

Université de Montréal

**Marqueurs électroencéphalographiques du développement
d'une maladie neurodégénérative dans le trouble
comportemental en sommeil paradoxal**

par

Jessica Rodrigues Brazète

Département de psychologie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des arts et des sciences
en vue de l'obtention du grade de doctorat
en recherche et intervention
option psychologie clinique

Août 2015

© Jessica Rodrigues Brazète, 2015

Résumé

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie se caractérisant par la perte de l'atonie musculaire, la paralysie qui accompagne généralement le sommeil paradoxal, suivie de l'apparition de comportements indésirables et souvent violents. Des études suggèrent que le TCSP idiopathique (TCSP*i*) est fortement lié au développement ultérieur de la maladie de Parkinson, de la démence à corps de Lewy et de l'atrophie multisystémique. En effet, des signes subtils de neurodégénérescence sont observés chez ces patients, notamment un ralentissement de l'activité électrique cérébrale (EEG) à l'éveil et la présence de troubles cognitifs. Le but de cette thèse est 1) d'évaluer sur le plan transversal la contribution du trouble cognitif léger (TCL) dans le ralentissement de l'EEG à l'éveil observé chez ces patients et 2) d'évaluer la valeur prédictive des mesures de l'EEG à l'éveil mesurées au temps de base par rapport au développement d'une maladie neurodégénérative (MND) lors du suivi longitudinal.

Dans le cadre de la première étude, l'EEG à l'éveil d'un groupe de patients avec un TCSP*i* présentant des atteintes cognitives a été comparé à celui d'un groupe de patients sans troubles cognitifs et à des sujets témoins sains. Seuls les patients avec un TCL affichaient un ralentissement de l'EEG d'éveil plus prononcé au niveau postérieur, c'est-à-dire une puissance relative thêta plus élevée dans les régions pariétale, temporale et occipitale, une puissance relative alpha plus faible dans les régions occipitale et temporale, en plus d'un ratio spectral (ondes lentes sur ondes rapides) plus élevé dans ces régions en comparaison avec les deux autres groupes. De plus, le ratio spectral corrélait négativement avec les fonctions

attentionnelles/exécutives, visuospatiales et la mémoire épisodique verbale. La deuxième étude a quant à elle évalué l'EEG à l'éveil au temps initial de patients qui ont développé une MND sur une période de 3,5 ans en comparaison à celui de patients qui sont demeurés idiopathiques et à un groupe de témoins sains. Les patients avec un TCSP*i* qui ont évolué vers une MND présentaient une augmentation de la puissance de l'activité absolue delta et thêta, en plus d'un ratio spectral plus élevé dans les cinq régions corticales en comparaison avec les deux autres groupes. Cette thèse suggère ainsi que le ralentissement de l'EEG à l'éveil dans le TCSP*i* est relié à la présence d'un TCL concomitant. De plus, ces anomalies sont associées à un plus grand risque de développer une maladie de Parkinson, une démence à corps de Lewy ou une atrophie multisystémique à court terme chez ces patients. Le ralentissement de l'EEG à l'éveil semble donc être un marqueur prometteur d'une neurodégénérescence cérébrale plus sévère chez les patients souffrant d'un TCSP*i*.

Mots-clés : Trouble comportemental en sommeil paradoxal, Électroencéphalographie (EEG), Trouble cognitif léger, Maladie de Parkinson, Démence à corps de Lewy

Abstract

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by the loss of normal muscle atonia during REM sleep leading to undesirable and often violent behaviors associated with dream mentation. Idiopathic RBD (iRBD) patients are particularly at risk of developing a synucleinopathy such as dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease or multiple system atrophy. Indeed, subtle signs of neurodegeneration are seen in these patients including a slowing of brain electrical activity (EEG) during wakefulness and the presence of cognitive impairment. The purpose of this thesis is 1) to investigate waking EEG abnormalities specific to RBD patients with mild cognitive impairment (MCI) and 2) to assess the usefulness of baseline EEG spectral analysis performed during wakefulness for predicting the development of a neurodegenerative disease.

The first study compared a group of iRBD patients with MCI to cognitively intact patients and a group of healthy control. Only those with concomitant MCI showed waking EEG slowing in the posterior cortical regions, namely higher relative theta power in the parietal, temporal, and occipital regions, lower relative alpha power in the occipital region, and higher slow-to-fast frequency ratio compared to patients without MCI and controls. Moreover, the spectral ratio negatively correlated with attentional/executive function, visuospatial abilities and verbal episodic memory. The second study compared baseline waking EEG of iRBD patients who developed disease on a mean longitudinal follow-up of 3,5 years with patients who remained disease-free and controls. iRBD patients who developed disease showed higher absolute delta and theta power and higher slow-to-fast power ratio in all five cortical regions compared to

disease-free patients and controls. This thesis identified specific EEG abnormalities during wakefulness in iRBD patients with MCI. Moreover, these anomalies are associated with greater short-term risk of developing parkinson's disease, dementia with Lewy bodies or multiple system atrophy. Therefore, EEG slowing seems to be a promising marker of neurodegeneration in iRBD patients.

Keywords : REM sleep behavior disorder, Electroencephalography (EEG), Mild cognitive impairment, Parkinson's disease, Dementia with Lewy bodies

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xvi
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Contexte théorique.....	4
1. L'Activité cérébrale au cours du sommeil et de l'éveil.....	5
1.1 Architecture du sommeil.....	6
1.2 Mécanismes neurophysiologiques de l'éveil et du sommeil.....	8
1.3 Mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal.....	13
1.4 Genèse des rythmes EEG au repos.....	15
2. Le trouble comportemental en sommeil paradoxal.....	17
2.1 Description clinique et prévalence.....	17
2.2 Critères diagnostiques et diagnostic différentiel.....	20
2.3 Étiologie.....	21
2.4 Traitement.....	23
2.5 Pathophysiologie.....	24
3. Le TCSP et les maladies neurodégénératives.....	27
3.1 La maladie de Parkinson : un survol.....	29
3.2 La démence à corps de Lewy : un survol.....	32
3.3 L'atrophie multisystémique : un survol.....	33
3.4 Pronostic du TCSP idiopathique.....	35
4. Marqueurs de neurodégénérescence dans le TCSP idiopathique.....	36
4.1 Fonctions motrices, perceptuelles et autonomiques.....	36

4.2 Neuroimagerie.....	38
4.3 Fonctionnement cognitif.....	40
4.4 Analyse quantifiée de l'EEG à l'éveil	41
5. Objectifs et hypothèses de recherche.....	42
Chapitre 2 : Méthodologie et résultats	46
Article 1	47
Article 2	70
Chapitre 3 : Discussion générale.....	107
1. Résultats principaux.....	108
2. Interprétation générale des résultats, implications et recherche future.....	112
2.1 Les changements de l'EEG à l'éveil liés à l'âge.....	112
2.2 Le ralentissement de l'EEG à l'éveil comme marqueur du déclin cognitif.....	113
2.3 Pathophysiologie du ralentissement de l'EEG à l'éveil dans le TCSP.....	117
2.4 Forces et limites de la thèse	120
2.5 Pistes de réflexion futures.....	124
3. Conclusion	126
Bibliographie.....	128
Annexe I : Critères diagnostiques de la MP.....	a
Annexe II : Critères diagnostiques de la DCL	b
Annexe III : Critères diagnostiques de l'atrophie multisystémique.....	d
Annexe IV : Tests neuropsychologiques et normes utilisées.....	f

Liste des tableaux

Chapitre 2 : Méthodologie et résultats

Article 1 :

Table 1. Demographic, clinical, and polysomnographic variables 66

Table 2. Correlations between cognitive measures (z-scores) and slow-to-fast power ratios . 67

Article 2 :

Table 1. Demographic, clinical, and polysomnographic variables 99

Liste des figures

Chapitre 1 : Contexte théorique

Figure 1. Hypnogramme du jeune adulte..... 6

Figure 2. Systèmes de l'éveil. Reproduit avec la permission de Macmillian Publishers Ltd : Nature (Saper, Scammell, & Lu, 2005), copyright 2005 10

Figure 3. Modèle de la bascule. Reproduit avec la permission de Macmillian Publishers Ltd : Nature (Saper, Scammell, & Lu, 2005), copyright 2005 12

Figure 4. Réseaux neuronaux du sommeil paradoxal. Reproduit avec la permission de Elsevier : Sleep Medicine (Luppi et al., 2011), copyright 2011. 15

Chapitre 2 : Méthodologie et résultats

Article 1 :

Figure 1. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) with mild cognitive impairment (iRBD [+]*MCI*), iRBD without *MCI* (iRBD [-]*MCI*), and controls of log-transformed relative electroencephalogram power in five frequency bands in each cortical region. 68

Figure 2. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) with mild cognitive impairment (iRBD [+]*MCI*), iRBD without *MCI* (iRBD [-]*MCI*), and controls of log-transformed values of $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ ratio for five cortical regions. 69

Article 2 :

Figure 1. Flow chart..... 101

RBD = rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD = idiopathic RBD; EEG = electroencephalography; AHI = apnea-hypopnea index; DLB = dementia with Lewy bodies; PD = Parkinson’s disease; MSA = multiple system atrophy. 101

Figure 2. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients who developed a neurodegenerative disease (iRBD C+), iRBD patients who remained disease-free (iRBD C-), and controls on log-transformed absolute electroencephalogram power in five frequency bands in five cortical regions. Results are expressed as mean ± standard error of mean. 102

Figure 3. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients who developed a neurodegenerative disease (iRBD C+), iRBD patients who remained disease-free (iRBD C-), and controls on log-transformed relative electroencephalogram power in five frequency bands in five cortical regions. Results are expressed as mean ± standard error of mean. 103

Figure 4. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients who developed a neurodegenerative disease (iRBD C+), iRBD patients who remained disease-free (iRBD C-), and controls on log-transformed values of $(\delta+\theta)/(\beta_1+\beta_2)$ power ratio for five cortical regions. Results are expressed as mean ± standard error of mean. 104

Figure 5. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients who developed dementia with Lewy bodies (iRBD DLB+), iRBD patients who developed parkinsonism only [Parkinson’s disease (PD) or multiple system atrophy (MSA)] (iRBD PD-MSA+), iRBD patients who remained disease-free (iRBD C-), and controls on log-transformed values of $(\delta+\theta)/(\beta_1+\beta_2)$ power ratio for five cortical regions. Results are expressed as mean ± standard error of mean. 105

Figure 6. Receiver operating characteristic (ROC) curves of EEG markers for patients who developed disease (iRBD C+) versus controls using (A) occipital relative theta power and (B) temporal relative theta power. AUC = area under the curve. 106

Liste des abréviations

En français :

AMS	Atrophie multisystémique
AMS-P	Atrophie multisystémique de type parkinsonien
AMS-C	Atrophie multisystémique de type cérébelleux
DCL	Démence à corps de Lewy
dDPMe	Noyau réticulaire mésencéphalique dorsal profond
DPGi	Noyau réticulé paragigantocellulaire dorsal
DTI	Imagerie du tenseur de diffusion
EEG	Électroencéphalogramme / Électroencéphalographie
EMG	Électromyogramme
EOG	Électrooculogramme
FOD	Fréquence occipitale dominante
GiV	Noyau réticulaire gigantocellulaire ventral
Hz	Hertz
LC	Locus coeruleus
MA	Maladie d'Alzheimer
MPD	Maladie de Parkinson avec démence
NBM	Noyau basal de Meynert
NTLD/NTPP	Noyaux tegmentaires latérodorsaux et pédonculopontins
MND	Maladie neurodégénérative
MOR	Mouvements oculaires rapides
MP	Maladie de Parkinson

NR	Noyaux du raphé
PSG	Polysomnographie
SL	Sommeil lent
SLD	Noyau souslatérodorsal
SN	Substance noire
SP	Sommeil paradoxal
TB	Téleencéphale basal
TCL	Trouble cognitif léger
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TCSP <i>i</i>	Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique
TEMP	Tomographie d'émission monophotonique
VBM	Morphométrie voxel par voxel
vIPAG	Substance grise périaqueducule ventrolatérale
VPLO	Zone ventrale de l'aire préoptique

En anglais :

5-HT	Serotonin
Ach	Acetylcholine
AD	Alzheimer's disease
ANOVA	Analysis of variance
BF	Basal forebrain
DA	Dopamine
dDPMe	Dorsal deep mesencephalic reticular nucleus
DLB	Dementia with Lewy Bodies

DOF	Dominant occipital frequency
DPGi	Dorsal paragigantocellular reticular nucleus
DRN	Dorsal raphe nucleus
EEG	Electroencephalogram / Electroencephalography
GiV	Ventral gigantocellular reticular nucleus
Glu	Glutamate
His	Histamine
HSD	Tukey's honest significant difference test
iRBD	Idiopathic REM sleep behavior disorder
LC	Locus coeruleus
LDT	Laterodorsal tegmental nucleus
LH	Lateral hypothalamus
MCH	Melanin concentrating hormone
MCI	Mild cognitive impairment
MSA	Multiple system atrophy
NA	Noradrenaline
ORX	Orexin
PD	Parkinson's disease
PDD	Parkinson's disease with dementia
PH	Posterior hypothalamus
PPT	Pedunculopontine nucleus
PS	Paradoxal sleep
PSG	Polysomnography
qEEG	Quantitative electroencephalography

RBD	REM sleep behavior disorder
REM	Rapid eye movement sleep
ROC	Receiver operator characteristic curve
RSWA	REM sleep without atonia
SLD	Sublaterodorsal nucleus
SPECT	Single photon emission computerized tomography
SWS	Slow wave sleep
TMN	Tuberomammillary nucleus
VBM	Voxel based morphometry
vIPAG ou vPAG	Ventrolateral periaqueductal gray
VLPO	Ventrolateral preoptic nucleus
W	Wake

À mes parents, José et Anne-Marie

Remerciements

Cette thèse représente l'aboutissement de plusieurs années de travail tant au niveau professionnel que personnel. Elle marque par le fait même la fin d'un chapitre important de ma vie qui s'ouvre, sans le moindre doute, sur de nouveaux défis. Je tiens tout d'abord à remercier mes directeurs de recherche, Jacques et Jean-François, sans qui cette grande aventure n'aurait été possible. Jacques, je vous remercie pour votre grande sagesse, votre curiosité, votre rigueur et vos bons conseils tout au long de mon parcours. Jean-François, ton implication constante, ton écoute et ton authenticité m'ont permis de mener à bien mon projet tout en me permettant de sortir grandie de cette expérience. Je vous remercie à tous les deux de m'avoir fait confiance, particulièrement quand je traversais des périodes de doutes.

Tout ce travail n'aurait pas non plus été possible sans la contribution de toute l'équipe du CÉAMS. Je voudrais souligner l'aide phénoménale que m'ont apportée Dominique, Hélène, Dr. Postuma, Mireille, Jean, Gaétan, Sébastien, Benoît, Catherine et tous les techniciens face aux petites comme aux grandes embûches. Merci à tous les chercheurs du CÉAMS, particulièrement Julie Carrier pour m'avoir fait connaître le laboratoire du sommeil et Nadia Gosselin pour m'avoir impliqué dans ses projets au tout début de mon doctorat. Un merci tout particulier à tous les étudiants actuels et anciens du labo, pour les nombreuses soirées qui perdurent jusqu'à l'aube, pour les voyages mémorables, pour les discussions enflammées et les crises de rire, pour votre soutien moral, mais surtout pour votre douce folie, particulièrement Daphné, Shady, Maria, Véronique, Pauline, Sonia, Josie-Anne, Marjolaine et Christophe. Votre présence à mes côtés a transformé cette épreuve de patience en une aventure palpitante et surtout plaisante. Je tiens aussi à remercier mes collègues et ami(e)s de la

cohorte 2009 et du bac pour leur force de caractère, leur sensibilité, leur sens de la dérision et leur support inconditionnel à travers les différentes étapes du doctorat, surtout Katy, Chantal, Valérie P., Valérie M., Elissa, Andréa, Anna, Laurence, Maude et Kim.

À ma famille proche et mes ami(e)s, j'aimerais vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre support et votre écoute durant toutes ces années. Tant vos encouragements constants que vos moments d'exaspération face à mes interminables études m'ont motivé à mener à bien ce projet d'envergure. José, Anne-Marie, Isabelle et François, vous êtes des modèles de persévérance. Vous m'avez toujours supporté dans mes choix et m'avez aidé ainsi à découvrir mes vraies passions. Merci d'ailleurs à mes grands-parents d'être toujours aussi fiers de moi, peu importe ce que je fais! Philippe, Catherine et Sophie, vous avez su trouver les bons mots pour me faire décrocher du monde de la recherche. Justine, Gaëlle, vous qui avez traversé avec moi les moments les moins glorieux, merci d'être aussi présentes, authentiques et de me faire rire, même quand j'ai le cœur gros. Robert, inutile de m'épancher longuement ici, tu sais à quel point ton rôle à mes côtés a été important dans mon cheminement. Je n'aurais pas pu rêver d'un meilleur complice à mes côtés. Nous avons traversé vents et marées et j'ai confiance que nous continuerons de surmonter toutes les épreuves qui se présenteront à nous dans l'avenir. Ta patience est exemplaire, ton sourire toujours aussi réconfortant.

Je suis très reconnaissante envers les IRSC, les FRQS et mes directeurs de recherche pour leur soutien financier au cours de mes études. Enfin, je tiens particulièrement à remercier tous les sujets qui ont participé à ce projet de recherche doctoral. Sans votre contribution unique à ce projet, il n'y aurait pas d'histoire à raconter.

Introduction

Les maladies neurodégénératives (MND) regroupent de nombreuses pathologies qui provoquent une détérioration progressive et irréversible des cellules nerveuses, entraînant un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique. Parmi les plus connues et fréquentes dans la population, notons entre autres la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP) qui toucheraient respectivement près de 304 000 et 55 000 canadiens (Alzheimer Society, 2010; Wong, Gilmour, & Ramage-Morin, 2014). Les MND ont des conséquences graves sur la santé en raison des complications qu'elles occasionnent au niveau physique, émotionnel, cognitif et comportemental, tant pour l'individu qui en est atteint, que pour ses proches et la société. Ces conditions débilitantes occasionnent ainsi un fardeau socioéconomique considérable. Compte tenu du vieillissement de la population, il est attendu qu'une part grandissante d'individus soit affectée par ces neuropathologies dans les années à venir. En effet, la prévalence des personnes atteintes de la MA ou d'une démence associée devrait doubler d'ici 20 ans au Canada (Alzheimer Society, 2010). De ces faits alarmants est né l'intérêt d'identifier les facteurs de risque et les marqueurs physiologiques jouant un rôle prédominant dans leur apparition, dans le but ultime de prévenir leur développement et de réduire leurs conséquences délétères.

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie qui engendre des comportements indésirables et souvent violents au cours du sommeil paradoxal (SP) et affecte préférentiellement les hommes âgés de plus de cinquante ans. Depuis sa première description clinique en 1986 (Schenck, Bundlie, Ettinger, & Mahowald, 1986),

plusieurs chercheurs ont découvert que le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (TCSP*i*) précédait de plusieurs années la survenue de certaines MND, particulièrement la MP, la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystémique (AMS) (Iranzo, Fernandez-Arcos, et al., 2014; Postuma, Gagnon, Vendette, Fantini, et al., 2009; Schenck, Boeve, & Mahowald, 2013; Schenck, Bundlie, & Mahowald, 1996). En effet, des études récentes ont démontré que près de 82 % des patients atteints d'un TCSP*i* développent une MND sur une période d'environ 10 ans, si bien que ce trouble du sommeil est maintenant considéré comme un stade précoce du développement d'une synucléinopathie (Iranzo et al., 2013; Schenck et al., 2013). Ceci est loin d'être surprenant étant donné que nous observons chez les patients atteints d'un TCSP*i* des signes discrets de neurodégénérescence cérébrale, et ce dès leur première visite au laboratoire du sommeil. Plusieurs études ont entre autres identifié des perturbations motrices, sensorielles, cognitives, autonomiques, un ralentissement de l'activité électrique cérébrale à l'éveil et une baisse du débit sanguin cérébral à l'éveil dans certaines régions du cerveau, des atteintes en grande partie similaires à ce que l'on retrouve dans la MP et la DCL (pour une revue de la littérature, voir Postuma, Gagnon, & Montplaisir, 2013). De plus, près de 50 % de ces patients présenteraient un trouble cognitif léger, un facteur de risque important de la démence (Gagnon et al., 2009). Le TCSP*i* offre ainsi une fenêtre temporelle unique pour étudier et mieux comprendre le processus évolutif de certaines MND. En effet, l'étude des marqueurs biologiques des synucléinopathies dans le TCSP*i* pourrait permettre d'identifier de façon précoce les patients à risque de progresser à court terme vers de telles neuropathologies. Ceci ouvrirait par le fait même la voie à l'implantation de traitements pharmacologiques ou comportementaux pouvant arrêter, ou à tout le moins ralentir le processus neurodégénératif chez ces patients.

L'électroencéphalographie (EEG) à l'éveil est une technique relativement simple, accessible, économique et peu intrusive. De plus, elle a fait ses preuves depuis de nombreuses années dans l'étude des anomalies cérébrales dans les MND telles que la MA, la MP et la DCL (Babiloni et al., 2015; Bonanni et al., 2008). Ainsi, l'analyse quantifiée de l'EEG à l'éveil représente un marqueur potentiellement sensible de la neurodégénérescence dans le TCSPi. L'objectif général de la présente thèse est d'étudier la nature des modifications de l'activité électrique du cerveau à l'éveil au repos chez les patients atteints d'un TCSPi à l'aide de l'EEG. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation au plan transversal des anomalies de l'EEG à l'éveil dans le TCSPi associées à la présence d'un trouble cognitif léger. Dans un deuxième temps, nous avons déterminé au plan longitudinal la valeur prédictive des mesures de l'EEG quantifié à l'éveil lors de l'évaluation initiale par rapport au développement ultérieur d'une MND sur une période approximative de quatre ans.

Le premier chapitre de la présente thèse est consacré au contexte théorique ayant servi à l'élaboration des objectifs énoncés précédemment et aux hypothèses de recherche. Les concepts importants et les différentes études liés à la problématique seront abordés en détail. Le deuxième chapitre comporte les manuscrits de deux articles publiés dans des périodiques scientifiques avec révision par les pairs. Ces deux articles répondent respectivement aux objectifs décrits plus haut. Enfin, le troisième et dernier chapitre présente la discussion et la conclusion générale de ces deux études. Les principaux résultats seront d'abord résumés, puis les implications théoriques et pratiques et les limites cliniques et méthodologiques seront abordées. Enfin, des pistes d'études futures seront proposées à la lumière des éléments de réflexion qui seront soulevés au fil de la discussion.

Chapitre 1 : Contexte théorique

1. L'Activité cérébrale au cours du sommeil et de l'éveil

Le sommeil fut longtemps considéré comme un état de passivité et d'inactivité cérébrale. La découverte des signaux électriques du cerveau chez l'humain par le neuropsychiatre Hans Berger (1929) à partir d'une technique qu'il nomma électroencéphalographie (EEG), suivant les travaux chez l'animal du pionnier Richard Caton, contribua à la remise en question de cette hypothèse. À l'aide d'électrodes placées sur le scalp, il identifia entre autres le rythme alpha (8-13 Hz), prédominant lors de l'éveil les yeux fermés. Ces travaux historiques ouvrirent la voie à l'étude des variations de l'activité électrique au cours du sommeil (Berger, 1929).

Aujourd'hui, le sommeil peut être caractérisé comme un état physiologique réversible de perte de conscience, qui au plan comportemental se traduit par une réactivité réduite aux stimuli de l'environnement extérieur ainsi que par une relative immobilité corporelle. Cet état est non seulement observé chez tous les mammifères connus, mais aussi chez certains amphibiens, reptiles, poissons, insectes et chez certains nématodes, ce qui suggère que le sommeil occuperait une fonction vitale universelle (Huber et al., 2004; Raizen et al., 2008; Volkoff, 2012; Zepelin, Siegel, & Tobler, 2005). Loin d'être un simple état statique, le sommeil sous-tend, du moins chez l'humain, la régulation de plusieurs fonctions et systèmes biologiques, notamment le système nerveux autonome, le rythme cardiaque et respiratoire, la sécrétion hormonale et la température corporelle (Carskadon & Dement, 2011). Bien qu'il n'existe pas de consensus au sein de la communauté scientifique quant à la principale fonction du sommeil, il est possible de stipuler qu'il sert principalement à la récupération et l'allocation

énergétique, en plus de jouer un rôle dans la maturation neuronale, la consolidation mnésique et la régulation émotionnelle (Gais et al., 2007; Schmidt, 2014; Sterpenich et al., 2009).

1.1 Architecture du sommeil

L'étude du sommeil chez l'humain se fait principalement à l'aide de la polysomnographie (PSG), une méthode qui comprend entre autres l'EEG, l'électrooculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG) mentonnier ou des membres. Le sommeil possède une organisation structurale bien définie, dont les différents stades sont classifiés visuellement selon des critères standardisés. Selon les plus récents critères de cotation de l'*American Academy of Sleep Medicine* (Silber et al., 2007), il est constitué du sommeil paradoxal (SP) et du sommeil lent (SL), qui lui-même se sous-divise en stades N1, N2 et N3, chacun représentant un niveau croissant de profondeur de sommeil. Une nuit de sommeil normale est composée d'une succession de cycles de sommeil d'une durée d'environ 90 à 100 minutes, caractérisés par une période de SL (du stade le plus léger au plus profond) suivie d'une période de SP. D'ailleurs, une nuit typique chez l'adulte comprend en moyenne 4 à 6 cycles de sommeil (Carskadon & Dement, 2011) (Figure 1).

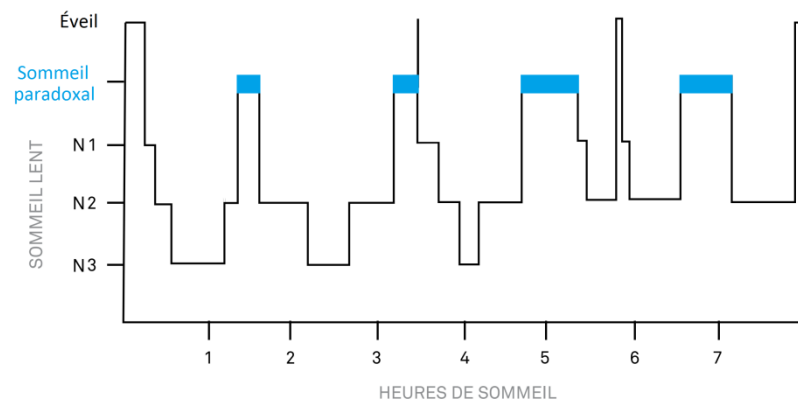


Figure 1. Hypnogramme du jeune adulte

L'EEG permet principalement de mesurer les différences de potentiels post-synaptiques des dendrites de plusieurs milliers de neurones pyramidaux des couches IV et V de la région corticale située sous l'électrode au niveau du cuir chevelu. On suppose ainsi que l'activité observée à la surface du crâne constitue le reflet de l'activité cérébrale en profondeur (Da Silva, 2011). Chaque état de vigilance s'accompagne de modifications rythmiques de l'activité physiologique du cerveau qui lui est propre. Cette rythmicité corticale serait le produit des interactions entre le thalamus et le cortex, qui elles-mêmes découlent des modulations du tronc cérébral et de l'hypothalamus. Contrairement à l'éveil qui se caractérise par une activité EEG de fréquence élevée (rapide) et de faible amplitude associée à la présence de tonus musculaire, on remarque dans le SL une augmentation graduelle de la synchronisation de l'activité neuronale du stade le plus léger au plus profond (EEG de fréquence réduite [lent] et de forte amplitude) et une baisse du tonus musculaire (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, & McCarley, 2012). Le stade N1 représente la phase de transition veille-sommeil au cours de laquelle l'individu s'assoupit et s'endort. Nous observons alors une transition entre le rythme alpha typique de l'éveil au repos et des voltages mixtes plus lents (2-7 Hz), en plus de noter la présence de mouvements lents des yeux. Le stade N2 fait de plus en plus place à de l'activité lente, mais est surtout reconnu par l'apparition typique de fuseaux de sommeil (des bouffées rythmiques d'activité oscillant entre 11 et 15 Hz) et de complexes K (des ondes bi- ou tri-phasiques de grande amplitude). Lors du stade N3, aussi appelé sommeil lent profond (SLP), des ondes de basses fréquences (très lentes) et de grande amplitude ($>75 \mu\text{V}$) de type delta sont présentes sur plus de 20 % du signal par période de 30 secondes (Silber et al., 2007). Les mouvements oculaires sont pour leur part absents et l'EMG affiche une amplitude réduite. Le SLP est plus abondant en début

de nuit et se raccourcit lors des cycles subséquents, contrairement au sommeil paradoxal dont la proportion est plus élevée en fin de nuit.

