (p.ex., perdre son chemin dans une maison visitée plusieurs fois) et langagières (p.ex., oublier le nom de certains objets) (Corlier *et al.*, 2020; Jester *et al.*, 2020). Ainsi, le *Subjective Cognitive Decline Initiative Working Group* (SCD-I), un consortium de chercheurs internationaux ayant pour objectif d'établir un cadre conceptuel unifié pour la recherche sur ce profil cognitif, a établi que la terminologie *déclin cognitif subjectif* (DCS) était préférable pour décrire ce profil cognitif (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014).

1.4.3.2 Critères diagnostiques

Le *SCD-I* a publié en 2014 des critères diagnostiques dans le but d'unifier l'opérationnalisation de ce concept à travers les études (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014). Deux critères doivent être réunis : 1) la perception d'un déclin persistant dans les capacités cognitives en comparaison avec le statut normal, 2) une performance normale, ajustée pour l'âge, le genre et la scolarité, aux tests cognitifs utilisés pour le diagnostic du TCL ou de la maladie d'Alzheimer. Les critères d'exclusions sont : 1) la présence d'un TCL, d'une maladie d'Alzheimer prodromale, ou d'un trouble neurocognitif majeur, ou 2) la présence d'un trouble psychiatrique, médical, neurologique, ou l'usage de médicaments ou de substances pouvant expliquer le DCS (Jessen *et al.*, 2014). Les symptômes de type anxio-dépressifs qui ne rencontrent pas les critères d'un trouble anxieux ou dépressif ne représentent pas un critère d'exclusion. Les auteurs ont également étayé plusieurs caractéristiques susceptibles d'augmenter la probabilité d'une maladie neurodégénérative en installation, en l'occurrence la maladie d'Alzheimer (critères DCS plus). On recense notamment parmi ces critères la présence d'une inquiétude liée à la plainte, l'impression d'avoir des capacités cognitives moins bonnes que celle de son groupe d'âge d'appartenance, le déclin spécifique en mémoire, l'établissement du déclin dans les 5 dernières années ou après l'âge de 60 ans, la confirmation d'un membre de l'entourage et la présence du génotype APOE e4. Les critères du *SCD-I* ont été retenus dans cet essai car ils permettent de standardiser l'évaluation de la perception d'un déclin cognitif avant qu'il ne soit objectivé par des tests neuropsychologiques. Bien qu'il permette un cadre conceptuel de référence précis pour le DCS, le choix de l'outil d'évaluation reste à la discrétion des chercheurs. Certains utilisent une question unique pour détecter le DCS, ce qui a l'avantage d'être simple et rapide, tandis que d'autres privilégient des questionnaires auto-administrés, permettant d'explorer plus en détails les caractéristiques de la plainte (intensité, fréquence et domaines cognitifs concernés). Van Harten *et al.*

(2018), dans une étude menée auprès de 1167 participants cognitivement normaux, ont mis en évidence une variabilité importante de la fréquence du DCS selon la méthode de détection employée : près de 74% y répondaient positivement via un questionnaire, contre seulement 24% lorsqu’interrogés par une question unique. Cette disparité souligne l’importance de combiner les méthodes qualitative et quantitative pour une évaluation plus complète, d’où notre choix d’associer un questionnaire structuré à une appréciation subjective du DCS.

Concernant le choix de l’outil, une revue exhaustive sur les outils utilisés pour quantifier le DCS (Rabin *et al.*, 2015) a montré que la majorité des instruments se focalisent sur la mémoire, au détriment d’autres fonctions cognitives, bien que le DCS puisse également concerner ces dernières. En outre, Van Harten *et al.* (2018) ont montré qu’un DCS perçu dans plusieurs domaines était associé à un risque accru de développer un TCL, indépendamment d’autres facteurs de risque comme la performance objective en mémoire, les symptômes dépressifs, l’anxiété, et le fait d’être porteur du gène APOE e4. Ainsi, le *Cognitive Failure Questionnaire* a été retenu pour notre étude (Broadbent *et al.*, 1982). Ce questionnaire de 25 items couvre à la fois la mémoire et d’autres fonctions cognitives, en se basant sur les six derniers mois. Il permet une mesure fine de l’intensité des plaintes grâce à une échelle de Likert à 5 points.

1.4.3.3 Prévalence

L’hétérogénéité qui a longtemps perduré dans la façon de définir et d’opérationnaliser le DCS fait en sorte que la prévalence varie grandement en fonction des études épidémiologiques. Dans certaines études utilisant les critères diagnostiques du *SCD-I*, la prévalence varie de 18% à 54% (Hao *et al.*, 2017; Roehr *et al.*, 2019; Vlachos *et al.*, 2019). Dans une étude multicentrique récente, Röhr *et al.* (2020) ont harmonisé la prévalence du DCS obtenu à travers 16 études (15 pays) totalisant un échantillon de 39 387 individus cognitivement sains âgé de 60 ans et plus. La cognition normale était définie comme tout score <1.5 écart-type sous la moyenne ajustée pour l’âge, le genre et la scolarité au *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein *et al.*, 1983). À l’issue de leurs analyses, les auteurs suggèrent une prévalence variant de 23.8% (IC 95% = 23.3-24.4%) à 25.6% (IC 95% = 25.1-26.1%) selon la méthode d’harmonisation des données (qualitative vs quantitative). De plus, ils concluent que le DCS est plus prévalent chez certaines populations, notamment chez certaines minorités ethniques (personnes asiatiques ou africaines), chez les hommes et chez les personnes ayant un plus faible niveau de scolarité. En effet, les personnes dotées d’une éducation préscolaire et primaire montraient la plus forte prévalence (29%). Sans surprise, la prévalence du DCS augmenterait également de façon significative avec l’avancée en âge, passant d’environ 20% chez les

personnes de 65 ans et moins, à 25%-50% chez les personnes de 65 ans et plus, et à 88% chez les personnes de plus de 85 ans (Si *et al.*, 2020).

La présence d'un DCS chez les personnes âgées sans atteinte cognitive est reconnue comme un facteur de risque aux troubles cognitifs (Mitchell *et al.*, 2014; Rabin *et al.*, 2017). Dans une étude longitudinale incluant une large cohorte de la *Mayo Clinic Study of Aging* (n = 1167), Van Harten *et al.* (2018) ont montré que les personnes présentant un DCS étaient environ deux fois plus à risque de développer un TCL sur un suivi d'en moyenne 3.9 ans. Certaines caractéristiques du DCS étaient significativement associées avec la conversion vers un TCL, soit la consistance de la plainte, l'inquiétude liée à sa propre performance cognitive et le fait que l'entourage ait remarqué un changement.

1.4.3.4 Le DCS et les synucléinopathies

Peu d'études ont porté sur le DCS chez des personnes atteintes de synucléinopathies. En 2014, une étude longitudinale a investigué la conversion du DCS en TCL chez 46 patients avec une MP qui avaient une cognition normale (Hong *et al.*, 2014). Les auteurs ont trouvé que 44% (11/25) des patients présentant un DCS (MP-DCS) développaient un TCL au cours du suivi (2.4 ans) comparativement à près de 10% (2/21) des patients sans DCS. De plus, pendant la durée du suivi, les patients avec une MP-DCS présentaient un déclin plus rapide sur le plan de la fluence sémantique et de la mémoire épisodique visuelle (Figure complexe de Rey) comparativement aux patients avec une MP sans DCS. Par ailleurs, Galtier *et al.* (2019), ont investigué le déclin cognitif chez les patients avec une MP-DCS. Ils ont suivi 43 patients avec une MP et 20 sujets sains, sur une période d'en moyenne 7.5 ans. À l'aide d'une batterie neuropsychologique exhaustive évaluant cinq domaines cognitifs (attention, fonctions exécutives, mémoire, fonctions visuospatiales et langage), les auteurs ont classé 13 patients dans le groupe MP-DCS (30%) et 22 patients dans le groupe MP-TCL (51%). Aucune différence sur les tests cognitifs n'était relevée entre les sujets sains et ceux avec une MP-DCS au temps de base. Durant le suivi, 50% des patients avec une MP-TCL, 33% des patients avec une MP-DCS et 14% des patients sans DCS ont converti vers un trouble neurocognitif majeur associé à la MP. Ces résultats suggèrent que les personnes avec une MP-DCS au temps de base avaient un taux de conversion vers la démence environ deux fois plus élevée que les patients avec une MP sans DCS. De façon intéressante, les plaintes cognitives les plus rapportées par les patients au temps de base concernaient l'anomie (60%) ainsi que les difficultés de mémoire (51%), tout comme les performances en mémoire (verbale et visuospatiale) et langagière (dénomination) étaient plus significativement associées avec le développement d'un TNC majeur au suivi. Par ailleurs, les personnes avec une MP-DCS présenteraient un

hypométabolisme des aires frontales médianes, temporales médianes, occipitales ainsi qu'au niveau du gyrus angulaire comparativement aux patients avec une MP sans DCS (Ophey *et al.*, 2022).

Ces études suggèrent l'hypothèse que le DCS aurait une valeur prédictive quant au déclin cognitif ultérieur et pourrait représenter une manifestation hâtive du processus neurodégénératif dans les synucléinopathies.

À notre connaissance, deux études ont investigué le DCS dans la phase prodromale des synucléinopathies. Flores-Torres et ses collègues (2023) ont étudié un large échantillon de femmes âgées dont certaines en phase prodromale probable ou possible de la MP selon les critères de la Movement Disorder Society (Heinzel *et al.*, 2019). Les auteurs ont montré que la plainte cognitive subjective était significativement plus fréquente chez les femmes avec un phénotype clinique fortement associé à la phase prodromale d'une MP (hyposmie, constipation et TCSP probable). Les femmes présentant la triade de symptômes susmentionnés avaient environ deux fois plus de chance d'avoir ce type de plainte que les femmes sans cette triade (OR 1.78), en contrôlant pour plusieurs variables confondantes (l'âge, la scolarité, l'activité physique, l'indice de masse corporel, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'historique de dépression). Toujours en contrôlant pour ces mêmes variables, les auteurs ont montré que les résultats demeuraient significatifs en excluant les participantes avec un TCL. En effet, lorsque l'on excluait ces participantes, la plainte cognitive était environ sept fois plus présente chez les femmes avec un TCSP probable, de l'hyposmie et de la constipation comparativement aux femmes sans ces symptômes. Bien que cette étude suggère que le DCS peut être un facteur de risque de la MP, certaines limites méthodologiques nuisent à la validité des résultats, notamment la méthode de diagnostic du TCSP, évalué par questionnaire, et l'évaluation de la cognition par entrevue téléphonique.

Dans une étude récente sur un échantillon de 66 patients avec un TCSPi confirmé par polysomnographie et 25 contrôles sains, Seger *et al.* (2023) ont effectué une analyse en grappes avec différents symptômes moteurs et non-moteurs associés au TCSPi. Ils ont identifié deux phénotypes distincts de patients : un sous-groupe présentant une apparition tardive et agressive, et un autre avec un début précoce et bénin. Les patients avec une apparition tardive et agressive étaient différents des patients avec un début précoce et bénin. Ils avaient une durée de maladie plus courte, un âge plus avancé lors du diagnostic de TCSPi, une proportion plus élevée de sommeil paradoxal sans atonie musculaire, un ralentissement à l'EEG, une hyposmie plus prononcée et des symptômes dépressifs. De façon intéressante, le phénotype avec une

apparition tardive et agressive était également associé à la présence d'un DCS et une réduction du volume corticale plus étendue comparativement au phénotype avec début précoce et bénin. Toutefois, l'étude comporte certaines limites. L'évaluation cognitive utilisée pour exclure la présence d'un TCL était basée uniquement sur un test de dépistage (MoCA), l'échantillon de patients avec un DCS était restreint et l'évaluation de ce profil reposait sur une seule question adaptée à six domaines cognitifs ("est-ce que vous sentez que votre mémoire/attention/langage est en train de devenir pire?"). À notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour évalué la fréquence du DCS et son association avec d'autres marqueurs de phénoconversion chez une population avec un TCSPi diagnostiqué par polysomnographie et dont la cognition a été évaluée de façon exhaustive à l'aide d'une batterie neuropsychologique.

1.5 La symptomatologie du TCSPi

1.5.1 Les symptômes moteurs

Les patients avec un TCSPi peuvent présenter des symptômes moteurs (parkinsonisme) subtils plusieurs années avant la conversion en synucléinopathie. On retrouve notamment une cadence de marche diminuée, de légères difficultés à initier la marche qui s'apparente à ce qu'on observe chez les patients avec une MP de type akinéto-rigide, des difficultés d'équilibre, des anomalies dans le transfert de poids durant la marche et un discret ralentissement psychomoteur (bradykinésie) (Alibiglou *et al.*, 2016; McDade *et al.*, 2013; Postuma, Iranzo, *et al.*, 2015; Wan *et al.*, 2016). Postuma *et al.* (2009) ont comparé les performances motrices de 68 patients avec un TCSPi et 36 sujets sains. Ils ont trouvé une performance plus faible chez les patients comparativement aux sujets sains en ce qui concerne la motricité globale, la vélocité et l'équilibre lors de la marche, la vitesse motrice, la coordination et la précision ainsi que l'intégration visuomotrice. Les patients présentant des atteintes motrices étaient également plus à risque de conversion rapide vers une synucléinopathie. Par ailleurs, sur une période de 10 à 12 ans, les patients avec un TCSPi avec des atteintes motrices légères à des épreuves quantitatives avaient un risque 3 à 4 fois plus élevé (HR = 3.16 à 3.9) de développer une synucléinopathie, comparativement aux patients qui en étaient exempts (Postuma *et al.*, 2019; Postuma, Iranzo, *et al.*, 2015). De plus, les atteintes motrices apparaissaient de façon variable durant l'intervalle prodromal (Postuma, Lang, *et al.*, 2012), les plus précoces étant les troubles de l'élocution et l'akinésie du visage, qui peuvent apparaître jusqu'à 10 ans avant le diagnostic. La rigidité, les troubles d'équilibres et la bradykinésie des membres apparaîtraient environ 4 ans avant le diagnostic, et la progression des symptômes moteurs serait plus lente chez les patients qui convertissent en DCL comparativement aux patients qui développent une MP (Postuma, Lang, *et al.*, 2012).

La pathophysiologie des symptômes moteurs dans le TCSPi demeure mal comprise, mais certaines régions cérébrales qui sont à la fois impliquées dans le contrôle de la posture et de la marche, dans le cycle veille-sommeil et dans l'atonie musculaire en SP pourraient être ciblées, notamment le noyau pédonculopontin (MacKinnon *et al.*, 2019). La dégénérescence du noyau pédonculopontin chez les patients avec un TCSPi pourrait être associée aux changements hâtifs dans la posture, la marche et la locomotivité (MacKinnon *et al.*, 2019). De plus, une étude de notre groupe de recherche menée par Rahayel et ses collègues (2018) a permis d'investiguer les anomalies de la matière grise dans les boucles cortico-sous-corticales impliquées dans la motricité chez les patients avec un TCSPi. Les auteurs ont comparé l'épaisseur et le volume de la matière grise des régions corticales et sous-corticales associées à la motricité chez 41 patients avec un TCSPi et 41 sujets sains. Ils ont trouvé une réduction de l'épaisseur et du volume chez les patients avec un TCSPi dans plusieurs régions fortement associées aux comportements moteurs complexes, notamment des régions frontales (cortex moteur primaire et régions cingulaires) et les ganglions de la base (globus pallidus et noyau caudé). Ces anomalies corrélaient avec des mesures quantitatives de motricité (Alternate Tap Test, UPDRS-III).

1.5.2 Les symptômes sensoriels

1.5.2.1 Olfaction

L'olfaction est un processus sensoriel et perceptuel complexe qui comprend notamment le seuil de détection des odeurs (l'habileté à discerner une faible concentration d'une fragrance), la discrimination des odeurs (la différenciation entre deux odeurs) et l'identification de celles-ci (l'habileté à discerner une odeur et à l'identifier parmi des choix de réponses) (Hummel *et al.*, s. d.; Roalf *et al.*, 2017; Y. Zhao *et al.*, 2020). La détection des odeurs repose principalement sur l'intégrité du système sensoriel neurochimique comparativement à la discrimination et l'identification de celles-ci, qui impliquent de façon variable différentes habiletés cognitives (Hedner *et al.*, 2010; Roalf *et al.*, 2017). Par exemple, l'identification des odeurs requiert la récupération en mémoire sémantique de l'odeur approprié (Dulay *et al.*, 2008), alors que la discrimination entre deux odeurs présentées nécessite de comparer le degré de similitudes entre celles-ci, ce qui relève davantage des fonctions exécutives (Hedner *et al.*, 2010). Dans ce contexte, les troubles olfactifs (hyposmie) sont associés au déclin cognitif chez les adultes sains, notamment le TCL et le trouble neurocognitif majeur (Dintica *et al.*, 2019; Schubert *et al.*, 2008).

Les atteintes olfactives, et plus spécifiquement celles liées à l'identification des odeurs, sont présentes de façon importante chez les patients avec un TCSPi (Postuma *et al.*, 2006, 2011). L'hyposmie peut apparaître

jusqu'à 20 ans avant la conversion en synucléinopathie et évoluent lentement durant l'intervalle prodromal (Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Fullard *et al.*, 2017). Dans leur étude multicentrique, Postuma *et al.* (2019) ont trouvé que les patients avec un TCSPi et une hyposmie avait 2.62 fois plus de risque de convertir en synucléinopathie sur une période d'environ 12 ans comparativement au patient sans hyposmie. Shin et ses collègues (2019) ont investigué les caractéristiques et la progression du déclin cognitif en fonction de l'atteinte olfactive au temps de base chez 25 patients avec un TCSPi et 13 sujets contrôles. Ils ont trouvé un déclin plus important des fonctions visuospatiales et de la mémoire verbale chez les patients hyposmiques comparativement à ceux sans hyposmie.

Par ailleurs, dans une première méta-analyse sur le sujet, Jobin et ses collègues (2021) ont investigués les troubles olfactifs chez les personnes de 50 ans et plus présentant un DCS afin d'identifier des marqueurs cliniques associés à la maladie d'Alzheimer. Les auteurs ont obtenu une petite taille d'effet suggérant que l'identification d'odeurs était diminuée chez les individus avec un DCS comparativement aux sujets sains. Bien qu'orienté vers la recherche sur la maladie d'Alzheimer, cette étude suggère néanmoins que le DCS en concomitance avec les troubles de l'olfaction pourrait être associé avec un déclin cognitif plus marqué. Aucune étude n'a investigué les troubles olfactifs chez les patients avec un DCS en phase prodromale des synucléinopathies. La présence d'une hyposmie chez les patients avec un TCSPi qui ont également un DCS pourrait refléter la présence d'une atteinte cérébrale qui n'est pas encore détectable par des épreuves neuropsychologiques standards.

1.5.2.2 Discrimination des couleurs

La perception des couleurs, la résolution temporelle, l'acuité visuelle, la perception du mouvement et la détection des détails fins sont des processus perceptuels qui se dégradent avec l'avancée en âge (Roberts et Allen, 2016). La neurodégénérescence s'ajoute aux facteurs qui peuvent venir empirer le passage du temps sur ce système perceptuel (Postuma *et al.*, 2011). Les individus atteints d'un TCSPi peuvent présenter des atteintes de la vision des couleurs comparativement à des sujets sains, et ce, plus spécifiquement dans les spectres de couleur bleu-vert et vert-jaune (Postuma *et al.*, 2006). À l'aide des courbes de survie de Kaplan-Meier, Postuma et ses collègues (2011) ont estimé que la probabilité de demeurer idiopathique après un suivi de 5 ans chez les patients avec un TCSPi qui avaient une vision des couleurs altérée était de 26%, contre 70% chez ceux ayant une vision des couleurs normale. La conversion vers une synucléinopathie était également plus élevée chez les patients qui présentaient deux atteintes sensoriels plutôt qu'une seule (troubles olfactifs et de la vision des couleurs). Vendette *et al.* (2011) ont

trouvé que les troubles de la discrimination des couleurs chez les patients avec un TCSPi et une hyposmie étaient associés à une hypoperfusion dans certaines régions frontales et occipitales ainsi que dans le gyrus parahippocampique antérieur. Ce patron métabolique anormale a également été retrouvé dans plusieurs études auprès de patients avec une MP ou une DCL et pourrait refléter, chez les patients avec un TCSPi, une pathophysiologie sous-jacente plus agressive (Eidelberg *et al.*, 1994; Park *et al.*, 2018).

1.5.3 Les symptômes psychiatriques

La prévalence des troubles psychiatriques chez les patients atteints d'un TCSPi est estimée entre 9% et 33% (Barber *et al.*, 2017; Lam *et al.*, 2019). La dépression et les troubles anxieux représentent les comorbidités psychiatriques les plus fréquemment rencontrées chez cette population (Frauscher *et al.*, 2014; Mahlke *et al.*, 2015), et peuvent précéder le diagnostic de synucléinopathies de plusieurs années (Joza *et al.*, 2023; Postuma *et al.*, 2019). Toutefois, leur valeur prédictive en tant que facteurs de risque à la phénoconversion demeure débattue dans les études (Barone *et al.*, 2023; Gustafsson *et al.*, 2015; Postuma *et al.*, 2019). Bourgoïn et ses collègues (2019) ont investigué les corrélats neuroanatomiques des symptômes anxio-dépressifs chez les patients avec un TCSPi. Ceux qui avaient des symptômes anxio-dépressifs plus sévères avaient une perte de volume dans des régions sous-corticales impliquées notamment dans le système limbique et la réaction « combat ou fuite » (noyau caudé, amygdale, hippocampe) comparativement aux sujets sains et aux patients avec un TCSPi sans symptôme anxio-dépressif. Par ailleurs, les symptômes anxio-dépressifs sont associés à la présence et la sévérité du DCS (Balash *et al.*, 2013; Sabatini *et al.*, 2022). La valeur prédictive de l'un sur l'autre est toutefois débattue dans la littérature tout comme leur association avec le déclin cognitif. Dans une étude longitudinale sur une large cohorte, Liew et ses collègues (2019) ont montré que le DCS et les symptômes dépressifs étaient des prédicteurs indépendants du déclin cognitif et leur concomitance augmenterait le risque de développer un TCL ou un trouble neurocognitif majeur sur une période d'environ 7 ans chez la population âgée de 50 ans et plus.

1.5.4 Les symptômes autonomiques

Le système nerveux autonome est un système de régulation impliqué notamment dans les fonctions viscéromotrices, neuroendocrines et dans la modulation des mécanismes responsables de la nociception (Chiaro *et al.*, 2018). Les atteintes du système nerveux autonome sont présentes chez les patients avec un TCSPi et s'expriment notamment par des troubles de la pression artérielle telle que l'hypotension orthostatique (retrouvée chez environ un tiers des patients), des dysfonctions autonomiques

cardiovasculaires à l'éveil et en sommeil, des problèmes gastrointestinaux (p.ex., constipation), des dysfonctions sexuelles et urinaires, ainsi que des perturbations de la réactivité pupillaire (Elliott *et al.*, 2023; Inoue et Sasai-Sakuma, 2019). Ces atteintes peuvent se manifester très tôt durant la phase prodromale des synucléinopathies, soit de 10 à 20 ans avant le diagnostic (Postuma *et al.*, 2013) et représentent des facteurs de risque au déclin cognitif tant chez les patients avec un TCSPi qu'au sein de la MP (Loureiro *et al.*, 2023; Postuma *et al.*, 2019). La valeur prédictive de phénoconversion des symptômes autonomiques varie selon les études, mais la constipation et les dysfonctions érectiles seraient les symptômes autonomiques au temps de base représentant un plus haut risque de phénoconversion sur une période de 12 ans (HR = 1.67 et 2.13 respectivement) (Postuma *et al.*, 2019).