Le SP peut être simplement décrit comme un cerveau actif dans un corps paralysé (Jouvet, Michel, & Courjon, 1959), puisqu'il est caractérisé entre autres par une désynchronisation de l'activité EEG (c'est-à-dire par l'apparition d'une activité de haute fréquence et de faible amplitude telle qu'observée à l'éveil et en stade N1), la présence de mouvements oculaires rapides (MOR) et d'une atonie musculaire. La désynchronisation de l'EEG, l'atonie musculaire, l'arrêt de la thermorégulation du corps, la constriction des pupilles et la tuméfaction pénienne sont présents tout au long du SP et constituent les événements dits toniques tandis que les événements intermittents ou phasiques incluent entre autres les MOR, les activités musculaires de l'oreille moyenne, les secousses musculaires du visage et des extrémités ainsi que les irrégularités cardio-respiratoires (pour une revue de la littérature, voir Siegel, 2011b). Par ailleurs, il est possible d'observer chez l'animal des pointes ponto-géniculo-occipitales qui parcourent, comme leur nom l'indique, le tegmentum pontique, les corps genouillés latéraux du thalamus jusqu'au cortex occipital (Morrison & Bowker, 1975). C'est d'ailleurs au cours du SP que les rêves les plus riches et élaborés apparaissent, malgré qu'ils puissent aussi se manifester en SL dans une fréquence moindre (Nielsen, 2000).

1.2 Mécanismes neurophysiologiques de l'éveil et du sommeil

Tel qu'énoncé plus tôt, l'éveil peut être décrit par une activité désynchronisée de bas voltage de type bêta (de fréquence supérieure à 13 Hz). Lorsque l'individu ferme les yeux, elle est remplacée par un rythme alpha dominant (8-13 Hz), surtout visible sur les dérivations

postérieures. Ce rythme alpha disparaît d'ailleurs à l'ouverture des yeux ou lors de l'exécution de tâches cognitives (Berger, 1929; Klimesch, 1999; Nunez, Wingeier, & Silberstein, 2001). L'éveil cortical et l'état de vigilance qui en découle sont provoqués par l'activation de plusieurs voies ascendantes constituées de populations neuronales et de neurotransmetteurs distincts. De nombreuses études publiées depuis les 50 dernières années ont tenté de mettre en lumière les mécanismes neurobiologiques régissant l'éveil et le sommeil (pour une revue exhaustive de la littérature à ce sujet, voir Brown et al., 2012). Ces dernières nous suggèrent que le maintien de l'état de veille nécessite l'intervention d'un réseau exécutif de l'éveil, comprenant les neurones histaminergiques de l'hypothalamus postérieur, les neurones du thalamus intralaminaire et les neurones cholinergiques du télencéphale basal (TB) (comprenant le noyau basal de Meynert [NBM]). Ces structures subissent l'influence de plusieurs noyaux localisés dans le tronc cérébral, notamment les neurones du raphé dorsal et médian (NR : sérotoninergiques), du locus coeruleus (LC : noradrénergiques), des noyaux mésopontins (comprenant les noyaux tegmentaires latérodorsaux et pédonculopontins [NTLD/NTPP : cholinergiques]), de la formation réticulée mésencéphalique, des noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires (glutamatergiques) et de la substance grise périaqueducule ventrolatérale (vIPAG : dopaminergiques). Ces systèmes excitateurs ascendants innervent le cortex à travers deux voies différentes, l'une ventrale (en rouge : la voie réticulo-hypothalamo-corticale), l'autre dorsale (en jaune : la voie réticulo-thalamo-corticale) (figure 2). Il est à noter que le système dopaminergique nigrostriatal et le système hypocrétinergique de l'hypothalamus latéral joueraient aussi un rôle important dans la régulation de la motricité et du tonus sympathique à l'éveil. L'ensemble de ces populations neuronales décharge de

manière coordonnée, et contribue de façon complémentaire, mais redondante à l'apparition et au maintien de l'éveil.

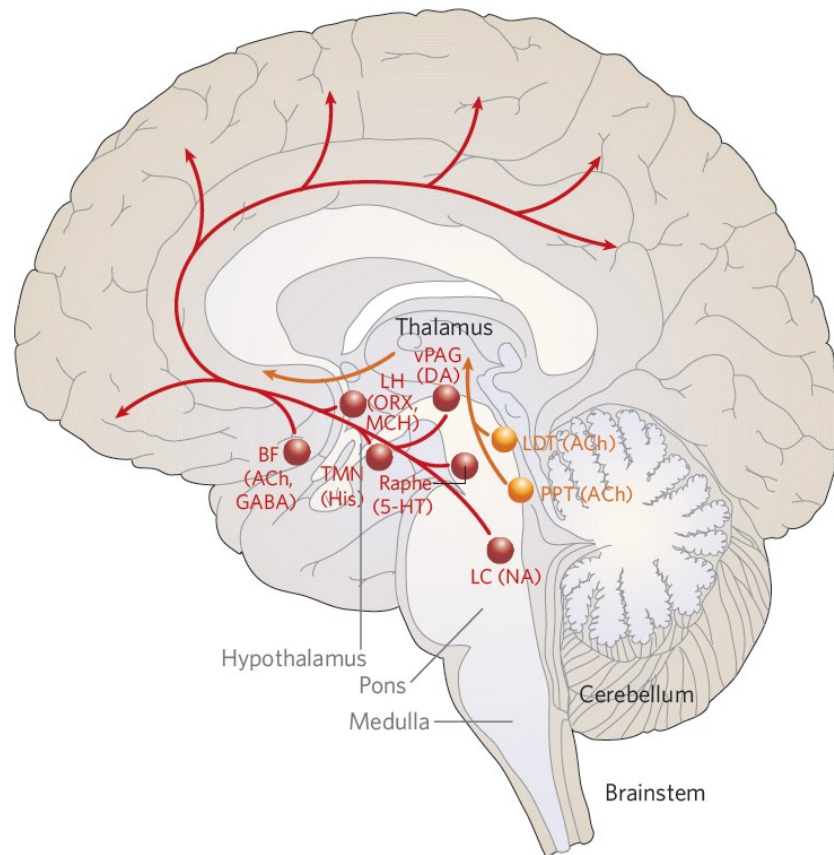


Figure 2. Systèmes de l'éveil. Reproduit avec la permission de Macmillian Publishers Ltd : Nature (Saper, Scammell, & Lu, 2005), copyright 2005

En ce qui a trait au SL, la contribution du système GABAergique de la zone ventrale de l'aire préoptique (VLPO) de l'hypothalamus antérieur, inhibé à l'éveil par les systèmes monoaminergiques avec lequel il partage des connexions diffuses, serait cruciale pour la régulation et le déclenchement de l'endormissement. Ainsi, l'alternance entre la veille et le

sommeil implique des processus complexes, réciproques et dynamiques. Le modèle d'interactions inhibitrices réciproques, aussi appelé modèle de la bascule (en anglais : *flip-flop switch*) a ainsi été élaboré pour expliquer les transitions rapides de veille-sommeil (Saper, Chou, & Scammell, 2001). Ce modèle suppose une boucle de rétroaction entre les systèmes ascendants monoaminergiques et le VLPO. Ainsi, l'activité de l'un des systèmes inhibe celle de l'autre, désinhibant alors sa propre activité. Par ailleurs, la promotion et la stabilité de l'éveil bénéficieraient de l'apport de l'hypocrétine (orexine) produite par la portion postérieure de l'hypothalamus innervant le LC, les NR ainsi que le noyau tubéromamillaire. Le VLPO serait peu affecté par l'hypocrétine, ce qui nous indique que ce neuropeptide servirait essentiellement à réguler l'éveil à travers son effet stabilisateur sur les systèmes monoaminergiques (figure 3). La perte de ces neurones serait d'ailleurs responsable de la narcolepsie, un trouble de sommeil caractérisé entre autres par la présence de somnolence diurne excessive et de cataplexie (perte brusque de tonus musculaire sans altération de la conscience), toutes deux des incursions non désirées du SP à l'éveil (Dauvilliers, Arnulf, & Mignot, 2007).

Enfin, ces mécanismes sont gouvernés par deux processus complémentaires, c'est-à-dire circadiens et homéostatiques (Borbely, 1982). Le processus homéostatique représente la pression ou dette de sommeil qui augmente avec le temps d'éveil et diminue avec le temps de sommeil. L'accumulation extracellulaire d'adénosine durant l'éveil au sein du télencéphale basal et son rôle excitateur auprès des neurones du VLPO constitue une hypothèse plausible à ce phénomène (Benington, Kodali, & Heller, 1995). Les rythmes circadiens, quant à eux, représentent toute variation cyclique, endogène de multiples systèmes physiologiques sur une

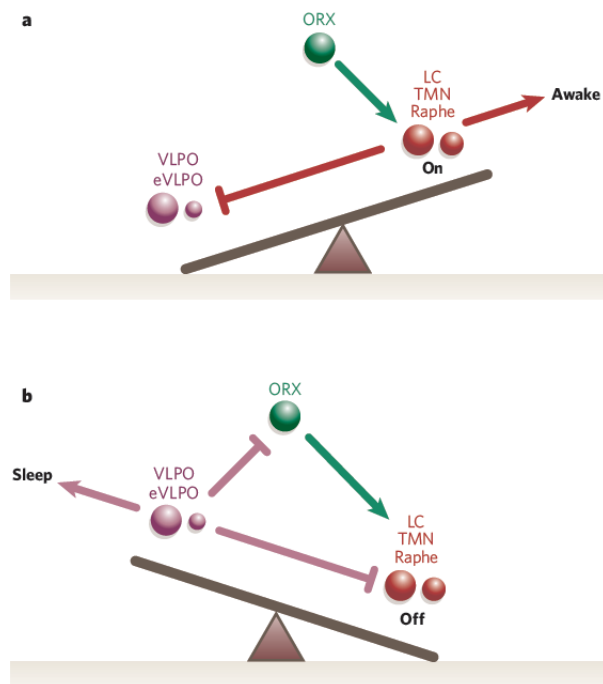


Figure 3. Modèle de la bascule. Reproduit avec la permission de Macmillian Publishers Ltd : Nature (Saper, Scammell, & Lu, 2005), copyright 2005

période de 24 h. À l’image d’un chef d’orchestre, ces variations sont dirigées par l’horloge biologique interne, le noyau suprachiasmatique de l’hypothalamus. Il se synchronise notamment à l’aide de la sécrétion de la mélatonine liée à l’absence de lumière et des stimuli extérieurs, dont la lumière. Donc, d’une part la pression homéostatique augmente avec les heures d’éveil tandis que le signal circadien augmente au cours de la journée, ce qui nous prépare au sommeil. D’autre part, la pression homéostatique se dissipe et le signal circadien diminue durant la nuit, ce qui nous prépare à l’état de veille. En somme, une voie complexe connectant le noyau suprachiasmatique au système exécutif de l’éveil et au VLPO via certains

noyaux de l'hypothalamus orchestre la régulation des cycles éveil-sommeil en plusieurs étapes complexes (Saper, Scammell, & Lu, 2005).

1.3 Mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal

Les premières études de transections chez le chat ont démontré que les réseaux neuronaux et les structures cérébrales responsables de la génération et de la régulation des événements toniques et phasiques du SP étaient localisés dans le tronc cérébral, tout particulièrement au niveau du pont et de la région caudale du mésencéphale. L'atonie musculaire nécessiterait par contre l'activation des systèmes moteurs inhibiteurs du bulbe rachidien (Schenkel & Siegel, 1989; Siegel, 2011b; Siegel, Nienhuis, & Tomaszewski, 1984). Deux réseaux de neurones mutuellement inhibiteurs dits SP-On (actifs durant le SP) et SP-Off (permissifs lors du SP) seraient impliqués dans la régulation de ce stade de sommeil. Le système SP-Off comprend entre autres les neurones monoaminergiques et orexinergiques tandis que le système SP-On regroupe plutôt les neurones cholinergiques, dopaminergiques et glutamatergiques (Siegel, 2011a).

La compréhension des mécanismes régulant le SP, bien qu'encore incomplète à ce jour, nous provient essentiellement des études chez l'animal, notamment chez le chat et le rat. Selon le plus récent modèle de Luppé et al. (2011), le déclenchement du SP serait dû à l'activation des neurones glutamatergiques situés dans une région ventrale au LC, c'est-à-dire dans le noyau tegmental souslatérodorsal du pont (SLD) (ou péri-locus coeruleus alpha chez le chat ou subcoeruleus). À l'éveil et durant le sommeil lent, ces neurones SP-On seraient inhibés par

les neurones SP-Off GABAergiques de la vIPAG et du noyau réticulaire mésencéphalique dorsal profond (dDPMé), eux-mêmes activés par le système monoaminergique et hypocrétinergique. Il est à noter que le vIPAG contient aussi une sous-population neuronale SP-On. Ainsi, la levée de l'inhibition du SLD s'effectue par l'entremise de l'activation intrinsèque des neurones SP-On GABAergiques/mélaninergique de l'hypothalamus et des neurones GABAergiques du vIPAG et du noyau réticulé paragigantocellulaire dorsal (DPGi). Les neurones du SLD induiraient alors une activation corticale via des projections ascendantes provenant des neurones des relais intralaminaires du thalamus en collaboration avec les neurones cholinergiques des NTLD/NTPP, les noyaux réticulés du pont, du mésencéphale et le TB. Les projections descendantes du SLD, quant à elles, exciteraient les neurones glycinergiques et GABAergiques des noyaux réticulés magnocellulaires du bulbe rachidien (plus précisément le noyau réticulaire gigantocellulaire ventral [GiV]). Ces projections inhiberaient les interneurons de la moelle épinière ce qui entraînerait une hyperpolarisation des motoneurons spinaux responsable de l'atonie musculaire en SP (Figure 4).

L'origine des générateurs de l'activité phasique fait encore l'objet d'études. Il est cependant probable que cette dernière découle de l'activation des cellules pyramidales glutaminergiques du cortex moteur dont les projections atteignent soit directement ou indirectement les motoneurons. Comme nous le verrons plus loin, l'augmentation de l'activité phasique observée dans le TCSP pourrait ainsi découler de l'augmentation des projections phasiques excitatrices (glutamatergiques) et/ou de la diminution des projections phasiques inhibitrices (GABAergiques) (Burgess, Lai, Siegel, & Peever, 2008; Luppi et al., 2011; Luppi, Clement, Valencia Garcia, Brischoux, & Fort, 2013).

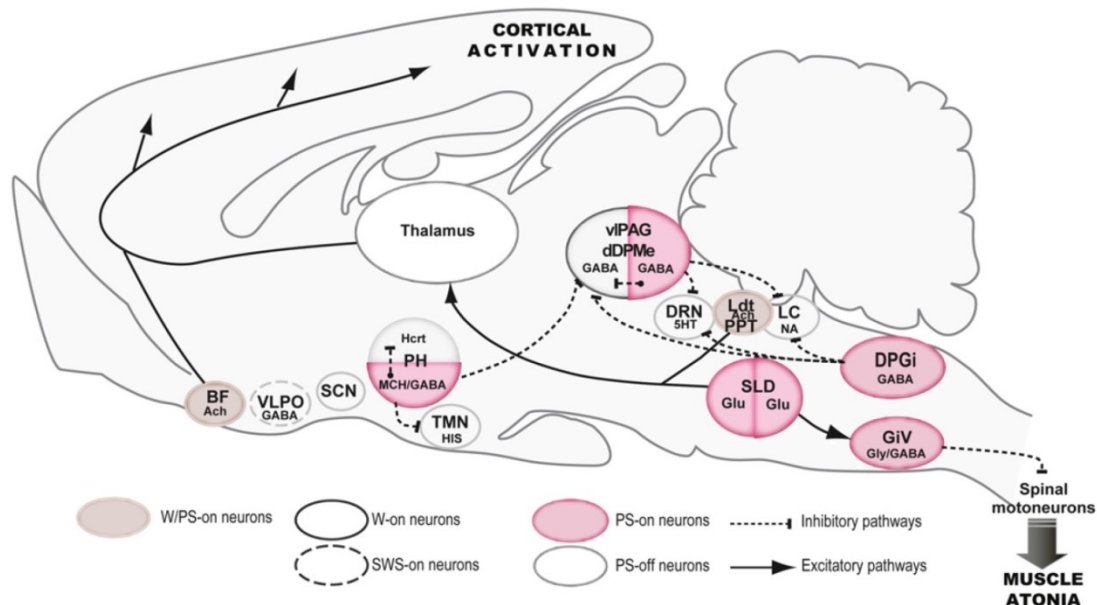


Figure 4. Réseaux neuronaux du sommeil paradoxal. Reproduit avec la permission de Elsevier : Sleep Medicine (Luppi et al., 2011), copyright 2011.

1.4 Genèse des rythmes EEG au repos

Il est présumé que la boucle thalamo-corticale joue un rôle clé dans la génération des ondes cérébrales au repos. Le thalamus assure le relais de l'information sensorielle vers le cortex, des cellules thalamo-corticales vers les cellules pyramidales. Ensuite, ces dernières retournent l'information au thalamus via deux voies cortico-thalamiques, l'une directe et l'autre indirecte via le noyau réticulé du thalamus. Lors de l'endormissement, le noyau réticulé du thalamus, à travers des influx GABAergiques inhibiteurs, hyperpolarise de manière cyclique les neurones thalamo-corticaux. À l'image d'un *pacemaker*, le thalamus affiche alors une activité périodique autogénérée qui empêche l'information sensorielle spécifique de se rendre au cortex (Steriade, 2003). À l'éveil, le noyau réticulé du thalamus est lui-même inhibé

par les systèmes activateurs de l'éveil, ce qui permet aux neurones thalamiques d'être dépolarisés, notamment par des influences cholinergiques, ce qui provoque des décharges régulières ou toniques. Ainsi, les fuseaux de sommeil et le rythme delta sont bloqués au repos par l'inhibition des oscillateurs réticulo-thalamique (7-14 Hz), thalamo-cortical (1-4 Hz) et intra-cortical (< 1 Hz). Ces rythmes sont alors remplacés par des oscillations corticales rapides essentiellement générées par les voies thalamo-corticales, le télencéphale basal et les neurones de l'hippocampe et du cortex. La nature exacte des générateurs corticaux fait toutefois encore l'objet de discussions (Amzica & da Silva, 2011; Steriade, 2003; Steriade, Contreras, Amzica, & Timofeev, 1996).

Analyse spectrale. L'analyse spectrale est une approche mathématique qui, à l'aide de la transformée rapide de Fourier, quantifie l'activité cérébrale en décomposant les signaux électriques en ses composantes de fréquence qui les constituent. Les bandes de fréquence suivantes sont généralement étudiées : delta (0,75- 4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz) et bêta (13-30 Hz). De plus, les bandes de fréquences peuvent être décrites selon leur valeur absolue ou relative. La valeur absolue représente la capacité absolue du cerveau à générer un voltage pour une bande de fréquence donnée tandis que la valeur relative représente la proportion (%) du spectre total qu'occupe chacune des bandes de fréquences (Pivik et al., 1993).

2. Le trouble comportemental en sommeil paradoxal

2.1 Description clinique et prévalence

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie se caractérisant par la perte de l'atonie musculaire, la paralysie qui accompagne généralement le SP, suivie de l'apparition de comportements indésirables et souvent violents durant ce stade du sommeil (American Academy of Sleep Medicine, 2005; Schenck et al., 1986). Les personnes atteintes du TCSP peuvent par exemple parler, crier, gesticuler, tenter de saisir des objets, donner des coups de poing ou des coups de pieds, sauter hors du lit ou courir (Schenck, Bundlie, Patterson, & Mahowald, 1987). Ces comportements nocturnes varient grandement d'une personne à l'autre en termes de fréquence, de complexité et d'intensité et ils émergent généralement dans la deuxième moitié de la nuit lorsque le SP est plus abondant. Bien qu'ils soient plus rares, certains patients peuvent manifester des comportements non violents au cours de leur sommeil, en plus des comportements violents typiques (Oudiette et al., 2009; Siclari, Wienecke, Poryazova, Bassetti, & Baumann, 2011).

La nature de ces comportements nocturnes semble être directement reliée au contenu des rêves, ce qui suggère une mise en action de ces derniers. D'ailleurs, la majorité des patients rapportent une altération du contenu de leurs rêves qu'ils jugent comme étant intenses et agressifs (Olson, Boeve, & Silber, 2000; Schenck, Hurwitz, & Mahowald, 1993). Les poursuites, les attaques de la part d'inconnus, d'animaux ou d'insectes, où le patient tente généralement de se défendre ou de fuir comptent parmi les thèmes les plus récurrents. De plus, les patients avec un TCSP rapportent des rêves au contenu plus agressif comparativement à des sujets contrôles, bien qu'ils possèdent un niveau d'agressivité globale similaire durant le

jour (Fantini, Corona, Clerici, & Ferini-Strambi, 2005; Mariotti et al., 2015). Malgré les perturbations nocturnes vécues par les patients, l'architecture du sommeil semble préservée dans le TCSP. Certaines études rapportent un plus grand pourcentage de sommeil lent profond (Massicotte-Marquez et al., 2008; Olson et al., 2000; Schenck & Mahowald, 2002), des résultats qui n'ont cependant pas été reproduits ultérieurement (Latreille, Carrier, Montplaisir, Lafortune, & Gagnon, 2011).

Les périodes d'agitation nocturne peuvent causer des blessures comme des ecchymoses, des lacérations ou des fractures tant au patient qu'à leur partenaire de lit (Schenck et al., 1993; Schenck, Milner, Hurwitz, Bundlie, & Mahowald, 1989). Selon une étude d'Olson et al. (2000), des attaques envers le partenaire de lit étaient rapportées par 64 % des patients, causant des blessures chez 16 % d'entre eux. Certains comportements peuvent avoir des conséquences bien plus graves, un cas d'homicide par strangulation associée au TCSP ayant déjà été rapporté, provoquant alors des enjeux médicolégaux importants (Schenck, Lee, Bornemann, & Mahowald, 2009).

La prévalence du TCSP avait d'abord été estimée à 0.5 % dans la population générale et à 0.38 % dans la population âgée, mais une étude a récemment démontré qu'elle pourrait atteindre jusqu'à 2 % des personnes âgées de plus de 60 ans (Chiu et al., 2000; Kang et al., 2013; Ohayon, Caulet, & Priest, 1997). En effet, les premiers symptômes apparaissent généralement chez les adultes âgés de 40 à 70 ans (Boeve, 2010) et touchent davantage les hommes que les femmes dans une proportion d'environ 80 % (Olson et al., 2000; Postuma, Gagnon, Vendette, Fantini, et al., 2009; Schenck et al., 1993). Schenck & Mahowald (2002)

ont émis l'hypothèse suivante pour expliquer cette disparité : les femmes pourraient présenter une forme plus légère de ce trouble, ce qui les rendrait du coup moins susceptibles de consulter. Une étude récente corrobore en partie cette hypothèse puisque les femmes avec un TCSP présenteraient moins de comportements durant la nuit, et ce, malgré une activité EMG et un contenu onirique similaires à ceux des hommes (Zhou et al., 2015). Les taux plus élevés chez l'homme d'hormones sexuelles impliquées dans l'apparition des comportements violents et agressifs pourraient contribuer à la prédominance masculine dans le TCSP. Cependant, une étude rapporte que la testostérone ne serait pas reliée au contenu agressif des rêves ni au TCSP dans un groupe de patients atteints de la MP tandis qu'une autre étude rapporte l'absence de différence au niveau des hormones sexuelles entre des patients atteints d'un TCSP et des sujets contrôles (Chou, Moro-De-Casillas, Amick, Borek, & Friedman, 2007; Iranzo, Santamaria, Vilaseca, & de Osaba, 2007).

La contribution génétique à l'apparition du TCSP a été jusqu'à ce jour peu explorée. Toutefois, une étude basée sur des questionnaires autorapportés révèle que les patients atteints d'une TCSP ont plus de chance d'avoir un membre de la famille proche présentant des comportements de mise en action de leur rêve (13,8 %) que des sujets contrôles (4,8 %) (Dauvilliers et al., 2013). De plus, une association a été rapportée entre la présence d'un TCSP et l'antigène leucocytaire de classe II, un gène notamment associé à la narcolepsie, au sein d'un échantillon composé d'hommes caucasiens. En fait, 84 % de ceux avec un TCSP sans narcolepsie concomitante portaient le gène DQw1 (DQB1*05, 06) comparativement à 56 % des sujets du groupe contrôle (Schenck, Garcia-Rill, Segall, Noreen, & Mahowald, 1996). Cette étude n'a cependant pas été reproduite depuis sa publication. Récemment, certains gènes

associés à la MP ont été retrouvés chez des patients avec un TCSP et permettraient de prédire une conversion plus rapide vers une synucléinopathie (Gan-Or et al., 2015). D'ailleurs, certains facteurs de risque à l'apparition du TCSP, autres que génétique, ont été récemment identifiés, notamment le tabagisme, des traumatismes à la tête, une faible scolarité, l'exposition aux pesticides et le fait d'avoir travaillé sur une ferme (Postuma, Montplaisir, et al., 2012). Ces derniers apparaissent similaires à ceux associés à la MP (Hubble, Cao, Hassanein, Neuberger, & Koller, 1993).

2.2 Critères diagnostiques et diagnostic différentiel

Les critères diagnostiques de l'*American Academy of Sleep Medicine* (2005) qui apparaissent dans *The International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-2) sont les suivants : **A.** Présence en SP d'une activité EMG tonique au niveau du menton ou d'une quantité excessive d'activité EMG phasique au niveau des membres ou du menton; **B.** Présence d'au moins une des caractéristiques suivantes : i. une histoire clinique de comportements perturbants, à risque de blessures ou potentiellement à risque de blessures, survenant durant le sommeil; ii. des manifestations comportementales durant le SP documentées pendant l'enregistrement polysomnographique; **C.** Absence d'une activité électroencéphalographique épileptique durant le SP permettant ainsi de distinguer le TCSP d'une épilepsie nocturne et **D.** Absence d'un autre trouble du sommeil, un désordre neurologique ou médical, un désordre mental, l'utilisation d'une médication ou l'abus de substances pouvant expliquer l'apparition de ces symptômes. Il est à noter qu'une édition plus récente de l'ICSD est parue en 2014, toutefois les critères de l'ICSD-2 ont été utilisés dans le cadre de la présente thèse.