1.6 Objectifs de recherche et hypothèses

L'objectif principal de cette recherche est de déterminer la fréquence et les caractéristiques cliniques associés au DCS dans le TCSPi. Les objectifs spécifiques de cette étude sont :

- 1) Déterminer la fréquence du DCS chez les patients avec un TCSPi.
- 2) Comparer les caractéristiques sociodémographiques, la prévalence et la sévérité des symptômes moteurs, sensoriels, neuropsychiatriques et autonomiques entre quatre groupes de participants :
 - 1) TCSPi avec une cognition normale sans DCS, 2) TCSPi présentant un DCS, 3) TCSPi présentant un TCL, 4) sujets sains (contrôles) avec une cognition normale.

Nos prédictions quant à ces objectifs de recherche sont :

- 1) Conformément aux études dans la MP, nous nous attendons à ce qu'environ un tiers de notre échantillon rencontreront les critères du DCS.
- 2) Le profil clinique des individus avec un TCSPi présentant également un DCS sera plus altéré, en termes de performance aux différentes épreuves et de proportion d'individus ayant un score cliniquement significatif (les seuils sont précisés dans l'article), que celui des individus avec un TCSPi ayant une cognition normale sans DCS, mais moins altéré que celui des patients avec un TCSPi ayant un TCL.
- 3) Les patients avec un TCSPi (3 groupes) auront un profil clinique plus altéré que les contrôles en ce qui concerne les symptômes moteurs et non moteurs.

CHAPITRE 2

Article : Frequency and clinical characteristics of subjective cognitive decline in isolated rem sleep behavior disorder

Marina Brillon-Corbeil, BSc.¹⁻², Ronald B. Postuma, MSc, MD ²⁻³, Amélie Pelletier, PhD ²⁻³, Jessie De Roy, BSc.¹⁻², Jacques Montplaisir, PhD, MD ²⁻⁴ Jean-François Gagnon, PhD ¹⁻²

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

² Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, CIUSSS du Nord de l'Île de Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, QC, Canada

³Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada

⁴Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Full postal and email address of the corresponding author:

Jean-François Gagnon, PhD
Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, CIUSSS du Nord de l'Île de Montréal
5400 boulevard Gouin Ouest
Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5
Email: gagnon.jean-francois.2@uqam.ca

2.1 Résumé

Contexte : Le trouble comportemental en sommeil paradoxal isolé/idiopathique (TCSPi) est une parasomnie reconnue également comme un stade prodromal des synucléinopathies, telles que la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. Ces synucléinopathies sont souvent précédées d'un déclin cognitif, notamment d'un déclin cognitif subjectif (DCS), défini par la présence de plaintes cognitives en l'absence d'anomalies aux tests neuropsychologiques. Cependant, le DCS a été peu étudié chez les patients atteints de TCSPi.

Objectif : Cette étude transversale visait à déterminer la fréquence du DCS chez les patients TCSPi et à caractériser leur profil clinique à l'aide de mesures liées au sommeil, aux symptômes neuropsychiatriques, sensoriels, moteurs et autonomiques.

Méthode : Nous avons recruté 157 patients avec un TCSPi confirmé par polysomnographie, ayant passé un examen neurologique complet ainsi qu'une évaluation neuropsychologique. Des individus sujets contrôles sains ont également été recrutés. Plusieurs questionnaires et mesures ont été utilisés pour évaluer le sommeil (insomnie et somnolence), les symptômes neuropsychiatriques (dépression, anxiété, apathie, hallucinations), les atteintes sensorielles (olfaction et discrimination des couleurs), motrices et autonomiques. Des comparaisons ont été effectuées entre les groupes suivants : patients avec trouble cognitif léger (TCL), patients avec DCS, patients avec cognition normale, et sujets contrôles sains.

Résultat : Nous avons trouvé une fréquence de 33 % (52/157) de DCS et de 35 % (55/157) de TCL dans notre cohorte. Les patients TCSPi avec un DCS présentaient une plus grande prévalence de symptômes neuropsychiatriques et de troubles du sommeil, ainsi qu'une altération plus marquée de la vision des couleurs et des symptômes moteurs plus sévères que ceux sans DCS. Plus précisément, un continuum de l'atteinte motrice et de la perte de discrimination des couleurs a été observé, avec des proportions plus élevées chez les patients avec DCS que chez ceux avec une cognition normale sans DCS, mais plus faibles que chez les patients TCSPi avec un TCL.

Conclusion : Cette étude a mis en évidence une fréquence élevée de DCS chez les patients atteints d'un TCSPi. Ces patients présentent un profil clinique plus altéré que ceux avec une cognition normale sans DCS, mais moins sévère que les patients avec un TCL. Des études longitudinales supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la valeur pronostique du DCS dans cette population.

Mots-clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal; Déclin cognitif subjectif; Synucléinopathies; Neuropsychologie.

2.2 Abstract

Background: Isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia that is also recognized as a prodromal stage of α -synucleinopathies, such as Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. These α -synucleinopathies are often preceded by cognitive decline and subjective cognitive decline (SCD), which is defined by the presence of cognitive complaints with normal cognitive performance on neuropsychological assessment. However, SCD has been poorly studied in iRBD.

Objective: This cross-sectional study aimed to determine the frequency of SCD in iRBD patients and to characterize their clinical profile using measures of sleep, neuropsychiatric, sensory, motor, and autonomic functions.

Methods: We recruited 157 patients with polysomnographically confirmed RBD who underwent a neurological examination and a complete neuropsychological assessment. Healthy individuals (controls) were also recruited. Several questionnaires and measures of sleep (insomnia and sleepiness), neuropsychiatric (depression, anxiety, apathy, hallucinations), sensory (olfaction and color discrimination), motor, and autonomic functions were administered. Comparisons were performed between the following groups: patients with MCI, patients with SCD, patients with normal cognition, and controls.

Results: We found a frequency of 33% (52/157) of SCD and 35% (55/157) of MCI in our cohort. iRBD patients with SCD displayed a higher prevalence of neuropsychiatric symptoms and sleep disturbances, and a tendency to have more severe color vision loss and motor symptoms than those without SCD. More specifically, a continuum of motor impairment and color vision loss was observed, with higher proportions found in patients with SCD compared to those with normal cognition, but lower than for iRBD patients with MCI.

Conclusion: The present study identified a high frequency of SCD in patients with iRBD. These patients exhibited a clinical profile that was more impaired than that of individuals with normal cognition without SCD, yet less severe than that observed in patients with MCI. Further longitudinal studies are needed to clarify the prognostic value of SCD in this population.

Keywords: REM Sleep Behavior Disorder; Subjective Cognitive Decline; Synucleinopathies; Neuropsychology.

2.3 Introduction

Isolated/idiopathic rapid eye-movement (REM) sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia in which patients display simple or complex motor behavior (kicking, punching, talking), often accompanied by vivid nightmares (Arnaldi *et al.*, 2021; Bodkin et Schenck, 2020). These motor behaviors are associated with a loss of REM sleep muscle atonia (Schenck, 2014). More than a mere sleep disorder, iRBD is known as a major risk factor for synucleinopathies, including Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy (MSA) (Postuma *et al.*, 2019). Approximately one-third of iRBD patients will develop overt neurodegenerative disease five years after initial diagnosis and almost all will convert within a decade and a half (Galbiati *et al.*, 2019). In addition, iRBD is often accompanied by many motor and non-motor symptoms, such as loss of color discrimination, olfactory dysfunction, dysautonomia, neuropsychiatric symptoms and cognitive alterations (Berg *et al.*, 2015; Gagnon *et al.*, 2009; Postuma *et al.*, 2011), many of which have been identified as predictors of phenoconversion (Postuma *et al.*, 2019).

Among cognitive alterations, mild cognitive impairment (MCI) is characterized by objective cognitive impairment along with a subjective cognitive complaint by the patient or a close relative, without significant decline in functional activities of daily living (Gagnon *et al.*, 2009). Approximately one third of iRBD patients have MCI, with mostly dysexecutive impairment (Miglis *et al.*, 2021). Studies have reported that iRBD patients with MCI had more pronounced clinical impairments compared to those without MCI, including in color discrimination, olfaction, and orthostatic hypotension (Arnaldi *et al.*, 2021; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, *et al.*, 2018). In addition, iRBD patients with MCI patients had a broader range of cortical and subcortical neuroanatomical abnormalities than those without MCI (Rahayel *et al.*, 2018; Rémillard-Pelchat *et al.*, 2022). Moreover, iRBD patients with MCI have an increased risk of developing DLB compared to parkinsonism (AMS or MP) (Génier Marchand *et al.*, 2017; Postuma *et al.*, 2019). Furthermore, some iRBD patients report a decline in their cognition while not showing impairment upon neuropsychological evaluation, a condition commonly referred to as subjective cognitive decline (SCD) (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014). SCD refers to a prodromal stage of MCI and Alzheimer's disease (Rabin *et al.*, 2017), and a growing number of studies suggest an increased risk of PD-dementia or DLB among clinical or community-based samples of people with SCD (Galtier *et al.*, 2019; Hong *et al.*, 2014; Slot *et al.*, 2019).

In elderly individuals, SCD has been linked to various factors, including neuropsychiatric symptoms, sensory impairments, low literacy, older age, female gender, certain specific personality traits, and multiple health conditions (Benito-León *et al.*, 2010; Snitz *et al.*, 2015; Zullo *et al.*, 2021). Notably, even after accounting for confounding variables such as depression, anxiety, gender, APOE e4 status, and physical health issues, self-reported concerns about memory, language, visuospatial abilities, and executive functions remain associated with the development of MCI, particularly in individuals who express worry about their cognitive abilities (van Harten *et al.*, 2018). To our knowledge, only one study has investigated SCD in the prodromal phase of synucleinopathies (Flores-Torres *et al.* 2023). In a large sample of women selected from a pre-existing cohort (Nurses' Health Study) to investigate prodromal PD, SCD was significantly more common in a clinical phenotype strongly associated with the prodromal phase of PD. Poor subjective cognition, determined from responses on a questionnaire, was associated with a subset of women who exhibited three features strongly linked to PD (hyposmia, constipation, probable RBD). Notably, when women with MCI were excluded (resulting in an SCD subgroup), this association became stronger (OR of 7.19 vs 4.29). Multivariate models were adjusted for numerous factors that could potentially contribute to SCD, including age, education, physical activity, body mass index, smoking status, alcohol consumption, caffeine intake, and history of depression.

To our knowledge, no study to date has assessed the frequency of SCD in iRBD patients. Therefore, investigating SCD in iRBD, a population at high risk of developing MCI and a synucleinopathy, and characterizing this outcome, could potentially help identify new markers of phenoconversion to be included for the recruitment in future neuroprotection studies. The objectives of this study were 1) to determine the frequency of SCD in an exceptionally large cohort of polysomnography (PSG)-confirmed iRBD individuals, and 2) to thoroughly examine the specific motor and non-motor features that differentiate iRBD patients with SCD from those without SCD, those with MCI and a group of healthy subjects (controls). The use of comprehensive and standardized neurological and neuropsychological assessments across all participants further distinguishes this study within the existing body of research on SCD.

2.4 Methods

2.4.1 Participants

Two hundred and fifteen PSG-confirmed iRBD patients and 93 controls were initially available to participate in this study at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine (CARSM) at the Hôpital du

Sacré-Coeur de Montréal (Montréal, Québec, Canada). The inclusion criteria for participants were: 1) iRBD diagnosis confirmed by PSG according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Montplaisir *et al.*, 2010); 2) at least one complete neuropsychological assessment including systematic assessment of cognitive complaint; 3) primary level of education completed; and 4) age between 40 and 90 years old at first assessment. Exclusion criteria for all participants were: 1) dementia or other neurodegenerative diseases according to the criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013); 2) parkinsonism according to Movement Disorder Society criteria (Postuma, Berg, *et al.*, 2015); 3) major psychiatric disorders (i.e., untreated major depression, bipolar disorder, or schizophrenia) according to the DSM-5; 4) sleep apnea defined as a respiratory event index (apneas plus hypopneas) >20/h; 5) narcolepsy; 6) EEG abnormalities suggesting epilepsy and 7) history of stroke, brain tumor, head injury, encephalitis or chronic obstructive pulmonary disease. Most patients took their usual medication for the duration of the study. These medications included clonazepam, dopaminergic agonists, or melatonin. The study was approved by the hospital's ethics committee and all participants gave their written consent to participate. Controls were recruited by newspaper advertisements or word of mouth. Two control groups were formed according to the type of data available. The first group was used for neuropsychiatric and sleep characteristics analysis (n=49, mean age 68.39±5.93, mean education 14.92±3.18, 63% men) and the second for clinical markers (n=44, mean age 66.73±7.52, mean education 14.67±4.15, 75% men). Only the first group had PSG. Among these controls, none had RBD features at the clinical interview or PSG.

2.4.2 Procedures

2.4.2.1 Polysomnography

PSG recordings included EEG (10-20 system, referential montage with linked ears), chin electromyogram and left and right electrooculography. Signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate System). Sleep stages were identified according to the American Academy of Sleep Medicine criteria (Berry *et al.*, 2012). Oral and nasal airflow, as well as thoracic and abdominal movements, were recorded concurrently with pulse oximetry to measure the respiratory event index. Apneas were defined as episodes of airflow reduction of $\geq 90\%$ lasting ≥ 10 s. Hypopneas were defined as episodes of airflow reduction of $\geq 30\%$ lasting ≥ 10 s accompanied by either oxygen desaturation of $\geq 3\%$ or arousal (Berry *et al.*, 2012). The diagnostic criteria for REM sleep behavior disorder (RBD) were: REM sleep without atonia defined as tonic EMG activity >30% and/or phasic EMG activity >15% of the total REM

sleep time (on 3-s mini-epochs within 30-s REM sleep epochs) and at least one of the following two criteria: 1) a history of undesirable and potentially harmful behaviors during sleep or 2) complex behaviors during REM sleep recorded during the night spent in the laboratory (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Cesari *et al.*, 2022; Montplaisir *et al.*, 2010).

2.4.2.2 Cognition

Neuropsychological assessment. Cognition was assessed using a comprehensive neuropsychological battery administered as part of a standardized research protocol. The tests used to evaluate MCI were selected in accordance with the criteria established by Litvan *et al.* (2012). The order of test and questionnaire administration is provided in the appendix. The following cognitive domains and corresponding tests were included:

Attention and executive function: Trail Making Test parts A and B (time), Digit Span subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition (WAIS-III), Stroop Color Word Test part III-II (time and error), Letter fluency (phonemic and semantic) from the Delis-Kaplan Executive Function System.

Learning and memory: Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT); sum of trials 1 to 5, List B, immediate recall, delayed recall, and recognition).

Visuospatial/visuoconstructional abilities: Rey-Osterrieth Complex Figure (copy), Block Design subtest from the WAIS-III or the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP; number location and object decision), and Bells test (omissions).

Raw score for each cognitive test was converted into a Z score based on normative data as previously published (Latreille *et al.*, 2015; Gagnon *et al.*, 2009; Strauss *et al.*, 2006).

MCI was defined as : 1) a subjective cognitive complaint expressed in the interview by the patient, the spouse or the caregiver or by responses provided on the Cognitive Failure Questionnaire (Broadbent *et al.*, 1982) [total score greater than 25 or at least one item with a score of 3 (quite often) or 4 (very often)]; 2) objective evidence of cognitive impairment defined as a performance ≥ 1.5 standard deviations below the standardized mean (or, depending on the norms, a scaled score ≤ 6 or percentile range ≤ 10) on at least two variables in a cognitive domain; 3) maintenance of daily living functioning as reported during clinical

interview; 4) absence of dementia; and 5) cognitive deficits not explained by medication or other medical conditions (Gagnon *et al.*, 2009; Génier Marchand *et al.*, 2017; Rodrigues Brazète *et al.*, 2013). MCI subtypes were included in the corresponding group (amnestic MCI single domain, nonamnestic MCI single domain, amnestic MCI multiple domains and nonamnestic MCI multiple domain).

SCD was determined as recommended by the Subjective Cognitive Decline Initiative (Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014). Accordingly, in order to be classified as iRBD with SCD, participants had to meet two criteria: 1) perception of a decline in cognitive abilities compared to one's previous capacities, not linked to an acute event (e.g., traumatic brain injury); 2) normal performance on standardized cognitive tests used to classify MCI or prodromal AD, adjusted for age, gender and education (Jessen *et al.*, 2014). To operationalize the first criterion, a mixed approach (qualitative and quantitative) was used. For quantitative measures, we used the CFQ, a 25-item questionnaire assessing frequent errors in daily life attributable to perception, memory or motor function impairment (Broadbent *et al.*, 1982). Participants answered according to a Likert scale from 0 (never) to 4 (very often). A quantitative complaint was determined when participants had a score of 1 SD above the healthy control mean on the CFQ (mean of 24.38 \pm 9.48 for a cutoff of 33), and/or when participants answered "often" or "very often" on more than three items on the questionnaire. Qualitative complaint was determined from a "yes" answer to the question, "Have you observed that your cognitive abilities have worsened over time?" and by obtaining a score of one (equivalent to slight change) in response to the question, "Over the past week have you had problems remembering things, following conversations, paying attention, thinking clearly, or finding your way around the house or in town?" (Goetz *et al.*, 2008). All participants underwent both qualitative and quantitative assessments of their cognitive complaint. However, only a subset of patients received a more in-depth qualitative evaluation based on the SCD-plus criteria (e.g., concern about the complaint) (Jessen, Amariglio, Buckley, van der Flier, *et al.*, 2020). Due to the small size of this subgroup, no analyses were performed on the additional data collected. Further details on the qualitative and quantitative methods are provided in the appendix.

To satisfy SCD criterion one, participants had to have at least one quantitative characteristic suggesting the self-observed cognitive decline and/or the qualitative complaint. To operationalize SCD criterion two, patients could not meet the MCI criteria presented above.

Normal cognition was defined as an objective cognitive impairment that does not meet MCI criteria and the absence of SCD as described above. Based on these considerations, three iRBD groups were formed: patients with normal cognition, patients with SCD and patients with MCI. Controls included in this study had normal cognition defined as absence of MCI but could not be evaluated for SCD due to missing data.

2.4.2.3 Neuropsychiatric and sleep questionnaires

For most variables, two levels of severity were defined: mild and moderate. Insomnia and daytime sleepiness were assessed using the Insomnia Severity Index (ISI; ≥ 8 for mild, ≥ 15 for moderate) (Bastien *et al.*, 2001) and the Epworth Sleepiness Scale (ESS; ≥ 11 for mild, ≥ 13 for moderate) (Johns, 1991) respectively. Anxiety was assessed by the Beck Anxiety Inventory (BAI; ≥ 10 for mild, ≥ 19 for moderate) (Beck *et al.*, 1988), and the BAI Primary Care (BAI-PC; ≥ 4 for mild, ≥ 8 for moderate) (Beck *et al.*, 1997). Depression was assessed by the Beck Depression Inventory II (BDI; ≥ 14 for mild, ≥ 20 for moderate) (Beck *et al.*, 1996), BDI Primary Care (BDI-PC; ≥ 4 for mild, ≥ 8 for moderate) (Beck *et al.*, 1997), and the UPDRS or MDS-UPDRS part I question 3 (≥ 1 for mild, ≥ 2 for moderate) (Goetz *et al.*, 2008). Presence and severity of hallucinations and apathy (≥ 1 for mild, ≥ 2 for moderate) were assessed by the UPDRS-I or the equivalent items on the MDS-UPDRS (Fahn *et al.*, 1987; Goetz *et al.*, 2008).

Anxiety and depressive symptoms were assessed using both screening tools (e.g., BAI-PC, UPDRS-I item) and more comprehensive self-report questionnaires (e.g., BAI, BDI). This multi-method approach aimed to increase sensitivity, as individuals may be more likely to recognize and report symptoms when guided by structured examples, whereas brief screens may fail to detect more subtle manifestations captured by more in-depth questionnaires. Clinical depression was defined as the presence of antidepressant treatment or a total score reaching the threshold for moderate depression on the BDI. Clinical anxiety was defined similarly, based on anxiolytic treatment or a score indicating moderate anxiety on the BAI. These diagnostic criteria were deliberately liberal, to sensitively detect even subclinical affective symptoms.

2.4.2.4 Clinical markers

All participants were assessed by a movement disorder specialist (R.B.P) for motor, sensory, and autonomic symptoms. Clinical thresholds indicating impairment are specified in parentheses.

Sensory. Olfaction was assessed by the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT-12; abnormal $\leq 79\%$) (Doty *et al.*, 1984) and color vision by the Farnsworth-Munsell 100 Hue Color Vision Test (FM-100; abnormal $\geq 125\%$) (Farnsworth, 1943).

Motor. Assessment of motricity included four tests: 1) the UPDRS-III (Fahn *et al.*, 1987) or the equivalent items of the MDS-UPDRS Task Force (Goetz *et al.*, 2008) to assess general motricity (abnormal ≥ 4), 2) the Purdue Pegboard test of visuomotor integration and dexterity (Desrosiers *et al.*, 1995) (abnormal ≤ 22), 3) the Timed Up and Go test to evaluate walk and gait (Podsiadlo et Richardson, 1991) (abnormal ≥ 7.5 seconds) and 4) the Alternate Tap test to assess coordination and fine motor skills (Postuma *et al.*, 2008a) (abnormal ≤ 175).

Autonomic. Autonomic symptoms were assessed with a structured clinical interview according to the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (Wenning *et al.*, 2004). Symptoms investigated were urinary dysfunction, constipation, erectile dysfunction and orthostatic symptoms. Each symptom is graded on a Likert scale from 0 to 4, with 0 indicating no dysfunction and 4 indicating very severe impairment (Postuma *et al.*, 2013). Scores ≥ 2 on each item were considered a clinically significant autonomic symptom (≥ 3 for erectile symptoms). Orthostatic systolic blood pressure drop was also assessed. Blood pressure was taken manually, first in supine position, and again after standing for 1 minute (Postuma *et al.*, 2013). A score ≥ 20 mm Hg indicates clinically significant orthostatic hypotension.