La présence de tonus musculaire ainsi que l'augmentation de l'activité phasique au cours du SP ne peuvent être mesurées objectivement qu'à l'aide de la PSG. Le diagnostic du TCSP doit donc être confirmé par un examen du sommeil en laboratoire incluant une caméra infrarouge afin de documenter les différents comportements ou vocalisations nocturnes et de vérifier leur correspondance avec les périodes de SP. La PSG est d'autant plus importante qu'il existe plusieurs autres troubles du sommeil comme le somnambulisme, les terreurs nocturnes, l'épilepsie nocturne ou des formes sévères d'apnées obstructives du sommeil dont les manifestations comportementales peuvent être confondues avec le TCSP (American Academy of Sleep Medicine, 2005; Fantini & Ferini-Strambi, 2007; Iranzo & Santamaria, 2005). Dans ces différents troubles, la PSG est nécessaire pour confirmer l'émergence des comportements dans les stades de sommeil lents profonds et/ou la préservation de l'atonie musculaire en SP, des caractéristiques qui les distinguent du TCSP. L'âge de survenue peut aussi aider au diagnostic différentiel, les terreurs nocturnes et le somnambulisme apparaissant surtout pour la première fois chez les enfants ou les jeunes adultes. De plus, dans le TCSP, les manifestations motrices sont non stéréotypées, contrairement à ce que l'on retrouve dans l'épilepsie, et l'utilisation de l'environnement est souvent inappropriée contrairement au somnambulisme. Enfin, dans le TCSP, le patient a les yeux fermés tout au long des comportements anormaux et n'est généralement pas confus s'il se réveille suite à un épisode nocturne (Leu-Semenescu & Arnulf, 2010).

2.3 Étiologie

Le TCSP peut survenir seul, en l'absence de maladies ou troubles concomitants sous une forme que l'on appelle primaire ou idiopathique (TCSP_i). Dans les formes secondaires,

souvent d'apparition rapide, le TCSP est déclenché par la prise de médicaments ou par leur arrêt brutal, particulièrement les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (Hoque & Chesson, 2010; Onofri, Luciano, Thomas, Iacono, & D'Andreamatteo, 2003; Winkelman & James, 2004). Par ailleurs, la prise de ces médicaments peut aggraver les manifestations comportementales en SP. Ce trouble du sommeil a aussi été rapporté suite à la prise de Bisoprolol, un bêtabloquant (Iranzo & Santamaria, 1999). Des cas auraient aussi été observés lors du sevrage ou de l'abus d'alcool (Schenck, Hurwitz, & Mahowald, 1988). Étonnamment, la prise d'antidépresseurs chez ces patients serait associée à un risque plus faible de développer une MND par rapport à des patients qui n'en consomment pas, et ce malgré une symptomatologie similaire (Postuma, Gagnon, Tuineaig, et al., 2013). Les auteurs suggèrent ainsi que la prise d'antidépresseurs déclencherait de manière précoce la présentation clinique du TCSP chez certains patients, mais que ces derniers n'appartiendraient pas à un groupe nosologique distinct.

Le TCSP peut aussi apparaître en association avec un autre trouble du sommeil, une maladie neurodégénérative ou un trouble neurologique. Entre 48 et 75 % des cas se manifesteraient sous cette forme (Olson et al., 2000; Schenck et al., 1993; Sforza, Krieger, & Petiau, 1997). Malgré que le TCSP soit particulièrement associé aux synucléinopathies, on le retrouve également dans la narcolepsie, le syndrome de Guillain-Barré, la chorée de Huntington, l'épilepsie et la maladie de Wilson (Arnulf et al., 2008; Cochen et al., 2005; Manni, Terzaghi, & Zambrelli, 2007; Nightingale et al., 2005; Tribl et al., 2014). Des lésions focales du tronc cérébral d'origine vasculaire, inflammatoire ou tumorale ainsi qu'une

malformation de Chiari (c'est-à-dire une malformation congénitale du cervelet) peuvent aussi entraîner un TCSP (Henriques-Filho & Pratesi, 2008; Limousin et al., 2009; Zambelis, Paparrigopoulos, & Soldatos, 2002). Le TCSP dans son association avec les maladies neurodégénératives fera l'objet d'une plus grande attention dans les sections subséquentes.

2.4 Traitement

Le traitement du TCSP comporte des mesures non médicamenteuses qui consistent à rendre l'environnement du dormeur sécuritaire afin de minimiser les risques de blessures, tant pour l'individu qui en est atteint que pour son partenaire de lit. Dans les cas sévères, il est possible de suggérer aux conjoints de faire chambre à part ou de placer un traversin au milieu du lit pour amortir les coups. Certains patients font d'ailleurs preuve de créativité et rapportent dormir dans un sac de couchage, poser des barrières rembourrées le long du lit ou même s'attacher au lit pour prévenir les chutes (Leu-Semenescu & Arnulf, 2010; Schenck & Mahowald, 2002).

Les traitements médicamenteux les plus fréquemment prescrits sont les benzodiazépines, surtout le clonazepam. Des études démontrent son efficacité, c'est-à-dire une réduction ou une abolition des comportements en SP chez la majorité des patients en plus d'améliorer la qualité du SP (Ferri et al., 2013; Gagnon, Postuma, & Montplaisir, 2006). Par contre, il ne restaure pas l'atonie musculaire et les symptômes réapparaissent immédiatement suite à l'arrêt du traitement (Lapierre & Montplaisir, 1992; Olson et al., 2000; Schenck et al., 1993). À notre connaissance, aucune étude randomisée à double insu avec placebo n'a été menée pour évaluer l'efficacité du clonazepam dans le TCSP. De plus, de 10 à 13 % des

patients ne répondraient pas au clonazepam et ce dernier est contre-indiqué chez les personnes à risque de chutes, qui ont des troubles cognitifs, de la somnolence diurne ou qui souffre d'apnée obstructive du sommeil (Gagnon, Postuma, Mazza, Doyon, & Montplaisir, 2006; Olson et al., 2000; Schenck et al., 1993). La mélatonine est aussi efficace pour le traitement du TCSP et représente une alternative ou un complément utile (Boeve, 2003; Kunz & Mahlberg, 2010; Takeuchi et al., 2001). Une étude randomisée à double insu avec groupe placebo confirme l'efficacité de la mélatonine : on observe une restauration partielle de l'atonie en plus d'une amélioration significative de la présentation clinique et les effets perdurent jusqu'à cinq semaines après l'arrêt de la médication (Kunz & Mahlberg, 2010). Ces résultats ont d'ailleurs été répliqués récemment par une étude rétrospective (McCarter et al., 2013). Enfin, d'autres agents ont été suggérés tels que le zopiclone, la carbamazépine, le désipramine, la clozapine, le sodium oxybate, le pramipexole, le Yi-Gan San et d'autres benzodiazépines telles que le tempazepam, le trizolam et l'alprazolam. Par contre, les preuves d'efficacité sont insuffisantes ou inconsistantes (Aurora et al., 2010).

2.5 Pathophysiologie

Tel qu'énoncé plus haut, les réseaux anatomiques et les mécanismes biochimiques régissant le SP demeurent encore à ce jour incertains, de sorte que la pathophysiologie à l'origine du TCSP n'est pas complètement élucidée. Le TCSP résulterait d'un dysfonctionnement des systèmes responsables de l'atonie musculaire, mais également d'une atteinte des substrats neuronaux régissant l'activité motrice phasique au cours du SP (Boeve, Silber, et al., 2007).

Une dégénérescence du SLD et/ou de la formation réticulée magnocellulaire pourraient ainsi être à l'origine de la perte de l'atonie musculaire dans le TCSP, et ce à travers la diminution ou la disparition de leur impact inhibiteur sur les motoneurones spinaux (Boeve, Silber, et al., 2007; Luppi et al., 2011). Plusieurs autres structures cérébrales seraient impliquées directement ou non dans le SP et pourraient ainsi jouer un rôle dans la pathophysiologie du TCSP. Il s'agit entre autres de la vIPAG, des NTLN/NTPP, du LC, des NR, de la SN, de l'hypothalamus latéral, du TB, du thalamus et de l'amygdale (Boissard, Fort, Gervasoni, Barbagli, & Luppi, 2003; Burgess et al., 2008; Fuller, Saper, & Lu, 2007; Luppi et al., 2011). Des dysfonctions du système dopaminergique nigrostrié pourraient jouer un rôle central dans le développement du TCSP compte tenu de la forte prévalence de ce trouble dans la MP, mais certaines études ne supportent pas cette hypothèse. (Albin et al., 2000; Boeve, Lin, Strongosky, Dickson, & Wszolek, 2006; Eisensehr et al., 2000; Eisensehr et al., 2003; Iranzo, Santamaria, & Tolosa, 2009; Kim et al., 2010). En effet, près de moitié des patients atteints de la MP n'ont pas un TCSP concomitant et l'utilisation d'agents dopaminergiques n'améliore pas la présentation clinique du TCSP (Iranzo et al., 2005; Kumru et al., 2008). Ce serait plutôt les systèmes GABAergique et glutaminergique qui seraient directement impliqués dans la physiologie du SP et de l'atonie musculaire. Ainsi, la sérotonine, l'hypocrétine, l'histamine, la noradrénaline et l'acétylcholine joueraient plutôt un rôle modulateur (Boissard et al., 2003; Burgess et al., 2008; Fuller et al., 2007; Luppi et al., 2011; Luppi et al., 2006; Sapin et al., 2009; Siegel, 2011b).

Plusieurs indices sur la pathophysiologie du TCSP peuvent être tirés des études de lésions et de neuropathologies chez l'humain. En effet, des cas isolés de TCSP ont été

rapportés chez des patients présentant une atteinte vasculaire ou tumorale de la région pontique. Ceci confirme l'importance de cette région cérébrale dans le développement du TCSP (Kimura et al., 2000; Limousin et al., 2009; Mathis, Hess, & Bassetti, 2007; Plazzi & Montagna, 2002; Provini et al., 2004; Tippmann-Peikert, Boeve, & Keegan, 2006; Xi & Luning, 2009; Zambelis et al., 2002). De plus, il existe au moins trois études de cas ayant procédé à l'autopsie du cerveau de patients atteints d'un TCSP*i*. La première a montré la présence de corps de Lewy et d'une dépigmentation marquée des neurones du LC et de la substance noire (SN) tandis que la deuxième a rapporté la présence de corps de Lewy sans perte neuronale significative dans ces régions (Boeve, Dickson, et al., 2007; Uchiyama et al., 1995). La troisième, quant à elle, a identifié une perte neuronale et des corps de Lewy au sein du bulbe olfactif, du pont, du bulbe rachidien, de la SN, du NBM et de l'amygdale, sans atteintes du néocortex (Iranzo, Gelpi, et al., 2014). La présence de corps de Lewy dans la région du locus coeruleus/subcoeruleus et de la SN, a aussi été rapportée suite à l'autopsie de patients avec un TCSP et une MP concomitante (Arnulf et al., 2000). D'autres chercheurs ont observé une perte de neurones cholinergiques au sein des NTLD/NTPP dans le TCSP associé à l'AMS ainsi qu'une perte neuronale dans le LC et la SN dans le TCSP associé à la DCL (Benarroch, Schmeichel, & Parisi, 2002; Turner, D'Amato, Chervin, & Blaivas, 2000). Certaines études montrent d'ailleurs une perturbation de l'activité cholinergique dans le TCSP associée à la MP ou à un trouble cognitif léger (TCL) (Kotagal et al., 2012; Nardone et al., 2012). En ce sens, il a été récemment démontré que l'acétylcholine, de par son action excitatrice sur le SLD, favorise l'atonie musculaire durant le SP (Weng et al., 2014). Toutefois, tel qu'énoncé plus tôt, plusieurs auteurs s'entendent pour dire que les systèmes cholinergiques et monoaminergiques occupent un rôle modulateur dans la génération du SP

plutôt qu'un rôle primaire dans la pathophysiologie du TCSP. De plus, le LC étant silencieux durant le SP, il est peu probable qu'il soit directement responsable de l'apparition de cette parasomnie (Boeve, Silber, et al., 2007; Fuller et al., 2007).

En somme, des études supplémentaires sont nécessaires afin de préciser les mécanismes et les structures cérébrales impliqués dans le TCSP chez l'humain. Il est cependant possible de stipuler que ce trouble du sommeil serait le résultat de dysfonctions des noyaux du tronc cérébral qui régissent le SP et interagissent directement ou indirectement avec d'autres régions corticales (Iranzo, Santamaria, et al., 2009).

3. Le TCSP et les maladies neurodégénératives

Un simple survol de la littérature scientifique nous permet d'affirmer que le TCSP est principalement associé à la MP, à la DCL et à l'AMS (Boeve et al., 1998; Gagnon, Postuma, Mazza, et al., 2006; Iranzo, Fernandez-Arcos, et al., 2014). En effet, le TCSP semble toucher approximativement 33 % à 46 % des patients avec une MP, 75 % de ceux avec une DCL et 88 % à 100 % de ceux avec une AMS (Ferman et al., 2002; Gagnon et al., 2002; Palma et al., 2015; Sixel-Doring, Trautmann, Mollenhauer, & Trenkwalder, 2011; Vetrugno et al., 2004). Ces trois maladies appartiennent à la catégorie des synucléinopathies puisqu'elles découlent d'un dysfonctionnement de la protéine alpha-synucléine. L'hypothèse a donc été émise que l'association entre le TCSP et une MND reflète la présence sous-jacente d'une synucléinopathie (Boeve, Silber, Ferman, Lucas, & Parisi, 2001). Afin de confirmer cette hypothèse, une étude récente a procédé à l'autopsie de 170 patients présentant un TCSP et une MND concomitante. Parmi les différents troubles, 94 % des patients présentaient

effectivement une synucléinopathie. De plus, cette association était d'autant plus forte lorsque le TCSP précédait l'apparition des MND (Boeve et al., 2013).

Cependant, bien que plus rares, des cas de TCSP sont aussi rapportés dans les MND de type tauopathie qui se caractérise par un dysfonctionnement de la protéine tau. En effet, quelques cas ont été rapportés dans la MA (aussi considérée comme une amyloïdopathie) et la dégénérescence corticobasale (Cooper & Josephs, 2009; Gagnon, Petit, et al., 2006). Toutefois, aucun cas n'a été rapporté à notre connaissance dans la démence frontotemporale, la maladie de Pick, la maladie des grains argyrophiles ou la dégénérescence pallidopontonigrale familiale (Kimura, Tachibana, Aso, Kimura, & Shibasaki, 1997; Wetter, Brunner, Collado-Seidel, Trenkwalder, & Winkelmann, 2002). Enfin, quelques cas de TCSP ont été rapportés dans la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et selon une étude portant sur le parkinsonisme atypique de Guadeloupe, la plupart des patients avaient un TCSP concomitant (7 patients sur 9) (Arnulf et al., 2005; Cooper & Josephs, 2009; De Cock et al., 2007). Il se peut donc que ce soit le site de la dégénérescence (le tronc cérébral) plutôt que le type d'inclusions neuronales pathologiques (synucléinopathie versus tauopathie) qui soit à l'origine du TCSP. Étant donné que les synucléinopathies affectent les structures inférieures du tronc cérébral, elles sont donc plus susceptibles d'être associées à ce trouble du sommeil.

En somme, le TCSP est fréquent dans les synucléinopathies et est plus susceptible d'être associé à une MP, une DCL et une AMS, bien qu'il puisse dans quelques cas être associé à d'autres maladies touchant les réseaux neuronaux responsables de l'atonie musculaire en SP (Gagnon, Postuma, Mazza, et al., 2006).

3.1 La maladie de Parkinson : un survol

La MP se caractérise principalement par symptômes moteurs, entre autres des tremblements de repos s'atténuant ou disparaissant considérablement lors des mouvements volontaires et du sommeil, une rigidité musculaire, une bradykinésie (une lenteur anormale des mouvements et une réduction de l'amplitude des gestes) et une perte des réflexes posturaux et de la démarche (voir l'annexe I pour une description des critères diagnostiques) (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). Cette maladie surviendrait entre autres suite à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SN, entraînant une perte de dopamine dans le striatum. L'administration de levodopa, un précurseur de la dopamine, entraîne une amélioration substantielle des symptômes moteurs et forme ainsi la première ligne de traitement (Goetz & Pal, 2014). Outre ces signes, les patients présentent souvent des troubles neurovégétatifs, des troubles cognitifs et de l'humeur ainsi qu'un ensemble de problèmes touchant le sommeil et la vigilance (Rana, Ahmed, Chaudry, & Vasan, 2015). L'émergence d'une démence serait fréquente dans cette population et toucherait 83 % des patients sur une période de 20 ans (Hely, Reid, Adena, Halliday, & Morris, 2008). La MP lorsqu'elle est associée à un TCSP concomitant (environ 33-46% des cas) présente un pronostic plus défavorable. En effet, en plus d'être lié à une présentation clinique plus sévère et à une qualité de vie inférieure, le TCSP dans la MP est aussi associé à un risque accru de développer une démence (Anang et al., 2014; Postuma, Bertrand, et al., 2012; Rolinski et al., 2014; Sommerauer et al., 2014; Vendette et al., 2007).

Les patients atteints de la MP possèdent un profil cognitif assez variable. Toutefois, les déficits au plan exécutif (initiation, planification, conceptualisation, mémoire de travail) et de

l'attention sont prédominants. Certaines personnes montrent aussi une atteinte des habiletés visuospatiales (perception, orientation, construction) et/ou des difficultés d'apprentissage et de mémoire. En effet, on note entre autres une altération du rappel libre, qui s'améliore à l'aide de l'indiçage, sans atteinte des capacités à conserver de nouveaux souvenirs en mémoire à long terme, du moins au début de la maladie. Les fonctions langagières apparaissent quant à elle relativement préservées malgré un certain manque du mot. Par ailleurs, la présence d'un TCL serait fréquente dans la maladie et toucherait près du tiers des patients (Litvan et al., 2011). D'abord principalement associé à la MA, le TCL est un concept couramment utilisé dans la littérature scientifique pour désigner un stade intermédiaire entre le vieillissement cognitif normal et la démence (Petersen & Morris, 2005). Plus précisément, le fonctionnement cognitif se situe en deçà de la moyenne par rapport à ce qui est attendu pour l'âge et l'éducation de la personne, et ce, sans provoquer d'atteintes fonctionnelles importantes. Il existe quatre sous-types de TCL, soit amnestique à domaine unique, non-amnestique à domaine unique, amnestique à domaines multiples et non-amnestique à domaines multiples. Les patients atteints d'un TCL, particulièrement de type non-amnestique à domaine unique ou multiple présentent un risque plus élevé de développer une démence dans la MP (Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006; Pedersen, Larsen, Tysnes, & Alves, 2013; Petersen & Morris, 2005). D'ailleurs, la présence d'un TCSP concomitant constitue un facteur de risque majeur d'un TCL (Gagnon et al., 2009)

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à l'activité cérébrale à l'éveil au repos chez les patients atteints d'une MP. Certains ont retrouvé chez des patients non-déments un ralentissement diffus de l'EEG dans l'ensemble des régions corticales selon le ratio (Alpha +

Bêta)/(Delta + Thêta) comparativement à des sujets contrôles (Serizawa et al., 2008). Toujours en comparaison avec des sujets sains, une augmentation de l'activité delta et thêta a été retrouvée chez des patients avec une MP et une démence concomitante tandis les patients avec une MP sans démence concomitante présentaient seulement une augmentation de l'activité thêta (Soikkeli, Partanen, Soininen, Paakkonen, & Riekkinen, 1991). Une autre étude suggère par contre que les anomalies de l'EEG quantifiées seraient plutôt associées à la présence d'un TCL ou d'une démence, les patients avec une MP sans déficits cognitifs n'ayant pas été jugés différents des contrôles (Fonseca, Tedrus, Letro, & Bossoni, 2009). Une puissance relative thêta élevée et une faible fréquence occipitale dominante ont d'ailleurs été associées à un risque accru de développer une démence dans la MP (Klassen et al., 2011). Enfin, certains chercheurs suggèrent que le ralentissement de l'EEG à l'éveil observé chez des patients non-déments serait associé à la présence d'un TCSP concomitant. En fait, les patients avec un TCSP présentaient une plus grande puissance absolue thêta au niveau frontal, pariétal, temporal et occipital comparativement à des patients sans TCSP et à des sujets contrôles (Gagnon et al., 2004).

Modèle neuropathologique de Braak. À partir de l'étude neuropathologique de cerveaux chez l'humain, certains spécialistes ont suggéré que la détérioration neuronale associée à la MP suivait un parcours caudo-rostral en six étapes lentes et progressives, du bulbe rachidien au néocortex (Braak et al., 2003). Lors des stades précliniques de la maladie (stades 1 et 2), des corps de Lewy se formeraient au niveau du bulbe olfactif, du noyau dorsal du nerf vague, des NR, du LC, du SLD et de la formation réticulée magnocellulaire. Advenant une détérioration suffisante des neurones de ces régions cérébrales, des déficits olfactifs, des

perturbations du système nerveux autonome et/ou une altération du tonus musculaire en SP feraient leur apparition chez plusieurs patients, et ce, en l'absence de symptômes moteurs permettant le diagnostic clinique de la MP. Certains auteurs estiment ainsi que le TCSP se manifesterait lors des stades 2 ou 3 (Boeve, 2013). Lors des stades 3 et 4, les inclusions pathologiques atteindraient les cellules dopaminergiques de la SN ainsi que le cortex temporal antéromédian, une zone impliquée dans le transfert des données des aires associatives sensorielles au cortex préfrontal via le système limbique. C'est vraisemblablement entre les stades 3 et 4 qu'une personne développerait les symptômes cliniques de la MP. Enfin, lors des stades avancés de la maladie (stades 5 et 6), les corps de Lewy progresseraient jusqu'au cortex et entraîneraient par conséquent un déclin cognitif plus important.

3.2 La démence à corps de Lewy : un survol

La démence à corps de Lewy se manifeste par une démence sur laquelle se greffent des signes parkinsoniens légers tels que la rigidité, les tremblements, la prostration et les mouvements lents. Elle se caractérise également par la présence d'hallucinations visuelles et d'une fluctuation de la vigilance (voir l'annexe II pour une description des critères diagnostiques) (McKeith et al., 2005). Compte tenu de sa grande association avec le TCSP, ce dernier a été inclus à l'intérieur des critères diagnostiques en tant que signe suggestif d'une DCL (McKeith et al., 2005). Notons toutefois que si la démence apparaît plus d'un an après la survenue des symptômes moteurs, on privilégie alors un diagnostic de démence associée à la MP (MPD). Au plan neuropathologique, on note une grande présence de corps de Lewy et de dégénérescences neurofibrillaires au niveau du néocortex, du système limbique et du tronc

cérébral. Au plan cognitif, les individus présentent des déficits importants aux tests mesurant l'attention, les fonctions exécutives ou les capacités visuospatiales tandis que la mémoire apparaît moins atteinte que dans la MA (Collerton, Burn, McKeith, & O'Brien, 2003; McKeith et al., 2005; Oda, Yamamoto, & Maeda, 2009).

En ce qui concerne les études en EEG, une étude a rapporté une augmentation de la puissance delta et thêta dans toutes les régions corticales comparativement à des patients atteints de la MA et des sujets contrôles (Kai, Asai, Sakuma, Koeda, & Nakashima, 2005). D'autres chercheurs ont noté la présence d'activité lente dominante (5.6-7.9 Hz) dans les régions postérieures du cerveau des patients avec une DCL, qui différait significativement du groupe avec une MA (Bonanni et al., 2008). Par ailleurs, une étude récente menée par le même groupe de recherche a montré qu'une fréquence dominante inférieure à 8 Hz et une variabilité de ladite fréquence supérieure à 1,5 Hz permettaient de prédire l'évolution de patients présentant un TCL vers une DCL sur une période de 3 ans (Bonanni et al., 2015).

3.3 L'atrophie multisystémique : un survol

L'atrophie multisystémique s'exprime quant à elle par la combinaison d'un syndrome parkinsonien peu dopa-sensible, d'une ataxie cérébelleuse (troubles de l'équilibre et de la marche, incoordination motrice), d'une dysautonomie (troubles érectiles, incontinence urinaire et fécale ou une hypotension orthostatique provoquant des troubles de la vision et/ou des chutes) et de symptômes pyramidaux (voir Annexe III pour une description des critères diagnostiques) (Gilman et al., 2008). Les individus atteints de cette MND sporadique rare

peuvent être classés selon deux types : AMS-P où le syndrome parkinsonien prédomine (80 % des cas) et l'AMS-C, où le syndrome cérébelleux est à l'avant-plan (20 % des cas). Du point de vue neuroanatomique, on remarque une atteinte des régions olivo-ponto-cérébelleuses et de la voie nigrostriée associée à d'abondantes inclusions d'alpha-synucléine (Ozawa et al., 2004). La survenue de l'AMS est associée à un pronostic défavorable puisque l'espérance de vie suite au diagnostic est d'environ 9 ans (Figuroa et al., 2014). Il est souvent difficile de distinguer une AMS d'une MP compte tenu de la présence de troubles du système autonome dans les deux maladies. Le fait que ces signes surviennent généralement à un stade plus avancé dans MP alors qu'ils sont présents de manière précoce dans l'AMS et le fait que la réponse des patients soit faible à la L-DOPA peuvent aider au diagnostic différentiel.

En règle générale, les capacités cognitives ne sont pas altérées par la maladie, à l'exception des phases très tardives; il n'y a pas de démence. Toutefois, l'on reconnaît de plus en plus dans la littérature la présence de troubles cognitifs (fonctions exécutives, attention, mémoire de travail, habiletés visuospatiales) (Stankovic et al., 2014). Certains rapportent même plus d'atteintes au plan visuospatial chez les patients de type AMS-P en comparaison à des patients de type AMS-C, des résultats qui méritent d'être reproduits étant donné que certains n'observent pas de différences entre ces deux groupes de patients (Kawai et al., 2008; Siri et al., 2013). La prévalence de troubles cognitifs dans cette population a d'ailleurs été estimée à environ 20-40% (Brown et al., 2010; Siri et al., 2013). En ce qui a trait à l'activité électrique du cerveau au repos, à notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à ce jour tenté de déceler des anomalies de ce type dans l'AMS.

3.4 Pronostic du TCSP idiopathique

Bien que le TCSP puisse survenir pendant ou après l'apparition d'une MND, chez plusieurs individus, ce trouble du sommeil peut précéder leur développement de plusieurs années (Claassen et al., 2010; Hickey, Demaerschalk, Caselli, Parish, & Wingerchuk, 2007; Iranzo et al., 2006; Iranzo et al., 2013; Schenck, Bundlie, et al., 1996). En fait, plusieurs études longitudinales suggèrent que le TCSP*i* constitue un facteur de risque important de développement d'une MND, plus particulièrement d'une synucléinopathie. Schenck et al. (1996) ont rapporté l'émergence d'un syndrome parkinsonien chez 38 % de leurs patients diagnostiqués avec un TCSP*i*, en moyenne 13 ans après les premières manifestations et 4 ans après l'établissement du diagnostic de TCSP*i*. Cette étude a alors ouvert la voie à l'étude de ce phénomène qui a été confirmé à maintes reprises par des groupes de chercheurs indépendants. Iranzo et al. (2013) a rapporté un taux d'évolution impressionnant de 82 % (36/44) au cours d'un suivi d'environ 10 ans (16 ont développé une MP, 14 une DCL, 1 une AMS et 5 un TCL). Quelques études ont d'ailleurs évalué quantitativement le risque de développer une MND chez les patients atteints d'un TCSP*i* sur des périodes de temps variables. Le risque a été estimé entre 33.1 à 47 % sur 5 ans, à 75,7 % sur 10 ans et entre 81 et 90.9 % sur 14 ans (Iranzo, Fernandez-Arcos, et al., 2014; Postuma, Gagnon, Bertrand, Genier Marchand, & Montplaisir, 2015; Schenck et al., 2013). Il semble ainsi exister une certaine variabilité d'une étude à l'autre, qui peut être en partie expliquée par le fait que le TCL a été considéré au même titre qu'une MND par le groupe espagnol (Iranzo, Fernandez-Arcos, et al., 2014; Iranzo et al., 2013). Toutefois, il est impossible de nier la grande variabilité interindividuelle observée quant à la vitesse de progression de la maladie et la succession des différents symptômes. L'ensemble de ces observations suggère ainsi que le TCSP*i* est une manifestation

précoce du développement ultérieur de certaines MND chez une majorité d'individus. Les personnes atteintes d'un TCSP*i* représentent ainsi une population idéale pour tester des traitements de neuroprotection pouvant stopper ou à tout le moins ralentir le processus neurodégénératif chez ces patients. Cependant, il est d'abord nécessaire de mieux documenter le processus évolutif de ces patients, de cibler les différents facteurs de risque et d'identifier des marqueurs fiables de neurodégénérescence, et ce, dans le but d'identifier les individus les plus susceptibles de bénéficier des traitements préventifs.

4. Marqueurs de neurodégénérescence dans le TCSP idiopathique

Plusieurs chercheurs ont voulu identifier dans le TCSP*i* des anomalies similaires à celles rapportées dans les stades débutants des synucléinopathies. Ils ont entre autres observé dans le TCSP*i* des perturbations motrices, perceptuelles, cognitives, autonomiques, des anomalies de l'activité électrique cérébrale, du débit sanguin cérébral au repos, ainsi qu'une atteinte anatomique de la matière grise et de la matière blanche du cerveau (Boeve, 2010; Fantini et al., 2003; Ferini-Strambi et al., 2004; Hanyu et al., 2011; Iranzo et al., 2010; Massicotte-Marquez et al., 2008; Mazza et al., 2006; Postuma, Gagnon, Vendette, Desjardins, & Montplaisir, 2011; Postuma, Lang, Massicotte-Marquez, & Montplaisir, 2006; Rahayel et al., 2014; Scherfler et al., 2011; Unger et al., 2010; Vendette et al., 2011). Certaines de ces découvertes seront exposées de manière détaillée dans les sections suivantes.

4.1 Fonctions motrices, perceptuelles et autonomiques

Plusieurs études ont documenté des anomalies sur le plan moteur, perceptuel et

autonomique dans le TCSP*i*. On retrouve entre autres des atteintes subtiles de la motricité au niveau de la vitesse, de la coordination et de la dextérité, et ce malgré l'exclusion des patients avec une MP probable, des changements qui semblent être présents jusqu'à près de 4,5 ans avant le développement d'un syndrome parkinsonien (Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009; Postuma, Lang, Gagnon, Pelletier, & Montplaisir, 2012). De plus, on retrouve des altérations subtiles de la démarche et du contrôle de la posture chez ces patients (Chen et al., 2014; McDade et al., 2013). Outre ces manifestations motrices à l'éveil, l'activité motrice tonique et phasique en SP, typique du TCSP, semble s'aggraver avec le temps, ce qui renforce l'idée qu'il existe un processus neurodégénératif sous-jacent en progression affectant les structures sous-corticales régissant le SP chez ces patients (Iranzo, Ratti, et al., 2009). Sans surprise, l'activité tonique semble d'ailleurs être liée au développement ultérieur d'une MP dans le TCSP*i* (Postuma, Gagnon, Rompre, & Montplaisir, 2010).

Sur le plan perceptuel, une atteinte de l'identification et la discrimination des odeurs et des couleurs ont été notées (Fantini, Postuma, Montplaisir, & Ferini-Strambi, 2006; Miyamoto et al., 2010; Miyamoto et al., 2009; Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009). Ces dysfonctions seraient d'ailleurs présentes 5 ans avant le développement d'une MND et ainsi prédisent l'apparition ultérieure de celle-ci (Mahlknecht et al., 2015; Postuma et al., 2011). De plus, les individus atteints d'un TCSP*i* affichent un dysfonctionnement du système nerveux autonome, qui se manifeste sous la forme de constipation, de problèmes érectiles, de problèmes urinaires et de perturbations de la régulation de la pression sanguine systolique (Postuma, Gagnon, Vendette, & Montplaisir, 2009; Postuma et al., 2006). Une autre étude a mis en évidence une diminution de la réponse autonome cardiaque et respiratoire durant le

SP chez des patients avec un TCSP*i* comparativement à des sujets contrôles sains (Lanfranchi, Fradette, Gagnon, Colombo, & Montplaisir, 2007). Par ailleurs, d'autres chercheurs ont observé une diminution de la variabilité cardiaque à l'éveil, mais pas en sommeil (Sorensen, Mehlsen, & Jennum, 2013; Valappil et al., 2010). Par contre, ces anomalies cardiaques à l'éveil ne semblent pas être reliées au développement ultérieur d'une MND en raison de son faible niveau de discrimination, la plupart des patients présentant ces symptômes (Postuma, Lanfranchi, Blais, Gagnon, & Montplaisir, 2010).

L'ensemble des symptômes décrits précédemment sont couramment observés dans la MP, la DCL et l'AMS (Abele, Riet, Hummel, Klockgether, & Wullner, 2003; Becker et al., 2002; Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006; Colosimo, 2011; Horimoto et al., 2003; Vetrugno et al., 2007; Wilson et al., 2011).

4.2 Neuroimagerie

Depuis les dix dernières années, avec le développement et le perfectionnement de nouvelles technologies, plusieurs études ont caractérisé l'intégrité structurelle et fonctionnelle du cerveau des patients présentant un TCSP*i*. Ainsi, en ce qui a trait à l'imagerie fonctionnelle, plusieurs chercheurs ont étudié les modifications du métabolisme sanguin cérébral au repos à l'aide d'une technique nommée tomographie d'émission monophotonique (TEMP). Des hyperperfusions au niveau du pont, du putamen, des hippocampes (Mazza et al., 2006; Vendette et al., 2011) et des hypoperfusions au niveau pariéto-occipital, limbique et du cervelet (Hanyu et al., 2011), mais aussi au niveau frontal et pariéto-temporal (Mazza et al., 2006; Vendette et al., 2011) ont été mises en évidence dans le TCSP*i*. Les hyperperfusions des

hippocampes ont d'ailleurs été associées au développement ultérieur d'une MP ou d'une DCL (Dang-Vu et al., 2012; Holtbernd et al., 2014). Cependant, une seule étude a tenté de caractériser les patients TCSP*i* présentant un TCL à l'aide de cette technique. Ainsi, la présence d'une diminution du débit sanguin au repos dans les régions postérieures (occipitale, temporale, pariétale) a été associée à la présence de troubles cognitifs dans le TCSP*i* (Vendette et al., 2012).

Au plan structurel, les études en imagerie du tenseur de diffusion (DTI) ont montré des anomalies de la matière blanche du cerveau des patients avec un TCSP*i* au niveau du pont (formation réticulée) et du mésencéphale comparativement à un groupe de sujets sains (Scherfler et al., 2011; Unger et al., 2010). Des anomalies ont aussi été retrouvées au niveau de la SN, du lobe temporal gauche et des régions olfactives chez ces patients (Unger et al., 2010). Toutefois, ces résultats n'ont pas été reproduits puisqu'une étude récente n'a pas observé d'altération de l'intégrité de la matière blanche, une différence sans doute attribuable aux tailles d'échantillons, à la sélection des patients ou aux méthodes statistiques utilisées (Rahayel et al., 2014). Les analyses de morphométrie voxel par voxel (VBM), qui permettent quant à elle de mesurer le volume de la matière grise dans le cerveau, ont mis en évidence une diminution de volume au niveau du sillon frontal supérieur droit (Rahayel et al., 2014), des lobes antérieurs du cervelet, du pont et du gyrus parahypocampique gauche (Hanyu et al., 2011). Toutefois, une augmentation du volume de matière grise au niveau des hippocampes bilatéraux a également été observée (Scherfler et al., 2011). Les auteurs attribuaient ce résultat à une réorganisation neuronale possible dans cette région. Rahayel et al. (2014) ont d'ailleurs observé une baisse de l'épaisseur corticale au niveau frontal et au niveau postérieur (gyrus

lingual et fusiforme) à l'aide de la corticométrie. Cette technique d'imagerie apparaîtrait ainsi plus sensible que la VBM pour détecter des anomalies de la matière grise chez ces patients. L'ensemble de ces résultats semble non seulement fournir un support anatomique aux difficultés fonctionnelles observées chez les patients avec un TCSP*i*, mais apparaissent aussi similaires à ce qui est observé dans la MP et la DCL (Pan, Song, & Shang, 2012; Zhong, Pan, Dai, & Shi, 2014).

4.3 Fonctionnement cognitif

Des chercheurs ont rapporté dans le TCSP*i* des performances réduites sur le plan de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique verbale alors que les habiletés visuospatiales demeuraient préservées (Gagnon et al., 2009; Massicotte-Marquez et al., 2008). Cependant, d'autres études ont rapporté quant à elles une baisse significative de la performance aux tests mesurant les habiletés visuoconstructives, visuospatiales, et visuoperceptuelles (Ferini-Strambi et al., 2004; Marques et al., 2010; Plomhause et al., 2014; Terzaghi et al., 2008). Deux récentes études longitudinales ont pour leur part confirmé la présence prédominante d'altérations des fonctions visuospatiales qui semblait se détériorer à travers des suivis de 2 à 4 ans (Fantini et al., 2011; Terzaghi, Zucchella, Rustioni, Sinforiani, & Manni, 2013). Par ailleurs, le langage semble relativement préservé, bien que cette fonction ait été peu étudiée (Plomhause et al., 2014). Il semble ainsi avoir une certaine hétérogénéité au niveau du profil cognitif des patients souffrant d'un TCSP*i*. Les divergences observées pourraient être en partie expliquées par les différences observées au niveau des tests neuropsychologiques utilisés (nombre, nature, sensibilité), mais aussi par des différences des échantillons au plan sociodémographique (âge, scolarité). La présence d'atteintes au niveau

visuospatial, controversée pour certains, semble être reliée à la sévérité du déclin cognitif chez ces patients et pourrait ainsi être associée au développement ultérieur d'une DCL (Iranzo et al., 2006; Molano et al., 2010). En somme, le profil général des atteintes cognitives dans le TCSP*i* apparaît similaire, bien que moins sévère et moins étendu, à celui rapporté dans la MP, la DCL et l'AMS (Dubois et al., 2007; Molano et al., 2010; Mori et al., 2000; Rodriguez-Ferreiro, Cuetos, Herrera, Menendez, & Ribacoba, 2010; Stankovic et al., 2014).

Dans un même ordre d'idée, il semblerait qu'une forte proportion de patients avec un TCSP*i* réponde aux critères diagnostiques d'un TCL. En effet, 50 % (16/32) des individus avec un TCSP*i* auraient un TCL alors que cette proportion s'élevait à seulement 8 % (3/40) chez des sujets contrôles (Gagnon et al., 2009). Le principal sous-type de TCL identifié dans le TCSP*i* était le non-amnestique à domaine unique avec une atteinte prédominante de l'attention et des fonctions exécutives. Une atteinte commune de l'attention/fonctions exécutives et de la mémoire épisodique verbale était également présente chez certains patients. D'ailleurs, une étude longitudinale récente a confirmé que la présence d'un TCL dans le TCSP*i* représente un risque de développer une démence (Terzaghi et al., 2013).

4.4 Analyse quantifiée de l'EEG à l'éveil

L'analyse quantifiée de l'EEG à l'éveil au repos a été utilisée à quelques reprises afin de mettre en évidence des anomalies du fonctionnement cérébral dans le TCSP*i*. Fantini et al. (2003) ont comparé 15 sujets atteints d'un TCSP*i* avec 15 sujets sains. Ils ont observé un ralentissement de l'EEG à l'éveil caractérisé par une augmentation de la puissance absolue thêta dans les régions frontale, temporale et occipitale et une baisse de la puissance absolue

bêta dans la région occipitale. De plus, le groupe TCSP*i* présentait une baisse significative de la fréquence occipitale dominante. Massicotte-Marquez et al. (2008) ont constaté des résultats relativement semblables : 12 patients avec un TCSP*i* présentaient un ralentissement de l'EEG à l'éveil (augmentation de la puissance absolue delta et thêta) toutes régions corticales confondues comparativement à 14 sujets sains. Notons toutefois que ces deux études ne se sont pas intéressées spécifiquement au fonctionnement cognitif de ces patients.

Dans une étude plus récente, 23 patients avec un TCSP*i* sans plaintes cognitives ont été suivis sur période moyenne de 2,4 ans et 10 d'entre eux ont développé un TCL lors du suivi (Iranzo et al., 2010). Les auteurs ont ainsi noté que les patients TCSP + TCL présentaient au temps de base une augmentation de la puissance absolue delta et thêta dans les régions centrale et occipitale comparativement aux sujets contrôles tandis que les patients TCSP sans TCL présentaient une augmentation de la puissance thêta et bêta1 dans la région centrale (hémisphère droit seulement). Par contre aucune différence n'a été notée entre le groupe TCSP avec et sans TCL. Les auteurs concluaient que les patrons de puissance observés s'apparentaient à ceux observés dans la MP et la DCL. Il est à noter que cette étude n'a utilisé que 4 dérivations permettant l'analyse de deux régions corticales uniquement (centrale et occipitale). De plus, le profil cognitif des participants au temps initial demeure inconnu, aucune évaluation neuropsychologique complète n'ayant été effectuée à ce moment.

5. Objectifs et hypothèses de recherche

Au cours des dernières années, plusieurs groupes ont noté la présence de signes de neurodégénérescence dans le TCSP*i* qui s'apparentent grandement à ce que l'on retrouve dans

la MP, la DCL et l'AMS. Ces résultats suggèrent que le TCSPi est un facteur de risque majeur d'une MND, plus particulièrement d'une synucléinopathie. Tel qu'énoncé plus tôt, on note parmi les anomalies décelées dans le TCSPi un ralentissement de l'EEG à l'éveil et la présence de troubles cognitifs qui touchent principalement l'attention, les fonctions exécutives et visuospatiales et la mémoire épisodique verbale. De plus, une proportion significative de patients avec un TCSPi satisfait les critères du TCL. Par ailleurs, dans la population âgée, un ralentissement de l'EEG à l'éveil ou la présence d'un TCL sont souvent associés au développement ultérieur d'une démence (Petersen & Morris, 2005; Prichep et al., 2006).

Toutefois, en l'absence de données de suivi à long terme, la valeur prédictive de l'EEG à l'éveil comme marqueur du développement d'une MND dans le TCSPi demeure inconnue. À ce jour, aucune étude prospective n'a été menée dans le but de cibler les individus avec un TCSPi à risque de développer une synucléinopathie sur la base des mesures de l'EEG d'éveil. L'étude longitudinale de ces sujets sur une période de 4 ans nous permettra ainsi de savoir si les mesures de l'activité électrique du cerveau au temps de base permettent d'identifier les patients les plus à risque de développer une MND à court terme.

Première étude

Objectif. La première étude vise à évaluer sur le plan transversal la contribution du TCL dans le ralentissement de l'EEG à l'éveil observé chez les patients avec un TCSPi et à déterminer si ces observations corrélerent avec les mesures neuropsychologiques. Pour ce faire, un groupe de patients avec un TCSPi qui présentent des atteintes cognitives sera comparé à un groupe de patients cognitivement intacts et à un groupe de sujets témoins sains.

Hypothèses. Les sujets avec un TCSP*i* et un TCL concomitant présenteront comparativement aux sujets avec un TCSP*i* sans TCL et les sujets témoins sains un ralentissement de l'EEG à l'éveil se caractérisant par une augmentation des puissances delta et thêta, particulièrement dans les régions postérieures. D'autre part, les sujets avec un TCSP*i* sans TCL ne seront pas différents des sujets témoins. De plus, des corrélations entre les perturbations de l'EEG à l'éveil et les tests neuropsychologiques sont attendues chez les patients avec un TCSP*i*. D'une part, le ralentissement de l'activité EEG au niveau frontal sera corrélée à une plus faible performance aux tests mesurant les fonctions exécutives et l'attention. D'autre part, le ralentissement à l'EEG dans les régions temporale et pariéto-occipitale sera associé respectivement à une faible performance aux tests de mémoire épisodique verbale et aux tests visuospatiaux.

Deuxième étude

Objectif. La deuxième étude vise à déterminer la valeur prédictive des mesures de l'EEG quantifié à l'éveil à l'évaluation initiale par rapport au développement d'une MND dans le TCSP*i* après une période de quatre ans. Pour ce faire, une cohorte de patients avec un TCSP*i* seront suivis longitudinalement. Les patients qui auront développé une MND seront comparés au temps initial à ceux qui seront demeurés idiopathiques et à un groupe de témoins sains.

Hypothèses. Les patients avec un TCSP*i* ayant développé une MND, plus particulièrement une DCL ou une MP avec troubles cognitifs, présenteront lors de leur évaluation initiale un ralentissement de l'EEG à l'éveil, se caractérisant par une augmentation des puissances delta

et thêta particulièrement dans les régions postérieures du cerveau comparativement aux patients TCSPi qui n'ont pas développé une MND et aux sujets témoins sains.

Chapitre 2 : Méthodologie et résultats

Article 1

Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment

Jessica Rodrigues Brazète, BSc,^{1,2} Jacques Montplaisir, MD, PhD,^{1,3} Dominique Petit, PhD,¹
Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{1,4} Josie-Anne Bertrand, PhD,^{1,2} Daphné Génier Marchand,
BSc,^{1,5} Jean-François Gagnon*, PhD,^{1,5}

¹Center for Advanced Research in Sleep Medicine,

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

²Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

³Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁴Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁵Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Article publié dans Sleep Medicine (2013)

ABSTRACT

Background : Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) is a well-documented risk factor for synucleinopathies such as Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). Moreover, approximately 50% of iRBD patients have mild cognitive impairment (MCI). The purpose of this study was to investigate waking EEG abnormalities specific to iRBD patients with MCI (iRBD [+]MCI).

Methods: Forty-two polysomnographically confirmed iRBD patients, including 23 with MCI (iRBD [+]MCI) and 19 without MCI (iRBD [-]MCI), and 37 healthy subjects participated in the study. All participants underwent a complete neuropsychological assessment for MCI diagnosis and a waking quantitative EEG recording.

Results: iRBD [+]MCI patients had a higher slow-to-fast frequency ratio than iRBD [-]MCI patients and controls in the parietal, temporal, and occipital regions. iRBD [+]MCI patients also had higher relative theta power in the parietal, temporal, and occipital regions and lower relative alpha power in the occipital region compared to iRBD [-]MCI patients and controls. Moreover, iRBD [+]MCI patients had higher relative theta power in the frontal and central areas and lower relative beta power in the central, parietal, and temporal regions compared to controls. The dominant occipital frequency was also slower in iRBD [+]MCI patients compared to controls. No between-group differences were observed between iRBD [-]MCI patients and controls.

Conclusions : In iRBD patients, only those with concomitant MCI showed waking EEG slowing in the posterior cortical regions, providing a potential marker for increased risk of developing DLB or PD.

INTRODUCTION

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by the loss of normal muscle atonia during REM sleep leading to undesirable and often violent behaviors associated with dream mentation.(1) Idiopathic RBD (iRBD) patients are particularly at risk of developing a synucleinopathy such as dementia with Lewy bodies (DLB) or Parkinson's disease (PD).(2,3) Moreover, many potential markers of synucleinopathies have been reported in iRBD, including sensory, motor, autonomic, functional and structural neuroimaging, cognitive, and waking electroencephalographic (EEG) dysfunctions.(4,5) However, these markers are not present in all iRBD patients, for a significant heterogeneity, which reduces the capacity to identify iRBD patients at higher risk for developing synucleinopathies.

Although mild cognitive impairment (MCI), an important risk factor for dementia, occurs in approximately 50% of iRBD patients, the characteristics of these patients remain poorly studied.(5,6) Quantitative EEG analysis has been used to characterize patients in early-stage Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB), and Parkinson's disease with dementia (PDD).(7) In iRBD, waking EEG slowing, defined by higher theta power in the frontal, temporal, and occipital brain regions, was reported by our group.(8) However, this study did not consider associated MCI. Another study found EEG slowing at baseline in iRBD patients who subsequently developed MCI compared to healthy subjects.(9) However, EEG activity was recorded in the central and occipital brain areas only, and a baseline neuropsychological assessment to evaluate cognitive status was not performed.

The objective of the present study was to evaluate waking EEG abnormalities in iRBD patients with MCI (iRBD [+MCI]) compared to iRBD patients without MCI (iRBD [-MCI]) and healthy subjects.

METHODS

Subjects

Forty-two polysomnographically confirmed iRBD patients (31 men; mean age, 67.1 ± 7.4 years; mean duration of RBD since first subjective complaint, 8.4 ± 8.0 years) and 37 healthy controls (25 men; mean age, 66.4 ± 8.9 years) underwent a complete neuropsychological assessment and a quantitative resting-state EEG recording. iRBD patients were recruited at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Healthy subjects were recruited by advertisement and word of mouth. The protocol was approved by the hospital ethics committee and all participants gave their written informed consent.

RBD was diagnosed according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorders (Second Edition) and the polysomnography (PSG) recording.(1,10) Additional inclusion criteria were age 45 to 90 years and completion of at least 7 years of schooling. All subjects underwent a medical examination, neurological assessment, and neuropsychological assessment to exclude neurologic and neurodegenerative disorders (including parkinsonism and dementia).(11-14) No participants showed sleep apnea syndrome (defined as an apnea index >10 or a combined apnea-hypopnea index >20 per hour of sleep), major psychiatric disorders, alcohol abuse, substance usage, narcolepsy, history of stroke, unstable hypertension,

diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, head injury, brain tumor, encephalitis, or clinical history or EEG abnormalities suggestive of epilepsy.

Polysomnographic recording

All participants underwent one night of video-PSG monitoring in the sleep laboratory to confirm or rule out RBD. For both RBD patients and healthy controls, sleep was recorded using a modified Rechtschaffen and Kales method,(15) including standard EEG leads (C3/A2, O2/A1) placed according to the International 10-20 System of Electrode Placement, bilateral electrooculogram (EOG), and chin EMG recordings. Because RBD is characterized by a loss of REM sleep muscle atonia, REM sleep scoring was based on EEG and EOG criteria only.(10) Oral and nasal air-flow, thoracic and abdominal movements, and oximetry were recorded to screen for sleep apnea syndrome. A Grass polygraph amplifier system (0.3–100 Hz bandpass) was used and signals were digitized at 256 Hz sampling rate using commercial software (Harmonie, Stellate System).

Waking EEG and spectral analysis

Waking EEG was recorded for 10 minutes while subjects were lying in bed with eyes closed, at a minimum of 30 minutes after waking up in the morning after night recording. Subjects were asked to open their eyes periodically to prevent drowsiness. Fast Fourier transforms were computed (Harmonie, Stellate System) on 4-second mini-epochs using a cosine taper window at 0.25 Hz spectral resolution. Power spectral analyses by fast Fourier transforms were performed on all artifact-free sections of wakefulness (for a mean of 100 seconds). When too many artifacts occurred in a given channel, data from that channel were considered missing.

Quantitative EEG assessment was performed blind to cognitive status. Three iRBD patients were on antidepressants, 9 on anxiolytics, and 6 on both types of medication (12 were on clonazepam to treat RBD) at the time of waking EEG recording.

Absolute EEG power was calculated from each of 14 leads (F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2). Relative power was computed as the percentage of absolute power in a given frequency band in the total power of the spectrum studied (0.75–32 Hz). Because no significant asymmetry in total activity was found, homologous leads were pooled such that five cortical regions were considered : frontal (F3, F4, F7, F8), central (C3, C4), parietal (P3, P4), temporal (T3, T4, T5, T6), and occipital (O1, O2). Five frequency bands were defined : delta (0.75–4.0 Hz), theta (4.0–8.0 Hz), alpha (8.0–13.0 Hz), beta1 (13.0–22.0 Hz), and beta2 (22.0–32.0 Hz). The slow-to-fast $[(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)]$ power ratio for each of the five cortical regions was calculated as a specific index of global cortical slowing. The dominant occipital frequency (DOF) during wakefulness, averaged over the two occipital electrodes, was determined for the three groups.

Neuropsychological assessment and MCI diagnosis

All subjects underwent a comprehensive neuropsychological assessment. Three cognitive domains were defined: verbal learning and memory, attention and executive functions, and

visuospatial abilities. The cognitive tests, variables, and normative data used are described elsewhere.(6) ¹

MCI diagnosis was determined for each subject by consensus between a neuropsychologist and a neurologist based on the following criteria: 1- a subjective cognitive complaint by the participant, spouse, or caregiver in a structured interview; 2- objective evidence of cognitive decline defined as performance ≥ 1.5 standard deviations below the standardized mean on at least two variables in a same cognitive domain; 3- cognitive decline not better explained by another medical or psychiatric condition or by substance use; and 4- preserved activities of daily living in terms of past and present capacity (i.e. medication management, meal preparation, finances, transportation, shopping, and housekeeping).(6)

Statistical analysis

Between-group differences in demographic, clinical, PSG variables, and in DOF were assessed by student t tests, one-way analyses of variance (ANOVAs) and χ^2 as appropriate. The Mann–Whitney *U* test and the Kruskal–Wallis test were used for abnormally distributed data. Absolute and relative power and the power ratio were log-transformed to normalize the data distribution. Between-group differences in absolute and relative power were assessed by two-way ANOVAs for each cortical region with group as an independent factor and the five

¹ Pour une description des tests neuropsychologiques et des normes utilisées, voir Annexe IV.

frequency bands as repeated measures. For the power ratio, a two-way ANOVA with group as an independent factor and the five cortical regions as repeated measures was performed. Huynh–Feldt corrections for sphericity were applied to all repeated measure analyses (original degrees of freedom are reported). Simple effect analyses were performed to decompose significant interactions and post-hoc analyses were performed using Tukey’s honest significant difference test (HSD). In addition, because some neuropsychological variables were not normally distributed, the relationship between EEG slowing, indicated by significant slow-to-fast frequency ratios, and neuropsychological performance (z-scores) in iRBD patients and controls was assessed by Spearman’s rank-order correlation. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Demographic, clinical characteristics and PSG

Twenty-three iRBD patients met the MCI criteria (iRBD [+]MCI) and 19 iRBD patients did not (iRBD [-]MCI). MCI subtypes are presented in Table 1. No control subjects met the MCI criteria. No between-group differences were found in age, educational level, gender, PSG and oximetry variables, or body mass index (Table 1). The two iRBD subgroups had similar mean disease duration and proportion of patients taking anxiolytics or antidepressants.