2.4.3 Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 26.0. First, continuous sociodemographic and clinical variables were compared between patient groups using analysis of variance (ANOVA) or the nonparametric equivalent (Kruskal-Wallis). Pearson's chi-square tests (χ^2), or its nonparametric equivalent Fisher's tests, were used to compare the proportion of patients belonging to each age group, gender and, education level as well as use of medications for RBD. When group means for sociodemographic or clinical variables were statistically significant between groups, Pearson correlation tests, or its nonparametric equivalent Spearman tests, were used for correlations. Sociodemographic and clinical variables that were significantly correlated ($r \geq 0.3$) with neuropsychiatric, sleep, sensory, motor or autonomic variables of interest were used as covariables in subsequent analyses. Neuropsychiatric and sleep variables were compared using ANOVA between the four groups: patients with MCI, patients with SCD, patients with normal cognition, and controls (from the group 1). When the variables were abnormally distributed, a log

transformation (RBD duration onset, BDI total score, BDI-PC score, BAI-PC score, UPDRS III, SBP drop) or non-parametric Kruskal-Wallis tests were used. Tukey's HSD or Games-Howell tests were subsequently applied to investigate intergroup comparisons. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was used for dichotomous variables (i.e. abnormal score, use of antidepressants or anxiolytics, depression, anxiety). The same procedure was followed for sensory, motor and autonomic variables (with controls from the group 2). The Benjamini-Hochberg procedure was used to control the false discovery rate (FDR) resulting from the multiple statistical comparisons.

2.5 Results

Of the 215 patients available at baseline, 58 (27 %) were excluded for the following reasons: 12 lacked a complete baseline evaluation; 10 had other parasomnias, unconfirmed RBD, or drug-induced RBD; 18 had a baseline diagnosis or cognitive profile suggestive of a major neurocognitive disorder; 7 had medical conditions that could affect cognitive performance; 6 did not meet the inclusion criteria for age or education; and 5 had a major psychiatric condition (see Figure 1). Among the 157 remaining patients, 52 (33 %) met criteria for SCD, 50 (32 %) had normal cognition, and 55 (35 %) were diagnosed with MCI (Figure 2). Within the SCD group, 11 reported only qualitative complaints, 14 only quantitative complaints, and 27 met both criteria, as previously defined. Of the 55 patients with MCI, 50 reported subjective cognitive complaints, while 5 did not but demonstrated objective impairments on neuropsychological testing consistent with a clinical diagnosis of MCI. Among those with subjective complaints, 17 reported only qualitative complaints, 7 only quantitative complaints, and 26 both.

Patients with MCI were further classified as follows: 12 had amnesic MCI, single domain (21.8 %); 18 had nonamnesic MCI, single domain (32.7 %); 18 had amnesic MCI, multiple domains (32.7 %); and 7 had nonamnesic MCI, multiple domains (12.7 %). In summary, among the 55 iRBD patients with MCI, 12 (21.8 %) exhibited isolated memory impairment, while the remaining 43 (78.2 %) showed either combined memory and non-memory impairments or impairments restricted to nonamnesic domains, such as visuospatial and executive functions.

Figure 2.1 Patient flowchart

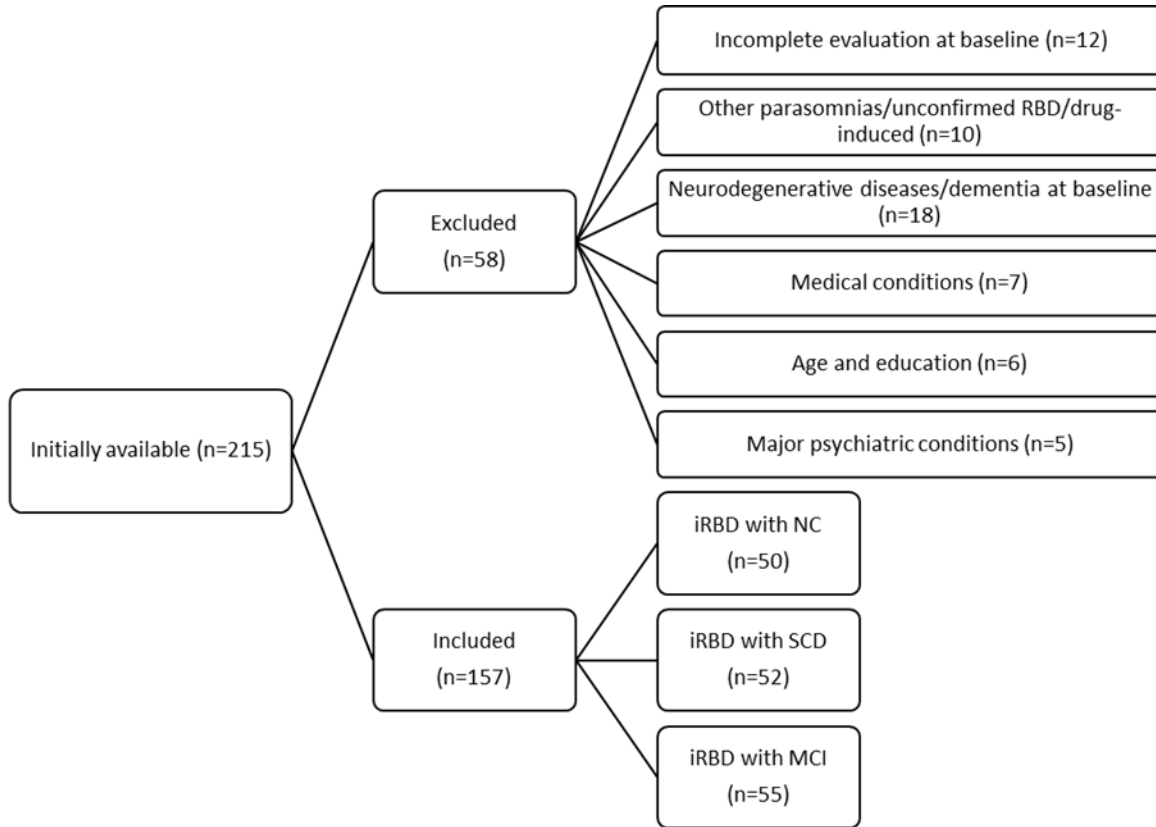
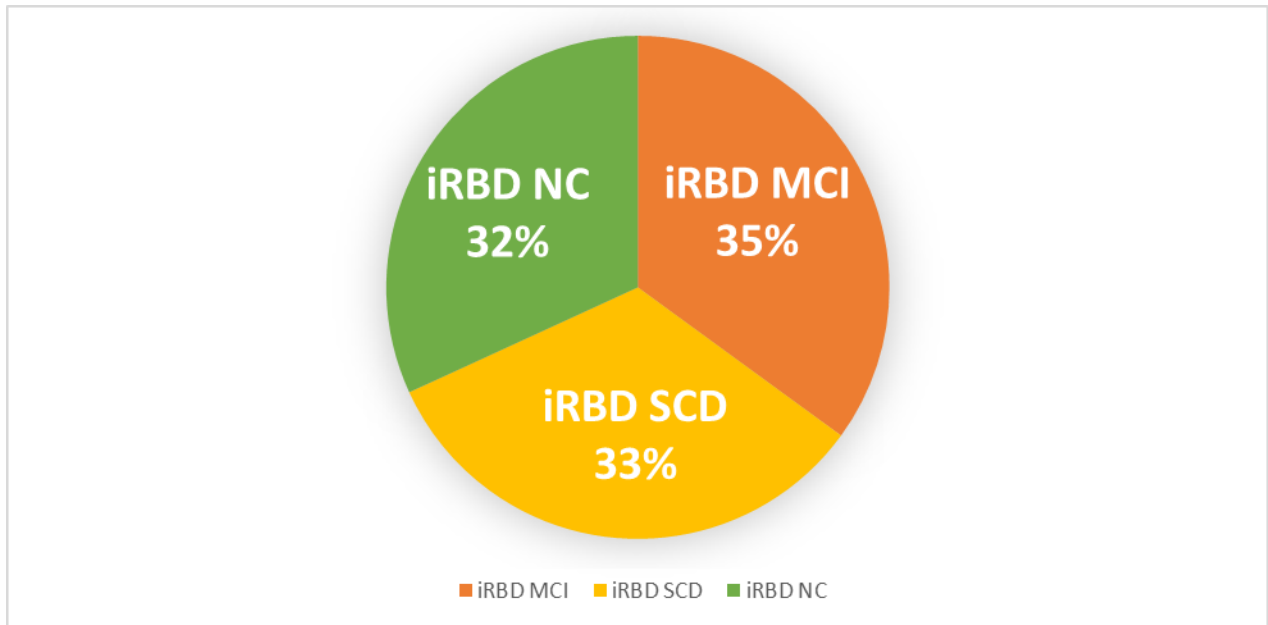


Figure 2.2 Repartition of iRBD patients according to their cognitive status at cross-sectional baseline



2.5.1 Sociodemographic and clinical characteristics

Gender was equivalent between the groups (Table 1). Age was borderline, patients with MCI were slightly older. Correlations were performed between age and all measures. Age correlated significantly with the following measures and was thus added as a covariate: Purdue Pegboard test, Alternate Tap test and erectile symptoms. Patients with SCD and patients with normal cognition had equivalent years of education, but patients with MCI were significantly less educated than the other two groups of patients. Nonetheless, education was not correlated with any of the measures assessed and therefore was not added as a covariate in subsequent analysis. RBD duration since symptoms onset and since PSG diagnosis was not significantly different between groups, nor were REM PSG characteristics (tonic and phasic components of REM sleep). Medication for RBD symptoms also did not differ between groups. As expected, MMSE and MoCA scores were significantly lower in patients with MCI compared to those with normal cognition and those with SCD.

Table 2.1 Sociodemographic and clinical characteristics

Variable	iRBD	iRBD-NC A	iRBD-SCD B	iRBD-MCI C	<i>p</i> value A,B,C (<i>p'</i> value*)	Contrast
Age, y	66.45 ± 7.11	64.93 ± 7.30	66.11 ± 7.32	68.15 ± 6.48	0.061	-----
Men, n (%)	117 (75)	42 (84)	35 (67)	40 (73)	0.143	-----
Education, y	13.84 ± 3.69	14.38 ± 3.64	14.62 ± 3.29	12.62 ± 3.86	0.008 (0.013)	C<A (0.036); C<B (0.013)
RBD duration (onset), y	7.89 ± 7.77	8.17 ± 6.65	7.38 ± 7.62	8.11 ± 8.89	0.781 ^b	-----
RBD duration (diagnosis), y	1.62 ± 2.94	2.16 ± 3.64	1.25 ± 2.03	1.47 ± 2.94	0.333 ^a	-----
% REM tonic EMG	49.35 ± 28.72	52.82 ± 26.19	45.45 ± 30.15	49.96 ± 29.63	0.527	-----
% REM phasic EMG	37.47 ± 16.88	37.93 ± 16.69	34.38 ± 15.17	39.84 ± 18.36	0.327	-----
Medication for RBD, n (%) [#]	80 (52)	25 (51)	30 (59)	25 (46)	0.433	-----
Clonazepam, n (%)	66 (43)	20 (41)	24 (47)	22 (41)	0.760	-----
DA agonists, n (%)	6 (4)	1 (2)	2 (4)	3 (6)	0.872 ^a	-----
Melatonin, n (%)	29 (19)	8 (16)	13 (6)	8 (15)	0.325	-----
MMSE total score	28.40 ± 1.39	28.84 ± 1.04	28.74 ± 1.17	27.67 ± 1.56	<0.001 (<0.001)	A>C (<0.001); B>C (<0.001)
MoCA total score	25.88 ± 2.57	26.95 ± 1.63	26.72 ± 1.89	24.21 ± 2.91	<0.001 (<0.001)	A>C (<0.001); B>C (<0.001)

Data are shown as mean ± SD unless otherwise noted.

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

iRBD=isolated/idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder; iRBD-NC=iRBD with normal cognition; iRBD-SCD=iRBD with subjective cognitive decline; iRBD-MCI=iRBD with mild cognitive impairment; REM=Rapid eye movement; MMSE=Mini-Mental State Examination; MoCA=Montreal Cognitive Assessment; DA=dopamine.

*10 patients take 2 medications.

2.5.2 Neuropsychiatric and sleep characteristics

There was a significant difference between groups and antidepressant usage (Table 2). Thirty-nine percent of patients with SCD were taking antidepressant medication, as were 28% of patients with MCI and 16% of patients with NC. Patients with SCD showed significantly more severe depressive symptoms on UPDRS-I than controls and patients with normal cognition, as well as patients with MCI versus controls. Patients with SCD and those with MCI had both reported more depressive symptoms as shown on their BDI-II total score than patients with normal and controls. The proportion of patients reaching the clinical threshold for moderate depression on BDI-II was significantly higher among those with SCD (20%) and MCI (21%) compared to those with normal cognition (4%). The results obtained for BDI-PC showed a similar pattern, as patients with SCD had a higher score than patients with normal cognition and controls, and patients with MCI had a higher score than controls. The proportion of clinical depression was significantly different between groups, with patients with SCD showing the highest (48% of patients compared to 42% in patients with MCI and 20% in those with normal cognition). Patients with MCI had more anxiety symptoms on the BAI than patients with NC and controls. Proportions of patients reaching the clinical threshold for mild anxiety gradually increased from patients with normal cognition (17%), patients with SCD (33%) to patients with MCI (44%). Similar results were obtained on the BAI-PC. Patients with SCD and those with MCI had more hallucinations, without loss of insight, compared to patients with normal cognition and controls. Sixteen percent of patients with SCD experienced these, compared to 2% of patients with normal cognition and 20% of patients with MCI. On the ISI, patients with SCD reported more insomnia symptoms than patients with normal cognition and controls, as well as patients with MCI versus controls. On that scale, 35% of iRBD with SCD had clinical insomnia, compared to 12% of patients with normal cognition and 25% of those with MCI. The severity of apathy and daytime sleepiness symptoms did not differ between groups.

Table 2.2 Neuropsychiatric and sleep questionnaires

Variable	iRBD	CTRL A	iRBD-NC B	iRBD-SCD C	iRBD-MCI D	<i>p</i> value (<i>p'</i> value*)	Contrast
Antidepressants, n (%)	43/155 (28)	-----	8/50 (16)	20/52 (39)	15/53 (28)	0.040 (0.040)	-----
UPDRS-I-depression	0.48 ± 0.79	0.13 ± 0.34 [#]	0.38 ± 0.81	0.78 ± 0.92	0.45 ± 0.71	0.002^a (0.005)	D>A (0.038); C>A (<0.001); C>B (0.007)
Abnormal ≥1, n (%)	53/156 (34)	-----	12/50 (24)	23/51 (45)	18/55 (33)	0.079	-----
Abnormal ≥2, n (%)	24/156 (15)	-----	4/50 (8)	15/51 (29)	5/55 (9)	0.003 (0.007)	-----
BDI-II total score	10.36 ± 7.85	6.08 ± 5.40	7.21 ± 6.58	11.43 ± 7.18	12.15 ± 8.78	<0.001^b (<0.001)	C>B (0.013); D>B (0.015); C>A (<0.001); D>A (0.001)
Abnormal ≥14, n (%)	42/150 (28)	-----	8/47 (19)	15/51 (29)	19/52 (37)	0.093	-----
Abnormal ≥20, n (%)	23/150 (15)	-----	2/47 (4)	10/51 (20)	11/52 (21)	0.038 (0.040)	-----
BDI-PC total score	2.59 ± 3.01	0.60 ± 0.66	0.73 ± 0.72	1.14 ± 0.76	1.02 ± 0.83	0.001^b (0.003)	C>A (0.002); C>B (0.038); D>A (0.027)
Abnormal ≥4, n (%)	37/150 (25)	-----	6/48 (13)	16/51 (31)	15/51 (29)	0.059	-----
Abnormal ≥8, n (%)	15/150 (10)	-----	3/48 (6)	6/51 (12)	6/51 (12)	0.58	-----
Depression, n (%)	58/157 (37)	-----	10/50 (20)	25/52 (48)	23/55 (42)	0.009 (0.013)	-----
Anxiolytics, n (%)	11/154 (7)	-----	3/49 (6)	3/52 (6)	5/53 (9)	0.792 ^a	-----
BAI total score	7.12 ± 6.83	4.67 ± 5.18	4.85 ± 5.23	6.38 ± 4.95	9.94 ± 8.66	0.002 (0.004)	D>B (0.003); D>A (0.002)
Abnormal ≥10, n (%)	48/152 (32)	-----	8/48 (17)	17/52 (33)	23/52 (44)	0.012 (0.017)	-----
Abnormal ≥19, n (%)	11/152 (7)	-----	2/48 (4)	1/52 (2)	8/52 (15)	0.033^a (0.036)	-----
BAI-PC total score	2.61 ± 2.90	1.67 ± 2.29	1.87 ± 2.68	2.10 ± 1.99	3.79 ± 3.47	0.007^b (0.013)	D>B (0.017); D>A (0.009)
Abnormal ≥4, n (%)	48/152 (32)	-----	9/48 (19)	12/52 (23)	27/52 (52)	<0.001 (0.002)	-----
Abnormal ≥8, n (%)	9/152 (6)	-----	2/48 (4)	0/52 (0)	7/52 (14)	0.007 (0.013)	-----
Anxiety, n (%)	27/154 (18)	-----	8/49 (16)	6/52 (12)	13/53 (25)	0.209	-----
UPDRS-I-hallucinations	0.18 ± 0.51	0.00 ± 0.00 [#]	0.03 ± 0.21	0.18 ± 0.43	0.32 ± 0.69	0.001^a (0.003)	C>A (0.032); C>B (0.036);

							D>A (0.001); D>B (0.001)
Abnormal ≥ 1 , n (%)	20/155	----	1/50 (2)	8/51 (16)	11/54 (20)	0.016 (0.020)	----
Abnormal ≥ 2 , n (%)	(13) 4/155 (3)	----	0/50 (0)	1/51 (2)	3/54 (6)	0.325	----
UPDRS-I-aphathy	0.37 \pm 0.73	0.031 \pm 0.18 [#]	0.33 \pm 0.63	0.41 \pm 0.77	0.36 \pm 0.78	0.058 ^a	
Abnormal ≥ 1 , n (%)	37/154	----	12/49 (25)	13/50 (26)	12/55 (22)	0.878	----
Abnormal ≥ 2 , n (%)	(24) 16/154 (10)	----	4/49 (8)	6/50 (12)	6/55 (11)	0.812	----
ISI total score	10.06 \pm 5.66	6.48 \pm 4.37	8.47 \pm 5.39	11.25 \pm 5.91	10.46 \pm 5.42	<0.001 (<0.001)	C>B (0.051); C>A (<0.001); D>A (0.001)
Abnormal ≥ 8 , n (%)	97/149	----	27/49 (55)	33/48 (69)	37/52 (71)	0.194	----
Abnormal ≥ 15 , n (%)	(65) 36/149 (24)	----	6/49 (12)	17/48 (35)	13/52 (25)	0.028 (0.032)	----
ESS total score	7.38 \pm 4.8	6.33 \pm 3.97	6.14 \pm 4.21	8.52 \pm 5.09	7.43 \pm 4.83	0.139	----
Abnormal ≥ 11 , n (%)	37/154	----	6/49 (12)	16/51 (31)	15/54 (28)	0.509	----
Abnormal ≥ 13 , n (%)	(24) 22/154 (14)	----	4/49 (8)	11/51 (22)	7/54 (13)	0.151	----

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

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

iRBD=isolated/idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder; iRBD-NC=iRBD with normal cognition; iRBD-SCD=iRBD with subjective cognitive decline; iRBD-MCI=iRBD with mild cognitive impairment; BDI-II=Beck Depression Inventory second edition; BAI=Beck Anxiety Inventory; ISI=Insomnia Severity Index; ESS=Epworth Sleepiness Scale.

[#]CTRL group #2: n=44

2.5.3 Clinical markers

2.5.3.1 Sensory

Patients with MCI had a significantly higher error score on FM-100 than patients with normal cognition (Table 3). The proportion of patients reaching the clinical threshold for color vision loss was significantly different between groups, gradually increasing from iRBD with normal cognition (17%), to patients with SCD (29%) to patients with MCI (45%). iRBD groups had all worse olfaction than controls, but no difference was found between patient groups. The proportion of patients reaching the clinical threshold for olfaction loss did not differ between groups.

2.5.3.2 Motor

Patient groups had more motor symptoms on the UPDRS part III than controls, and patients with MCI had more motor symptoms than patients with SCD and those with normal cognition. The proportions of patients reaching the clinical threshold for motor disturbance gradually increased from patients with normal cognition (24%), to patients with SCD (29%) to patients with MCI (50%). When controlling for age, patients with SCD and those with MCI had a lower score on the Alternate Tap test than patients with normal cognition and controls. The proportions of patients reaching the clinical threshold on this test gradually increased from patients with normal cognition (26%), to patients with SCD (40%) to patients with MCI (56%). There was no statistically significant difference between groups on the Purdue Pegboard or the Timed Up and Go.

2.5.3.3 Autonomic

All iRBD groups had more hypotension symptoms than controls, but no statistically significant difference was found between patient groups. Moreover, all iRBD groups were significantly more constipated than controls, and patients with MCI were more constipated than iRBD with normal cognition. No differences between groups were found for urinary and erectile symptoms. The iRBD patient groups all had a higher systolic pressure drop than controls, but there was no statistically significant difference between patient groups.

Table 2.3 Clinical markers

Variable	iRBD	CTRL A	iRBD-NC B	iRBD-SCD C	iRBD-MCI D	<i>p</i> value (<i>p'</i> value*)	Post hoc
<i>Sensory</i>							
FM-100	104.41 ± 47.61	105.77 ± 54.33	86.44 ± 47.85	104.21 ± 42.25	121.51 ± 46.71	0.005 (0.009)	D>B (0.002)
Abnormal, n (%)	45/147 (31)	-----	8/48 (17)	14/48 (29)	23/51 (45)	0.009 (0.013)	-----
UPSIT-12	0.74 ± 0.29	1.02 ± 0.14	0.74 ± 0.27	0.80 ± 0.32	0.70 ± 0.26	<0.001 (<0.001)	B<A (<0.001); C<A (<0.001); D<A (<0.001)
Abnormal, n (%)	86/155 (56)	-----	29/50 (58)	25/50 (50)	32/55 (58)	0.638	-----
<i>Motor</i>							
UPDRS-III	3.38 ± 3.76	0.93 ± 1.44	2.52 ± 3.06	2.73 ± 3.02	4.81 ± 4.56	<0.001^b (<0.001)	D>B (0.004); B>A (0.003); D>C (0.011); D>A (<0.001); C>A (0.001)
Abnormal, n (%)	54/156 (35)	-----	12/50 (24)	15/52 (29)	27/54 (50)	0.012 (0.017)	-----
Perdue Pegboard, 60s	23.29 ± 3.66	25.11 ± 3.23	23.25 ± 3.87	23.85 ± 3.97	22.82 ± 3.12	0.314 ^a	
Abnormal, n (%)	55/152 (36)	-----	20/50 (40)	14/49 (29)	21/53 (40)	0.403	-----
Alternate Tap Test	181.41 ± 29.94	195.55 ± 26.13	191.28 ± 29.89	182.36 ± 24.51	171.42 ± 31.62	<0.001 (<0.001)	A>C (0.013); A>D (<0.001)
Abnormal, n (%)	71/195 (36)	-----	13/50 (26)	19/48 (40)	30/54 (56)	0.009	-----
Timed Up and Go	6.43 ± 1.01	6.21 ± 1.78	6.64 ± 1.14	6.33 ± 0.77	6.34 ± 1.07	0.094 ^a	
Abnormal, n (%)	26/152 (20)	-----	13/48 (27)	6/51 (12)	7/53 (13)	0.084	-----
<i>Autonomic</i>							
Orthostatic	0.38 ± 0.58	0.10 ± 0.30	0.32 ± 0.50	0.38 ± 0.58	0.44 ± 0.66	0.018^a (0.022)	B>A (0.025); C>A (0.007) D>A (0.004)
Abnormal, n (%)	8/155 (5)	-----	1/50 (2)	2/51 (4)	5/54 (9)	0.279 ^a	-----
Constipation	0.76 ± 0.88	0.12 ± 0.45	0.61 ± 0.83	0.67 ± 0.81	0.98 ± 0.95	<0.001^a (<0.001)	B>A (0.003); C>A (0.001); D>A (<0.001); D>B (0.035)
Abnormal, n (%)	40/155 (26)	-----	11/50 (22)	10/50 (20)	19/55 (35)	0.184	-----
Urinary	0.43 ± 0.66	0.19 ± 0.49	0.35 ± 0.57	0.44 ± 0.70	0.49 ± 0.69	0.083 ^a	-----
Abnormal, n (%)	14/155 (9)	-----	2/50 (4)	6/51 (12)	6/54 (11)	0.318 ^a	-----
Erectile	1.60 ± 1.50	0.37 ± 0.93	1.29 ± 1.42	1.76 ± 1.53	1.76 ± 1.55	<0.998 ^a	
Abnormal, n (%)	40/119 (34)	-----	9/41 (22)	14/37 (38)	17/41 (42)	0.140	-----
SBP drop	12.64 ± 14.47	2.83 ± 7.59	12.98 ± 12.89	14.1 ± 16.02	10.96 ± 14.42	<0.001^b (<0.001)	B>A (<0.001); C>A (<0.001)

							D>A (0.002)
Abnormal, n (%)	50/152 (33)	-----	18/49 (37)	16/50 (32)	16/53 (30)	0.771	-----

Data are shown as mean ± SD unless otherwise noted.