Insert Table 1 about here

Spectral analysis in wakefulness

Absolute power. Group-by-Band interactions were found for all five regions for absolute power ($p < 0.05$). Simple effects and post-hoc comparisons revealed that iRBD [+]MCI showed higher delta and theta power in the five cortical regions compared to controls. Moreover, iRBD [-]MCI patients had higher delta power in all cortical regions, higher theta power in the frontal, central, and occipital regions, and higher alpha power in the frontal region compared to controls. However, total absolute power (0.75–32 Hz) was higher in iRBD [-]MCI patients than in controls and iRBD [+]MCI patients. In this situation, relative power, power ratio, and DOF may be more reliable measures of cortical slowing.

Relative power. Group-by-Band interactions were found for frontal ($F[8, 284] = 2.61, p < 0.05; \epsilon = 0.72$), central ($F[8, 300] = 3.40, p < 0.01; \epsilon = 0.72$), parietal ($F[8, 300] = 4.04, p < 0.01; \epsilon = 0.68$), temporal ($F[8, 292] = 5.27, p < 0.0001; \epsilon = 0.67$), and occipital ($F[8, 284] = 4.19, p < 0.01; \epsilon = 0.65$) regions (Fig 1). Simple effects and post-hoc comparisons showed that iRBD [+]MCI patients had higher theta in the parietal, temporal, and occipital areas and lower alpha in the occipital region compared to iRBD [-]MCI and controls. iRBD [+]MCI patients also had lower alpha power in the temporal region compared to iRBD [-]MCI. Moreover, iRBD [+]MCI patients had higher theta power in the frontal and central regions, lower beta1 power in the central, parietal, and temporal regions, and lower beta2 power in the central and temporal regions compared to controls. No differences were found in relative power between iRBD [-]MCI patients and controls.

Insert Figure 1 about here

$(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ ratio. A Group-by-Region interaction was found for the power ratio ($F[8, 244] = 3.06, p < 0.05; \epsilon = 0.44$). Simple effects were significant for all regions except for the central area (Fig 2). iRBD [+]MCI patients had a higher slow-to-fast frequency ratio than iRBD [-]MCI patients and controls in the parietal, temporal, and occipital regions. Moreover, iRBD [+]MCI patients showed a higher ratio than controls in the frontal region. No differences were found between iRBD [-]MCI patients and controls.

Insert Figure 2 about here

Dominant occipital frequency. A Group effect was found ($F[2, 74] = 3.93; p < 0.05$) for the DOF. Post-hoc analyses revealed that iRBD [+]MCI patients (8.3 ± 1.3 Hz) had a slower DOF compared to controls (9.0 ± 0.9 Hz), but no difference was found between iRBD [-]MCI patients (8.8 ± 1.0 Hz) and the two other groups. Moreover, 9 iRBD [+]MCI patients presented a DOF value in the theta range, compared with 2 iRBD [-]MCI patients and 3 controls ($\chi^2[2] = 10.5, p < 0.01$). Therefore, the mean power spectrum appears to have shifted to slower frequencies in iRBD [+]MCI patients.

Association between EEG slowing and cognition. In iRBD patients, significant negative correlations were found between frontal, parietal, temporal, and occipital spectral ratios and performance on the Trail Making Test Part B (time) and the Block Design subtests. Negative correlations were also found between parietal, temporal, and occipital ratios and performance on List B of the Rey Auditory Verbal Learning Test (Table 2). This indicates that high ratios in these regions were associated with low performance on the neuropsychological tests. These associations were not observed in controls.

Insert Table 2 about here

DISCUSSION

This study investigated whether waking EEG abnormalities were associated with MCI in iRBD patients. We found waking EEG slowing only in iRBD patients with concomitant MCI, characterized by higher relative theta power and lower relative alpha power. This EEG slowing was more prominent in posterior cortical regions. Consequently, iRBD showed a higher slow-to-fast frequency ratio and a slower DOF. These two measures best illustrate between-group differences. However, waking EEG was similar in iRBD patients without MCI and in healthy subjects. Because the groups were equivalent on demographic, clinical, and

PSG variables, these results suggest that the EEG slowing specific to iRBD patients relates to their cognitive status.

Only a few studies have examined waking EEG abnormalities in iRBD populations.(8,9,16) In 2003, we found EEG slowing in the frontal, temporal, and occipital regions in 15 iRBD patients compared to 15 healthy subjects.(8) These results were confirmed in another sample of 12 men with iRBD and 14 healthy men.(16) However, these two studies did not thoroughly screen for MCI in the RBD population. Given that approximately 50% of iRBD patients have MCI,(6) it is possible that previously reported EEG slowing was related to the presence of cognitive impairments in the cohorts studied. One study performed by the Barcelona group compared baseline waking EEG activity in the central and occipital regions of 10 iRBD patients who subsequently developed MCI after a mean follow-up of 2.4 years to that of 13 iRBD patients who remained without cognitive deficits and that of 10 healthy subjects.(9) They found increased absolute delta and theta power in iRBD patients who later developed MCI compared with controls, but no significant differences were found between the two RBD groups. Their results are consistent with those of the present study, suggesting that waking EEG slowing in iRBD indicates either impending or actual MCI.

Our results are in line with a recent SPECT study in which our group assessed regional cerebral blood flow in a resting state associated with MCI in iRBD patients. We found a specific pattern of decreased perfusion in iRBD [+MCI] patients compared to iRBD [-MCI] patients and healthy subjects.(17) More precisely, iRBD [+MCI] patients showed hypoperfusion in the occipital cunei and superior temporal gyri compared to iRBD [-MCI] and

controls. This suggests an underlying anatomical substrate specific to the presence of MCI in RBD, which could explain the EEG slowing and the cerebral blood flow patterns. In fact, structural brain changes have recently been found in iRBD patients. A diffusion tensor imaging (DTI) study found microstructural changes in the white matter, particularly in the left superior temporal lobe and the right occipital lobe.(18) Moreover, studies using VBM showed gray matter density anomalies in both hippocampi and the left parahippocampal gyrus in iRBD patients.(19,20) Taken together, this evidence suggests that structural changes in the temporal and occipital lobes are responsible for EEG slowing in these regions in iRBD. However, none of these studies actually screened for MCI in their cohorts.

There is now strong evidence that RBD is a major risk factor for the subsequent development of neurodegenerative diseases, particularly DLB and PD.(2,3,21) The spectral power changes observed in our study appear to be very similar to those reported in PD and DLB. Diffuse EEG slowing in all cortical regions determined by the $(\alpha+\beta)/(\delta+\theta)$ ratio was found in PD patients compared to healthy subjects.(22) Increased delta and theta activity may also be closely related to cognitive deterioration, as EEG abnormalities were associated with concomitant MCI or dementia in PD.(23-25) With regard to DLB, one study reported increased delta and theta power in all cortical regions compared to controls, changes that were not present in AD patients.(26) Another study reported slow activity (5.6–7.9 Hz) in posterior cortical regions, which significantly differentiated DLB patients from those with AD, suggesting that EEG might be helpful for a differential diagnosis between AD and DLB.(7) In our study, we also observed slower DOF in iRBD [+MCI] patients compared to controls. Slowing of resting occipital alpha rhythm and mean frequency has been reported in PD and DLB.(7,27)

Moreover, increased theta relative spectral power and low background rhythm frequency were recently associated with higher incidence of dementia in PD.(28) Therefore, increased theta or pre-alpha power and lower DOF may represent a sensitive index of cognitive deterioration in DLB and PD. Overall, our results and those reported by others in DLB and PD suggest that iRBD [+]MCI patients share a common pattern of EEG abnormalities with these two synucleinopathies. Prospective studies are needed to assess whether the EEG slowing we identified in iRBD [+]MCI patients is a sensitive predictor of synucleinopathies.

In iRBD patients, a higher slow-to-fast power ratio was associated to a poorer performance on the following neuropsychological tests: the Trail Making Test Part B, the Block Design subtest, and List B of the Rey Auditory Verbal Learning Test. This association was not specific to a single cortical region but was observed for all derivations measured. This is not surprising because an optimal execution of these cognitive tests require several cognitive functions, including preserved executive and visuospatial abilities. Moreover, the absence of these associations in the controls suggests that the associations between EEG measures and cognitive performance found in our study are specific to iRBD patients. Poor performance on the Trail Making Test Part B and the Block Design subtest have been reported in DLB and PD with cognitive impairment. (6,29,30) This suggests that both EEG slowing and impaired performance on these tasks could be early manifestations of cognitive decline in iRBD patients.

One limitation of this study is that some RBD patients could not stop their medication at the time of the waking EEG, which could have affected the results. However, because the

proportion of RBD patients taking medication did not differ between the two subgroups of iRBD patients, and because there were no EEG differences between the iRBD [-]MCI patients and the control group (which was medication free), we may hypothesize that medication had no major impact on the results.

In conclusion, iRBD patients with MCI show a specific pattern of EEG abnormalities, characterized mainly by a slowing in the posterior cortical regions, similar to that reported in DLB and PD. Further studies are needed to assess the predictive value of waking EEG patterns for the development of synucleinopathies in RBD patients.

AUTHOR' ROLES

- 1) Research project: A. Conception, B. Organization, C. Execution, D. Funding;
- 2) Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique;
- 3) Manuscript: A. Writing of the first draft, B. Review and Critique.

Jessica Rodrigues Brazète : 1A, 1B, 1C, 2A, 2B 3A

Jacques Montplaisir : 1A, 1B, 1D, 2C, 3B

Dominique Petit : 2A, 2C, 3B

Ronald B. Postuma : 1C, 2C, 3B

Josie-Anne Bertrand : 1C, 2C, 3B

Daphné Génier Marchand : 1C, 2C, 3B

Jean-François Gagnon : 1A, 1B, 1C, 1D 2A, 2C, 3B

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5:424-32.
3. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-7.
4. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2012;46:553-8.
5. Gagnon JF, Bertrand JA, Genier Marchand D. Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol* 2012;3:82.
6. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39-47.
7. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofri M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 2008;131:690-705.
8. Fantini ML, Gagnon JF, Petit D, Rompre S, Decary A, Carrier J, et al. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2003;53:774-80.

9. Iranzo A, Isetta V, Molinuevo JL, Serradell M, Navajas D, Farre R, et al. Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2010;11:534-9.
10. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, Postuma RB, Dauvilliers Y, Desautels A, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010;25:2044-51.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 th ed., text rev. Washington, DC : American Psychiatric Association, 2000.
12. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-52.
13. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
14. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-8.
15. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA : Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
16. Massicotte-Marquez J, Decary A, Gagnon JF, Vendette M, Mathieu A, Postuma RB, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2008;70:1250-7.

17. Vendette M, Montplaisir J, Gosselin N, Soucy JP, Postuma RB, Dang-Vu TT, et al. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2012;27:1255-61.
18. Unger MM, Belke M, Menzler K, Heverhagen JT, Keil B, Stiasny-Kolster K, et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 2010;33:767-73.
19. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, Iranzo A, Gschliesser V, Seppi K, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol* 2011;69:400-7.
20. Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, Kanetaka H, Nakamura M, Miyamoto T, et al. Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:136-9.
21. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:443-53.
22. Serizawa K, Kamei S, Morita A, Hara M, Mizutani T, Yoshihashi H, et al. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:361-6.
23. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Paakkonen A, Riekkinen P, Sr. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:159-65.

24. Fonseca LC, Tedrus GM, Letro GH, Bossoni AS. Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clin EEG Neurosci* 2009;40:168-72.
25. Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, Driver-Dunckley E, Samanta J, Mahant P, et al. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:348-54.
26. Kai T, Asai Y, Sakuma K, Koeda T, Nakashima K. Quantitative electroencephalogram analysis in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2005;237:89-95.
27. Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, Berendse HW. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 2013;34:408-18.
28. Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VGH, Sabbagh MN, et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 2011;77:118-124.
29. Bertrand JA, Bedetti C, Postuma RB, Monchi O, Génier Marchand D, Jubault T, et al. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Mov Disord* 2012;27:1781-8.
30. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Silber MH, Lucas JA, Graff-Radford NR, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:907-14.

Table 1. Demographic, clinical, and polysomnographic variables

	iRBD [+]MCI (n = 23)	iRBD [-]MCI (n = 19)	Controls (n = 37)	<i>p</i>
Age	67.6 ± 7.8	66.6 ± 7.1	66.4 ± 8.9	0.87
Education	12.1 ± 3.8	12.5 ± 3.3	13.9 ± 2.5	0.08
Sex (% men)	82.6	63.2	67.6	0.32
Disease duration ^a	8.1 ± 9.1	8.7 ± 6.7	-	0.43
Medication use				
Antidepressants (n) ^b	6	3	-	0.42
Anxiolytics (n) ^b	7	8	-	0.43
Mild cognitive impairment subtypes				
Non-amnestic single domain (n)	9	-	-	-
Non-amnestic multiple domain (n)	1	-	-	-
Amnestic single domain (n)	8	-	-	-
Amnestic multiple domain (n)	5	-	-	-
Total sleep time (min)	390.4 ± 83.9	376.9 ± 50.6	380.9 ± 70.0	0.81
Sleep efficiency (%)	80.4 ± 12.5	79.7 ± 8.9	82.0 ± 12.2	0.75
Sleep onset latency (min) ^c	22.0 ± 21.1	25.9 ± 26.0	20.4 ± 24.6	0.49
Stage 1 sleep (%)	12.7 ± 7.4	10.1 ± 3.3	11.8 ± 6.8	0.41
Stage 2 sleep (%)	65.1 ± 9.5	60.3 ± .5	63.4 ± 8.1	0.23
Slow-wave sleep (%) ^c	5.5 ± 5.4	10.6 ± 11.0	6.4 ± 5.9	0.32
REM sleep (%)	16.8 ± 6.6	19.0 ± 5.6	18.4 ± 4.9	0.43
Apnea index ^c	2.2 ± 3.0	2.9 ± 2.6	2.4 ± 2.6	0.42
Apnea-hypopnea index ^c	3.9 ± 4.6	4.9 ± 4.1	3.3 ± 3.2	0.37
Body mass index	27.2 ± 4.2	26.3 ± 3.4	25.4 ± 3.3	0.20
Mean O ₂ saturation ^c	94.7 ± 1.0	95.3 ± 1.8	94.9 ± 2.2	0.33

Results are presented as mean ± standard deviation except for sex, medication use and mild cognitive impairment subtypes.

^aNonparametric (Mann–Whitney *U* test).

^bNonparametric (χ^2 test).

^cNonparametric (Kruskal–Wallis test).

iRBD [+]MCI = idiopathic rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder with mild cognitive impairment; iRBD [-]MCI = iRBD without MCI.

Table 2. Correlations between cognitive measures (z-scores) and slow-to-fast power ratios

Neuropsychological tests	Slow-to-fast $[(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)]$ power ratios			
	F	P	T	O
Digit span	0,10	0,00	-0,07	0,02
Trail Making Test part B, time	-0,46**	-0,52***	-0,68***	-0,50***
Stroop Color Word Test				
Interference-naming, time	-0,36	-0,23	-0,26	-0,23
Interference-naming, error	-0,09	-0,14	-0,10	-0,16
Semantic verbal fluency	0,14	0,12	0,06	0,13
Phonetic verbal fluency	-0,05	-0,02	0,02	-0,02
RAVLT				
Sum of trials 1 – 5	0,01	-0,07	-0,18	-0,08
List B	-0,23	-0,32*	-0,40*	-0,34*
Immediate recall	-0,03	-0,02	-0,07	-0,01
Delayed recall	-0,01	-0,07	-0,19	-0,11
Recognition	0,02	0,18	0,11	0,18
ROCF, copy	-0,25	-0,13	-0,13	-0,14
Block Design	-0,46**	-0,41*	-0,35*	-0,40*
Bells Test, omission	-0,08	0,02	0,03	0,03

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.; *** $p < 0.001$.

F = Frontal; P = Parietal; O = Occipital; T= Temporal. RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure Test.

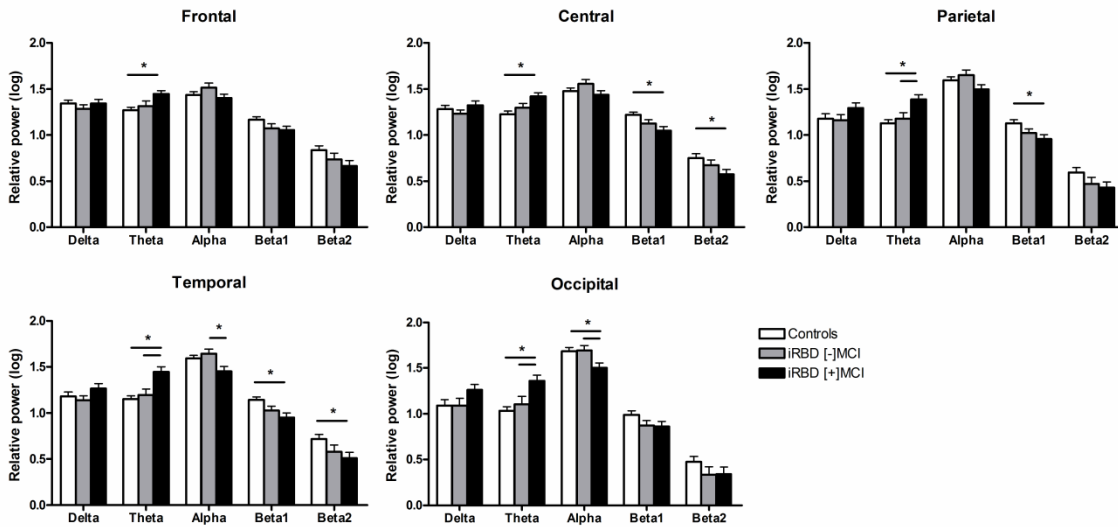


Figure 1. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) with mild cognitive impairment (iRBD [+]MCI), iRBD without MCI (iRBD [-]MCI), and controls of log-transformed relative electroencephalogram power in five frequency bands in each cortical region.

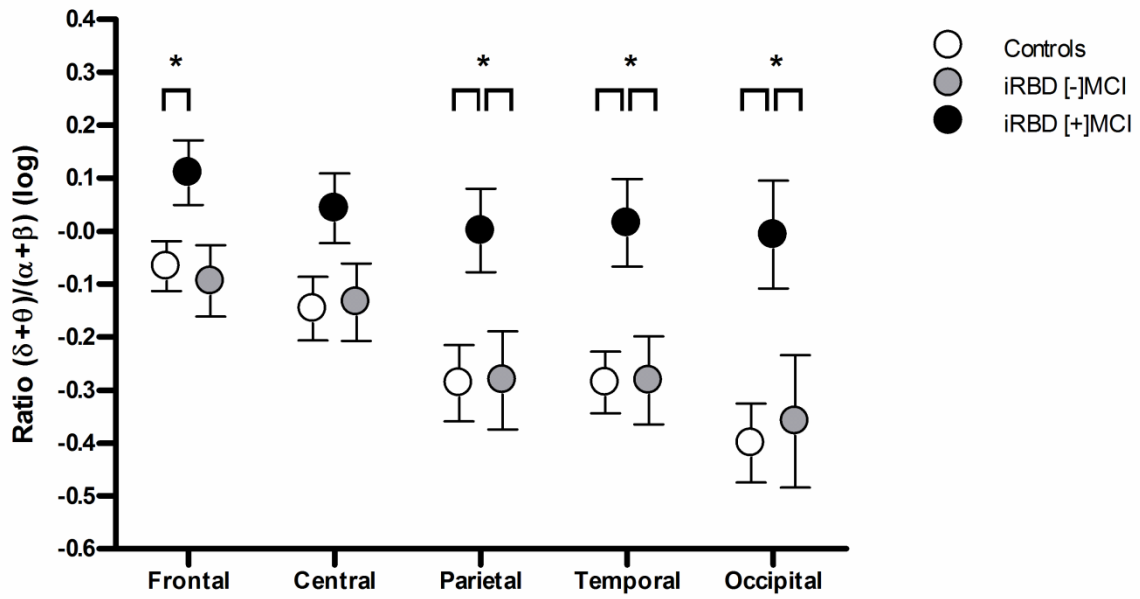


Figure 2. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) with mild cognitive impairment (iRBD [+]MCI), iRBD without MCI (iRBD [-]MCI), and controls of log-transformed values of $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ ratio for five cortical regions.

Article 2

Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder

Jessica Rodrigues Brazète, BSc,^{1,2} Jean-François Gagnon‡, PhD,^{1,3} Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{1,4} Josie-Anne Bertrand, PhD,^{1,5} Dominique Petit, PhD,^{1,6} Jacques Montplaisir‡, MD, PhD,^{1,6}

¹Center for Advanced Research in Sleep Medicine,

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

²Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

³Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁴Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁵Rotman Research Institute, Baycrest Center, Toronto, Ontario, Canada

⁶Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

‡These authors share senior authorship.

Article sous presse dans *Neurobiology of Aging* (2015)

ABSTRACT

A large proportion of patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) develop a synucleinopathy, mostly Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy (MSA). Therefore, identifying markers of neurodegeneration in iRBD could have major implications. We aimed to assess the usefulness of EEG spectral analysis performed during wakefulness for predicting the development of a neurodegenerative disease in iRBD. Fifty-four iRBD patients, 28 of whom developed PD, MSA, or DLB (mean follow-up: 3.5 years) and 30 healthy controls underwent at baseline a resting-state waking EEG recording, neurological exam, and neuropsychological assessment. Absolute and relative spectral powers were analyzed for five frequency bands in frontal, central, parietal, temporal, and occipital regions. The slow-to-fast $[(\delta+\theta)/(\beta_1+\beta_2)]$ power ratio for each of the five cortical regions and the dominant occipital frequency (DOF) were calculated as an index of cortical slowing. Patients who developed disease showed higher absolute delta and theta power in all five cortical regions compared to disease-free patients and controls. The slow-to-fast power ratio was higher in all regions in patients who developed disease than in the two other groups. Moreover, patients who developed disease had a slower DOF compared to controls. The only significant difference observed between disease-free iRBD patients and controls was higher absolute delta power in frontal and occipital regions in iRBD patients. Specific EEG abnormalities were identified during wakefulness in iRBD patients who later developed a synucleinopathy. EEG slowing is a promising marker of neurodegeneration in iRBD patients.

1. INTRODUCTION

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by loss of normal muscle atonia during REM sleep associated with dream-enacting motor activity (American Academy of Sleep Medicine, 2005). There is increasing evidence that many idiopathic RBD (iRBD) patients eventually develop a synucleinopathy: Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), or multiple system atrophy (MSA) (Iranzo, et al., 2006, Postuma, et al., 2015, Postuma, et al., 2009, Schenck, et al., 2013). A recent study of 170 iRBD patients estimated that the risk of developing a synucleinopathy after iRBD diagnosis was 90.9% at 14 years (Iranzo, et al., 2014). Given the lengthy interval between iRBD onset and the development of a neurodegenerative disease, it is vital to find sensitive markers of neurodegeneration in order to identify iRBD individuals at higher risk of developing disease. This could lead to a major breakthrough in iRBD pathophysiology, with important clinical implications such as the development of neuroprotective agents.

Several longitudinal studies have identified markers of neurodegeneration in iRBD patients. REM sleep atonia loss (Postuma, et al., 2010), impaired olfaction and color discrimination (Postuma, et al., 2011), decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity (Iranzo, et al., 2010b), quantitative motor dysfunction (Postuma, et al., 2012b), and abnormal metabolic network activity (Holtbernd, et al., 2014) have been associated with increased risk of PD or DLB (Postuma, et al., 2015). Furthermore, gray and white matter anomalies and cognitive deficits have been identified as potential markers of PD or DLB in iRBD patients (Gagnon, et al., 2012, Manni, et al., 2013, Rahayel, et

al., 2014, Scherfler, et al., 2011). However, for the latter results, it remains unclear whether they are predictive of subsequent conversion. Identifying new markers of neurodegeneration in iRBD could help more accurately predict disease outcome in individuals, in addition to improving the understanding of how the disease progresses with time.

Resting state EEG is a noninvasive and inexpensive technique that has been shown to accurately predict progression from mild cognitive impairment (MCI) to DLB and to predict dementia incidence in PD (Bonanni, et al., 2015, Klassen, et al., 2011). Therefore, quantitative EEG (qEEG) could serve as a marker of neurodegeneration in iRBD. So far, cross-sectional studies have revealed EEG slowing in iRBD patients (Fantini, et al., 2003), and recent studies have associated EEG slowing with the presence MCI in iRBD (Iranzo, et al., 2010a, Rodrigues Brazete, et al., 2013, Sasai, et al., 2013). Thus, EEG abnormalities could reflect dysfunctional neuronal networks, probably underlied by early neuropathological changes.

The aim of this prospective longitudinal study was to assess the usefulness of qEEG abnormalities as markers of neurodegeneration by examining baseline resting state EEG in RBD patients who developed PD, DLB, or MSA (iRBD C+) compared to RBD patients who remained disease-free (iRBD C-) and healthy controls. We also aimed to examine whether qEEG changes can differentiate patients who will develop PD or MSA instead of DLB.

2. METHODS

2.1 Participants

Patients were recruited at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. All patients with full EEG montage for resting-state EEG recording at baseline and with at least one follow-up examination after the baseline visit were included in the study. The first valid EEG for each patient enrolled in the study was considered baseline. They also underwent a complete neurological examination by a neurologist specialized in movement disorders (R.P.) and a cognitive assessment by a neuropsychologist (J-F.G.). Participants also completed the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III (UPDRS-III), the Farnsworth-Munsell hue test (FM-100) and the University of Pennsylvania Smell Identification test (UPSIT) to assess motor symptoms, color vision discrimination and olfactory identification respectively. Control subjects for baseline comparisons were recruited mainly through newspaper ads. No controls reported abnormal motor activity during sleep or showed cognitive impairment on neuropsychological testing. The protocol was approved by the hospital's ethics committee, and all participants gave their written informed consent to participate.

All participants underwent video-polysomnography (vPSG), and iRBD was diagnosed by a sleep specialist (J.M.) according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorders, second edition (American Academy of Sleep Medicine, 2005). vPSG was performed according to standard methods (Montplaisir, et al., 2010). iRBD diagnosis was confirmed by one night of vPSG showing loss of REM sleep muscle atonia/excessive phasic activity in addition to motor manifestations during REM sleep or clinical history of parasomnia. Monitoring of oral and nasal airflow and thoracic and abdominal movements as well as oximetry were used to screen for sleep apnea syndrome. All subjects were from 45 to

85 years old, were free of parkinsonism or dementia at baseline, and had an apnea-hypopnea index <15 per hour of sleep. Some patients could not discontinue their medication for clinical reasons at the time of EEG recording and were on antidepressants (iRBD C+, n = 3; iRBD C-, n = 6) and/or anxiolytics (iRBD C+, n = 13; iRBD C-, n =8). Of those taking anxiolytics, 16 were taking clonazepam to treat iRBD (iRBD C+, n = 11; iRBD C-, n =5). Controls were free of medication known to influence sleep or EEG activity. Details of other inclusion/exclusion criteria and a description of the neuropsychological assessment are published elsewhere (Rodrigues Brazete, et al., 2013). Many patients and controls also participated in the previous cross-sectional study on EEG in iRBD (Rodrigues Brazete, et al., 2013). MCI was determined according to criteria used in a previous study (Rodrigues Brazete, et al., 2013). Patients with MCI and without dementia were considered disease-free.

2.2 Follow-up examinations

Patients underwent annual follow-up examinations by a neurologist and a neuropsychologist at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. The follow-up protocol was similar to the baseline protocol. If patients refused in-person assessments or were unable to undergo an assessment due to severe disability, either they were assessed by telephone interview or their case was reviewed with their treating physician or caregivers. PD, DLB, and MSA were diagnosed according to standard criteria (Gilman, et al., 2008, Hughes, et al., 1992, McKeith, et al., 2005). Dementia was defined as impairment in two cognitive domains on neuropsychological testing with significant functional impairment. For patients without neuropsychological testing at follow-up, dementia was defined as impaired Mini Mental State Examination (<26) (Dubois, et al., 2007) or Montreal Cognitive Assessment (<21) scores (Dalrymple-Alford, et

al., 2010) associated with significant functional impairment (Folstein, et al., 1975, Nasreddine, et al., 2005). Ultimately, the conversion of iRBD patients during follow-up was established by consensus between the neurologist and neuropsychologist.

2.3 Procedures

EEG spectral analysis and vPSG at baseline

Waking EEG signals (with linked ear reference) were recorded for at least 10 minutes while participants were lying in bed with eyes closed. Recordings were performed within 30 minutes after waking in the morning after vPSG recording to avoid the sleep inertia period. The technicians asked participants to open their eyes periodically to prevent drowsiness, or when they showed signs of sleepiness. A Grass polygraph amplifier system (0.3–100 Hz bandpass) was used with a notch filter (60 Hz) and signals were digitized at a 256-Hz sampling rate using commercial software (Harmonie, Stellate systems). Power spectra were analyzed for all artifact-free sections of wakefulness with eyes closed (for a mean of 90.0 seconds for iRBD patients and 102.5 seconds for controls). The sections were manually selected and were considered artifact-free if there were no eye blinks, eye movements, body movements, muscle or electrode artifacts. Fast Fourier transforms (FFT) were computed on non-overlapping 4-second mini-epochs using a cosine tapering window ($r = 0.4$), producing a 0.25 Hz spectral resolution. Also, mean removal FFT preprocessing was applied to correct for potential signal drift. Quantitative EEG was assessed and artifact-free sections selected blind to group status.

Absolute EEG power was calculated and averaged between electrodes for each of the five determined cortical regions: frontal (F3, F4, F7, F8), central (C3, C4), parietal (P3, P4),

temporal (T3, T4, T5, T6), and occipital (O1, O2). Five frequency bands were delineated: delta [0.75–4.0 Hz], theta [4.0–8.0 Hz], alpha [8.0–13.0 Hz], beta1 [13.0–22.0 Hz], and beta2 [22.0–32.0 Hz]. Relative power expresses the percentage contribution of each frequency band to the total power, calculated by dividing the absolute power within a specific frequency band by the total power of the studied spectrum (0.75–32 Hz). The slow-to-fast $[(\delta+\theta)/(\beta1+\beta2)]$ power ratio using absolute values was calculated for each of the five cortical regions as a specific index of global cortical slowing. The dominant occipital frequency (DOF) during wakefulness, defined as the dominant peak of the power spectra averaged over the two occipital electrodes, was determined.

The studied sleep variables were total sleep time; sleep efficiency; percentage of stage 1 sleep, stage 2 sleep, slow-wave sleep, and REM sleep; percentage of REM sleep without atonia; and percentage of REM sleep with chin EMG phasic activity.

2.4 Statistical analysis

To assess between-group differences in demographic, clinical, and vPSG variables as well as dominant occipital frequency, Student's t-tests, one-way analyses of variance (ANOVAs), or χ^2 were used as appropriate. The Mann–Whitney *U* test and Kruskal–Wallis tests were used when data were not normally distributed. Absolute and relative power and the power ratio were log-transformed to normalize the data distribution. Between-group differences in absolute and relative power were assessed by ANOVA for each cortical region, with Group as an independent factor and the five frequency Bands as repeated measures. A mixed-design

ANOVA with Group as an independent factor and the five cortical Regions as repeated measures was performed on the ratio. Additional subanalyses using the same ANOVA design as for the ratio were used to compare patients who developed parkinsonism only (PD-MSA) with those who developed dementia (DLB). Huynh–Feldt corrections for sphericity were applied to all repeated-measure analyses. Simple effect analyses were performed to decompose significant interactions, and post-hoc analyses were performed when needed using Tukey’s honest significant difference (HSD) test. Pearson product-moment (or Spearman rank) correlations were performed between ratio values and demographic and clinical variables for iRBD patients. Since there were no significant correlations between age and EEG variables, age was not included as a covariable in the previous analysis. We also generated receiver operator characteristic (ROC) curves to assess the sensitivity and specificity of the EEG relative power and ratio variables (untransformed) to predict disease development in iRBD patients. The highest combined sensitivity and specificity score was used to define the optimal cutoff value. Main statistical analyses and ROC curves were performed using STATISTICA and Statistical Package for Social Sciences (SPSS) respectively. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. RESULTS

3.1 Demographic, clinical, and vPSG characteristics

Our initial cohort included 92 RBD patients recruited from 2002 to 2012 (Figure 1). Of these, 14 patients had developed neurodegenerative disease at their first daytime EEG recording, and were excluded. Ten others could not be assessed at follow-up: 2 had died and 8 refused follow-up. Another 14 patients were excluded for the following reasons: 8 had an AHI ≥ 15 , 1

was <45 years old, and the baseline EEG recordings of 5 were unusable for analysis due to significant artifacts or corrupted files. The final sample therefore comprised 54 iRBD patients (41 men; mean age, 66.9 ± 7.6 years) and 30 healthy controls (22 men; mean age, 66.1 ± 8.7). At follow-up, 42 patients underwent complete neuropsychological and neurological exams, 7 underwent a neurological exam and brief cognitive testing by the neurologist, and 5 underwent a telephone interview only. Mean follow-up duration was 3.5 years (SD=2.2); 28 patients developed a neurodegenerative disease and 26 patients did not. Of the patients who converted, 14 developed DLB, 12 developed PD (including 9 with MCI), and 2 developed MSA (with predominant parkinsonism). Because including MSA patients in the study did not change the results, they were included in the analysis. No significant between-group differences were found for age, education, sex, follow-up duration, or any of the vPSG variables, except for percentage of REM sleep, which was higher in iRBD C- patients compared to the two other groups (Table 1). REM sleep without atonia (RSWA) percentage, UPDRS part III scores, and UPSIT age/sex adjusted scores were higher in iRBD patients who converted, as previously reported by our group (Postuma, et al., 2010, Postuma, et al., 2011, Postuma, et al., 2012b). No differences were found in medication use or proportion of MCI, although a trend toward higher conversion in patients with MCI was observed.

Insert Figure 1 about here

Insert Table 1 about here

3.2 Spectral analysis in wakefulness

3.2.1 Absolute power

Group-by-Band interactions were found for absolute power in all five regions ($p < 0.01$). Simple effects and post-hoc comparisons revealed that iRBD C+ patients showed higher delta and theta power in the five cortical regions compared to iRBD C- patients and controls, and higher alpha power in the frontal region compared to controls only. Moreover, iRBD C- patients had higher delta power in frontal and occipital regions compared to controls (Figure 2).

Insert Figure 2 about here

3.2.2 Relative power

Group-by-Band interactions were found for relative power in all five cortical regions ($p < 0.01$). Simple effects and post-hoc comparisons showed that iRBD C+ patients had higher theta power in frontal, parietal, temporal, and occipital regions and lower beta2 in frontal and central regions compared to iRBD C- patients and controls. iRBD C+ patients also had higher theta power in the central region, lower beta1 and beta2 power in parietal and temporal regions, and lower beta1 in frontal regions compared to controls. No significant differences were found between iRBD C- patients and controls (Figure 3).

Insert Figure 3 about here

3.2.3 $(\delta+\theta)/(\beta1+\beta2)$ ratio

A Group-by-Region interaction was found for the power ratio ($p < 0.05$). Simple effects were significant for all cortical areas. iRBD C+ patients had a higher slow-to-fast frequency ratio than iRBD C- patients and controls in all five regions. No significant differences were found between iRBD C- patients and controls (Figure 4). Results remained similar when considering medication-free patients only or only patients who underwent complete neuropsychological and neurological exams. Also, no significant correlations were observed between slow-to-fast power ratio values and most clinical variables (age, education, iRBD duration, UPDRS-III, RSWA percentage and follow-up duration). However, the UPSIT scores correlated significantly with the ratio in all regions (Frontal: $r = -0.33$; Central: $r = -0.30$; Parietal: $r = -0.31$; Temporal: $r = -0.44$; Occipital: $r = -0.38$, $p < 0.05$) and the FM-100 scores correlated with the ratio in the parietal region only ($r = 0.28$, $p < 0.05$).

Insert Figure 4 about here

Patients who developed parkinsonism only (PD-MSA) and patients who developed dementia (DLB) were then separated into two groups for further analysis. A significant interaction was

found between groups and cortical regions for the spectral ratio ($p < 0.05$). Patients who developed dementia showed a higher ratio in all cortical regions compared to both disease-free patients and controls. Patients with parkinsonism only showed a higher ratio in the occipital and temporal regions compared to controls, as well as a more pronounced slowing in the occipital region compared to disease-free patients. No significant differences were found between patients who developed parkinsonism only and those who developed dementia (Figure 5).

Insert Figure 5 about here

3.2.4 Dominant occipital frequency

A Group effect was found for the DOF ($p < 0.05$). Post-hoc analyses revealed that iRBD C+ patients (8.4 ± 1.1 Hz) had a slower DOF compared to controls (9.1 ± 0.9 Hz), but no significant difference was found between iRBD C- patients (8.9 ± 1.0 Hz) and the two other groups. Moreover, 8 iRBD C+ patients presented a DOF in the theta range (< 8 Hz) versus only 3 iRBD C- patients and 2 controls ($\chi^2(1) = 5.3, p < 0.05$).

3.3 Sensitivity and specificity analyses

Based on the above results, the strongest differences between iRBD C+ and controls were observed in the relative theta power in the occipital and temporal regions. The optimal cutoff

score was 15.3 for the untransformed occipital theta power, with 79% sensitivity and 77% specificity (area under the curve = 0.79 [95% CI: 0.67-0.92]), $p < 0.001$), and 18.7 for the untransformed temporal theta power, with 78% sensitivity and 73% specificity (area under the curve = 0.79 [95% CI: 0.66-0.91]), $p < 0.001$) (Figure 6).

Insert Figure 6 about here

4. DISCUSSION

The aim of this study was to examine the relationship between baseline EEG characteristics and the later development of neurodegenerative disease in iRBD patients. At baseline, patients who later developed a neurodegenerative disease (MP, DLB or MSA) showed EEG slowing characterized by higher absolute delta and theta power in all cortical regions. Moreover, patients who developed disease had higher relative theta power in frontal, parietal, temporal, and occipital regions in addition to lower beta2 power in frontal and central regions. Higher slow-to-fast activity ratio in all cortical regions was also found in patients who developed disease, particularly those with DLB. These results show that waking EEG slowing predicts the onset of MP, DLB and MSA and may represent a new early marker of neurodegeneration in iRBD.

There is now strong evidence that iRBD is a major risk factor for the development of PD, MSA, or DLB. Longitudinal studies report high conversion, with a 66% conversion rate at 7.5

years, (Postuma, et al., 2015) 75.7% at ten years (Iranzo, et al., 2014), and 80.8% to 90.9% at 14 years (Iranzo, et al., 2014, Schenck, et al., 2013). Other longitudinal studies have shown that iRBD patients who subsequently developed disease had abnormal scores on different measures: olfaction, color vision, REM sleep muscle atonia, motor and gait functioning, metabolic network activity, striatal dopamine transporter uptake, and substantia nigra hyperchogenicity (Holtbernd, et al., 2014, Iranzo, et al., 2010b, Iranzo, et al., 2013, Postuma, et al., 2011, Postuma, et al., 2012b, Vendette, et al., 2011). Cross-sectional studies have identified other potential markers such as cognitive deficits and white and grey matter alterations (Gagnon, et al., 2012, Manni, et al., 2013, Rahayel, et al., 2014, Scherfler, et al., 2011). In the present longitudinal prospective study, diffuse cortical EEG slowing, measured by different indices, was found in iRBD patients who subsequently developed synucleinopathies. The results of the present study concur with cross-sectional studies that found EEG slowing in iRBD patients with unknown disease development profile, and with studies that found an association between EEG slowing and the presence of ongoing or impending cognitive decline in these patients (Fantini, et al., 2003, Iranzo, et al., 2010a, Massicotte-Marquez, et al., 2008, Rodrigues Brazete, et al., 2013, Sasai, et al., 2013). The EEG slowing pattern found in our study is also consistent with previous studies that found EEG abnormalities (increased delta and theta power, lower DOF, low fast-to-slow spectral ratios) in PD (with and without dementia) and DLB (Bonanni, et al., 2008, Klassen, et al., 2011, Morita, et al., 2009, Serizawa, et al., 2008, Soikkeli, et al., 1991). On the other hand, global EEG slowing in iRBD correlated significantly with olfactory identification deficits while EEG slowing in the parietal region was linked to impaired color discrimination. Olfaction and color discrimination deficits are recognized markers of neurodegeneration in

iRBD patients (Postuma, et al. 2015) Poorer performance on the FM-100 is also associated with visuospatial deficits and parietal white matter anomalies in PD (Bertrand, et al., 2012) Impaired, FM-100 test in iRBD may thus reflect cognitive impairment rather than perceptual deficits per se. Therefore, our results suggest that waking EEG can be used as a marker of conversion in these patients. Relative theta power in occipital and temporal regions showed the highest predictive sensitivity and specificity, at fairly good. However, quantitative EEG would have only moderate utility as a diagnostic tool due to the presence of some overlap between groups.

Interestingly, we found no differences between iRBD patients who remained disease-free and controls, except for higher absolute power in the delta band in frontal and occipital regions. The fact that nearly all iRBD patients will later develop a synucleinopathy suggests that these early EEG changes observed in iRBD C+, could identify iRBD patients at higher risk of neurodegeneration on the short term. Furthermore, our results showed that EEG slowing does not appear to specifically predict conversion to dementia as no significant differences were seen at baseline with those who developed parkinsonism only (PD-MSA), even if Figure 5 shows that the EEG slowing seemed higher in iRBD patients who develop dementia. iRBD patients who develop parkinsonism appeared to be in an intermediate state between iRBD patients who developed DLB and iRBD patients who remained disease-free (significant slowing in temporal and occipital regions). Several studies using EEG, magnetoencephalography, sleep spindles, and neuroimaging previously reported anatomical and functional abnormalities in these regions in PD patients without dementia (Gagnon, et al., 2004, Latreille, et al., 2015, Potgieser, et al., 2014, Stoffers, et al., 2007). Moreover, many

patients with PD will eventually develop dementia in our longitudinal cohort, given that recent studies have identified RBD as a major risk factor for dementia in PD. Also, 75% of our iRBD patients who developed parkinsonism had concomitant MCI at follow-up, another risk factor for dementia (Anang, et al., 2014, Postuma, et al., 2012a). Therefore, EEG slowing seems to be a good marker of cognitive decline in this population. Topographical differences between patients who develop PD-MSA and those who develop DLB could be explained by different degrees of severity of neuronal loss impacting cognition. iRBD patients with slowing restricted to the posterior regions at baseline tend to develop parkinsonism before full-blown dementia whereas those with generalized slowing could be at a more advanced stage of neurodegeneration, thus developing dementia within 1 year of parkinsonism emergence.

EEG signals are produced mainly by postsynaptic ionic currents of synchronously active cortical pyramidal neurons resulting from complex subcortical (brainstem, thalamus) and corticocortical interactions (Nunez, et al., 2001). Thus, early subcortical or cortical abnormalities may contribute to the EEG slowing reported in iRBD patients who go on to develop neurodegenerative diseases. Although the iRBD pathogenesis remains unclear, there is evidence for the involvement of brainstem and thalamic structures, which project directly or indirectly to the cortex (Salzone, et al., 2014). Functional and anatomical cortical abnormalities have been reported in iRBD patients, including cortical thinning in the frontal and posterior regions, white matter abnormalities (Rahayel, et al., 2014, Unger, et al., 2010), and hypoperfusions in frontal lobes and posterior regions (Vendette, et al., 2011, Vendette, et al., 2012). Moreover, network analysis of resting state functional imaging data show that elevated expression of a specific abnormal PD-related metabolic brain network (increased

metabolic activity in pallidothalamic, pontine, and cerebellar regions and reductions in premotor and parietal association regions) in iRBD patients is associated with a greater likelihood of subsequent conversion to a neurodegenerative syndrome (Holtbernd, et al., 2014). Taken together, these findings provide some functional and anatomical support for the pattern of EEG changes observed in our study, particularly in iRBD patients who subsequently develop MP, DLB or MSA.

This study has certain limitations. First, not all patients underwent a comprehensive neuropsychological and neurological assessment at their last follow-up visit, and no post-mortem neuropathological examinations were performed to confirm the diagnosis. Therefore, for a minority of patients, disease status was based on either cognitive screening tests, a case review with the physician, or a telephone interview. However, a consensus between specialists was obtained when necessary to limit diagnostic errors. Second, this study examined a rather short mean follow-up of 3.5 years (first valid EEG was considered as baseline, therefore it was measured for some patients after RBD was diagnosed). Third, some iRBD patients were taking their usual medication during the study, which could have affected the waking EEG. However, because the proportion of patients taking medication did not differ between the two iRBD patient subgroups, this confounding variable did not appear to have a major impact on the results. Finally, the fact that iRBD patients generally show autonomic dysfunctions which includes changes in the core temperature and skin changes (as seen in PD patients) could be a possible confounder in this study. Indeed, this could lead to poorer electrode contact and higher impedance and thereby to more baseline drift for iRBD patients compared to controls, thus possibly explaining higher absolute power in the delta frequency range. However, EEG

sections with electrode artifacts were carefully excluded and the mean signal was removed before processing FFT which corrects for baseline drift. Moreover, poor electrode contact normally leads to frequencies lower than 0.75 Hz and these were not included in the delta frequency range analyzed. This limits the impact of this possible confounder on the results.

In conclusion, this study provides evidence that global EEG slowing during wakefulness is a promising marker of more severe and extensive neurodegeneration in iRBD patients. Further studies in larger patient cohorts are needed to clarify how EEG slowing translates into brain neuropathological development.

Acknowledgments

The authors thank Jean Paquet and Mireille Charron who provided assistance with statistics and recruitment at the Center for Advanced Research in Sleep Medicine. This study was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (MOP-62955) and the Fonds de recherche du Québec – Santé.

Authors Contribution

Jessica Rodrigues Brazète participated in the research design, the analysis and interpretation of data in addition to writing the first draft. Jean-François Gagnon took part in the research project conception, organization, execution and funding, helped write the first draft and critically reviewed the paper. Ronald B. Postuma played a role in the data acquisition, research funding and critically reviewed the paper. Josie-Anne Bertrand and Dominique Petit helped in the execution of the research project and gave their critical review of the paper. Jacques Montplaisir took part in the research project conception, organization, execution, funding and reviewed the submitted work.

REFERENCES

- American Academy of Sleep Medicine. 2005. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine.
- Anang, J.B., Gagnon, J.F., Bertrand, J.A., Romenets, S.R., Latreille, V., Panisset, M., Montplaisir, J., Postuma, R.B. 2014. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology* 83(14), 1253-60. doi:10.1212/WNL.0000000000000842.
- Bertrand, J.A., Bedetti, C., Postuma, R.B., Monchi, O., Genier Marchand, D., Jubault, T., Gagnon, J.F. 2012. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27(14), 1781-8. doi:10.1002/mds.25272.
- Bonanni, L., Perfetti, B., Bifulchetti, S., Taylor, J.P., Franciotti, R., Parnetti, L., Thomas, A., Onofrj, M. 2015. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of aging* 36(1), 434-45. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.009.
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., Onofrj, M. 2008. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain : a journal of neurology* 131(Pt 3), 690-705. doi:10.1093/brain/awm322.
- Dalrymple-Alford, J.C., MacAskill, M.R., Nakas, C.T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G.P., Melzer, T.R., Kirwan, J., Keenan, R., Wells, S., Porter, R.J., Watts, R., Anderson, T.J. 2010. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 75(19), 1717-25. doi:10.1212/WNL.0b013e3181fc29c9.

- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R.G., Broe, G.A., Dickson, D., Duyckaerts, C., Cummings, J., Gauthier, S., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., Mizuno, Y., McKeith, I.G., Olanow, C.W., Poewe, W., Sampaio, C., Tolosa, E., Emre, M. 2007. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22(16), 2314-24. doi:10.1002/mds.21844.
- Fantini, M.L., Gagnon, J.F., Petit, D., Rompre, S., Decary, A., Carrier, J., Montplaisir, J. 2003. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology* 53(6), 774-80. doi:10.1002/ana.10547.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12(3), 189-98.
- Gagnon, J.F., Bertrand, J.A., Genier Marchand, D. 2012. Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Frontiers in neurology* 3, 82. doi:10.3389/fneur.2012.00082.
- Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Bedard, M.A., Petit, D., Carrier, J., Rompre, S., Decary, A., Panisset, M., Montplaisir, J. 2004. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology* 62(3), 401-6.
- Gilman, S., Wenning, G.K., Low, P.A., Brooks, D.J., Mathias, C.J., Trojanowski, J.Q., Wood, N.W., Colosimo, C., Durr, A., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K., Vidailhet, M. 2008. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71(9), 670-6. doi:10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.

- Holtbernd, F., Gagnon, J.F., Postuma, R.B., Ma, Y., Tang, C.C., Feigin, A., Dhawan, V., Vendette, M., Soucy, J.P., Eidelberg, D., Montplaisir, J. 2014. Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 82(7), 620-7. doi:10.1212/WNL.000000000000130.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J. 1992. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55(3), 181-4.
- Iranzo, A., Fernandez-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J.L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sanchez-Valle, R., Llado, A., Gaig, C., Santamaria, J. 2014. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS one* 9(2), e89741. doi:10.1371/journal.pone.0089741.
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J.L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., Santamaria, J. 2010a. Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine* 11(6), 534-9. doi:10.1016/j.sleep.2010.03.006.
- Iranzo, A., Lomena, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., Molinuevo, J.L., Serradell, M., Duch, J., Pavia, J., Gallego, J., Seppi, K., Hogl, B., Tolosa, E., Poewe, W., Santamaria, J., Sleep Innsbruck Barcelona, g. 2010b. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *The Lancet Neurology* 9(11), 1070-7. doi:10.1016/S1474-4422(10)70216-7.

- Iranzo, A., Molinuevo, J.L., Santamaria, J., Serradell, M., Marti, M.J., Valldeoriola, F., Tolosa, E. 2006. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet Neurology* 5(7), 572-7. doi:10.1016/S1474-4422(06)70476-8.
- 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., 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), 443-53. doi:10.1016/s1474-4422(13)70056-5.
- Klassen, B.T., Hentz, J.G., Shill, H.A., Driver-Dunckley, E., Evidente, V.G., Sabbagh, M.N., Adler, C.H., Caviness, J.N. 2011. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 77(2), 118-24. doi:10.1212/WNL.0b013e318224af8d.
- Latreille, V., Carrier, J., Lafortune, M., Postuma, R.B., Bertrand, J.A., Panisset, M., Chouinard, S., Gagnon, J.F. 2015. Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiology of aging* 36(2), 1083-90. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.009.
- Manni, R., Sinforiani, E., Pacchetti, C., Zucchella, C., Cremascoli, R., Terzaghi, M. 2013. Cognitive dysfunction and REM sleep behavior disorder: key findings in the literature and preliminary longitudinal findings. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 89(2), 213-7. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.04.003.

- Massicotte-Marquez, J., Decary, A., Gagnon, J.F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R.B., Carrier, J., Montplaisir, J. 2008. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 70(15), 1250-7. doi:10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6.
- McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J.E., Lippa, C., Perry, E.K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C.G., Boeve, B., Burn, D.J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., Goetz, C.G., Gomez-Tortosa, E., Halliday, G., Hansen, L.A., Hardy, J., Iwatsubo, T., Kalaria, R.N., Kaufer, D., Kenny, R.A., Korczyn, A., Kosaka, K., Lee, V.M., Lees, A., Litvan, I., Lodos, E., Lopez, O.L., Minoshima, S., Mizuno, Y., Molina, J.A., Mukaetova-Ladinska, E.B., Pasquier, F., Perry, R.H., Schulz, J.B., Trojanowski, J.Q., Yamada, M., Consortium on, D.L.B. 2005. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65(12), 1863-72. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.
- Montplaisir, J., Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Postuma, R.B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., Rompre, S., Paquet, J. 2010. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25(13), 2044-51. doi:10.1002/mds.23257.
- Morita, A., Kamei, S., Serizawa, K., Mizutani, T. 2009. The relationship between slowing EEGs and the progression of Parkinson's disease. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 26(6), 426-9. doi:10.1097/WNP.0b013e3181c2bce6.

- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., Chertkow, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53(4), 695-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Nunez, P.L., Wingeier, B.M., Silberstein, R.B. 2001. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Human brain mapping* 13(3), 125-64.
- Postuma, R.B., Bertrand, J.A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S., Panisset, M., Gagnon, J.F. 2012a. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27(6), 720-6. doi:10.1002/mds.24939.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Bertrand, J.A., Genier Marchand, D., Montplaisir, J.Y. 2015. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*. doi:10.1212/WNL.0000000000001364.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Rompre, S., Montplaisir, J.Y. 2010. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology* 74(3), 239-44. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca0166.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., Desjardins, C., Montplaisir, J.Y. 2011. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology* 69(5), 811-8. doi:10.1002/ana.22282.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., Fantini, M.L., Massicotte-Marquez, J., Montplaisir, J. 2009. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic

REM sleep behavior disorder. *Neurology* 72(15), 1296-300.
doi:10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e.

Postuma, R.B., Lang, A.E., Gagnon, J.F., Pelletier, A., Montplaisir, J.Y. 2012b. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain : a journal of neurology* 135(Pt 6), 1860-70.
doi:10.1093/brain/aws093.

Potgieser, A.R., van der Hoorn, A., Meppelink, A.M., Teune, L.K., Koerts, J., de Jong, B.M. 2014. Anterior temporal atrophy and posterior progression in patients with Parkinson's disease. *Neuro-degenerative diseases* 14(3), 125-32. doi:10.1159/000363245.

Rahayel, S., Montplaisir, J., Monchi, O., Bedetti, C., Postuma, R.B., Brambati, S., Carrier, J., Joubert, S., Latreille, V., Jubault, T., Gagnon, J.F. 2014. Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. doi:10.1002/mds.25820.

Rodrigues Brazete, J., Montplaisir, J., Petit, D., Postuma, R.B., Bertrand, J.A., Genier Marchand, D., Gagnon, J.F. 2013. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep medicine* 14(11), 1059-63. doi:10.1016/j.sleep.2013.06.013.

Salsone, M., Cerasa, A., Arabia, G., Morelli, M., Gambardella, A., Mumoli, L., Nistico, R., Vescio, B., Quattrone, A. 2014. Reduced thalamic volume in Parkinson disease with REM sleep behavior disorder: volumetric study. *Parkinsonism & related disorders* 20(9), 1004-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.06.012.

- Sasai, T., Matsuura, M., Inoue, Y. 2013. Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep* 36(12), 1893-9. doi:10.5665/sleep.3224.
- Schenck, C.H., Boeve, B.F., 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), 744-8. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009.
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., Santamaria, J., Tolosa, E., Hogl, B., Poewe, W., Group, S. 2011. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Annals of neurology* 69(2), 400-7. doi:10.1002/ana.22245.
- Serizawa, K., Kamei, S., Morita, A., Hara, M., Mizutani, T., Yoshihashi, H., Yamaguchi, M., Takeshita, J., Hirayanagi, K. 2008. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 25(6), 361-6. doi:10.1097/WNP.0b013e31818f50de.
- Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H., Paakkonen, A., Riekkinen, P., Sr. 1991. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 79(3), 159-65.
- Stoffers, D., Bosboom, J.L., Deijen, J.B., Wolters, E.C., Berendse, H.W., Stam, C.J. 2007. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease

without dementia. *Brain : a journal of neurology* 130(Pt 7), 1847-60.
doi:10.1093/brain/awm034.