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

iRBD=isolated/idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder; iRBD-NC=iRBD with normal cognition; iRBD-SCD=iRBD with subjective cognitive decline; iRBD-MCI=iRBD with mild cognitive impairment; FM-100=Farnsworth-hue test; UPSIT=University of Pennsylvania Smell Identification Test; UPDRS-III=Unified Parkinson Disease Rating Scale, Part III; SBP=Systolic blood pressure.

2.6 Discussion

The aim of this study was twofold: first, to determine the frequency of SCD in a cohort of patients with iRBD. Out of 157 participants, 52 exhibited SCD, a prevalence of 33%. The second objective was to characterize the clinical profile of motor and non-motor symptoms in iRBD patients with SCD, compared to patients with normal cognition, patients with MCI, and healthy controls. We found that iRBD patients with SCD displayed a higher prevalence of neuropsychiatric symptoms and sleep disturbances, and a tendency to have more severe color vision loss and motor symptoms than those without SCD. More specifically, a continuum of motor impairment and color vision loss was observed, with higher proportions found in iRBD patients with SCD compared to those with normal cognition, but lower than for iRBD patients with MCI. To our knowledge, this study is the first to examine SCD in an iRBD cohort confirmed by PSG, using standardized criteria to operationalize SCD, along with a comprehensive battery of neuropsychological tests.

Several factors other than an underlying neurodegenerative process can lead to SCD in aging individuals, including mood disorders, certain personality traits like neuroticism, the presence of debilitating health conditions and polypharmacy (Balash *et al.*, 2013; Pedro *et al.*, 2016; Sabatini *et al.*, 2022; Zullo *et al.*, 2021). As such, the prevalence of SCD varies significantly between studies and can range from 50% to 75% in adults over 70 years old (Jessen *et al.*, 2014; Röhr *et al.*, 2020). This variation is influenced not only by the factors mentioned above but also by the measurement methods and criteria used for operationalization. We found a prevalence of 33.12% (52 out of 157 patients) for SCD in our sample of iRBD patients. Our results align with those of Van Harten *et al.* (2018), who found that 33.9% of their sample had SCD in a population from the Mayo Clinic Study of Aging aged 70 to 95 years old. Interestingly, they found that having SCD was linked to a more than twofold increase in the likelihood of developing mild cognitive impairment (MCI). Moreover, the measurement method used to confirm SCD in that study was similar to ours, evaluating not only memory but also language, visuospatial functions, and executive functions. The prevalence rate we found should be validated in a larger cohort, and the predictive value of SCD for cognitive decline in our population remains to be validated in longitudinal studies. Previous research has shown that concern associated with SCD is linked to an increased risk of developing MCI (Jessen, Wolfgruber, *et al.*, 2014). However, in the present study, only a subset of participants was assessed on this dimension, and the sample size was insufficient to allow for statistical analysis. Future

studies on SCD in iRBD patients should aim to systematically evaluate this aspect in order to determine whether concern related to SCD may further increase the risk of progression to MCI in this population.

Our findings show that iRBD patients with SCD reported more depressive symptoms compared to patients with normal cognition, as well as healthy controls. Moreover, a greater percentage of patients with SCD exhibited clinically significant depression (48%) compared to patients with normal cognition (20%), as well as patients with MCI (42%). Numerous studies have linked SCD to depressive symptomatology, yet there is no consensus on whether SCD reflects distinct underlying neurobiological mechanisms or the same ones as depression (Burmester *et al.*, 2016; Liew, 2019; Molinuevo *et al.*, 2017). Nonetheless, some studies suggest that depression and SCD are independently linked to a higher risk of MCI and dementia (Liew, 2019; Wang *et al.*, 2021). Moreover, the risk of further cognitive decline is elevated when depression and SCD co-occur, compared to when only one of the two is present (Liew, 2019; Wang *et al.*, 2021). Thus, there may be a misconception that SCD is merely a symptom of depression, which may result in a narrow focus on monitoring cognition in older individuals, thereby overlooking the potential presence of an underlying neurodegenerative process, especially in a population at risk like individuals with iRBD. While they commonly show depressive symptoms, to what extent this predicts earlier phenocconversion remains uncertain (Barber *et al.*, 2017; Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2019). Combining depression and SCD in the same model could potentially offer a more robust and reliable risk factor than either condition separately.

Our results also indicate that iRBD patients with SCD reported more illusions/hallucinations compared to patients with normal cognition and healthy controls. Specifically, 16% of the iRBD patients with SCD experienced minor psychotic symptoms (UPDRS-I), described as illusions or non-formed hallucinations without loss of insight, and 2% experienced moderate symptoms, described as formed hallucinations without any external stimuli, also while maintaining insight. In contrast, such minor psychotic symptoms were detected in only 2% of iRBD with normal cognition, and none of them displayed moderate psychotic symptoms. Furthermore, prevalence of mild psychotic symptoms followed a continuum, with the lowest prevalence observed in patients with normal cognition, and the highest prevalence found in patients with MCI. Specifically, 20% of patients with MCI experienced slight psychotic symptoms, while 6% experienced mild psychotic symptoms. Visual hallucinations represent a core clinical features in the diagnosis of DLB, affecting up to 80% of patients (McKeith *et al.*, 2017). They are also frequently observed in PD and are associated with a poor prognosis and an increased risk of dementia (Fenelon, 2000; Goetz *et al.*, 2006;

Russo *et al.*, 2019). In a study by Bejr-kasem *et al.* (2021), newly diagnosed PD patients who developed minor hallucinations within five years of diagnosis showed an elevated risk of SCD, accompanied by increased gray matter volume loss and accelerated cortical atrophy during the first two years post-diagnosis. However, in this study, SCD was characterized solely based on input from the subject, informant, and/or judgment of the site investigator, and it remains uncertain whether individuals with SCD had objective impairment on standard neuropsychological tests. Visual hallucinations in synucleinopathies have been associated with various pathophysiological mechanisms, including dysregulation of multiple neurotransmitter systems such as dopaminergic, serotonergic, cholinergic and GABAergic neurons and default mode network (DMN) disruption interfering with top-down attentional processing of visual stimuli (Russo *et al.*, 2019). Interestingly, a study utilizing resting-state fMRI revealed alterations in DMN connectivity in individuals with SCD, particularly in anterior cortical regions, which was correlated with cognitive performance (Xie *et al.*, 2019). These findings may suggest a shared underlying mechanism involving changes in the DMN which could contribute to both visual hallucinations and SCD in patients with iRBD. iRBD patients with SCD exhibited a greater occurrence of moderate insomnia (35%) compared to patients with normal cognition (12%) and patients with MCI (25%). Sleep disturbances in iRBD patients have been noted across multiple studies, with indications suggesting they could affect almost half of patients (Postuma *et al.*, 2017, 2019; Zhou *et al.*, 2017). It has been suggested that insomnia could heighten the likelihood of subjective memory decline in adults over 45 years old, subsequently raising the risk of objective cognitive decline. (Eckerström *et al.*, 2017; van Harten *et al.*, 2018; J.-L. Zhao *et al.*, 2022). Therefore, investigating insomnia in iRBD patients with SCD could present an opportunity to intervene in a modifiable risk factor for cognitive decline and dementia.

The findings of this study reveal varying proportions of abnormal color discrimination associated with cognitive profiles. iRBD patients with normal cognition exhibited the lowest proportion (17%), followed by those with SCD (29%) and those with MCI (45%). Color discrimination impairment is a recognized component of the sensory anomalies reported in synucleinopathies, although the pathophysiology of this symptom remains uncertain (Anang *et al.*, 2014; Bertrand *et al.*, 2012; Rodnitzky, 2013). In PD, it has been associated with retinal abnormalities, such as dopaminergic deficiency in the retina and thinning of retinal layers (Alves *et al.*, 2023; Veys *et al.*, 2019). Alternatively, cognitive impairments linked to the challenging nature of the task, which requires visuospatial and executive functions, could also play a role (Bertrand *et al.*, 2012). All patients displayed lower olfaction compared to healthy controls, although no significant differences were observed between subgroups. This lack of disparity could be attributed to the fact that

olfactory dysfunction is known as an early prodromal sign of synucleinopathies, manifesting as early as 20 years before phenoconversion, and thus may not accurately reflect disease progression in the brain (Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2006, 2019).

Our findings regarding motor functions show that a greater percentage of iRBD patients with SCD presented abnormalities in coordination and fine motor skills (40%) compared to those with normal cognition (26%). Both groups also exhibited a lower prevalence of abnormalities on this test compared to iRBD patients with MCI (56%). Furthermore, mild motor impairment was observed in 28% of iRBD patients with normal cognition, 37% of those with SCD, and 56% of those with MCI. Our findings suggest that the severity of the cognitive symptoms may be associated with variations in motor impairment. The link between motor dysfunction and cognitive impairment in iRBD remains uncertain, with some studies indicating a slight association while others have found no correlation between non-motor symptoms like cognitive deficits and motor impairment (Arnaldi *et al.*, 2021; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, *et al.*, 2018; Seger *et al.*, 2023). Nonetheless, motor abnormalities have been widely documented in quantitative motor tests conducted among iRBD patients, and have been linked to an increased risk of phenoconversion (Postuma *et al.*, 2019; Simonet *et al.*, 2024). Consequently, iRBD patients with SCD may be at higher risk of subsequent neurodegeneration than patients with normal cognition. Regarding autonomic symptoms, iRBD patients exhibited greater impairment in systolic blood pressure, orthostatic dysfunction, and constipation compared to healthy controls. However, no differences were found between iRBD subgroups. These results align with those of numerous studies indicating autonomic dysfunction in this population (Chiaro *et al.*, 2018; Loureiro *et al.*, 2023; Postuma *et al.*, 2019).

In the present cohort, iRBD patients with normal cognition and those with SCD were more educated than iRBD patients with MCI, which concurs with previous findings that having fewer years of schooling represents an important risk factor for future cognitive decline (Jia *et al.*, 2020; Maccora *et al.*, 2020). No difference was found between iRBD patients with SCD and iRBD with normal cognition in terms of education, which contrasts with findings of some studies that SCD is associated to higher educational status (Chen *et al.*, 2021; Zullo *et al.*, 2021).

SCD in older adults is considered a potential indicator of abnormal cognitive decline and eventual progression to dementia (Slot *et al.*, 2019). It has been widely acknowledged as a risk factor for AD, and

research efforts in SCD have primarily focused on this neurodegenerative disease (Lin *et al.*, 2019; Rabin *et al.*, 2017, 2020). However, studies suggest that SCD may also be associated with other neurodegenerative processes (Oedekoven *et al.*, 2022; Siciliano *et al.*, 2024; Slot *et al.*, 2019). In a multicenter study encompassing a memory clinic and community-based cohorts of individuals with SCD, Slot *et al.* (2019) discovered a higher incidence rate of subsequent dementia in those with SCD compared to those with normal cognition. Notably, they highlighted that approximately one-third of incident dementia cases among individuals with SCD were of non-AD subtypes, frequently involving DLB, FTD, and VaD. Drawing on research on AD, some authors have proposed that cognitive decline in PD patients could follow a three-stage clinical progression: starting with SCD as an at-risk state, followed by MCI, leading to dementia (Erro *et al.*, 2014; Hogue *et al.*, 2018; Oedekoven *et al.*, 2022). Although no authors have yet investigated this hypothesis in iRBD, it is plausible that cognitive decline in this prodromal population follows a similar pattern, with SCD increasing the risk of further cognitive decline. This hypothesis should be tested through longitudinal research. Interestingly, the risk of developing MCI appears to be highest among cognitively unimpaired individuals who exhibit both persistent SCD and concerns about their cognitive performance (van Harten *et al.*, 2018). Elevated levels of worry in individuals with SCD have also been associated with greater frontal beta-amyloid deposition (Schwarz *et al.*, 2021). Incorporating measures of concern related to subjective complaints may improve our understanding of the risk associated with SCD.

Furthermore, the high prevalence of cognitive complaints in adults, influenced by factors like mood, personality traits, and polypharmacy, makes it difficult to distinguish between underlying neurodegenerative pathologies and other conditions. Therefore, it is becoming essential to both conduct studies to develop validated scoring methods and adhere to a standardized characterization of SCD to exclude underlying objective cognitive deficits (Jessen, Amariglio, Buckley, Van Der Flier, *et al.*, 2020; Jessen, Amariglio, van Boxtel, *et al.*, 2014).

This study has certain limitations. First, insufficient data on our control group was available to enable systematic evaluation of SCD, which limited us to comparing cognitive profiles only within the patient group. Comparing prevalence and neuropsychiatric variables between healthy controls and iRBD patients could have provided additional insights. Furthermore, the cohort included patients with comorbidities like vascular issues, as these are common in this population. Patients maintained their medication regimen to avoid health complications. However, these comorbidities might cause cognitive impairment unrelated to

the underlying pathophysiological process of synucleinopathies. Further studies that include vascular burden as a variable in iRBD patients with SCD could shed more light on the potential impact of these common comorbidities. Additionally, multiple methods were used to assess the same psychiatric symptoms (e.g., depression), which may have increased the risk of false positives due to shared variance across measures. Finally, to operationalize SCD, a mixed qualitative (i.e. interview) and quantitative (i.e. questionnaires) approach was used, sometimes giving contradictory results. For example, some patients reported a high burden of cognitive complaints on questionnaires but did not verbally confirm them during the interview. This approach may reflect the variability and subjectivity of cognitive complaints in the population requiring optimisation of standardisation.

In conclusion, this study showed that SCD is present in about one-third of iRBD patients. These patients exhibit more depressive symptoms and illusions/hallucinations than those with normal cognition. They are also more likely to suffer from insomnia than patients with normal cognition or MCI. Furthermore, iRBD patients with SCD seem to have an intermediate profile of motor symptoms and color vision impairments, which appears to follow the progression of cognitive decline. Further studies are needed to assess the predictive value of SCD as a marker of cognitive decline in patients with RBD and to better characterize this profile in this population at risk for neurodegenerative disease.

CHAPITRE 3

Discussion générale

Cet essai doctoral avait pour objectif général d'investiguer le profil clinique des patients avec un TCSPi qui présente un DCS. Le premier objectif visait à déterminer la fréquence du DCS chez les patients avec un TCSPi ; sur 157 patients étudiés, 52 présentaient un DCS, soit le tiers de notre échantillon (33%). Le second objectif visait à évaluer les symptômes moteurs et non moteurs chez les patients avec un TCSPi qui ont également un DCS. Nous avons comparé la sévérité des atteintes et la proportion de patients présentant divers symptômes couramment associés au TCSPi entre des contrôles sains et trois groupes de patients classés selon leur profil cognitif : avec une cognition saine sans DCS, avec un DCS et avec un TCL. Sommairement, les résultats indiquent que les patients avec un DCS ont davantage de symptômes dépressifs, psychotiques mineurs et d'insomnie que les patients avec une cognition normale sans DCS. De plus, la proportion de patients avec des atteintes motrices légères et une altération de la discrimination des couleurs était également plus élevée chez les patients avec un DCS que chez ceux avec une cognition normale sans DCS, mais moins élevée que chez les patients avec un TCL. En somme, nos résultats montrent que les patients avec un TCSPi qui ont un DCS présentent un profil symptomatologique légèrement plus altéré que ceux ayant une cognition saine sans DCS, tout en demeurant moins atteints que les patients avec un TCL. Le DCS dans le TCSPi pourrait refléter un stade intermédiaire entre la cognition normale et le TCL.

3.1 La fréquence du DCS dans le TCSPi

Avec l'avancée des connaissances sur les maladies neurodégénératives, le vieillissement de la population et l'accès grandissant à l'information, de plus en plus d'individus sans atteintes cognitives s'inquiètent, à tort ou à raison, d'une diminution de leur capacité cognitive. La prévalence du DCS dans les études populationnelles fluctue grandement, et les groupes plus âgés montrent généralement une prévalence plus élevée. En effet, parmi les individus de moins de 65 ans, environ 20 % présentent un DCS, tandis que chez ceux âgés de 65 ans et plus, ce pourcentage varie de 25 % à 50 %. Chez les personnes de plus de 85 ans, ce chiffre atteint jusqu'à 88 % (Jessen *et al.*, 2010; Si *et al.*, 2020; van Harten *et al.*, 2018). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la variabilité observée dans les études sur la prévalence du DCS. D'une part, il est envisageable que la prévalence du DCS dans la population générale vieillissante soit surestimée par les méthodes utilisées afin d'objectiver les atteintes cognitives, créant davantage de faux positifs. En outre, plusieurs études utilisent des tests de dépistage cognitif afin d'objectiver la présence d'atteintes cognitives,

ce qui peut s'avérer moins sensible qu'une batterie neuropsychologique exhaustive qui évalue plusieurs domaines cognitifs et pour lesquels des normes ajustées pour les variables confondantes sont disponibles (Molinuevo *et al.*, 2017; Yue *et al.*, 2021). De plus, de nombreuses études faisant part des revues systématiques sur la prévalence du DCS, tant dans la population générale que dans les populations cliniques, utilisent différentes classifications du DCS. Certaines incluent même des patients présentant un TCL ou une démence, définissant la plainte cognitive comme un symptôme associé aux troubles cognitifs plutôt qu'un profil clinique indépendant de l'atteinte cognitive (Dujardin *et al.*, 2010; Erro *et al.*, 2014; Flores-Torres *et al.*, 2023; Oedekoven *et al.*, 2022). Dans notre étude, nous avons utilisé le cadre conceptuel proposé par le *Subjective Cognitive Decline Initiative* afin de classer les patients présentant un DCS, soit : 1) la perception d'un déclin persistant dans les capacités cognitives en comparaison avec le statut normal, et 2) une performance normale, ajustée pour l'âge, le genre et la scolarité, aux tests cognitifs utilisés pour le diagnostic du TCL ou de la démence. Nos résultats indiquent une fréquence du DCS de 33.12% au sein d'une population clinique d'individus avec un TCSPi, conformément à notre hypothèse. Van Harten *et al.* (2018) ont trouvé une prévalence de 33.9% de DCS caractérisé comme "constant" chez des participants sans TCSPi avec une cognition normale âgée de 70 à 95 ans de la Mayo Clinic Study of Aging. Leur étude visait à comparer différentes dimensions du DCS (par exemple, constance de la plainte, sentiment d'inquiétude, domaines cognitifs touchés) afin de déterminer lesquelles constituaient des facteurs de risque pour la conversion vers un TCL. Ils ont ainsi trouvé qu'environ un tiers de leur échantillon endossait une plainte constante à un questionnaire adressant différents domaines cognitifs (au moins une réponse «*consistently a little worse*») et que ces participants étaient deux fois plus à risque de développer un TCL sur une période d'environ 4 ans. Dans une étude menée par notre laboratoire, Jozwiak *et al.* (2017) ont comparé les caractéristiques des patients atteints de la MP qui avaient également un TCSP à ceux sans TCSP. Ils ont rapporté une prévalence beaucoup plus élevée (89%) de DCS chez les patients avec un TCSP, contre 58% des patients avec une MP sans TCSP. Le profil clinique des patients avec un TCSP était également plus sévère, avec une performance cognitive plus pauvre, comparativement aux patients sans TCSP (Jozwiak *et al.*, 2017). Dans ce contexte, on peut s'attendre à ce que la fréquence du DCS soit plus élevée dans la MP que dans sa phase prodromale, comme le TCSPi, alors que la progression pathophysiologique des agrégats d'alpha-synucléine ne serait pas aussi répandue (Adler et Beach, 2016; Braak *et al.*, 2004). À notre connaissance, deux autres études ont investigué le DCS dans la phase prodromale de la MP. La première étude a été faite auprès de patients caractérisé comme en phase prodromale de MP sur la base de divers symptômes tels que l'anosmie et la présence d'un TCSP probable, c'est-à-dire dont la présence a été détecté par questionnaire (Flores-Torres *et al.*, 2023). Les

auteurs ont principalement calculé des risques relatifs (OR) de présenter un DCS dans leur échantillon, en fonction de la présence ou l'absence des symptômes mentionnés. Toutefois, l'étude présente plusieurs limites, notamment le fait que l'évaluation cognitive a été réalisée par téléphone, et le TCSPi était dépisté à l'aide d'une question adaptée du Mayo Sleep Questionnaire. Dans la seconde étude, le DCS était reconnu comme un facteur associé à un profil clinique plus sévère chez les individus avec un TCSPi, mais aucune fréquence du DCS n'a été établie (Seger *et al.*, 2023). Les résultats de ces études seront détaillés plus en profondeur dans les sections suivantes. Notre étude est la première à évaluer la fréquence du DCS chez des patients avec un TCSPi confirmés par la polysomnographie, auprès d'une cohorte relativement importante, et en utilisant une batterie neuropsychologique complète et une évaluation neurologique approfondie.

3.2 Profil clinique des patients avec un TCSPi et un DCS

3.2.1 Les symptômes neuropsychiatriques et de sommeil

Les patients présentant un DCS prenaient plus fréquemment des antidépresseurs, avec une proportion de 39 %, comparativement aux patients ayant une cognition normale sans DCS (16 %) et à ceux présentant un TCL (28 %). À l'UPDRS-I, environ un tiers des patients avec un DCS (29 %) atteignait le seuil correspondant à des symptômes dépressifs légers. Cette proportion était plus élevée que chez les patients ayant une cognition normale sans DCS (8 %) et que chez ceux avec un TCL (9 %). En ce qui concerne les symptômes dépressifs atteignant le seuil modéré selon les échelles du BDI (Beck *et al.*, 1996, 1997), la proportion de patients présentant une symptomatologie modérée était similaire chez les patients avec un DCS (20 %) et ceux avec un TCL (21 %), proportions toutes deux supérieures à celle observée chez les patients avec une cognition normale sans DCS (4 %). Des tendances similaires ont été observées avec la version de dépistage du BDI (BDI-PC), bien que les différences entre les groupes n'aient pas atteint le seuil de signification statistique.

Par ailleurs, une variable exploratoire qualifiée de « dépression clinique » a été créée. Elle était définie par la prise d'un traitement antidépresseur et/ou un score modéré ou plus aux échelles de symptômes dépressifs, ou encore un score léger à l'UPDRS-I. Ce seuil léger à l'UPDRS-I a été retenu afin d'assurer une correspondance de sévérité avec les échelles du BDI, ce niveau correspondant à un état dépressif durable (d'une semaine ou plus) sans symptômes végétatifs. En somme, la « dépression clinique » était présente dans des proportions comparables chez les patients avec un DCS (48 %) et ceux avec un TCL (42 %), et était moins fréquente chez les patients ayant une cognition normale sans DCS (20 %).

L'association entre les symptômes dépressifs et la présence d'un DCS reste un sujet débattu dans la littérature. Le DCS et la dépression peuvent parfois être comorbides chez un même individu, et la perception d'un déclin dans ses propres capacités cognitives peut être en soi un symptôme de la dépression (Brown *et al.*, 2020; Jessen, Amariglio, Van Boxtel, *et al.*, 2014; Liew, 2019; Molinuevo *et al.*, 2017; Reid et MacLulich, 2006). Dans la population générale, de nombreux auteurs considèrent le DCS comme un profil davantage associé à des antécédents psychiatriques personnels, des traits de personnalité, ou encore des facteurs socio-démographiques, plutôt qu'à un prodrome de déclin cognitif (Buckley *et al.*, 2015; Hill *et al.*, 2016; Rabin *et al.*, 2017; Reynolds *et al.*, 2022; Snitz *et al.*, 2015). De plus, les personnes ayant des antécédents de dépression seraient plus vulnérables au DCS en vieillissant (Bartley *et al.*, 2012). Les symptômes dépressifs et le DCS sont donc parfois vus comme deux manifestations d'une même vulnérabilité psychoaffective.

Toutefois, de plus en plus d'études tendent à considérer le DCS et les symptômes dépressifs comme deux facteurs de risque distinct, chacun associé indépendamment au déclin cognitif (Brailean *et al.*, 2019; Liew, 2019; Wang *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2019). Plusieurs études longitudinales ont trouvé que la présence de symptômes dépressifs et la présence d'un DCS dans la population vieillissante augmentaient de façon indépendante le risque de TNC majeur (Brailean *et al.*, 2019; Hill *et al.*, 2021; Liew, 2019; Wang *et al.*, 2021). En fait, la présence simultanée d'un DCS et de symptômes dépressifs constituerait le facteur de risque le plus élevé, comparativement à chacun d'entre un présenté isolément. Dans leur étude, Liew *et al.* (2019) ont trouvé qu'environ la moitié des personnes âgées de 50 ans et plus présentant un DCS et des symptômes dépressifs vont accuser un déclin cognitif (TNC léger ou majeur) sur une période de 7 ans, contre 12,2 ans pour la moitié des individus sans ces caractéristiques. Bien que le DCS et les symptômes dépressifs soient reconnus comme deux facteurs de risque indépendants au déclin cognitif, on ignore si chacun suit une voie neurobiologique distincte menant aux atteintes cognitives ultérieures ou s'ils partagent une voie similaire (Liew, 2019; Yang *et al.*, 2019). Une étude auprès de patients avec la MP a permis de mettre en évidence que les symptômes dépressifs et l'hypométabolisme de certaines régions occipitales (entre autres) étaient fortement associés à la présence d'un DCS dans cette population (Ophey *et al.*, 2022). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a encore identifié les corrélats neuroanatomiques du DCS chez les patients avec un TCSPi. Chez les patients avec un TCSPi, les symptômes dépressifs sont fréquents, et on retrouve un historique de dépression chez près d'un tiers d'entre eux (Barber *et al.*, 2017; Bourgouin *et al.*, 2019; Frauscher *et al.*, 2014). Les symptômes dépressifs dans cette population ont également été associés à des signes précoces de neurodégénérescence, tels que

l'hyposmie (Barber *et al.*, 2017) et une réduction de volume des noyaux caudés et dans certaines régions occipitales (scissure calcarine gauche, cunéus droit) (Bourgouin *et al.*, 2019). La valeur prédictive du DCS associé à des symptômes dépressifs dans cette population demeure à explorer à travers des études longitudinales.

Nous avons trouvé que la proportion de patients atteignant un seuil clinique d'anxiété légère variait de manière significative entre les groupes. Les patients avec TCL avaient la plus grande proportion (44%), suivie par les patients avec un DCS (33%) et les patients avec une cognition normale (17%). Cette même tendance n'est toutefois pas retrouvée pour les symptômes modérés d'anxiété, qui sont plus fréquents chez les patients avec un TCL que tous les autres groupes. De plus, les patients avec un TCL avaient un score plus élevé aux deux versions du BAI (Beck *et al.*, 1997) comparativement aux contrôles et aux patients avec une cognition normale. La présence d'anxiété clinique, définie comme deux valeurs anormales ou plus aux échelles d'anxiété ou une valeur anormale avec prise d'anxiolytiques, n'était pas significativement différente entre les groupes, au même titre que la proportion de patients prenant des anxiolytiques. Dans les recherches menées dans la communauté et parmi les populations fréquentant les cliniques de mémoire, le lien entre l'anxiété et le DCS a été moins étudié que celui entre le DCS et la dépression. Dans leur revue systématique, Hill *et al.*, (2016) ont trouvé que l'anxiété dans le DCS était fortement liée à la crainte de développer un trouble de la mémoire ou une démence. En outre, les chercheurs ont noté que le soulagement de l'anxiété par le biais d'interventions médicales (p.ex., consultation avec un professionnel de la santé) entraînait une diminution de l'association entre l'anxiété et le DCS (Hill *et al.*, 2016). Néanmoins, les personnes âgées de plus de 55 ans présentant un historique d'anxiété seraient plus susceptibles de présenter un DCS au cours du vieillissement, et la co-occurrence de symptômes anxieux et dépressifs chez une population âgée cognitivement saine serait associée à une diminution des performances cognitives pouvant occasionner une plainte subjective à propos de sa cognition (Bartley *et al.*, 2012; Beaudreau et O'Hara, 2009; Morimoto *et al.*, 2015). Tant dans les populations cliniques que générale, la chronologie des deux symptômes demeure toutefois indéterminée, c'est-à-dire si l'anxiété découle d'un changement cognitif perçu, ou si elle est plutôt à l'origine d'une inquiétude disproportionnée qui conduit à interpréter négativement tout changement dans le domaine cognitif. Néanmoins, nos résultats pourraient indiquer que l'anxiété légère s'installe graduellement avec la progression du déclin cognitif chez les individus avec un TCSPi, renforçant l'hypothèse selon laquelle elle reflète les changements cognitifs sous-jacents. Par ailleurs, l'anxiété dans le TCSPi serait plus fréquente

que chez les contrôles sains, et deviendrait progressivement plus sévère avec les années (Barber *et al.*, 2017; Honeycutt *et al.*, 2021).

Nos résultats indiquent également que les patients atteints d'un TCSPi avec un DCS et ceux avec un TCL rapportent légèrement plus d'illusions/hallucinations que les patients ayant une cognition normale et les contrôles sains, selon les échelles UPDRS ou MDS-UPDRS. Plus précisément, 16 % des patients avec un DCS et 20% des patients avec un TCL avaient des symptômes psychotiques mineurs, soit des illusions ou des hallucinations non formées sans perte d'autocritique, alors que 2 % et 6% d'entre eux, respectivement, avaient des symptômes légers (hallucinations formées sans stimuli externes avec préservation de l'autocritique). En revanche, des symptômes psychotiques mineurs ont été détectés chez seulement 2 % des patients avec une cognition normale, et aucun d'eux n'avait de symptômes psychotiques légers. Chez les patients avec un TCSPi, les hallucinations visuelles sont peu fréquentes, mais certains auteurs ont rapporté que 17% à 53,5% d'entre eux ont des réponses paréidoliques, c'est-à-dire des illusions visuelles complexes dérivées de formes ambiguës dans un paysage visuel (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Honeycutt *et al.*, 2020; Sasai-Sakuma *et al.*, 2017). Une étude suggère que les patients avec un TCSPi qui ont des paréidolies ont un risque plus élevé de conversion après un suivi moyen de 1,6 ans (Honeycutt *et al.*, 2020). En effet, 19 % des patients ayant ces erreurs avait converti après la durée du suivi, contre 8 % chez ceux qui n'avaient pas ce type d'erreurs (Honeycutt *et al.*, 2020). Les hallucinations visuelles affectent entre 60% et 80% des patients dans la DCL et sont également observés, bien que de façon moindre, chez les patients atteints de MP (Fenelon, 2000; McKeith *et al.*, 2017; Russo *et al.*, 2019). Dans ce contexte, la présence d'illusions ou d'hallucinations visuelles non formées sans perte d'autocritique chez les patients avec un TCSPi qui ont un DCS pourrait indiquer une vulnérabilité accrue de ce profil à la phénoconversion ultérieure, et possiblement une trajectoire préférentielle vers la DCL.

Dans notre étude, les patients avec un DCS rapportaient plus de symptômes d'insomnie que les contrôles sains et les patients avec une cognition normale sans DCS. Par ailleurs, plus d'un tiers des patients avec un DCS atteignait le seuil clinique d'insomnie (35%), comparativement à 12% de ceux avec une cognition normale sans DCS et 25% des patients avec un TCL. L'insomnie se définit par une difficulté à s'endormir, à rester endormi ou à obtenir un sommeil réparateur, malgré des conditions et des occasions propices au sommeil (Roth, 2007). Cette difficulté doit être associée à une altération du fonctionnement diurne ou à une détresse, et doit se produire au moins trois fois par semaine depuis environ un mois (Roth, 2007). La somnolence diurne n'était pas significativement différente à travers les groupes, ce qui laisse envisager

que l'insomnie avait un impact équivoque sur le fonctionnement au quotidien. De plus, l'association entre les mesures de sommeil subjective (p.ex., questionnaire) et objective (p.ex., polysomnographie) ainsi que le DCS est inconsistante à travers les études chez les individus avec un DCS (Bubbico *et al.*, 2019; Cavuoto *et al.*, 2016; Lauriola *et al.*, 2017). Certains auteurs suggèrent que le DCS corrèlerait positivement avec l'insomnie rapportée aux questionnaires, mais pas avec les paramètres objectifs de sommeil (Cavuoto *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2022). Les symptômes dépressifs agiraient également comme médiateurs sur l'association entre le DCS et les mesures subjectives de sommeil (Jiang *et al.*, 2022). Nos résultats montrent que les symptômes dépressifs légers étaient présents chez près d'un tiers des patients avec un DCS, et près de la moitié d'entre eux présentaient au moins une valeur anormale aux échelles de symptômes dépressifs et utilisait des antidépresseurs. Ceci pourrait expliquer une partie de la variance en ce qui concerne les résultats plus élevés au questionnaire d'insomnie pour ce groupe. Ceci souligne l'importance d'investiguer la co-occurrence de ces deux symptômes lorsque l'insomnie est présente dans le TCSPi, car les symptômes dépressifs pourraient être liés en partie à ce trouble du sommeil.

3.2.2 Les symptômes sensoriels

L'atteinte de la discrimination des couleurs et l'altération de l'olfaction sont des symptômes fréquents dans le TCSPi (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Barber *et al.*, 2017; Joza *et al.*, 2023; Postuma *et al.*, 2019). Nos résultats montrent que les patients avec un TCSPi ont une olfaction plus altérée que les contrôles sains, mais que le degré de cette altération ne varie pas en fonction de la sévérité du statut cognitif. Environ la moitié des patients de chacun des groupes de cette étude avaient une atteinte olfactive, soit 58% des patients avec une cognition normale sans DCS ou un TCL et 50% des patients avec un DCS. Ces résultats corroborent ceux d'études antérieures, qui rapportent que les atteintes olfactives apparaissent souvent très tôt dans le décours de la maladie et restent relativement stables au fil de l'évolution (Iranzo *et al.*, 2021; Postuma *et al.*, 2011). D'ailleurs, l'accumulation d'agrégats d'alpha-synucléine au niveau du bulbe olfactif est d'ailleurs reconnue comme le premier stade des synucléinopathies, apparaissant parfois avant même le TCSPi (Adler *et al.*, 2019; Braak *et al.*, 2004).

Nous avons trouvé que l'atteinte de la discrimination des couleurs était plus importante chez les patients avec un TCL comparativement à ceux avec une cognition normale sans DCS. De plus, la proportion de patients atteignant le seuil clinique pour une altération significative de la discrimination des couleurs variait selon le profil cognitif, soit 17% des patients avec une cognition normale sans DCS, 29% avec un DCS et 45% chez ceux avec un TCL. L'altération de la vision des couleurs est fréquente dans les

synucléinopathies. Elle apparaît tôt dans la MP et a été bien documentée dans diverses études (Archibald *et al.*, 2009; Flanigan *et al.*, 2018; Miri *et al.*, 2016; Piro *et al.*, 2014). Dans la DCL, l'atteinte de la discrimination des couleurs est également fréquente, touchant entre 67% et 80% des patients (Flanigan *et al.*, 2018; Matar *et al.*, 2019; Unger *et al.*, 2019). La pathophysiologie de ce symptôme est complexe et multifactorielle, impliquant notamment des anomalies rétiniennes dues à une déplétion dopaminergique, une réduction de la sensibilité au contraste, ainsi que les troubles cognitifs associés aux synucléinopathies qui peuvent perturber l'exécution de la tâche (Archibald *et al.*, 2009; Bertrand *et al.*, 2012; Nieto-Escamez *et al.*, 2023; Veys *et al.*, 2019). En effet, les patients avec une MP qui ont également un TCL ont une atteinte à une tâche de discrimination des couleurs, et la performance serait associée aux habiletés visuospatiales et aux fonctions exécutives (Bertrand *et al.*, 2012). Il est possible que nos résultats s'expliquent en partie par le lien entre les difficultés cognitives et la performance à ce type de tâche. Une future piste de recherche pourrait consister à investiguer l'atteinte sur le plan de la discrimination des couleurs chez les patients avec un DCS, afin de déterminer si ce symptôme peut révéler des difficultés cognitives que les tests neuropsychologiques standards ne parviennent pas à identifier dans ce type de profil.

3.2.3 Les symptômes moteurs

Les atteintes motrices légères sont fréquentes dans le TCSPi et peuvent concerner la marche, l'équilibre, les transferts, la motricité fine (coordination, précision) et la vitesse psychomotrice (Alibiglou *et al.*, 2016; McDade *et al.*, 2013; Postuma *et al.*, 2019; Postuma, Iranzo, *et al.*, 2015, 2015; Postuma, Lang, *et al.*, 2012; Wan *et al.*, 2016). Globalement, nos résultats révèlent que les patients avec un TCL sont plus atteints sur le plan moteur que ceux avec une cognition normale sans DCS ou un DCS. Toutefois, nous observons une variation de l'atteinte motrice selon la sévérité du déclin cognitif. La performance au *Alternate Tap Test*, un test de vitesse motrice des mains (Nutt *et al.*, 2000), est significativement inférieure chez les patients avec un DCS et chez ceux avec un TCL. Une atteinte significative touche également une plus grande proportion de patients dans ces groupes (56% avec un TCL, 40% avec un DCS et 26% avec une cognition normale sans DCS).

Le lien entre les atteintes motrices et les troubles cognitifs dans le TCSPi est débattu dans la littérature. Certaines études suggèrent une légère augmentation des atteintes motrices chez les patients avec un TCL, tandis que d'autres n'ont trouvé aucune association entre les deux manifestations (Arnaldi *et al.*, 2021; Rahayel, Postuma, Montplaisir, Génier Marchand, *et al.*, 2018; Seger *et al.*, 2023). Les résultats non publiés d'une étude de notre laboratoire révèlent que les patients avec un TCL présentent une plus grande sévérité

des signes moteurs et des atteintes motrices plus marquée aux tests quantitatifs (Bernier-Lalonger, 2022). Nos résultats indiquent que les patients avec un DCS auraient un profil intermédiaire d'atteinte motrice entre ceux avec une cognition saine sans DCS et ceux avec un TCL, plus précisément en ce qui concerne la motricité fine et la coordination. Dans leur étude de regroupement par analyses en grappe, Seger *et al.* (2023) n'ont pas constaté une augmentation de l'atteinte motrice chez les patients avec un DCS. Parmi les deux phénotypes identifiés, celui à apparition tardive et agressive était associé à la présence d'un DCS, alors que la sévérité de l'atteinte motrice ne différait pas entre les deux groupes. Cependant, l'évaluation de l'atteinte motrice était uniquement basée sur l'échelle MDS-UPDRS III, qui est moins sensible aux fluctuations légères de l'atteinte motrice comparativement aux tests moteurs quantitatifs. Il est probable que les résultats à cette échelle n'aient pas montré de variation significative entre les sous-groupes en raison de cet effet plancher, et du fait que les atteintes motrices peuvent être subtiles dans le TCSPi.

Dans le TCSPi, les atteintes motrices peuvent apparaître jusqu'à 10 ans avant la phénoconversion et elles progressent généralement plus rapidement durant l'intervalle prodromale chez les patients qui développeront une MP (Postuma *et al.*, 2019; Postuma, Lang, *et al.*, 2012). Bien que les troubles moteurs soient centraux dans le diagnostic de la MP, ceux-ci sont également courants dans la DCL, touchant environ 85% des patients (Matar *et al.*, 2021; McKeith *et al.*, 2017). Les atteintes motrices dans le TCSPi en voie de développer une DCL apparaîtrait plus tôt que chez ceux en voie de développer une MP (Postuma *et al.*, 2019). De plus, un résultat élevé à l'échelle UPDRS combinée à la présence d'un TCL augmenterait significativement le taux de conversion annuelle (14,3 %) dans le TCSPi, par rapport à chacun de ces facteurs pris individuellement (11,1% et 11,4% respectivement) (Postuma *et al.*, 2019). Peu d'études ont investigué le lien entre le DCS et les fonctions motrices.

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les groupes au *Timed Up and Go* (TUG), un test de vélocité de marche. Borda *et al.* (2022) ont comparé la performance à ce test auprès de patients avec un DCS sans TCSPi et de contrôles sains âgés de 40 ans et plus. Ils ont trouvé un temps d'exécution significativement plus long pour les individus avec un DCS. Ils ont également observé qu'un temps plus long pour effectuer le TUG était négativement corrélé avec l'épaisseur corticale dans un plus grand nombre de régions chez les individus avec un DCS, notamment dans les gyrus frontaux supérieurs, moyens, et inférieurs, le lobule paracentral et la région orbitofrontale. Cependant, l'échantillon de participants était restreint (n=19), ce qui pourrait limiter la portée de leurs résultats. Dans la population vieillissante, le déclin fonctionnel en lien avec la perte d'habiletés motrices est associé avec un risque plus

élevé de développer un TNC majeur (An *et al.*, 2024; Collyer *et al.*, 2022). Chez les individus avec un DCS, une réduction de la force musculaire ou une réduction de la vitesse à la marche combinée à une diminution de l'endurance physique rendraient plus à risque de déclin cognitif objectif sur une période de 5 ans (An *et al.*, 2024). En parallèle avec nos résultats, ces études soulignent l'importance d'évaluer les fonctions motrices chez les individus avec un DCS. En effet, la présence d'un DCS et d'une atteinte motrice pourraient avoir un effet cumulatif sur le risque de déclin cognitif et dans ce contexte, évaluer ces deux manifestations simultanément chez les patients atteints de TCSPi pourrait permettre d'identifier une sous-population plus à risque. La stratification de cette population, qui reste néanmoins asymptomatique sur le plan cognitif, pourrait être pertinente dans le contexte de la recherche sur les interventions visant à ralentir ou arrêter le développement des synucléinopathies.

3.2.4 Les symptômes autonomiques

Les symptômes autonomiques sont présents en proportion variable dans le TCSPi et progressent lentement au cours de la phase prodromale (Postuma *et al.*, 2013). On retrouve plus fréquemment parmi ces symptômes la constipation, les dysfonctions urinaires et érectiles, et l'hypotension orthostatique et les anomalies de la pression systolique (Barber *et al.*, 2017; Elliott *et al.*, 2023; Inoue et Sasai-Sakuma, 2019).

Globalement, nos résultats indiquent que les patients avec un TCSPi, peu importe le statut cognitif, sont plus à risque d'hypotension orthostatique, de constipation et d'une baisse plus marquée de la pression systolique par rapport aux contrôles sains. Ces résultats corroborent ceux des études antérieures (Aguirre-Mardones *et al.*, 2015; Barber *et al.*, 2017; Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2013, 2019). Nous avons observé une seule différence liée au profil cognitif : les patients avec un TCL rapportaient plus de symptômes de constipation que ceux ayant une cognition normale sans DCS. Peu d'études ont investigué les symptômes autonomiques en fonction de l'atteinte cognitive dans le TCSPi. Toutefois, nos résultats sont cohérents avec ceux d'une récente étude dans le TCSPi qui a suivi des patients avec et sans constipation pendant environ 5 ans (Woo *et al.*, 2023). Les auteurs ont constaté que les patients souffrant de constipation avaient un déclin plus rapide à un test de dépistage cognitif (MMSE) et aux échelles motrices (MDS UPDRS-III). Parmi les mécanismes soulevés pour expliquer cette association, les auteurs suggèrent que la présence de symptômes autonomiques et d'atteintes cognitives pourraient être associée avec une trajectoire pathophysiologique différente avec un intervalle prodromale plus long, en sus d'un

probable lien entre l'altération du microbiome intestinal qui pourrait provoquer une inflammation délétère pour la cognition.

Les symptômes autonomiques peuvent se manifester très tôt dans l'évolution de la maladie. Ils sont associés à l'atteinte des noyaux moteurs dorsaux du nerf vague, souvent endommagés aux premiers stades de la propagation anormale des agrégats d'alpha-synucléines (Adler *et al.*, 2019; Braak *et al.*, 2003; Postuma *et al.*, 2013). Les symptômes gastrointestinaux, la baisse de la pression systolique, les dysfonctions érectiles et l'hypotension orthostatique peuvent apparaître de 10 à 20 ans avant la conversion (Fereshtehnejad *et al.*, 2019; Postuma *et al.*, 2013). Dans ce contexte, il est probable que les atteintes autonomiques surviennent bien avant les atteintes cognitives dans le TCSPi, ce qui pourrait expliquer pourquoi nous n'avons pas observé de différence marquée dans ces symptômes en fonction du profil cognitif de notre cohorte.