Unger, M.M., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, J.T., Keil, B., Stiasny-Kolster, K., Rosenow, F., Diederich, N.J., Mayer, G., Moller, J.C., Oertel, W.H., Knake, S. 2010. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 33(6), 767-73.

Vendette, M., Gagnon, J.F., Soucy, J.P., Gosselin, N., Postuma, R.B., Tuineag, M., Godin, I., Montplaisir, J. 2011. Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26(9), 1717-24. doi:10.1002/mds.23721.

Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J.P., Postuma, R.B., Dang-Vu, T.T., Gagnon, J.F. 2012. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 27(10), 1255-61. doi:10.1002/mds.25034.

Table 1. Demographic, clinical, and polysomnographic variables

	iRBD C+ (n = 28)	iRBD C- (n = 26)	Controls (n = 30)	<i>p</i>
Age, y ^a	68.2 ± 8.0	65.3 ± 7.1	66.1 ± 8.7	0.39
Education, y ^a	11.6 ± 4.4	12.3 ± 4.0	13.9 ± 2.6	0.06
Sex, % men ^b	75.0	76.9	73.3	0.95
iRBD duration, y ^c	8.0 ± 9.4	11.3 ± 11.6	-	0.43
UPDRS part III, score ^d	6.20 ± 4.2	2.88 ± 2.4	-	0.001
FM-100, % normal for age/sex ^d	131.6 ± 49.4	114.8 ± 36.1	-	0.17
UPSIT, % normal for age/sex ^d	63.4 ± 25.2	86.9 ± 18.0	-	0.001
Interval from iRBD diagnosis to EEG baseline recording, y ^c	1.0 ± 2.3	1.2 ± 2.7	-	0.59
Follow-up duration, y ^c	3.5 ± 1.9	3.4 ± 2.5	-	0.49
Mild cognitive impairment, n (%) ^b	18 (64)	10 (38)	-	0.06
<i>Medication use</i>				
Antidepressants, n (%) ^b	3(11)	6(23)	-	0.22
Anxiolytics, n (%) ^b	13(46)	8(31)	-	0.24
Total sleep time, min ^a	380.6 ± 75.5	376.6 ± 55.9	390.0 ± 60.0	0.72
Sleep efficiency, % ^e	80.7 ± 11.8	79.9 ± 8.8	84.0 ± 10.1	0.28
Sleep onset latency, % ^e	24.3 ± 20.8	24.3 ± 22.5	20.8 ± 27.0	0.18
Stage 1 sleep, % ^c	11.9 ± 8.6	10.4 ± 5.5	10.9 ± 6.1	0.93
Stage 2 sleep, % ^a	61.5 ± 9.7	62.7 ± 10.2	64.3 ± 7.5	0.50
Slow-wave sleep, % ^e	8.8 ± 10.8	5.3 ± 6.0	7.3 ± 6.1	0.34
REM sleep, % ^a	17.8 ± 7.2	21.6 ± 8.1	17.5 ± 3.5	0.04
REM sleep without atonia, % ^d	58.8 ± 28.2	41.4 ± 29.9	-	0.03
REM sleep phasic activity, % ^d	31.9 ± 13.9	35.0 ± 19.0	-	0.50

Results are presented as mean ± standard deviation.

^a Parametric (ANOVA)

^b Nonparametric (χ^2 test).

^c Nonparametric (Mann–Whitney *U* test).

^d Student's t-test

^e Nonparametric (Kruskal–Wallis test).

iRBD C+ = idiopathic rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder patients who developed a neurodegenerative disease; iRBD C- = iRBD patients who remained disease-free;

UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III (motor examination); FM-100 = Farnsworth-Munsell 100 Hue Test; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test.

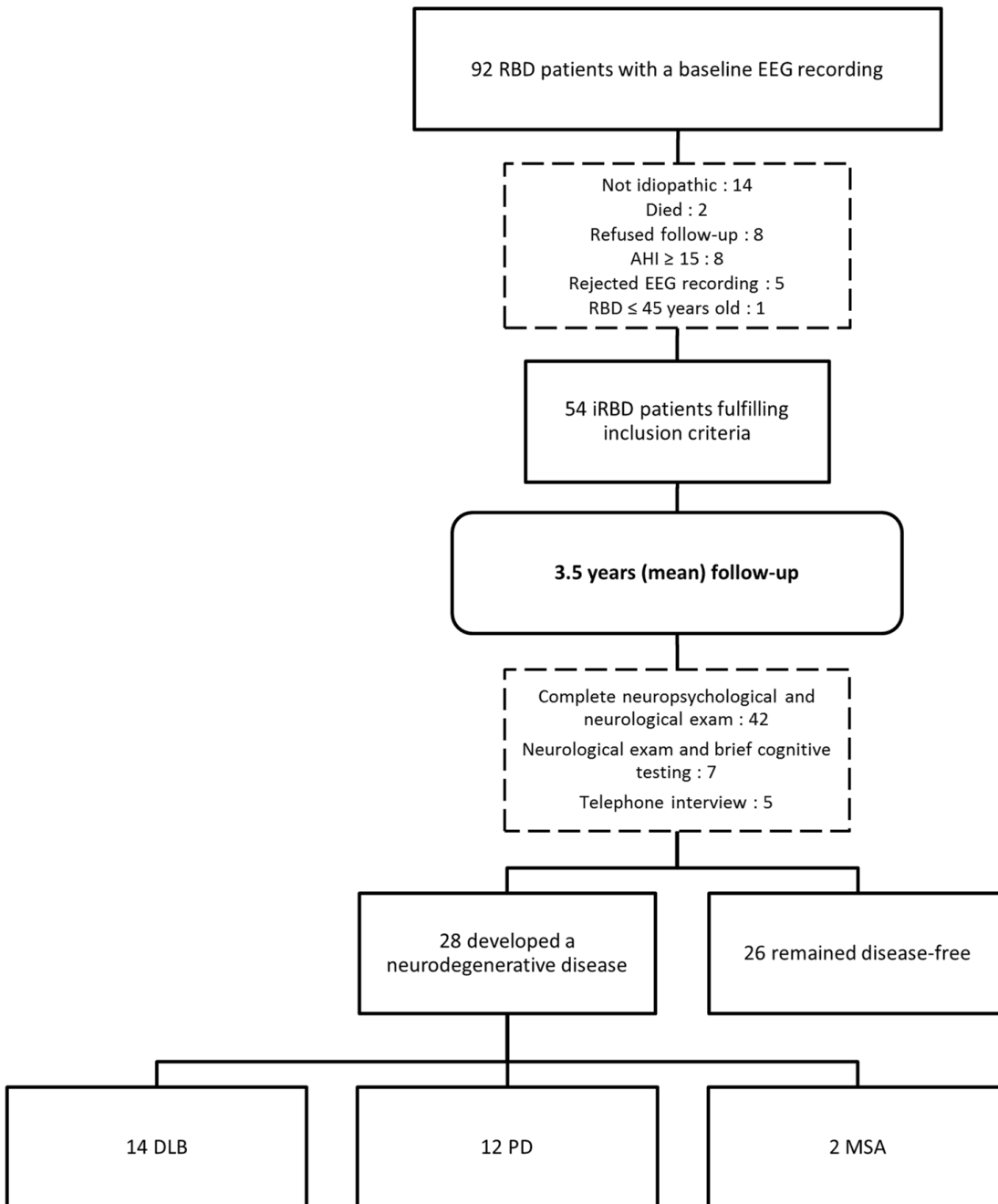


Figure 1. Flow chart

RBD = rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD = idiopathic RBD; EEG = electroencephalography; AHI = apnea-hypopnea index; DLB = dementia with Lewy bodies; PD = Parkinson’s disease; MSA = multiple system atrophy.

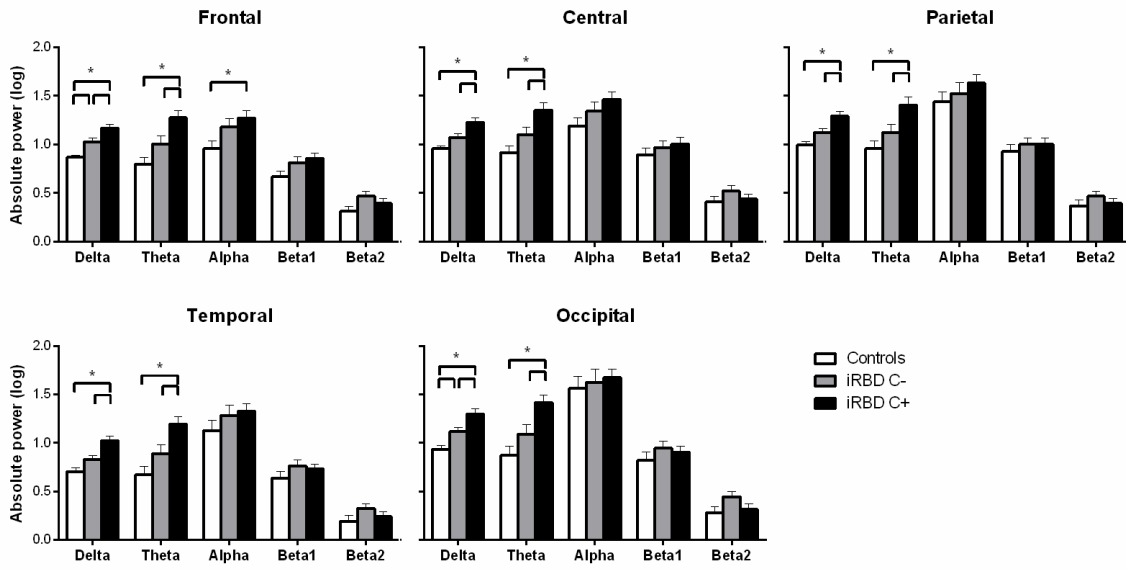


Figure 2. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients who developed a neurodegenerative disease (iRBD C+), iRBD patients who remained disease-free (iRBD C-), and controls on log-transformed absolute electroencephalogram power in five frequency bands in five cortical regions. Results are expressed as mean \pm standard error of mean.

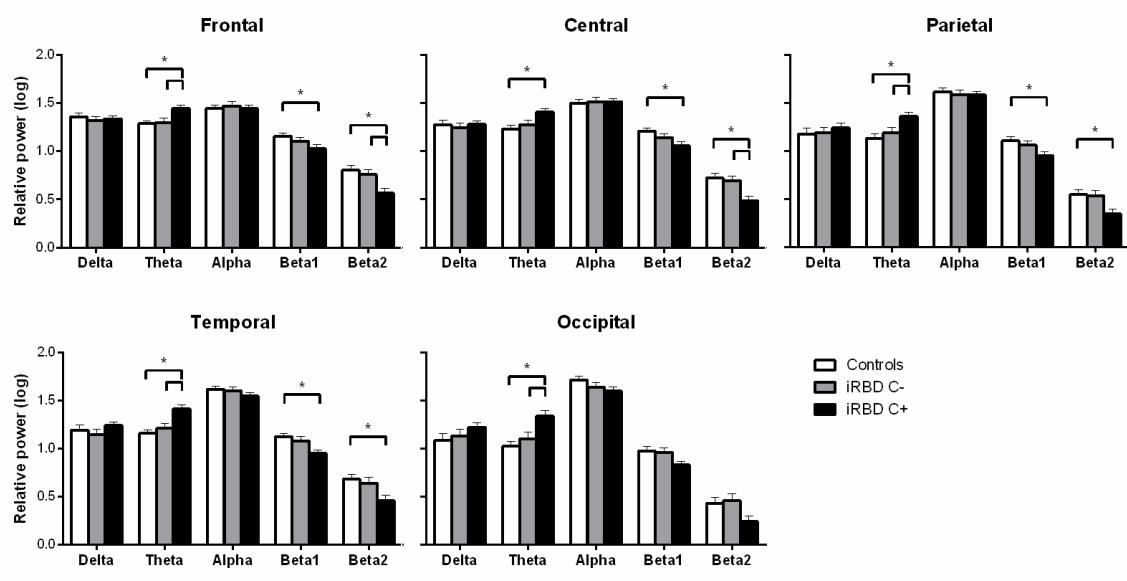


Figure 3. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients who developed a neurodegenerative disease (iRBD C+), iRBD patients who remained disease-free (iRBD C-), and controls on log-transformed relative electroencephalogram power in five frequency bands in five cortical regions. Results are expressed as mean \pm standard error of mean.

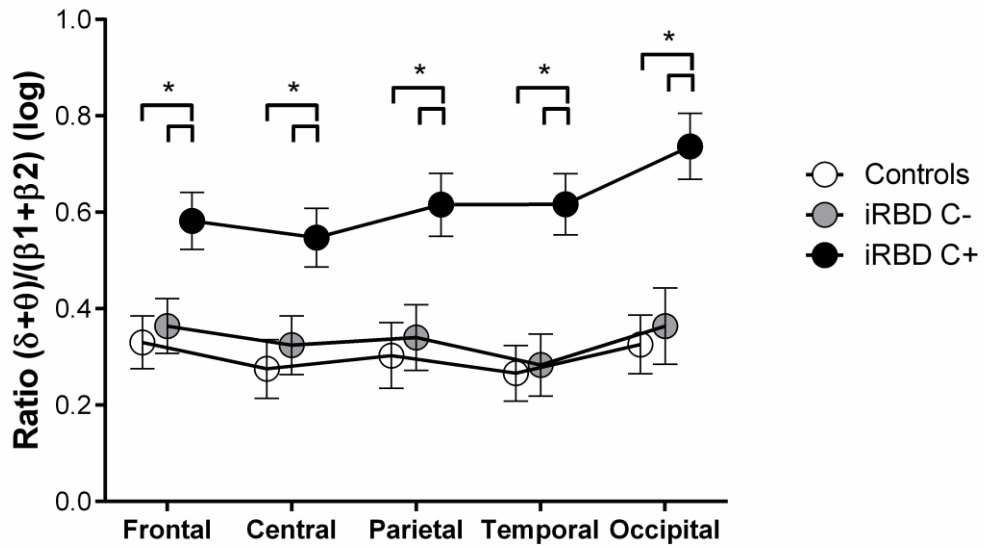


Figure 4. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients who developed a neurodegenerative disease (iRBD C+), iRBD patients who remained disease-free (iRBD C-), and controls on log-transformed values of $(\delta+\theta)/(\beta_1+\beta_2)$ power ratio for five cortical regions. Results are expressed as mean \pm standard error of mean.

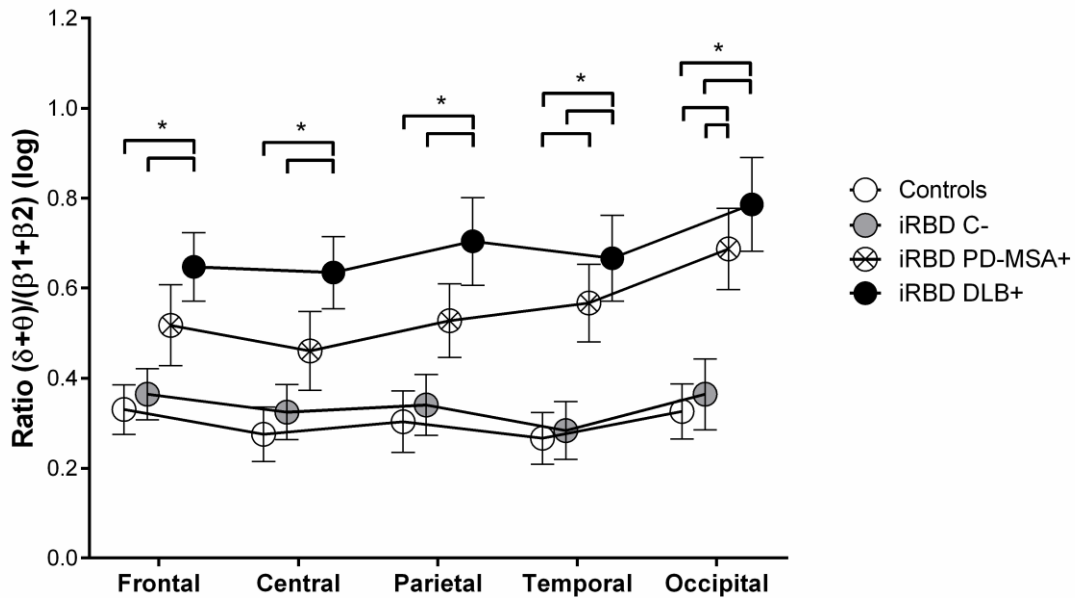


Figure 5. Group comparisons between idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) patients who developed dementia with Lewy bodies (iRBD DLB+), iRBD patients who developed parkinsonism only [Parkinson’s disease (PD) or multiple system atrophy (MSA)] (iRBD PD-MSA+), iRBD patients who remained disease-free (iRBD C-), and controls on log-transformed values of $(\delta+\theta)/(\beta1+\beta2)$ power ratio for five cortical regions. Results are expressed as mean \pm standard error of mean.

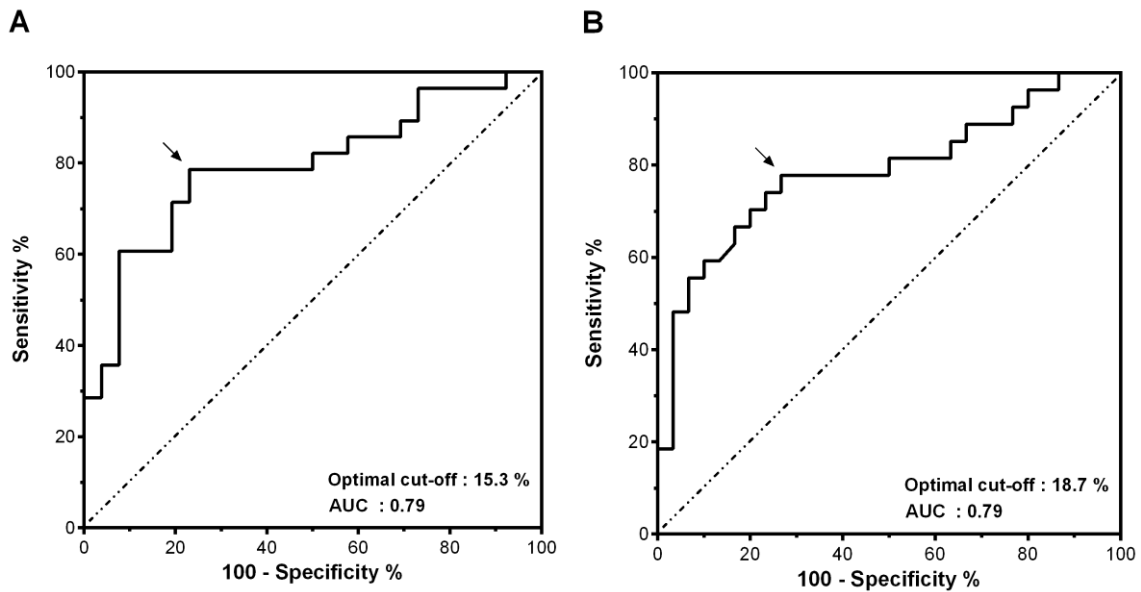


Figure 6. Receiver operating characteristic (ROC) curves of EEG markers for patients who developed disease (iRBD C+) versus controls using (A) occipital relative theta power and (B) temporal relative theta power. AUC = area under the curve.

Chapitre 3 : Discussion générale

1. Résultats principaux

La **première étude** avait pour but d'évaluer sur le plan transversal la contribution du TCL dans le ralentissement de l'EEG à l'éveil observé chez les patients avec un TCSP*i*. Comparativement à des patients avec un TCSP*i* cognitivement normaux, les résultats montrent que les patients qui présentent un TCL affichent une puissance relative thêta plus élevée dans les régions pariétale, temporale et occipitale, et une puissance relative alpha plus faible dans les régions occipitale et temporale. De plus, le ratio spectral d'ondes lentes sur ondes rapides est plus élevé dans les régions postérieures chez les patients présentant un TCL. Il est aussi possible d'observer une fréquence occipitale dominante (FOD) plus faible chez ces patients comparativement aux sujets sains, suggérant un déplacement du spectre de fréquence moyen vers des fréquences plus lentes. En lien avec nos hypothèses initiales, nous n'avons pas pu émettre de conclusion quant à la puissance absolue étant donné la présence d'une amplitude générale du signal plus élevée chez le groupe TCSP*i* sans TCL. Toutefois, nous observons conformément à nos hypothèses un ralentissement de l'EEG à l'éveil, particulièrement dans les régions postérieures du cerveau qui semble absent chez les patients sans déficits cognitifs. Cela signifie que les anomalies de l'EEG à l'éveil précédemment observées par Fantini et al. (2003) et Massicotte-Marquez et al. (2008) seraient en fait étroitement associées à la présence de troubles cognitifs, même subtils, dans cette population. Ces résultats ont d'ailleurs été corroborés depuis leur publication par une étude parue en 2013 montrant entre autres des corrélations négatives entre la puissance absolue delta et thêta à l'éveil au niveau occipital et le score au Montreal Cognitive Assesment (MoCA), une mesure globale de la cognition (Sasai, Matsuura, & Inoue, 2013).

Par ailleurs, la première étude de cette thèse montre que les valeurs de ratios sont globalement et négativement corrélées à certaines mesures exécutives/attentionnelles (Trail B), visuoconstructives (blocs) et à une composante de la mémoire épisodique verbale (liste B des 15 mots de Rey). Ces corrélations n'apparaissent pas spécifiques à certaines régions du cerveau, possiblement car ces tests font appel à plus d'une fonction cognitive. De plus, les divers rythmes cérébraux (delta, thêta, alpha, bêta) forment des motifs complexes de puissances qui peuvent être modulés par divers processus cognitifs. Par exemple, le rythme alpha a été lié au quotient intellectuel, la mémoire, la vitesse de traitement de l'information et aux demandes attentionnelles (Anokhin & Vogel, 1996; Klimesch, 1997, 1999; Nunez et al., 2001). Il est à noter que des corrélations similaires ne s'étaient pas révélées significatives dans le passé au sein d'une cohorte de 14 patients, sans doute en raison du petit nombre de sujets étudiés (Massicotte-Marquez et al., 2008). Les auteurs avaient toutefois suggéré la possibilité de la mise en place de mécanismes compensatoires chez leurs patients. Il serait intéressant d'investiguer dans le futur si ces tests neuropsychologiques prédisent individuellement le développement d'une MND dans le TCSP*i*.

Considérant le risque très élevé chez les patients TCSP*i* de développer une MP, une DCL ou une AMS et le risque de démence associé à la présence d'un TCL, la **deuxième étude** avait pour objectif de déterminer la valeur prédictive des anomalies de l'EEG à l'éveil observées à l'évaluation initiale en rapport au développement ultérieur d'une MND. Nos résultats montrent pour la toute première fois que les patients atteints d'un TCSP*i* qui ont évolué vers une MP, une DCL, ou une AMS sur une période moyenne de 3,5 ans présentent au temps de base un ralentissement diffus de l'EEG à l'éveil. En effet, il est possible d'observer

une puissance absolue de l'activité delta et thêta et un ratio spectral plus élevé dans toutes les régions corticales, en plus d'une puissance relative thêta plus élevée dans les régions frontale, pariétale, occipitale et temporale en comparaison avec les individus qui n'ont pas encore développé une synucléinopathie et les sujets sains. De plus, les patients qui ont évolué vers une MND présentent au temps de base une FOD plus faible que les sujets contrôles. Ce ralentissement est conforme à nos prédictions de départ, bien que topographiquement plus généralisé. De plus, par rapport aux sujets sains, les patients avec un TCSPi présentent une augmentation de la puissance absolue delta dans les régions frontale et occipitale. En effet, il est fort possible que ce groupe de patients évolue vers une MND lors d'un suivi ultérieur. D'ailleurs, à première vue, l'analyse spectrale de l'EEG à l'éveil ne semble pas prédire de manière spécifique le développement d'une démence puisque ceux ayant évolué vers un MP ou une MSA présentent également un ralentissement au niveau temporo-occipital. En effet, ces individus semblent appartenir à un stade intermédiaire entre les patients qui n'ont pas développé une synucléinopathie et ceux ayant développé une DCL. Notons toutefois que la majorité de ces patients avaient un TCL lors du suivi longitudinal et sont donc à risque de développer une démence. La poursuite du suivi auprès de ces patients permettrait de confirmer cette hypothèse.

Les patients qui ont évolué vers une MND affichent aussi au temps de base significativement plus de symptômes de parkinsonisme (UPDRS) et un plus grand pourcentage de SP sans atonie musculaire, deux variables qui ont été indépendamment associées à un risque plus élevé de conversion (Postuma, Gagnon, et al., 2010; Postuma, Lang, et al., 2012). Par contre, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le ratio spectral, le score à

l'UPDRS-III et le pourcentage d'atonie musculaire, ce qui suggère que des mécanismes différents (ou des processus parallèles de neurodégénérescence) soient responsables de la genèse des troubles moteurs, de la perte d'atonie musculaire en SP et des altérations de l'EEG à l'éveil.

En somme, d'une part un ralentissement de l'EEG à l'éveil, particulièrement dans les régions postérieures du cerveau a été associé à la présence concomitante d'un TCL. D'autre part, des anomalies similaires bien que plus généralisées semblent prédire le développement d'une DCL, d'une MP, ou d'une AMS, particulièrement avec des troubles cognitifs concomitants, et ce, à court terme chez ces patients. Ces résultats suggèrent que les altérations des rythmes EEG au repos sont le reflet chez ces patients de dysfonctions de l'activité neuronale au sein des divers réseaux corticaux et sous-corticaux. Ces perturbations pourraient donc être un indice d'une neurodégénérescence plus sévère et étendue dans le TCSP*i*.

Dans les sections subséquentes, les résultats de la présente thèse seront mis en lien avec les études de l'EEG à l'éveil dans le vieillissement normal et les différentes MND liées au TCSP. Les mécanismes pouvant sous-tendre les phénomènes observés seront ensuite abordés. Enfin, les forces et les limites des études seront exposées en détail et des avenues de recherches futures seront brièvement proposées.

2. Interprétation générale des résultats, implications et recherche future

2.1 Les changements de l'EEG à l'éveil liés à l'âge

Avant d'aborder plus en détails comment les résultats de la présente thèse témoignent d'un processus pathologique évolutif, il est important de les situer par rapport à une perspective de vieillissement normal. En effet, plusieurs études ont tenté d'adresser les changements de l'activité électrique du cerveau au repos lors du vieillissement non pathologique. Toutefois, il n'existe pas de consensus quant aux modifications de l'activité électroencéphalographique à l'éveil liées à l'âge. Certains observent une diminution de la fréquence dominante et de la puissance alpha (8-13 Hz), en plus d'une augmentation des fréquences lentes (delta et thêta) (pour une revue de la littérature, voir Rossini, Rossi, Babiloni, & Polich, 2007). D'autres notent plutôt une baisse et non une hausse des fréquences absolues delta et thêta sans altération de la FOD comparativement à des sujets jeunes (Hartikainen, Soininen, Partanen, Helkala, & Riekkinen, 1992). De plus, après un suivi de 2 ans, une augmentation de l'amplitude des ondes delta était plutôt corrélée à la présence de troubles cognitifs et à des dysfonctions cholinergiques chez les sujets plus âgés (Hartikainen et al., 1992). Plus récemment, une étude de sources corticales a confirmé la présence d'une diminution graduelle de la densité des bandes delta et alpha 1 (8-10,5 Hz) au niveau postérieur du cerveau avec le vieillissement (N= 215, 18-85 ans) (Babiloni et al., 2006). De telles différences entre les études pourraient être le fruit d'enjeux méthodologiques (montage et référence, sélection des bandes de fréquences, sélection des sujets) ou de la nature non linéaire des changements de l'EEG à l'éveil au cours du vieillissement.