3.3 La valeur pronostique du DCS dans le TCSPi

Le concept du DCS a été initialement développé pour la maladie d'Alzheimer (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, *et al.*, 2014; Reisberg *et al.*, 1982). En 2014, un groupe international de chercheurs et de cliniciens, connu sous le nom de Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I), a proposé des critères et une terminologie standard pour mieux conceptualiser et définir ce profil cognitif (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, *et al.*, 2014). Bien que ces critères aient été conçus dans le cadre de la recherche sur la maladie d'Alzheimer, ils peuvent également être appliqués plus largement à différents contextes de soins (Jessen, Amariglio, Buckley, van der Flier, *et al.*, 2020). Par ailleurs, malgré sa popularité croissante, le DCS n'est pas encore reconnu comme une catégorie diagnostique du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cinquième édition (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013).

De nombreuses conditions peuvent être associées au DCS chez un individu, hormis l'installation d'une maladie neurodégénérative. On compte notamment parmi celles-ci les troubles de l'humeur, les effets secondaires associés à une polypharmacie ou encore des problèmes de sommeil traitables comme l'apnée du sommeil ou l'insomnie (Cacciamani *et al.*, 2023; J.-L. Zhao *et al.*, 2022; Zullo *et al.*, 2021). En clinique, l'hétérogénéité des causes sous-jacentes rend la trajectoire des individus présentant un DCS difficile à prévoir. Trois catégories de trajectoires ont été proposées, chacune étant plus volontiers associée à une étiologie spécifique: 1) les personnes dont le DCS disparaîtra éventuellement, souvent associé à des causes temporaires (par exemple, dépression, polypharmacie), 2) les personnes présentant un DCS qui persiste

dans le temps, mais qui conservent leurs fonctions cognitives, dont la plainte est souvent lié au vieillissement normal, 3) les personnes qui évolueront éventuellement vers un déclin cognitif objectif, plus souvent, mais non exclusivement, d'étiologie neurodégénérative (Jessen, Amariglio, Buckley, van der Flier, *et al.*, 2020). Cette classification demeure hypothétique et les proportions d'individus avec un DCS appartenant à chacune de ces catégories demeurent inconnues. Toutefois, selon de récentes données multicentriques, seulement 7% des individus avec un DCS dans la population générale ou dans les cliniques de mémoire progresserait vers un TNC majeur (Slot *et al.* 2019).

Par ailleurs, l'incidence de la démence chez les individus se présentant en clinique de la mémoire ou en communauté est plus élevé chez les personnes atteintes d'un DCS par rapport aux contrôles sains, avec 17.7 cas pour 1000 personnes-années contre 14.2 respectivement, sur un suivi moyen d'environ 4 ans (Slot *et al.*, 2019). De plus, bien que le DCS ait été peu étudié dans d'autres contextes que la maladie d'Alzheimer, environ un cas de démence sur trois serait attribuable à une autre étiologie que la maladie d'Alzheimer. Parmi ces autres causes, la DCL représenterait environ 5% des cas diagnostiqués (Slot *et al.*, 2019). Par ailleurs, les études évaluant l'incidence du déclin cognitif chez les individus avec un DCS s'intéressent souvent à la démence comme critère objectif de détérioration cognitive. Toutefois, la progression clinique du DCS, chez ceux à risque de conversion, suivrait généralement un schéma en trois étapes : le DCS est considéré comme un stade à risque de déclin cognitif objectif, suivi par le développement d'un TCL, qui aboutit finalement à la progression vers la démence (Jessen, Amariglio, Buckley, van der Flier, *et al.*, 2020; Oedekoven *et al.*, 2022). Ainsi, une méta-analyse des études épidémiologiques longitudinales portant sur des individus d'environ 72 ans présentant un DCS, avec un suivi de 4 ans, a révélé qu'environ 14 % évoluaient vers une démence, tandis qu'une plus grande proportion, soit 27 %, progressaient vers le TCL au cours de la période de suivi (Mitchell *et al.*, 2014).

De plus en plus d'études s'intéressent au DCS dans la MP. Chez ces patients, les plaintes concernent plus volontiers les fonctions attentionnelles, exécutives, la vitesse de traitement de l'information et le langage (plus particulièrement la fluence verbale) (Dupouy *et al.*, 2018; Koster *et al.*, 2015). La prévalence du DCS dans la MP varie entre 16% et 27% selon les études (Oedekoven *et al.*, 2022). Par ailleurs, les études longitudinales chez les patients avec une MP qui ont un DCS suggèrent un risque plus élevé de déclin cognitif objectif (TCL ou démence) comparativement aux contrôles sains (Erro *et al.*, 2014; Galtier *et al.*, 2019; L.-L. Han *et al.*, 2021; Hong *et al.*, 2014; Mills *et al.*, 2020; Purri *et al.*, 2020). En effet, la présence d'un DCS dans la MP serait un prédicteur indépendant du développement d'un TCL après un suivi d'environ

deux ans (Erro *et al.*, 2014; Hong *et al.*, 2014). Ces résultats corroborent ceux de Han *et al.* (2021) qui ont trouvé une diminution des capacités attentionnelles et exécutives chez les patients avec une MP et un DCS après un suivi d'environ trois ans. Après 7.5 ans, environ un tiers des patients avec un DCS (33.3%) convertirait vers une démence associée à la MP comparativement à environ la moitié (14.3%) chez ceux avec une cognition normale sans DCS (Galtier *et al.*, 2019). Cependant, plusieurs recherches continuent d'utiliser le terme "Déclin Subjectif de la Mémoire" (Subjective Memory Impairment) dans la MP, ce qui se reflète parfois dans les outils de mesure et d'opérationnalisation (p.ex., une seule question concernant la mémoire) et peut ainsi limiter la portée des résultats (Baschi *et al.*, 2018; Benito-León *et al.*, 2010; Hong *et al.*, 2012; Lehrner *et al.*, 2014). Bien que des difficultés de mémoire soient rapportées chez les patients avec la MP (Aarsland *et al.*, 2021), elles concernent davantage l'apprentissage de nouvelles informations (processus d'encodage) et la récupération de celles-ci, en lien avec des difficultés attentionnelles et exécutives plutôt qu'avec des difficultés de consolidation des informations apprises (Costa *et al.*, 2014; Goldman et Postuma, 2014). Néanmoins, ces études suggèrent que le DCS est associé à une détérioration cognitive accélérée et à une progression plus fréquente vers le TCL ou la démence dans la MP. Cela met en lumière la pertinence clinique du DCS dès les premiers stades du déclin cognitif, même dans des maladies autres que la maladie d'Alzheimer.

À notre connaissance, aucune étude longitudinale n'a été menée sur le DCS dans le TCSPi. Une étude sur des femmes visant à investiguer la phase prodromale de la MP a révélé que celles avec un TCSPi probable (détecté par questionnaire), de l'hyposmie et de la constipation étaient environ sept fois plus à risque d'avoir un DCS, même après ajustement pour plusieurs variables confondantes, notamment l'âge, l'éducation, l'activité physique et l'historique de dépression (Flores - Torres *et al.*, 2023). Une autre étude a identifié un profil clinique plus sévère dans le TCSPi, caractérisé par la présence d'un DCS, une durée de maladie plus courte, un âge avancé à l'apparition du TCSPi, un sommeil sans atonie musculaire, des anomalies à l'EEG, une hyposmie plus prononcée, des symptômes dépressifs plus sévères et une atrophie corticale significative dans les régions occipitales, frontales, temporales, le noyau caudé et le cervelet (Seger *et al.*, 2023).

En somme, dans la population clinique, le DCS est lié à un risque accru de déclin cognitif; environ un tiers des individus sont à risque de TNC majeur d'étiologie autre que la MA (Slot *et al.*, 2019). Le risque demeure accru, bien que de façon moindre, dans la population générale. Le DCS s'avère également être un prédicteur indépendant du déclin cognitif chez les patients avec la MP. Dans ce contexte, davantage

d'études longitudinales devraient être menées afin d'évaluer la valeur prédictive du DCS chez les patients avec un TCSPi et de préciser la trajectoire évolutive (risque de développer la MP ou la DCL).

3.4 Forces et limites de l'essai

Cet essai doctoral a permis de documenter la fréquence du DCS dans une cohorte importante de patients avec un TCSPi dont le diagnostic a été confirmé par la polysomnographie. Notre méthodologie nous a également permis de bien documenter la sévérité du profil cognitif des participants, d'inclure un groupe de sujets sains et de caractériser de façon exhaustive le profil et les autres symptômes cliniques du TCSPi. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à investiguer le DCS chez les individus avec un TCSPi qui repose sur une évaluation polysomnographique, une batterie neuropsychologique complète et sensible aux déficits cognitifs observés dans le TCSPi, ainsi qu'une évaluation neurologique.

Plusieurs limites doivent cependant être soulignées et peuvent influencer l'interprétation des résultats. Premièrement, nous n'avons pas de mesure standard du DCS dans notre groupe contrôle. Étant donné que le DCS peut être associé à de nombreuses causes autres que neurodégénératives, la présence d'un groupe de contrôle avec un DCS aurait permis de mieux comprendre l'impact des variables confondantes. Par exemple, de mieux déterminer les liens entre les symptômes neuropsychiatriques et le DCS, améliorant ainsi l'interprétation des résultats. Une autre limite tient au fait que la perception d'un DCS par les participants pourrait avoir été amplifiée par le contexte de recherche clinique. L'attention particulière portée à la cognition dans le cadre du projet, combinée au fait que le questionnaire sur les plaintes cognitives subjectives ait été rempli après la séance, au domicile du participant, pourrait avoir influencé les réponses. Par exemple, une performance perçue comme insatisfaisante lors des tests neuropsychologiques pourrait avoir altéré la perception qu'avaient les participants de leurs capacités cognitives au moment de compléter le questionnaire.

De plus, le DCS ne peut être diagnostiqué s'il est principalement attribué à une condition psychiatrique, selon la terminologie standard (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, *et al.*, 2014). Cependant, des symptômes isolés de dépression ou d'anxiété, qui ne répondent pas aux critères d'un trouble de l'humeur, ne sont pas considérés comme des critères d'exclusion. Dans notre étude, les participants n'ont pas été évalués de façon systématique et exhaustive par une entrevue psychiatrique pour exclure un trouble de l'humeur selon le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Dans ce contexte, nos résultats demeurent à

reproduire et nous ne pouvons pas tirer de conclusion sur l'étiologie du DCS chez nos patients avec un TCSPi (p.ex., processus neurodégénératif sous-jacent vs symptôme associé à un trouble de l'humeur).

De plus, bien que l'âge moyen des participants ne varie pas significativement entre les groupes, une plus grande proportion de jeunes participants (45-59 ans) était représentée parmi les patients avec une cognition normale sans DCS (28 %) comparativement aux autres groupes (19 % pour les patients avec un DCS et 7 % pour ceux avec un TCL). Pour limiter l'impact de l'âge sur le tableau clinique, nous avons inclus celle-ci en co-variable lorsqu'elle corrélait avec la variable d'intérêt. Enfin, la nature transversale de notre étude ne permet pas d'évaluer la valeur prédictive du DCS chez nos participants, ce qui limite l'interprétation de ce profil comme étant plus à risque de déclin cognitif futur dans notre population. Cependant, nous avons pu montrer que certains symptômes associés à la phénoconversion sont plus fréquents chez les patients TCSPi avec un DCS par rapport à ceux avec une cognition normale sans DCS.

CONCLUSION

Cet essai doctoral rapporte une fréquence élevée de DCS dans le TCSPi, un stade prodromal des synucléinopathies. Nos résultats suggèrent que le profil clinique des patients avec un DCS se distingue de celui des patients avec une cognition normale sans DCS et de celui des patients avec un TCL. Comparativement aux patients avec une cognition normale sans DCS, ceux avec un DCS ont davantage de symptômes dépressifs, psychotiques mineurs et d'insomnie. De plus, ils présentent une altération de la discrimination des couleurs et de la motricité supérieure à celle des patients avec une cognition normale sans DCS, mais inférieure à celle des patients avec un TCL. Dans ce contexte, le DCS chez les patients avec un TCSPi pourrait représenter un stade intermédiaire entre la cognition normale et le TCL. Des études longitudinales auprès d'individus avec un TCSPi qui présentent ce profil cognitif permettraient de mieux comprendre la trajectoire clinique dans cette population en phase prodromale de la MP ou de la DCL. Le cas échéant, une attention particulière et un suivi personnalisé pourrait être accordée à ces patients pour améliorer la prise en charge. De plus, ils pourraient permettre une meilleure sélection des participants pour les essais de neuroprotection visant à ralentir le développement des synucléinopathies.

APPENDICE A

Procédures pour l'administration des tests neuropsychologiques et des questionnaires

L'appendice a initialement été rédigé dans le cadre de la publication de l'article scientifique. Pour les besoins spécifiques de l'essai doctoral, il a été traduit en français afin d'assurer la cohérence linguistique de l'ensemble du document et de faciliter la compréhension par un lectorat francophone.

L'évaluation a commencé par une entrevue structurée visant à recueillir les informations sociodémographiques ainsi que les antécédents médicaux. Le déclin cognitif subjectif (DCS) a ensuite été exploré en demandant aux participants s'ils avaient remarqué une baisse de leurs capacités cognitives (plainte qualitative : «avez-vous observé que vos capacités cognitives sont de moins en moins bonnes?»). Pour un sous-groupe de participants (ceux évalués après 2016), des questions de suivi ont été posées afin de cibler des domaines cognitifs spécifiques – mémoire, attention, fonctions exécutives, langage et habiletés perceptivo-motrices – à l'aide d'exemples concrets pour faciliter l'identification.

Pour ces mêmes participants, le DCS a été évalué plus en profondeur à l'aide de questions basées sur les critères SCD-plus, incluant : la durée et le moment d'apparition perçus du déclin, son impact subjectif, le fait qu'il ait été remarqué par un proche, ainsi que le niveau de préoccupation exprimé par le participant.

Les évaluations neuropsychologiques ont été réalisées dans l'ordre suivant : *Digit Span (WAIS-III)* ; *Rey Auditory-Verbal Learning Test* ; *Visual Object and Space Perception Battery (Number Location et Object Decision)* ; *Digit Symbol – Coding (WAIS-III)* ; *Stroop Color Word Test (D-KEFS)* ; *Trail Making Test* ; *Boston Naming Test* ; *Clock Drawing Test* ; *Bells Test* ; *Rey-Osterrieth Complex Figure* ; *Verbal Fluency* ; *Judgment Assessment Tool (Escudier et al., 2016)*.

Les questionnaires suivants ont été complétés à domicile par les participants : *Cognitive Failures Questionnaire (Broadbent et al., 1982)* ; *Beck Depression Inventory (Beck et al., 1996)* ; *Beck Anxiety Inventory (Beck et al., 1997)* ; *Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al., 1989)* ; *Insomnia Severity Index (Bastien et al., 2001)* ; *Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991)*.

RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K. et Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Adler, C. H. et Beach, T. G. (2016). Neuropathological Basis of Non-Motor Manifestations of Parkinson's Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 31(8), 1114-1119. <https://doi.org/10.1002/mds.26605>
- Adler, C. H., Beach, T. G., Zhang, N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Mehta, S. H., Sabbagh, M. N., Serrano, G. E., Sue, L. I., Belden, C. M., Powell, J., Jacobson, S. A., Zamrini, E., Shprecher, D., Davis, K. J., Dugger, B. N. et Hentz, J. G. (2019). Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 78(10), 891-899. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz080>
- Agence de la santé publique du Canada. (2014). *Établir les connexions : mieux comprendre les affectations neurologiques au Canada. L'étude nationale de la santé des populations relatives aux maladies neurologiques*. (HP35-45/2014F-PDF). Agence de la santé publique du Canada. <http://publications.gc.ca/site/fra/9.643435/publication.html>
- Aguirre-Mardones, C., Iranzo, A., Vilas, D., Serradell, M., Gaig, C., Santamaría, J. et Tolosa, E. (2015). Prevalence and timeline of nonmotor symptoms in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Journal of Neurology*, 262(6), 1568-1578. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7742-3>
- Alafuzoff, I. et Hartikainen, P. (2018). Chapter 24 - Alpha-synucleinopathies. Dans G. G. Kovacs et I. Alafuzoff (dir.), *Handbook of Clinical Neurology* (vol. 145, p. 339-353). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00024-9>
- Alibiglou, L., Videnovic, A., Planetta, P. J., Vaillancourt, D. E. et MacKinnon, C. D. (2016). Subliminal gait initiation deficits in rapid eye movement sleep behavior disorder: A harbinger of freezing of gait?: Gait Initiation Abnormalities In Rbd and PD. *Movement Disorders*, 31(11), 1711-1719. <https://doi.org/10.1002/mds.26665>
- Alves, J. N., Westner, B. U., Højlund, A., Weil, R. S. et Dalal, S. S. (2023). Structural and functional changes in the retina in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 94(6), 448-456. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329342>
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., Maye, J. E., Gidicsin, C., Pepin, L. C., Sperling, R. A., Johnson, K. A. et Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, 50(12), 2880-2886. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011>
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders*. American Academy of Sleep Medicine.

- American Psychiatric Association (dir.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- An, R., Huang, X., Zhang, S., Gao, Y., Li, L. et Wan, Q. (2024). Can motor decline be a modifiable marker of clinical progression in subjective cognitive decline? A national prospective cohort study. *Asian Journal of Psychiatry*, *94*, 103978. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.103978>
- Anang, J. B. M., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., Montplaisir, J. et Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: A prospective cohort study. *Neurology*, *83*(14), 1253-1260. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842>
- Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P. et Burn, D. J. (2009). The retina in Parkinson's disease. *Brain*, *132*(5), 1128-1145. <https://doi.org/10.1093/brain/awp068>
- Arnaldi, D., Chincarini, A., De Carli, F., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., Pardini, M., Massa, F., Meli, R., Schenone, C., Bauckneht, M., Morbelli, S. et Nobili, F. (2021). The fate of patients with REM sleep behavior disorder and mild cognitive impairment. *Sleep Medicine*, *79*, 205-210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.011>
- Arnaldi, D., Mattioli, P., Famà, F., Girtler, N., Brugnolo, A., Pardini, M., Donniaquio, A., Massa, F., Orso, B., Raffa, S., Bauckneht, M., Morbelli, S. et Nobili, F. (2022). Stratification Tools for Disease-Modifying Trials in Prodromal Synucleinopathy. *Movement Disorders*, *37*(1), 52-61. <https://doi.org/10.1002/mds.28785>
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T. et Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica*, *127*(5), 344-350.
- Barasa, A., Wang, J. et Dewey, R. B. J. (2021). Probable REM Sleep Behavior Disorder Is a Risk Factor for Symptom Progression in Parkinson Disease. *Frontiers in Neurology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.651157>
- Barber, T. R., Lawton, M., Rolinski, M., Evetts, S., Baig, F., Ruffmann, C., Gornall, A., Klein, J. C., Lo, C., Dennis, G., Bandmann, O., Quinnell, T., Zaiwalla, Z., Ben-Shlomo, Y. et Hu, M. T. (2017). Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, *40*(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx071>
- Barone, D. A., Sarva, H., Hellmers, N., Wang, F., Xu, Z., Krieger, A. C. et Henchcliffe, C. (2023). Neurologic and psychiatric features of impending neurodegeneration in iRBD. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, *9*, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2023.100216>
- Bartley, M., Bokde, A. L., Ewers, M., Faluyi, Y. O., Tobin, W. O., Snow, A., Connolly, J., Delaney, C., Coughlan, T., Collins, D. R., Hampel, H. et O'Neill, D. (2012). Subjective memory complaints in community dwelling healthy older people: the influence of brain and psychopathology. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(8), 836-843. <https://doi.org/10.1002/gps.2794>
- Baschi, R., Nicoletti, A., Restivo, V., Recca, D., Zappia, M. et Monastero, R. (2018). Frequency and Correlates of Subjective Memory Complaints in Parkinson's Disease with and without Mild

- Cognitive Impairment: Data from the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(3), 1015-1024. <https://doi.org/10.3233/JAD-171172>
- Bastien, C. H., Vallières, A. et Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep medicine*, 2(4), 297-307.
- Beaudreau, S. A. et O'Hara, R. (2009). The association of anxiety and depressive symptoms with cognitive performance in community-dwelling older adults. *Psychology and Aging*, 24(2), 507-512. <https://doi.org/10.1037/a0016035>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G. et Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56(6), 893.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., Ciervo, C. A. et Kabat, M. (1997). Use of the Beck Anxiety and Depression Inventories for Primary Care with Medical Outpatients. *Assessment*, 4(3), 211-219. <https://doi.org/10.1177/107319119700400301>
- Beck, A. T., Steer, R. A. et Brown, G. (1996). Beck depression inventory—II. *Psychological Assessment*.
- Bejr-kasem, H., Sampedro, F., Marín-Lahoz, J., Martínez-Horta, S., Pagonabarraga, J. et Kulisevsky, J. (2021). Minor hallucinations reflect early gray matter loss and predict subjective cognitive decline in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 28(2), 438-447. <https://doi.org/10.1111/ene.14576>
- Benito-León, J., Mitchell, A. J., Vega, S. et Bermejo-Pareja, F. (2010). A Population-Based Study of Cognitive Function in Older People with Subjective Memory Complaints. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 159-170. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100972>
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M. et Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1600-1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Bernier-Lalonger, L. (2022). *Étude des symptômes moteurs et non moteurs en lien avec le profil cognitif dans le trouble comportemental en sommeil paradoxal* [Doctorat en psychologie (Essai doctoral), Université du Québec à Montréal].
- Bernis, M. E., Babila, J. T., Breid, S., Wüsten, K. A., Wüllner, U. et Tamgüney, G. (2015). Prion-like propagation of human brain-derived alpha-synuclein in transgenic mice expressing human wild-type alpha-synuclein. *Acta Neuropathologica Communications*, 3(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0254-7>
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S., Loyd, R., Marcus, C. L. et Vaughn, B. V. (2015). AASM Scoring Manual Version 2.2. *The American Academy of Sleep Medicine*, 7.
- Berry, R. B., Budhiraja, R., Gottlieb, D. J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V. K., Marcus, C. L., Mehra, R., Parthasarathy, S., Quan, S. F., Redline, S., Strohl, K. P., Ward, S. L. D. et Tangredi, M. M. (2012). Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring

of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 08(05), 597-619.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>

Bertrand, J., Bedetti, C., Postuma, R. B., Monchi, O., Génier Marchand, D., Jubault, T. et Gagnon, J. (2012). Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Movement Disorders*, 27(14), 1781-1788.
<https://doi.org/10.1002/mds.25272>

Bodkin, C. L. (2019). RBD: Gender Implications. Dans *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (p. 215-222). Springer.

Bodkin, C. et Schenck, C. H. (2020). REM Sleep Behavior Disorder and Other REM Parasomnias in Women. Dans H. Attarian et M. Viola-Saltzman (dir.), *Sleep Disorders in Women: A Guide to Practical Management* (p. 355-365). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-40842-8_24

Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., Ivnik, R. J., Smith, G. E., McDade, E., H. Christianson, T. J., Knopman, D. S., Tangalos, E. G., Silber, M. H. et Petersen, R. C. (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.
<https://doi.org/10.1002/ana.22655>

Borda, M. G., Ferreira, D., Selnes, P., Tovar-Rios, D. A., Jaramillo-Jiménez, A., Kirsebom, B.-E., Garcia-Cifuentes, E., Dalaker, T. O., Oppedal, K., Sønnesyn, H., Fladby, T. et Aarsland, D. (2022). Timed Up and Go in People with Subjective Cognitive Decline Is Associated with Faster Cognitive Deterioration and Cortical Thickness. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 51(1), 63-72.
<https://doi.org/10.1159/000522094>

Bourgouin, P.-A., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Carrier, J., Monchi, O., Pelletier, A. et Gagnon, J.-F. (2019). Gray matter substrates of depressive and anxiety symptoms in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*, 62, 163-170.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.020>

Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H. et Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121-134.
<https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>

Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H. et Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.
[https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)

Brailean, A., Steptoe, A., Batty, G. D., Zaninotto, P. et Llewellyn, D. J. (2019). Are subjective memory complaints indicative of objective cognitive decline or depressive symptoms? Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Journal of Psychiatric Research*, 110, 143-151.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.005>

- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P. et Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, 21(1), 1-16.
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Brown, M. J., Hill, N. L. et Haider, M. R. (2020). Age and gender disparities in depression and subjective cognitive decline-related outcomes. *Aging & Mental Health*, No Pagination Specified-No Pagination Specified. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1861214>
- Bubbico, G., Di Iorio, A., Lauriola, M., Sepede, G., Salice, S., Spina, E., Brondi, G., Esposito, R., Perrucci, M. G. et Tartaro, A. (2019). Subjective Cognitive Decline and Nighttime Sleep Alterations, a Longitudinal Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 142.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00142>
- Buckley, R. F., Saling, M. M., Frommann, I., Wolfsgruber, S. et Wagner, M. (2015). Subjective Cognitive Decline from a Phenomenological Perspective: A Review of the Qualitative Literature. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1), S125-S140. <https://doi.org/10.3233/JAD-150095>
- Burmester, B., Leatham, J. et Merrick, P. (2016). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings. *Neuropsychology Review*, 26(4), 376-393. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9332-2>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. et Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Cacciamani, F., Bercu, A., Bouteloup, V., Grasset, L., Planche, V., Chêne, G., Dufouil, C. et for the MEMENTO Cohort Study Group. (2023). Understanding factors associated with the trajectory of subjective cognitive complaints in groups with similar objective cognitive trajectories. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01348-w>
- Carskadon, M. A. et Dement, W. C. (2005). Chapter 2 – Normal Human Sleep : An Overview. Dans *Principles and practice of sleep medicine* (4^e éd., p. 13-23).
- Cavuoto, M. G., Ong, B., Pike, K. E., Nicholas, C. L., Bei, B. et Kinsella, G. J. (2016). Objective but not subjective sleep predicts memory in community-dwelling older adults. *Journal of Sleep Research*, 25(4), 475-485. <https://doi.org/10.1111/jsr.12391>
- Cesari, M., Heidbreder, A., St. Louis, E. K., Sixel-Döring, F., Bliwise, D. L., Baldelli, L., Bes, F., Fantini, M. L., Iranzo, A., Knudsen-Heier, S., Mayer, G., McCarter, S., Nepozitek, J., Pavlova, M., Provini, F., Santamaria, J., Sunwoo, J.-S., Videnovic, A., Högl, B., ... Stefani, A. (2022). Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group. *Sleep*, 45(3), zsab257. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab257>
- Chen, G., Zhao, M., Yang, K., Lin, H., Han, C., Wang, X. et Han, Y. (2021). Education Exerts Different Effects on Cognition in Individuals with Subjective Cognitive Decline and Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 79(2), 653-661.
<https://doi.org/10.3233/JAD-201170>

- Chiaro, G., Calandra-Buonaura, G., Cecere, A., Mignani, F., Sambati, L., Loddo, G., Cortelli, P. et Provini, F. (2018). REM sleep behavior disorder, autonomic dysfunction and synuclein-related neurodegeneration: where do we stand? *Clinical Autonomic Research*, 28(6), 519-533. <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0460-4>
- Chiu, H., Wing, Y., Lam, L., Li, S., Lum, C., Leung, T. et Ho, C. (2000). Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*, 23(4), 513-517.
- Chokroverty, S. (2017). Overview of Normal Sleep. Dans S. Chokroverty (dir.), *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects* (p. 5-27). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6578-6_2
- Collyer, T. A., Murray, A. M., Woods, R. L., Storey, E., Chong, T. T.-J., Ryan, J., Orchard, S. G., Brodtmann, A., Srikanth, V. K., Shah, R. C. et Callisaya, M. L. (2022). Association of Dual Decline in Cognition and Gait Speed With Risk of Dementia in Older Adults. *JAMA Network Open*, 5(5), e2214647. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14647>
- Corlier, F. W., Shaw, C., Hayes-Larson, E., Mungas, D., Tomaszewski Farias, S., Glymour, M. M., Whitmer, R. A. et Mayeda, E. R. (2020). Association Between Cognitive Test Performance and Subjective Cognitive Decline in a Diverse Cohort of Older Adults: Findings From the KHANDLE Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 34(3), 198-205. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000383>
- Costa, A., Monaco, M., Zabberoni, S., Peppe, A., Perri, R., Fadda, L., Iannarelli, F., Caltagirone, C. et Carlesimo, G. A. (2014). Free and Cued Recall Memory in Parkinson's Disease Associated with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLoS ONE*, 9(1), e86233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086233>
- Cromwell, S. L. (1994). The Subjective Experience of the Subjective Experience of Forgetfulness among Elders. *Qualitative Health Research*, 4(4), 444-462. <https://doi.org/10.1177/104973239400400407>
- Dauvilliers, Y., Schenck, C. H., Postuma, R. B., Iranzo, A., Luppi, P.-H., Plazzi, G., Montplaisir, J. et Boeve, B. (2018). REM sleep behaviour disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>
- Desrosiers, J., Hébert, R., Bravo, G. et Dutil, E. (1995). The Purdue Pegboard Test: normative data for people aged 60 and over. *Disability and rehabilitation*, 17(5), 217-224.
- Dintica, C. S., Marseglia, A., Rizzuto, D., Wang, R., Seubert, J., Arfanakis, K., Bennett, D. A. et Xu, W. (2019). Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology*, 92(7). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006919>
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P. et Dann, M. S. (1984). University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*, 94(2), 176-178.

- Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Thomas-Anterion, C., Destee, A. et Defebvre, L. (2010). Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. *J Neurol*, 257(1), 79-84. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5268-2>
- Dulay, M. F., Gesteland, R. C., Shear, P. K., Ritchey, P. N. et Frank, R. A. (2008). Assessment of the influence of cognition and cognitive processing speed on three tests of olfaction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(3), 327-337. <https://doi.org/10.1080/13803390701415892>
- Dupouy, J., Ory-Magne, F., Mekies, C., Rousseau, V., Puel, M., Rerat, K., Pariente, J., Brefel-Courbon, C. et PARKMIP group. (2018). Cognitive complaint in early Parkinson's disease: A pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 137(1), 59-66. <https://doi.org/10.1111/ane.12808>
- Eckerström, M., Göthlin, M., Rolstad, S., Hessen, E., Eckerström, C., Nordlund, A., Johansson, B., Svensson, J., Jonsson, M., Sacuiu, S. et Wallin, A. (2017). Longitudinal evaluation of criteria for subjective cognitive decline and preclinical Alzheimer's disease in a memory clinic sample. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 8, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.006>
- Eidelberg, D., Moeller, J. R., Dhawan, V., Spetsieris, P., Takikawa, S., Ishikawa, T., Chaly, T., Robeson, W., Margouleff, D., Przedborski, S. et Fahn, S. (1994). The Metabolic Topography of Parkinsonism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 14(5), 783-801. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1994.99>
- Elliott, J. E., Bryant-Ekstrand, M. D., Keil, A. T., Ligman, B. R., Lim, M. M., Zitser, J., Doring, E. H., Gagnon, J.-F., St Louis, E. K., Fields, J. A., Huddleston, D. E., Bliwise, D. L., Avidan, A. Y., Schenck, C. H., McLeland, J., Criswell, S. R., Davis, A. A., Videnovic, A., Lee-Iannotti, J. K., ... Mignot, E. (2023). Frequency of Orthostatic Hypotension in Isolated REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, 101(24), e2545-e2559. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207883>
- Erro, R., Santangelo, G., Barone, P., Picillo, M., Amboni, M., Longo, K., Giordano, F., Moccia, M., Allocca, R., Pellicchia, M. et Vitale, C. (2014). Do Subjective Memory Complaints Herald the Onset of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease? *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27. <https://doi.org/10.1177/0891988714532015>
- Escudier, F., Léveillé, E., Charbonneau, S., Cole, J., Hudon, C., Bédirian, V. et Scherzer, P. (2016). Evaluating Decision-Making: Validation and Regression-Based Normative Data of the Judgment Assessment Tool. *Archives of Clinical Neuropsychology*, acw019. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw019>
- Fahn, S., Marsden, C., Calne, D. et Goldstein, M. (1987). Recent Developments in Parkinson's Disease (vol. 2, p. 15 3-163, 293-304). Macmillan Health Care Information.
- Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S. et Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal Study of Cognitive Function in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 34(5), 619-625. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.619>
- Farnsworth, D. (1943). The Farnsworth-Munsell 100-hue and dichotomous tests for color vision. *JOSA*, 33(10), 568-578.

- Fenelon, G. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123(4), 733-745. <https://doi.org/10.1093/brain/123.4.733>
- Fereshtehnejad, S.-M., Yao, C., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, J.-F. et Postuma, R. B. (2019). Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*, 142(7), 2051-2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>
- Ferini-Strambi, L., Di Gioia, M. R., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M. et Cappa, S. F. (2004). Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): Does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*, 62(1), 41-45. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000101726.69701.FA>
- Ferini-Strambi, L., Fasiello, E., Sforza, M., Salsone, M. et Galbiati, A. (2019). Neuropsychological, electrophysiological, and neuroimaging biomarkers for REM behavior disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 19(11), 1069-1087.
- Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., Lin, S.-C., Silber, M. H., Pedraza, O., Wszolek, Z., Graff-Radford, N. R., Uitti, R., Van Gerpen, J., Pao, W., Knopman, D., Pankratz, V. S., Kantarci, K., Boot, B., Parisi, J. E., Dugger, B. N., Fujishiro, H., Petersen, R. C. et Dickson, D. W. (2011). Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 77(9), 875-882. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822c9148>
- Fernández-Arcos, A., Iranzo, A., Serradell, M., Gaig, C. et Santamaria, J. (2016). The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. *Sleep*, 39(1), 121-132. <https://doi.org/10.5665/sleep.5332>
- Flanigan, P. M., Khosravi, M. A., Leverenz, J. B. et Tousi, B. (2018). Color Vision Impairment Differentiates Alzheimer Dementia From Dementia With Lewy Bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 31(2), 97-102. <https://doi.org/10.1177/0891988718767579>
- Flores-Torres, M. H., Bjornevik, K., Hung, A. Y., Healy, B. C., Schwarzschild, M. A., Blacker, D. et Ascherio, A. (2023). Subjective Cognitive Decline in Women with Features Suggestive of Prodromal Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 38(8), 1473-1482. <https://doi.org/10.1002/mds.29503>
- Folstein, M. F., Robins, L. N. et Helzer, J. E. (1983). The mini-mental state examination. *Archives of general psychiatry*, 40(7), 812-812.
- Frauscher, B., Gschliesser, V., Brandauer, E., Ulmer, H., Peralta, C. M., Müller, J., Poewe, W. et Högl, B. (2007). Video analysis of motor events in REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 22(10), 1464-1470. <https://doi.org/10.1002/mds.21561>
- Frauscher, B., Jennum, P., Ju, Y.-E. S., Postuma, R. B., Arnulf, I., Cock, V. C. D., Dauvilliers, Y., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., Gabelia, D., Iranzo, A., Leu-Semenescu, S., Mitterling, T., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Montplaisir, J. Y., Oertel, W., Pelletier, A., Prunetti, P., ... Manni, R. (2014). Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: A multicenter case-control study. *Neurology*, 82(12), 1076-1079. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000247>

- Fujishiro, H. (2019). Early diagnosis of Lewy body disease in elderly individuals with subjective cognitive decline. *Journal of the Neurological Sciences*, *401*, 128-129. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.05.004>
- Fullard, M. E., Morley, J. F. et Duda, J. E. (2017). Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*, *33*(5), 515-525. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0170-x>
- Gagnon, J.-F., Bourgouin, P.-A., De Roy, J. et Génier Marchand, D. (2019). Neuropsychological Aspects: Cognition in RBD (p. 491-507). https://doi.org/10.1007/978-3-319-90152-7_34
- Gagnon, J.-F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M. et Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *66*(1), 39-47. <https://doi.org/10.1002/ana.21680>
- Galbiati, A., Verga, L., Giora, E., Zucconi, M. et Ferini-Strambi, L. (2019). The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Medicine Reviews*, *43*, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.09.008>
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J. N. et Barroso, J. (2019). Subjective cognitive decline and progression to dementia in Parkinson's disease: a long-term follow-up study. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09197-0>
- Génier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S. et Gagnon, J.-F. (2017). Detecting the cognitive prodrome of dementia with Lewy bodies: a prospective study of REM sleep behavior disorder. *Sleep*, *40*(1), zsw014.
- Génier Marchand, D., Postuma, R. B., Escudier, F., De Roy, J., Pelletier, A., Montplaisir, J. et Gagnon, J.-F. (2018). How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder: Cognitive Decline in Prodromal DLB. *Annals of Neurology*, *83*(5), 1016-1026. <https://doi.org/10.1002/ana.25239>
- Genziani, M., Stewart, R., Béjot, Y., Amieva, H., Artero, S. et Ritchie, K. (2013). Subjective memory impairment, objective cognitive functioning and social activity in French older people: Findings from the Three Cities study. *Geriatrics & Gerontology International*, *13*(1), 139-145. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00873.x>
- Goetz, C. G., Fan, W., Leurgans, S., Bernard, B. et Stebbins, G. T. (2006). The Malignant Course of "Benign Hallucinations" in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, *63*(5), 713. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.713>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B. et Dodel, R. (2008a). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *23*(15), 2129-2170.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B. et Dodel, R. (2008b). Movement Disorder Society-sponsored revision of

the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129-2170.

- Goldman, J. G. et Postuma, R. (2014). Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 27(4), 434-441. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000112>
- Gustafsson, H., Nordström, A. et Nordström, P. (2015). Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*, 84(24), 2422-2429. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001684>
- Haba-Rubio, J., Frauscher, B., Marques-Vidal, P., Toriel, J., Tობback, N., Andries, D., Preisig, M., Vollenweider, P., Postuma, R. B. et Heinzer, R. (2018). Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep*, 41(2). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx197>
- Han, L., Wang, L., Xu, Z., Liang, X., Zhang, M., Fan, Y., Sun, Y., Liu, F., Yu, W. et Tang, Y. (2021a). Disease progression in Parkinson's disease patients with subjective cognitive complaint. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(10), 2096-2104. <https://doi.org/10.1002/acn3.51461>
- Han, L.-L., Wang, L., Xu, Z.-H., Liang, X.-N., Zhang, M.-W., Fan, Y., Sun, Y.-M., Liu, F.-T., Yu, W.-B. et Tang, Y.-L. (2021b). Disease progression in Parkinson's disease patients with subjective cognitive complaint. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(10), 2096-2104. <https://doi.org/10.1002/acn3.51461>
- Hao, L., Wang, X., Zhang, L., Xing, Y., Guo, Q., Hu, X., Mu, B., Chen, Y., Chen, G., Cao, J., Zhi, X., Liu, J., Li, X., Yang, L., Li, J., Du, W., Sun, Y., Wang, T., Liu, Z., ... Han, Y. (2017). Prevalence, Risk Factors, and Complaints Screening Tool Exploration of Subjective Cognitive Decline in a Large Cohort of the Chinese Population. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2), 371-388. <https://doi.org/10.3233/JAD-170347>
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M. et Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062-1067. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>
- Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R. B. et the MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 34(10), 1464-1470. <https://doi.org/10.1002/mds.27802>
- Hill, N. L., Bhargava, S., Bratlee-Whitaker, E., Turner, J. R., Brown, M. J. et Mogle, J. (2021). Longitudinal Relationships Between Subjective Cognitive Decline and Objective Memory: Depressive Symptoms Mediate Between-Person Associations. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(4), 1623-1636. <https://doi.org/10.3233/JAD-210230>
- Hill, N. L., Mogle, J., Wion, R., Munoz, E., DePasquale, N., Yevchak, A. M. et Parisi, J. M. (2016). Subjective Cognitive Impairment and Affective Symptoms: A Systematic Review. *The Gerontologist*, 56(6), e109-e127. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw091>

- Högl, B., Stefani, A. et Videnovic, A. (2018). Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration — an update. *Nature Reviews Neurology*, 14(1), 40-55. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.157>
- Hogue, O., Fernandez, H. H. et Floden, D. P. (2018). Predicting early cognitive decline in newly-diagnosed Parkinson's patients: A practical model. *Parkinsonism & Related Disorders*, 56, 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.031>
- Honeycutt, L., Gagnon, J.-F., Pelletier, A., De Roy, J., Montplaisir, J. Y. et Postuma, R. B. (2020). Pareidolias and cognition in isolated REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*, 75, 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.05.017>
- Honeycutt, L., Gagnon, J.-F., Pelletier, A., Montplaisir, J. Y., Gagnon, G. et Postuma, R. B. (2021). Characterization of Depressive and Anxiety Symptoms in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(3), 1409-1416. <https://doi.org/10.3233/JPD-212625>
- Hong, J. Y., Lee, J. E., Sohn, Y. H. et Lee, P. H. (2012). Neurocognitive and atrophic patterns in Parkinson's disease based on subjective memory complaints. *J Neurol*, 259(8), 1706-12. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6404-3>
- Hong, J. Y., Sunwoo, M. K., Chung, S. J., Ham, J. H., Lee, J. E., Sohn, Y. H. et Lee, P. H. (2014). Subjective cognitive decline predicts future deterioration in cognitively normal patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 35(7), 1739-43. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.017>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. et Kobal, G. (s. d.). « Sniffin » Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold, 14.
- Inoue, Y. et Sasai-Sakuma, T. (2019). RBD and the Autonomic Nervous System. Dans C. H. Schenck, B. Högl et A. Videnovic (dir.), *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (p. 465-474). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90152-7_32
- Iranzo, A., Marrero-González, P., Serradell, M., Gaig, C., Santamaria, J. et Vilaseca, I. (2021). Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder. *Journal of Neurology*, 268(3), 963-966. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10229-3>
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaría, J., Serradell, M., Martí, M. J., Valldeoriola, F. et Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet. Neurology*, 5(7), 572-577. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70476-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70476-8)
- Iranzo, A., Santamaría, J., Rye, D. B., Valldeoriola, F., Martí, M. J., Muñoz, E., Vilaseca, I. et Tolosa, E. (2005). Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*, 65(2), 247-252. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000168864.97813.e0>
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., Sanchez-Valle, R., Vilaseca, I., Lomeña, F., Vilas, D., Lladó, A., Gaig, C. et 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.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., Van Der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S. et Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 844-852.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., van den Bussche, H. et Wagner, M. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 414-422.
- Jester, D. J., Andel, R., Cechová, K., Laczó, J., Lerch, O., Marková, H., Nikolai, T., Vyhnálek, M. et Hort, J. (2020). Cognitive Phenotypes of Older Adults with Subjective Cognitive Decline and Amnesic Mild Cognitive Impairment: The Czech Brain Aging Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1-14. <https://doi.org/10.1017/S1355617720001046>
- Jia, L., Du, Y., Chu, L., Zhang, Z., Li, F., Lyu, D., Li, Y., Li, Y., Zhu, M., Jiao, H., Song, Y., Shi, Y., Zhang, H., Gong, M., Wei, C., Tang, Y., Fang, B., Guo, D., Wang, F., ... Qiu, Q. (2020). Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *The Lancet Public Health*, 5(12), e661-e671.
[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7)
- Jiang, H.-X., Xie, X., Xu, Y., Wang, R., Lei, X. et Yu, J. (2022). Older Adults' Subjective Cognitive Decline Correlated with Subjective but Not Objective Sleep: A Mediator Role of Depression. *The International Journal of Aging and Human Development*, 95(1), 42-56.
<https://doi.org/10.1177/00914150211024186>
- Jobin, B., Zahal, R., Bussi eres, E.-L., Frasnelli, J. et Boller, B. (2021). Olfactory Identification in Subjective Cognitive Decline: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 79(4), 1497-1507.
<https://doi.org/10.3233/JAD-201022>
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*, 14(6), 540-545.
- Joza, S., Hu, M. T., Jung, K.-Y., Kunz, D., Stefani, A., Dušek, P., Terzaghi, M., Arnaldi, D., Videnovic, A., Schiess, M. C., Hermann, W., Lee, J.-Y., Ferini-Strambi, L., Lewis, S. J. G., Leclair-Visonneau, L., Oertel, W. H., Antelmi, E., Sixel-Döring, F., Cochen De Cock, V., ... for the International REM Sleep Behavior Disorder Study Group. (2023). Progression of clinical markers in prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicentre study. *Brain*, 146(8), 3258-3272.
<https://doi.org/10.1093/brain/awad072>

- Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., Bourgooin, P.-A. et Gagnon, J.-F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*, *40*(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx101>
- Ju, Y.-E., Larson-Prior, L. et Duntley, S. (2011). Changing demographics in REM sleep behavior disorder: possible effect of autoimmunity and antidepressants. *Sleep Medicine*, *12*(3), 278-283. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.07.022>
- Kang, S.-H., Yoon, I.-Y., Lee, S. D., Han, J. W., Kim, T. H. et Kim, K. W. (2013). REM Sleep Behavior Disorder in the Korean Elderly Population: Prevalence and Clinical Characteristics. *Sleep*, *36*(8), 1147-1152. <https://doi.org/10.5665/sleep.2874>
- Koster, D. P., Higginson, C. I., MacDougall, E. E., Wheelock, V. L. et Sigvardt, K. A. (2015). Subjective Cognitive Complaints in Parkinson Disease Without Dementia: A Preliminary Study. *Applied Neuropsychology: Adult*, *22*(4), 287-292. <https://doi.org/10.1080/23279095.2014.925902>
- Lam, S. P., Zhang, J., Li, S. X. et Wing, Y. K. (2019). RBD, Antidepressant Medications, and Psychiatric Disorders. Dans *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (p. 123-134). Springer.
- Lauriola, M., Esposito, R., Delli Pizzi, S., De Zambotti, M., Londrillo, F., Kramer, J. H., Rabinovici, G. D. et Tartaro, A. (2017). Sleep changes without medial temporal lobe or brain cortical changes in community-dwelling individuals with subjective cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(7), 783-791. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.11.006>
- Lehrner, J., Moser, D., Klug, S., Gleiß, A., Auff, E., Dal-Bianco, P. et Pusswald, G. (2014). Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic. *International Psychogeriatrics*, *26*(3), 463-473. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002263>
- Li, X., Wang, K., Jia, S., Zhou, Z., Jin, Y., Zhang, X., Hou, C., Zheng, W., Rong, P. et Jiao, J. (2018). The prospective memory of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, *47*, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.019>
- Liew, T. M. (2019). Depression, subjective cognitive decline, and the risk of neurocognitive disorders. *Alzheimer's Research and Therapy*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0527-7>
- Lin, Y., Shan, P.-Y., Jiang, W.-J., Sheng, C. et Ma, L. (2019). Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*, *40*(1), 41-49.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K. et Williams-Gray, C. H. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, *27*(3), 349-356.
- Loureiro, D., Bilbao, R., Bordet, S., Grasso, L., Otero-Losada, M., Capani, F., Ponzo, O. J. et Perez-Lloret, S. (2023). A systematic review and meta-analysis on the association between orthostatic hypotension and mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, *44*(4), 1211-1222. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06537-3>

- Luppi, P.-H., Clément, O., Sapin, E., Gervasoni, D., Peyron, C., Léger, L., Salvert, D. et Fort, P. (2011). The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 15(3), 153-163. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.08.002>
- Maccora, J., Peters, R. et Anstey, K. J. (2020). What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education. *SSM - Population Health*, 12, 100654. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100654>
- MacKinnon, C. D., Alibiglou, L. et Videnovic, A. (2019). Gait and Postural Disorders in REM Sleep Behavior Disorder. Dans C. H. Schenck, B. Högl et A. Videnovic (dir.), *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (p. 547-556). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90152-7_38
- Mahlknecht, P., Seppi, K., Frauscher, B., Kiechl, S., Willeit, J., Stockner, H., Djamshidian, A., Nocker, M., Rastner, V., Defrancesco, M., Rungger, G., Gasperi, A., Poewe, W. et Högl, B. (2015). Probable RBD and association with neurodegenerative disease markers: A population-based study. *Movement Disorders*, 30(10), 1417-1421. <https://doi.org/10.1002/mds.26350>
- Marcone, S., Gagnon, J.-F., Desjardins, C., David, A.-C., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Joubert, S. et 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. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1435825>
- Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L., Derambure, P. et Monaca, C. (2010). REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *Journal of Neurology*, 257(3), 383-391. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5328-7>
- Matar, E., Phillips, J. R., Martens, K. A. E., Halliday, G. M. et Lewis, S. J. G. (2019). Impaired Color Discrimination—A Specific Marker of Hallucinations in Lewy Body Disorders. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 32(5), 257-264. <https://doi.org/10.1177/0891988719845501>
- Matar, E., White, S. R., Taylor, J.-P., Thomas, A., McKeith, I. G., Kane, J. P. M., Surendranathan, A., Halliday, G. M., Lewis, S. J. G. et O'Brien, J. T. (2021). Progression of Clinical Features in Lewy Body Dementia Can Be Detected Over 6 Months. *Neurology*, 97(10). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012450>
- McCarter, S. J., St. Louis, E. K., Boswell, C. L., Dueffert, L. G., Slocumb, N., Boeve, B. F., Silber, M. H., Olson, E. J., Morgenthaler, T. I. et Tippmann-Peikert, M. (2014). Factors associated with injury in REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 15(11), 1332-1338. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.06.002>
- McDade, E. M., Boot, B. P., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Bieniek, K., Hollman, J. H., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Knopman, D. S. et Petersen, R. C. (2013). Subtle gait changes in patients with REM sleep behavior disorder: GAit Pattern in Rem Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders*, 28(13), 1847-1853. <https://doi.org/10.1002/mds.25653>

- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J. et Ballard, C. G. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, *89*(1), 88-100.
- Miglis, M. G., Adler, C. H., Antelmi, E., Arnaldi, D., Baldelli, L., Boeve, B. F., Cesari, M., Dall'Antonia, I., Diederich, N. J., Doppler, K., Dušek, P., Ferri, R., Gagnon, J.-F., Gan-Or, Z., Hermann, W., Högl, B., Hu, M. T., Iranzo, A., Janzen, A., ... Oertel, W. H. (2021). Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *The Lancet Neurology*, *20*(8), 671-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00176-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00176-9)
- Mills, K. A., Schneider, R. B., Saint-Hilaire, M., Ross, G. W., Hauser, R. A., Lang, A. E., Halverson, M. J., Oakes, D., Eberly, S., Litvan, I., Blindauer, K., Aquino, C., Simuni, T. et Marras, C. (2020). Cognitive impairment in Parkinson's disease: Associations between subjective and objective cognitive decline in a large longitudinal study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *80*, 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.028>
- Miri, S., Glazman, S., Mylin, L. et Bodis-Wollner, I. (2016). A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *22*, S134-S137. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.015>
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M. et Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(6), 439-451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., Ewers, M., Hampel, H., Klöppel, S., Rami, L., Reisberg, B., Saykin, A. J., Sikkes, S., Smart, C. M., Snitz, B. E., Sperling, R., van der Flier, W. M., Wagner, M. et Jessen, F. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(3), 296-311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>
- Montplaisir, J., Gagnon, J.-F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., Rompre, S. et Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, *25*(13), 8.
- Morimoto, S. S., Kanellopoulos, D., Manning, K. J. et Alexopoulos, G. S. (2015). Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1345*(1), 36-46. <https://doi.org/10.1111/nyas.12669>
- Nieto-Escamez, F., Obrero-Gaitán, E. et Cortés-Pérez, I. (2023). Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, *13*(8), 1173. <https://doi.org/10.3390/brainsci13081173>
- Nutt, J. G., Lea, E. S., Van Houten, L., Schuff, R. A. et Sexton, G. J. (2000). Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: Differing effects of brief and continued practice. *Movement Disorders*, *15*(5), 843-849. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200009\)15:5<843::AID-MDS1013>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200009)15:5<843::AID-MDS1013>3.0.CO;2-2)
- Oedekoven, C., Egeri, L., Jessen, F., Wagner, M. et Dodel, R. (2022). Subjective cognitive decline in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, *74*, 101508. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101508>

- Olson, E. J., Boeve, B. F. et Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, 123(2), 331-339. <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.331>
- Ophey, A., Krohm, F., Kalbe, E., Greuel, A., Drzezga, A., Tittgemeyer, M., Timmermann, L., Jessen, F., Eggers, C. et Maier, F. (2022). Neural correlates and predictors of subjective cognitive decline in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 43(5), 3153-3163. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05734-w>
- Park, K. W., Hong, Y. J., Park, J. H., Park, H., Cheon, S. M., Kim, J. W., Kim, B. C., Jeong, Y. J., Yoon, H. J. et Kang, D.-Y. (2018). Pattern of cerebral hypoperfusion according to the clinical staging in dementia with Lewy bodies. *Neurocase*, 24(2), 83-89. <https://doi.org/10.1080/13554794.2018.1447133>
- Pedro, M. C., Mercedes, M.-P., Ramón, L.-H. et Borja, M. R. (2016). Subjective memory complaints in elderly: relationship with health status, multimorbidity, medications, and use of services in a population-based study. *International Psychogeriatrics*, 28(11), 1903-1916. <https://doi.org/10.1017/S104161021600106X>
- Peelaerts, W., Bousset, L., Baekelandt, V. et Melki, R. (2018). α -Synuclein strains and seeding in Parkinson's disease, incidental Lewy body disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy: similarities and differences. *Cell and Tissue Research*, 373(1), 195-212. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2839-5>
- Pérez-Carbonell, L. et Iranzo, A. (2019). Clinical Aspects of Idiopathic RBD. Dans C. H. Schenck, B. Högl et A. Videnovic (dir.), *Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder* (p. 33-52). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90152-7_4
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E. et Jack, C. R. (2009). Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Archives of Neurology*, 66(12). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>
- Piro, A., Tagarelli, A., Nicoletti, G., Fletcher, R. et Quattrone, A. (2014). Color Vision Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(3), 317-319. <https://doi.org/10.3233/JPD-140359>
- Podsiadlo, D. et Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*, 39(2), 142-148.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I. et Lang, A. E. (2015a). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 30(12), 1591-1601.
- Postuma, R. B., Bertrand, J., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S., Panisset, M. et Gagnon, J. (2012a). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement disorders*, 27(6), 720-726.

- Postuma, R. B., Desjardins, C. et Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *ANNALS of Neurology*, 69(5), 8.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Charland, K. et Montplaisir, J. (2008a). REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(10), 1117-1121.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J. et Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(15), 1296-1300. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e>
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Pelletier, A. et Montplaisir, J. (2013). Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders*, 28(5), 597-604. <https://doi.org/10.1002/mds.25445>
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Pelletier, A. et Montplaisir, J. Y. (2017). Insomnia and somnolence in idiopathic RBD: a prospective cohort study. *npj Parkinson's Disease*, 3(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41531-017-0011-7>
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Vendette, M., Charland, K. et Montplaisir, J. (2008b). Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 23(12), 1665-1672. <https://doi.org/10.1002/mds.22099>
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hogl, B., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Manni, R., Miyamoto, T., Oertel, W., Dauvilliers, Y., Ju, Y.-E., Puligheddu, M., Sonka, K., Pelletier, A., Santamaria, J., Frauscher, B., Leu-Semenescu, S., Zucconi, M., Terzaghi, M., Miyamoto, M., ... Montplaisir, J. Y. (2015b). Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter study: Risk Factors in RBD. *Annals of Neurology*, 77(5), 830-839. <https://doi.org/10.1002/ana.24385>
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., Oertel, W. H., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Puligheddu, M., Antelmi, E., Cochen De Cock, V., Arnaldi, D., Mollenhauer, B., Videnovic, A., Sonka, K., Jung, K.-Y., Kunz, D., Dauvilliers, Y., ... Pelletier, A. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, 142(3), 744-759. <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A. et Montplaisir, J. Y. (2012b). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 135(6), 1860-1870. <https://doi.org/10.1093/brain/aws093>
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J. et Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66(6), 845-851. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b>
- Pujol, M., Pujol, J., Alonso, T., Fuentes, A., Pallerola, M., Freixenet, J., Barbé, F., Salamero, M., Santamaría, J. et Iranzo, A. (2017). Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Medicine*, 40, 116-121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.07.021>

- Purri, R., Brennan, L., Rick, J., Xie, S. X., Deck, B. L., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Akhtar, R. S., Trojanowski, J. Q., Siderowf, A. et Weintraub, D. (2020). Subjective Cognitive Complaint in Parkinson's Disease Patients With Normal Cognition: Canary in the Coal Mine? *Movement Disorders*, 35(9), 1618-1625. <https://doi.org/10.1002/mds.28115>
- Rabin, L. A., Smart, C. M. et Amariglio, R. E. (2017). Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol*, 13, 369-396. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136>
- Rabin, L. A., Wang, C., Mogle, J. A., Lipton, R. B., Derby, C. A. et Katz, M. J. (2020). An approach to classifying subjective cognitive decline in community-dwelling elders. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/dad2.12103>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Bedetti, C., Brambati, S., Carrier, J., Monchi, O., Bourgouin, P.-A., Gaubert, M. et Gagnon, J.-F. (2018a). Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, and Volume in the Motor Cortico-Subcortical Loop in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association with Clinical and Motor Features. *Cerebral Cortex*, 28(2), 658-671. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx137>
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Génier Marchand, D., Escudier, F., Gaubert, M., Bourgouin, P.-A., Carrier, J., Monchi, O., Joubert, S., Blanc, F. et Gagnon, J.-F. (2018b). Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 90(20), e1759-e1770. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005523>
- Reid, L. M. et MacLullich, A. M. J. (2006). Subjective Memory Complaints and Cognitive Impairment in Older People. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(5-6), 471-485. <https://doi.org/10.1159/000096295>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J. et Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*.
- Rémillard-Pelchat, D., Rahayel, S., Gaubert, M., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Pelletier, A., Monchi, O., Brambati, S. M., Carrier, J. et Gagnon, J.-F. (2022). Comprehensive Analysis of Brain Volume in REM Sleep Behavior Disorder with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(1), 229-241. <https://doi.org/10.3233/JPD-212691>
- Reynolds, G. O., Manning, L., Kirn, D., Klein, H., Hampton, O., Burke Jr., O., Buckley, R., Rentz, D., Sperling, R., Marshall, G. A. et Amariglio, R. E. (2022). Subjective Cognitive Decline in a Registry Sample: Relation to Psychiatric History, Loneliness, and Personality. *The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.31>
- Roalf, D. R., Moberg, M. J., Turetsky, B. I., Brennan, L., Kabadi, S., Wolk, D. A. et Moberg, P. J. (2017). A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(3), 226-232. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314638>
- Roberts, K. L. et Allen, H. A. (2016). Perception and Cognition in the Ageing Brain: A Brief Review of the Short- and Long-Term Links between Perceptual and Cognitive Decline. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00039>

- Rodnitzky, R. L. (2013). Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. Dans R. F. Pfeiffer et I. Bodis-Wollner (dir.), *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction* (p. 305-315). Humana Press.
https://doi.org/10.1007/978-1-60761-429-6_21
- Rodrigues Brazète, J., Montplaisir, J., Petit, D., Postuma, R. B., Bertrand, J.-A., Génier Marchand, D. et 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.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.06.013>
- Roehr, S., Riedel-Heller, S. G., Kaduszkiewicz, H., Wagner, M., Fuchs, A., Leeden, C. van der, Wiese, B., Werle, J., Bickel, H., König, H.-H., Wolfgruber, S., Pentzek, M., Weeg, D., Mamone, S., Weyerer, S., Brettschneider, C., Maier, W., Scherer, M., Jessen, F. et Luck, T. (2019). Is function in instrumental activities of daily living a useful feature in predicting Alzheimer's disease dementia in subjective cognitive decline? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(1), 193-203.
<https://doi.org/10.1002/gps.5010>
- Röhr, S., Pabst, A., Riedel-Heller, S. G., Jessen, F., Turana, Y., Handajani, Y. S., Brayne, C., Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., Lipton, R. B., Katz, M. J., Wang, C., Guerchet, M., Preux, P.-M., Mbelesso, P., Ritchie, K., Ancelin, M.-L., Carrière, I., Guaita, A., ... Sachdev, P. S. (2020). Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. *Alzheimer's Research and Therapy*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00734-y>
- Roth, T. (2007). Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(5 suppl). <https://doi.org/10.5664/jcsm.26929>
- Russo, M., Carrarini, C., Dono, F., Rispoli, M. G., Di Pietro, M., Di Stefano, V., Ferri, L., Bonanni, L., Sensi, S. L. et Onofri, M. (2019). The Pharmacology of Visual Hallucinations in Synucleinopathies. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1379. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01379>
- Sabatini, S., Woods, R. T., Ukoumunne, O. C., Ballard, C., Collins, R. et Clare, L. (2022). Associations of subjective cognitive and memory decline with depression, anxiety, and two-year change in objectively-assessed global cognition and memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 29(5), 840-866. <https://doi.org/10.1080/13825585.2021.1923634>
- Sasai, T., Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M., Abe, T., Matsuura, M. et Inoue, Y. (2012). Impaired decision-making in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 13(3), 301-306.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.012>
- Sasai-Sakuma, T., Nishio, Y., Yokoi, K., Mori, E. et Inoue, Y. (2017). Pareidolias in REM Sleep Behavior Disorder: A Possible Predictive Marker of Lewy Body Diseases? *Sleep*, 40(2).
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsw045>
- Schenck, C. H. (2014). Parasomnias. Dans M. J. Aminoff et R. B. Daroff (dir.), *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)* (p. 801-804). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00565-0>
- Schenck, C. H., Boeve, B. F. et Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep

- behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine*, 14(8), 744-748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G. et Mahowald, M. W. (1986). Chronic Behavioral Disorders of Human REM Sleep: A New Category of Parasomnia. *Sleep*, 9(2), 293-308. <https://doi.org/10.1093/sleep/9.2.293>
- Schubert, C. R., Carmichael, L. L., Murphy, C., Klein, B. E. K., Klein, R. et Cruickshanks, K. J. (2008). Olfaction and the 5-Year Incidence of Cognitive Impairment in an Epidemiological Study of Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(8), 1517-1521. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01826.x>
- Seger, A., Opey, A., Doppler, C. E. J., Kickartz, J., Lindner, M.-S., Hommelsen, M., Fink, G. R. et Sommerauer, M. (2023). Clinical subtypes in patients with isolated REM sleep behaviour disorder. *npj Parkinson's Disease*, 9(1), 155. <https://doi.org/10.1038/s41531-023-00598-7>
- Shin, C., Lee, J. -Y., Kim, Y. K., Nam, H., Yoon, E. J., Shin, S. A., Kim, H. -J. et Jeon, B. (2019). Cognitive decline in association with hyposmia in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a prospective 2-year follow-up study. *European Journal of Neurology*, 26(11), 1417-1420. <https://doi.org/10.1111/ene.14025>
- Si, T., Xing, G. et Han, Y. (2020). Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00247>
- Siciliano, M., Tessitore, A., Morgante, F., Goldman, J. G. et Ricciardi, L. (2024). Subjective Cognitive Complaints in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders*, 39(1), 17-28. <https://doi.org/10.1002/mds.29649>
- Silber, M. H., St. Louis, E. K. et Boeve, B. F. (2017). Rapid Eye Movement Sleep Parasomnias. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 993-1001.e6). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00103-3>
- Simonet, C., Pérez-Carbonell, L., Galmés-Ordinas, M. A., Huxford, B. F. R., Chohan, H., Gill, A., Leschziner, G., Lees, A. J., Schrag, A. et Noyce, A. J. (2024). The Motor Dysfunction Seen in Isolated REM Sleep Behavior Disorder. *Movement Disorders*, mds.29779. <https://doi.org/10.1002/mds.29779>
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B. et Trenkwalder, C. (2011). Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 77(11), 1048-1054. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822e560e>
- Slot, R. E. R., Sikkes, S. A. M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavedo, E., Dardiotis, E., Guillo-Benarous, F., Hampel, H., Kochan, N. A., Lista, S., Luck, T., Maruff, P., Molinuevo, J. L., Kornhuber, J., Reisberg, B., Riedel-Heller, S. G., Risacher, S. L., Roehr, S., ... van der Flier, W. M. (2019). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 465-476. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>
- Snitz, B. E., Weissfeld, L. A., Cohen, A. D., Lopez, O. L., Nebes, R. D., Aizenstein, H. J., McDade, E., Price, J. C., Mathis, C. A. et Klunk, W. E. (2015). Subjective Cognitive Complaints, Personality and Brain

- Amyloid-beta in Cognitively Normal Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(9), 985-993. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.01.008>
- Steiger, A. (2010). Sleep Cycle. Dans *The Corsini Encyclopedia of Psychology* (p. 1-2). American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0879>
- Takeuchi, N., Sasai-Sakuma, T. et Inoue, Y. (2020). Gender differences in clinical findings and a-synucleinopathy-related markers in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine*, 4.
- Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E. et 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. <https://doi.org/10.5665/sleep.3050>
- Unger, R. H., Flanigan, P. M., Khosravi, M., Leverenz, J. B. et Tousi, B. (2019). Clinical and Imaging Characteristics Associated with Color Vision Impairment in Lewy Body Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(4), 1233-1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-190727>
- Van Den Berge, N., Ferreira, N., Gram, H., Mikkelsen, T. W., Alstrup, A. K. O., Casadei, N., Tsung-Pin, P., Riess, O., Nyengaard, J. R., Tamgüney, G., Jensen, P. H. et Borghammer, P. (2019). Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. *Acta Neuropathologica*, 138(4), 535-550. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02040-w>
- van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S. et Petersen, R. C. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 91(4), e300-e312. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005863>
- Veys, L., Vandenabeele, M., Ortuño-Lizarán, I., Baekelandt, V., Cuenca, N., Moons, L. et De Groef, L. (2019). Retinal α -synuclein deposits in Parkinson's disease patients and animal models. *Acta Neuropathologica*, 137(3), 379-395. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-01956-z>
- Vlachos, G. S., Cosentino, S., Kosmidis, M. H., Anastasiou, C. A., Yannakoulia, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Ntanasi, E. et Scarmeas, N. (2019). Prevalence and determinants of subjective cognitive decline in a representative Greek elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(6), 846-854. <https://doi.org/10.1002/gps.5073>
- Wan, Y., Luo, Y., Gan, J., Hu, R., Zhou, M. et Liu, Z. (2016). Clinical markers of neurodegeneration in Chinese patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 150, 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.09.002>
- Wang, S.-M., Han, K., Kim, N.-Y., Um, Y. H., Kang, D.-W., Na, H.-R., Lee, C.-U. et Lim, H. K. (2021). Late-life depression, subjective cognitive decline, and their additive risk in incidence of dementia: A nationwide longitudinal study. *PLOS ONE*, 16(7), e0254639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254639>

- Wenning, G. K., Tison, F., Seppi, K., Sampaio, C., Diem, A., Yekhlef, F., Ghorayeb, I., Ory, F., Galitzky, M. et Scaravilli, T. (2004). Development and validation of the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS). *Movement Disorders*, *19*(12), 1391-1402.
- Wong, J. C., Li, J., Pavlova, M., Chen, S., Wu, A., Wu, S. et Gao, X. (2016). Risk factors for probable REM sleep behavior disorder: A community-based study. *Neurology*, *86*(14), 1306-1312. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002414>
- Woo, K. A., Kim, S., Nam, H., Kim, Y. K., Jeon, B. et Lee, J.-Y. (2023). Constipation is linked to accelerated cognitive and motor decline in isolated REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & Related Disorders*, 105775. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105775>
- Xie, Y., Liu, T., Ai, J., Chen, D., Zhuo, Y., Zhao, G., He, S., Wu, J., Han, Y. et Yan, T. (2019). Changes in centrality frequency of the default mode network in individuals with subjective cognitive decline. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*(JUN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00118>
- Yang, R., Tracy, E. L. et Wang, H. (2019). Longitudinal associations of depressive symptoms, subjective memory decline, and cognitive functioning among Chinese older adults: Between-person and within-person perspective. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *81*, 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.12.001>
- Youn, S., Kim, T., Yoon, I.-Y., Jeong, J., Kim, H. Y., Han, J. W., Kim, J.-M. et Kim, K. W. (2016). Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(8), 890-896. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311437>
- Yue, L., Hu, D., Zhang, H., Wen, J., Wu, Y., Li, W., Sun, L., Li, X., Wang, J., Li, G., Wang, T., Shen, D. et Xiao, S. (2021). Prediction of 7-year's conversion from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, *42*(1), 192-203. <https://doi.org/10.1002/hbm.25216>
- Zhao, J.-L., Cross, N., Yao, C. W., Carrier, J., Postuma, R. B., Gosselin, N., Kakinami, L. et Dang-Vu, T. T. (2022). Insomnia disorder increases the risk of subjective memory decline in middle-aged and older adults: a longitudinal analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep*, *45*(11), zsc176. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac176>
- Zhao, Y., He, Y., He, R., Zhou, Y., Pan, H., Zhou, X., Zhu, L., Zhou, X., Liu, Z., Xu, Q., Sun, Q., Tan, J., Yan, X., Tang, B. et Guo, J. (2020). The Discriminative Power of Different Olfactory Domains in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *11*, 420. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00420>
- Zhou, J., Zhang, J., Lam, S. P., Chan, J. W., Mok, V., Chan, A., Li, S. X., Liu, Y., Tang, X., Yung, W. H. et Wing, Y. K. (2017). Excessive Daytime Sleepiness Predicts Neurodegeneration in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, *40*(5). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx041>
- Zullo, L., Clark, C., Gholam, M., Castelao, E., Von Gunten, A., Preisig, M. et Popp, J. (2021). Factors associated with subjective cognitive decline in dementia-free older adults—A population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *36*(8), 1188-1196. <https://doi.org/10.1002/gps.5509>