En regard des contradictions soulevées précédemment, est-ce que des différences d'âge entre nos groupes auraient pu avoir un impact sur le ralentissement observé? En effet, les patients qui ont développé une MND sont près de 3 ans plus âgés en moyenne que les patients demeurés idiopathiques. Le fait qu'il n'y ait pas de différences significatives entre les groupes ni de corrélations entre l'âge et les variables de ratio de ralentissement nous porte à croire que cette variable n'est pas suffisante pour expliquer à elle seule les effets obtenus dans les deux études.

2.2 Le ralentissement de l'EEG à l'éveil comme marqueur du déclin cognitif

Plusieurs indices laissent croire que les anomalies de l'EEG au repos résultent en fait de pathologies liées à l'âge ou à des changements dégénératifs précoces du cerveau plutôt qu'au processus de vieillissement comme tel. En effet, chez des sujets dont la cognition est saine et stable sur une période de 4,5 ans, la puissance relative thêta est corrélée positivement à la quantité de protéine tau contenue dans le liquide céphalorachidien, une mesure largement reconnue comme un marqueur de la MA (Stomrud et al., 2010). De plus, une puissance thêta plus élevée au temps de base chez des sujets sans atteintes cognitives objectives, mais présentant des plaintes cognitives subjectives, permet de prédire leur détérioration cognitive sur une période de 7 à 9 ans (Prichep et al., 2006), l'augmentation de la puissance delta apparaissant plutôt à des stades plus avancés (Prichep et al., 1994). Par ailleurs, de nombreuses études se sont intéressées à l'EEG à l'éveil dans le TCL (souvent associé au développement ultérieur d'une MA) et ces dernières montrent que des altérations de l'EEG, notamment une puissance relative thêta et une puissance absolue et relative alpha plus élevée au niveau

postérieur, peuvent prédire la conversion des patients vers une démence (Jelic et al., 2000; Luckhaus et al., 2008). Certaines de ces anomalies semblent aussi être associées à un pronostic défavorable, entre autres une plus grande détérioration fonctionnelle et une mortalité plus élevée (Claus, Kwa, et al., 1998; Claus, Ongerboer de Visser, et al., 1998).

Nos résultats suggèrent que la présence d'anomalies au niveau de l'EEG à l'éveil peut non seulement être associée à la présence de troubles cognitifs, mais peut aussi prédire l'apparition d'un syndrome démentiel chez des patients avec un TCSP*i*. En ce sens, Iranzo et al. (2010) ont montré que les changements de l'EEG à l'éveil précédaient immédiatement l'apparition d'un TCL, qui touche habituellement 50 % des patients (Gagnon et al., 2009). À la lumière de ces résultats, cette mesure semble être un bon marqueur du déclin cognitif à court terme dans le TCSP*i*. D'ailleurs, les patrons de ralentissement observés apparaissent similaires à ceux rapportés dans la MP avec et sans démence et dans la DCL (Bonanni et al., 2008; Fonseca et al., 2009; Soikkeli et al., 1991). En outre, les rythmes cérébraux au repos ont été associés à maintes reprises au statut cognitif de patients souffrant de la MP. Plus précisément, les patients avec une MP et un TCL présentent une augmentation de la puissance relative thêta dans les régions postérieures (temporale postérieure, pariétale, occipitale) par rapport à des patients avec une MP sans TCL et des sujets contrôles (Fonseca et al., 2009), tandis que les patients cognitivement normaux sont semblables aux contrôles. Ces résultats sont similaires à ceux de notre première étude. De plus, les patients avec un TCL affichent généralement un patron de ralentissement intermédiaire entre ceux qui n'ont pas de troubles cognitifs et les patients avec une MPD. Ces derniers possèdent un EEG se caractérisant surtout par une augmentation globale des fréquences relatives lentes (delta et thêta) et une diminution

des fréquences relatives rapides (alpha et bêta) (Caviness et al., 2007). Cette dernière étude a d'ailleurs trouvé des corrélations non spécifiques, un peu à l'image de notre propre étude, entre les bandes de fréquence lentes et les scores au MMSE (cognition globale), au Trail Making Test partie B (fonctions exécutives), à l'épreuve de l'horloge et au test de jugement des lignes de Benton (fonctions visuospatiales). Par ailleurs, deux études récentes montrent qu'une faible puissance relative alpha 1 (8-10 Hz) (Bousleiman et al., 2014) et une puissance relative thêta élevée (Benz et al., 2014) au niveau temporal est un indicateur d'un TCL concomitant dans la MP, ce qui apparaît encore une fois cohérent avec les résultats de notre première étude.

Quelques chercheurs ont aussi tenté de savoir si l'EEG à l'éveil pouvait prédire le développement d'une démence dans la MP et les stades précoces de la DCL. Une fréquence postérieure dominante plus faible que 8,5 Hz et une puissance relative thêta globale plus grande que 19 % a ainsi été associé à une plus grande incidence de démence chez des patients atteints de la MP après un suivi moyen de 3,3 ans. En ce qui a trait à la DCL, une FOD inférieure à 8 Hz et une variabilité de la FOD supérieure à 1,5 Hz ont permis de prédire l'évolution d'un TCL vers ce type de démence (Bonanni et al., 2015). Dans notre étude, la fréquence relative thêta au niveau temporal (*cut-off*: 18,7 %; sensibilité de 78 %; spécificité de 73 %) et occipital (*cut-off*: 15,3 %; sensibilité : 79 %; spécificité : 77 %) étaient les mesures les plus sensibles et spécifiques au développement d'une MND. Notons ici que les réseaux hippocampo-corticaux apparaissent jouer un rôle important dans la génération des oscillations thêta à l'éveil et l'hyperperfusion de l'hippocampe a d'ailleurs été reliée au développement ultérieur d'une MP ou d'une DCL dans le TCSPi (Dang-Vu et al., 2012;

Klimesch, 1999). De plus, la MP et la DLB sont caractérisées par des atteintes cognitives au niveau visuoperceptuel et visuospatial. Ceci suggère que la fréquence thêta au niveau temporo-occipital chez des patients avec un TCSP*i* représente en fait une première signature d'une neurodégénérescence dans ces régions corticales et donc d'un déclin cognitif subséquent.

En somme, des altérations de l'EEG à l'éveil sont observées dans les stades précoces des syndromes démentiels et sont donc indicatives de la présence de troubles cognitifs en progression. De plus, certains de ces changements corrèlent avec la sévérité des déficits cognitifs, mais aussi avec des changements structuraux et métaboliques du cerveau (Grunwald, Hensel, Wolf, Weiss, & Gertz, 2007; Moretti, prestia, Binetti, Zanetti, & Frisoni, 2013). Il n'est donc pas surprenant de retrouver des altérations de l'EEG semblables chez des patients avec un TCSP*i*. Il est à noter que des corrélations entre les mesures de l'EEG et d'imagerie restent à être démontrées chez ces patients. Considérant le risque élevé de conversion dans le TCSP*i*, il est possible d'émettre l'hypothèse que le TCL associé au TCSP*i* constitue en fait un stade intermédiaire entre le TCSP*i* et une DCL ou une MPD (Boeve, 2010). En fait, des résultats préliminaires tirés d'une étude en cours au sein de notre laboratoire semblent appuyer cette idée. En effet, la présence de déficits cognitifs (au niveau de l'attention et des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique verbale) prédit le développement d'une DLB près de 3,6 ans en moyenne avant le diagnostic (Génier Marchand, Montplaisir, Postuma, Rahayel, & Gagnon, 2015).

2.3 Pathophysiologie du ralentissement de l'EEG à l'éveil dans le TCSP

Le TCSP résulterait d'une atteinte des réseaux neuronaux du tronc cérébral et de la région caudale du mésencéphale touchant entre autres le SLD, le LC, les NR, les NTLD/NTPP, la vIPAG, les noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires et la SN, différentes structures qui projettent de manière directe ou indirecte vers le cortex. Comme nous le verrons ci-bas, la perturbation d'un ou de plusieurs de ces systèmes pourrait affecter la génération des rythmes corticaux et expliquer le ralentissement de l'EEG à l'éveil au repos et les difficultés cognitives observées dans le TCSP bien que les substrats exacts gagneraient à être précisés davantage.

Il est présumé que l'apparition des symptômes cliniques liés au développement d'une MND soit le reflet de pertes neuronales ou de dysfonctions de la neurotransmission suffisamment sévères pour entraîner une perturbation des réseaux neuronaux d'intérêt. Suivant ce raisonnement, l'évolution des manifestations cliniques devrait normalement suivre l'évolution topographique de la neurodégénérescence. En ce sens, le modèle de Braak propose une progression caudo-rostrale de la détérioration neuronale associée à la MP (Braak et al., 2003). Pourtant, certains patients développent un TCSP bien après l'apparition des symptômes moteurs et d'autres présentent des troubles cognitifs bien avant l'apparition du parkinsonisme, ce qui en apparence ne supporte pas ce modèle et suggère différents patrons de neurodégénérescence. Par exemple, des changements pathologiques (pertes neuronales, corps de Lewy) ont entre autres été observés au niveau du pont, du bulbe rachidien, de la SN, du NBM et de l'amygdale chez un patient avec un TCSP*i* qui a développé sur près de 10 ans plusieurs symptômes non moteurs dont un TCL, mais qui n'a pas évolué vers une MP ou une

DCL franche (Iranzo, Gelpi, et al., 2014). Plutôt que d'abandonner ce modèle de neurodégénérescence « *bottom-to-top* » dans la MP, certains auteurs suggèrent que la symptomatologie dépendrait de l'atteinte de seuils critiques de détérioration neuronale qui varieraient d'une personne à l'autre en fonction de la vulnérabilité des structures (Boeve, 2010). Ceci expliquerait que le TCSP puisse précéder de plusieurs années le développement d'une MP, d'une DCL ou d'une AMS et cela supporte par le fait même l'existence de plusieurs profils évolutifs chez ces patients. Les inclusions pathologiques précoces au niveau cortical et sous-cortical observées dans le TCSP*i* pourraient ainsi altérer la neurotransmission des réseaux neuronaux régissant les rythmes cérébraux à l'éveil.

En ce sens, certaines études montrent une baisse de l'épaisseur corticale au niveau frontal et postérieur du cerveau (gyrus lingual et fusiforme) chez des patients avec un TCSP*i* (Rahayel et al., 2014). De plus, des anomalies de la perfusion cérébrale sont observées chez des patients avec ou sans TCL (Vendette et al., 2012). Contrairement aux patients sans troubles cognitifs, ceux avec un TCL présentent des hypoperfusions dans les régions corticales postérieures (occipitale et temporo-occipitale). Ceci apparaît cohérent avec le patron de ralentissement observé dans nos études. De plus, un profil commun d'anomalies a été observé entre les deux groupes, soit une diminution du débit sanguin cérébral au niveau frontal, et une augmentation de la perfusion de l'hippocampe et des gyri parahippocampiques. Ceci suggère que les patients sans TCL pourraient eux aussi être à risque d'évoluer vers une synucléinopathie. En effet, ces patients présentent un risque deux fois plus élevé de développer des troubles cognitifs sur une période de quatre ans par rapport à des individus du même âge sans troubles du sommeil (Boot et al., 2012).

Considérant le lien entre le TCSPi et l'apparition de troubles cognitifs, est-ce que le ralentissement de l'EEG à l'éveil serait le résultat d'une atteinte cholinergique ? L'activité électroencéphalographique de fréquence lente est reconnue pour être reliée aux réseaux cholinergiques (Steriade, Dossi, & Nunez, 1991). Par exemple, l'administration de substances anticholinergiques telles que la scopolamine provoque un ralentissement de l'EEG à l'éveil et des déficits cognitifs chez des sujets jeunes en santé, similaires à certains égards à ce qui peut être observé dans les états démentiels (pour une revue de la littérature, voir Ebert & Kirch, 1998). L'hypothèse cholinergique est d'ailleurs utilisée depuis de nombreuses années pour expliquer les altérations de l'EEG et les déficits cognitifs dans la MA, typiquement caractérisée par une perte neuronale dans le NBM dont les projections rejoignent le lobe temporal médian et le néocortex (Coyle, Price, & DeLong, 1983). Suivant cette hypothèse, il serait donc possible de traiter les symptômes des patients par l'administration d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (qui bloquent la dégradation de l'acétylcholine), notamment le donépézil, la rivastigmine et la galantamine (Zemek et al., 2014). Bien que les effets soient mitigés, la progression des symptômes apparaît ralentie chez certains patients. Des études rapportent même une réversibilité du ralentissement EEG en réponse au traitement cholinergique (Gianotti et al., 2008).

L'altération de la fonction cholinergique ne serait pas exclusive à la MA, puisqu'elle est aussi rapportée dans la MP avec et sans démence, la DCL et l'AMS (pour une revue de la littérature, voir Bohnen & Albin, 2011). L'administration de donépézil chez des patients atteints de la DCL aurait un impact positif sur l'activité delta et thêta (Kai et al., 2005). Par ailleurs, la présence d'une dénervation cholinergique au niveau limbique, thalamique et

néocortical dans la MP a été associée à la présence d'un TCSP (Kotagal et al., 2012). En ce qui a trait au TCSPi, l'activité cholinergique dérivée de la stimulation magnétique transcrânienne, soit l'inhibition afférente à courte latence, est diminuée en rapport à des sujets contrôles et corrèle avec des mesures exécutives et la mémoire épisodique verbale (Nardone et al., 2012). D'autre part, une diminution de la puissance absolue alpha et bêta au niveau central et occipital (Fantini et al., 2003; Sasai et al., 2013) et une augmentation de la puissance absolue delta et thêta au niveau central (Iranzo et al., 2010) ont été rapportées en SP. Étant donné le rôle activateur de l'acétylcholine durant l'éveil et le SP et l'implication présumée des NTLD/NTPP dans la pathophysiologie du TCSP, il semble que le système cholinergique représente un bon candidat pour expliquer, du moins en partie, le ralentissement observé dans ces deux états de conscience et la présence élevée de troubles cognitifs dans cette population.

La contribution des systèmes dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques et leur interaction avec le système cholinergique ne sont cependant pas exclues étant donné leur rôle modulateur dans l'activité corticale à l'éveil. En effet, des études lésionnelles et pharmacologiques chez l'animal montrent que la déplétion ciblée des neurones monoaminergiques provoque peu ou pas de changements au niveau de l'EEG au repos, mis à part lorsqu'elle est combinée à une atteinte cholinergique (Vanderwolf, 1988; Vanderwolf & Baker, 1996)

2.4 Forces et limites de la thèse

Cette thèse suggère pour la toute première fois que les modifications de l'activité électrique du cerveau à l'éveil sont associées à la présence concomitante d'un TCL et

prédisent le développement ultérieur d'une MND dans le TCSPi. En plus d'apporter un éclairage intéressant aux corrélats électroencéphalographiques régissant le processus neurodégénératif chez ces patients, cette thèse comporte plusieurs avantages méthodologiques par rapport aux études publiées jusqu'à présent dans ce domaine (Fantini et al., 2003; Iranzo et al., 2010; Sasai et al., 2013). Plus précisément, nos études ont procédé à une évaluation neurologique et neuropsychologique exhaustive des patients au temps de base ce qui a permis de caractériser en détails leur profil cognitif et d'exclure les individus présentant une démence ou tout autre trouble neurologique. De plus, nous avons utilisé un montage complet au lieu de seulement 4 électrodes (C3, C4, O1, O2) (Iranzo et al., 2010), ce qui nous a permis d'avoir un portrait global du fonctionnement électrique du cerveau. En ce qui a trait à la deuxième étude, les patients ont bénéficié d'un suivi longitudinal moyen plus long, favorisant une meilleure différenciation des groupes de patients avec un TCSPi. Une autre force de cette étude réside dans le fait que nous nous sommes assurés que les groupes étaient similaires au niveau de plusieurs variables confondantes telles que l'âge, la scolarité, la durée du TCSPi et la présence d'apnée du sommeil, ce qui limite l'influence de ces variables sur les résultats.

Au plan clinique, l'EEG quantifié au repos semble prometteur comme biomarqueur auprès de cette population. L'utilisation de l'EEG comme un outil prédicteur d'une synucléinopathie comporte des avantages par rapport aux tests neuropsychologiques, à l'examen neurologique et même par rapport aux différentes techniques de neuroimagerie. D'abord, il est possible de le faire passer au moment de la PSG, qui est à toute fin nécessaire au diagnostic du TCSP, et ce sans instrumentation ou personnel supplémentaire. Ceci représente une économie de temps et d'argent importante. Ensuite, il est aussi possible de le

répéter à intervalle régulier, et ce sans risque d'occasionner des effets d'apprentissage et sans comporter de risques pour la santé du patient.

Par ailleurs, son utilité au plan individuel apparaît modeste étant donné le degré de chevauchement entre les groupes (sensibilité de 78-79 % et spécificité de 73-77 %). Il est à noter qu'il existe d'autres formes d'analyses quantifiées de l'EEG que celle utilisée dans le cadre de cette thèse et que ces dernières pourraient s'avérer plus précises. Entre autres, l'approche basée sur l'apprentissage automatique (*machine learning approach*), encore peu utilisée dans ce domaine, apparaît prometteuse. En effet, selon certaines analyses préliminaires tirées de notre échantillon, il serait possible d'extraire les différentes caractéristiques du signal EEG afin de bâtir un modèle automatisé capable de catégoriser les patients à risque de développer une MP ou une DCL (Aire sous la courbe : 0.93; sensibilité : 75 %; spécificité : 99 %) (Marin et al., 2014). Ceci constitue une avenue très intéressante étant donné l'absence de biais humain dans la sélection des sections nécessaires à l'analyse spectrale. Cette technique mérite donc d'être explorée davantage dans le futur.

L'une des principales limites de cette thèse est le fait que certains patients prenaient leur médication usuelle la veille de leur enregistrement, ce qui pourrait avoir eu une influence sur l'activité électrique du cerveau. Par contre, la proportion de patients prenant des benzodiazépines ou des antidépresseurs était similaire entre les groupes au sein des deux études. De plus, l'architecture du sommeil qui est normalement influencée par la prise d'antidépresseurs ou de benzodiazépines n'apparaît pas altérée (pour une revue de la littérature, voir Schweitzer, 2011). En effet, il n'existe pas de différences entre les groupes au

niveau de l'efficacité de sommeil, la latence au sommeil et le pourcentage passé dans les différents stades (mise à part une plus grande proportion de SP chez les patients avec un TCSPi dans la deuxième étude, un résultat curieux qui mérite d'être exploré davantage). Donc, les manifestations comportementales perturbatrices propres au TCSP ne semblent pas provoquer de privation de sommeil puisque l'organisation du sommeil de ces patients apparaît préservée (Latreille et al., 2011). De plus, des analyses supplémentaires effectuées auprès des patients ne prenant pas de médication ont révélé que les différences au niveau du ratio étaient toujours significatives, et ce pour les deux études. Ainsi, la médication ne semble pas à elle seule expliquer les différents effets obtenus. Bien que la prise de médication chez nos patients soit en partie tributaire de la population étudiée, c'est-à-dire des personnes âgées consultant une clinique spécialisée en troubles du sommeil en milieu hospitalier, et soit par le fait même représentative de cette réalité clinique, il serait intéressant de recruter davantage de patients ne prenant pas de médication. Ceci permettrait d'isoler définitivement les effets de cette variable confondante.

Parmi les limites qui n'ont pas encore été mentionnées, notons l'absence d'examen neuropathologiques pour confirmer le diagnostic des MND. Cette étude repose sur un diagnostic clinique, le diagnostic définitif de la MP, de la DCL ou de l'AMS nécessitant normalement les résultats de l'examen neuropathologique post-mortem du cerveau (Hughes, Daniel, Kilford, & Lee, 1992). Toutefois, le diagnostic clinique est habituellement confirmé à l'autopsie dans au moins 80 % des cas (Mok, Chow, Zheng, Mack, & Miller, 2004).

2.5 Pistes de réflexion futures

Tel que mentionné dans l'introduction de cette thèse, plusieurs anomalies sont observées dans le TCSP*i*, notamment des perturbations motrices, perceptuelles, cognitives, autonomiques, des anomalies de l'activité électrique cérébrale, du débit sanguin cérébral au repos, une atteinte anatomique de la matière grise et de la matière blanche du cerveau, une échogénéicité de la SN, etc. (Gagnon et al., 2009; Iranzo, Stockner, et al., 2014; McDade et al., 2013; Postuma et al., 2011; Unger et al., 2010; Vendette et al., 2011). Certains de ces indices ont d'ailleurs été associés à un risque plus élevé de développer une synucléinopathie (Postuma et al., 2015). Il est important de mentionner que ce ne sont pas tous les patients qui affichent l'ensemble de ces manifestations pathologiques au moment de leur diagnostic ou qui les développent dans la même séquence temporelle. Ces observations sont sans doute tributaires du stade d'évolution des patients lors de leur consultation à la clinique du sommeil, certains se trouvant en début de processus neurodégénératif et d'autres à des stades beaucoup plus avancés. Par exemple, certaines personnes peuvent développer une MND près de 29 ans après l'apparition du TCSP*i*, d'autres dans les deux premières années (Iranzo, Fernandez-Arcos, et al., 2014; Schenck et al., 2013). Les facteurs modulant cette variabilité sont encore à ce jour inconnus. Somme toute, certaines études longitudinales rapportent un taux d'évolution impressionnant d'environ 81 % sur 14 ans (Schenck et al., 2013). Ainsi, une avenue de recherche future serait d'évaluer s'il existe une combinaison optimale de marqueurs pouvant prédire une neurodégénérescence plus rapide chez ces patients. En effet, ne perdons pas de vue que l'objectif principal est d'identifier les patients qui bénéficieraient le plus des traitements de neuroprotection et à quel moment il serait le plus opportun de leur administrer afin d'arrêter ou à tout le moins ralentir le processus neurodégénératif, et ce, en occasionnant le moins

d'effets secondaires possibles. En ce sens, une étude récente sur le TCSP*i* montre que la présence de symptômes moteurs combinée à une atteinte de l'olfaction et de la discrimination des couleurs augmentent le risque de développer une MND chez ces patients de 47 % à 92 % sur 5 ans. Toutefois, des marqueurs potentiels découlant de la neuroimagerie tels que le l'EEG, la TEMP ou l'IRMf n'ont pas été inclus dans ces analyses (Postuma et al., 2015). Nos résultats suggèrent que la combinaison de l'EEG et des tests neuropsychologiques pourrait s'avérer efficace pour cibler les patients les plus susceptibles de développer une démence à court terme. De plus, l'EEG affiche un certain potentiel pour mesurer l'effet des différents agents de neuroprotection actuellement en développement.

Dans un autre ordre d'idée, dans le but de mieux mieux comprendre les bases anatomiques du ralentissement de l'EEG observé à l'éveil, il apparaît crucial de procéder à des études neuropathologiques comparant la nature et la sévérité des pertes neuronales chez des patients affichant divers degré de troubles cognitifs. De plus, il serait intéressant de mesurer l'intégrité du système cholinergique dans le TCSP*i*, par exemple à l'aide de techniques de neuroimagerie in vivo comme la tomographie par émission de positons combinée à un radiotracer analogue de l'acétylcholine (methyl-4-piperidyl acetate (MP4A)). Les neurones monoaminergiques étant silencieux durant le SP, une seconde option serait d'effectuer l'analyse spectrale du SP chez ces patients. Bien que cette avenue ait déjà été explorée dans le passé, les études ne comprenaient que des petits échantillons ou des montages partiels, limitant du coup les conclusions qui peuvent en être tirées (Fantini et al., 2003; Iranzo et al., 2010; Sasai et al., 2013). Enfin, une attention grandissante est portée à la caractérisation du profil génétique des patients atteints d'un TCSP*i*. Étant donné le rôle majeur de l'hérédité dans la

rythmicité cérébrale à l'éveil (van Beijsterveldt, Molenaar, de Geus, & Boomsma, 1996), il serait intéressant d'explorer de quelle façon le profil génétique module l'activité électrique du cerveau dans cette population.

3. Conclusion

L'état des connaissances concernant le TCSP a énormément progressé depuis sa première description clinique en 1986 par Schenck et ses collaborateurs (Schenck et al., 1986). D'abord vue comme une simple parasomnie, le TCSP*i* est maintenant considéré comme un prodrome de la MP, de la DCL et de l'AMS. Ainsi, depuis les 20 dernières années, la question fondamentale que se posaient les chercheurs dans le domaine s'est davantage précisée. « **Qui** développera une synucléinopathie » est rapidement devenue « **quand** la développera-t-il? ». Des efforts considérables sont donc déployés pour mieux comprendre le processus évolutif de ces patients, afin de pouvoir les traiter lorsque des traitements de neuroprotection seront disponibles. L'EEG quantifié pourrait d'ailleurs représenter un moyen utile de mesurer l'efficacité thérapeutique des différentes molécules qui seront éventuellement à l'essai.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes spécifiquement intéressés à l'étude de l'activité électrique cérébrale à l'éveil au repos d'une cohorte de patients souffrant d'un TCSP*i*, suivie sur une période moyenne de quatre ans. Nous avons trouvé dans un premier temps un ralentissement de l'EEG à l'éveil, plus prononcé dans les régions postérieures du cerveau, chez les patients avec un TCL concomitant comparativement à des patients sans troubles cognitifs et des sujets sains. D'autre part, nous avons observé que la présence d'un

ralentissement diffus au temps de base dans le TCSP*i* prédit sur une période de 3,5 ans le développement d'une DCL, d'une MP ou d'une AMS. Ces résultats suggèrent que les rythmes de l'EEG à l'éveil au repos sont le reflet de dysfonctions de l'activation neuronale, découlant fort probablement d'un processus neurodégénératif en cours, affectant divers réseaux corticaux et sous-corticaux.

Bibliographie

- Abele, M., Riet, A., Hummel, T., Klockgether, T., & Wullner, U. (2003). Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol*, 250(12), 1453-1455. doi: 10.1007/s00415-003-0248-4
- Albin, R. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Consens, F. B., Wernette, K., Frey, K. A., & Aldrich, M. S. (2000). Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 55(9), 1410-1412.
- Alzheimer Society. (2010). Rising Tide: The Impact of Dementia on Canadian Society. (978-0-9733522-2-1).
http://www.alzheimer.ca/ab/~media/Files/national/Advocacy/ASC_Rising_Tide_Full_Report_e.pdf
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition (ICSD-2)*. Illinois : Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- Amzica, F., & da Silva, F. H. L. (2011). Chapter 3 - Cellular Substrates of Brain Rhythms. In D. L. Schomer & F. H. L. da Silva (Eds.), *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 6th Edition* (pp. 33-63): Lippincott Williams and Wilkins.
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., . . . Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260. doi: 10.1212/WNL.0000000000000842
- Anokhin, A., & Vogel, F. (1996). EEG Alpha rhythm frequency and intelligence in normal adults. *Intelligence*, 23(1), 1-14. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0160-2896\(96\)80002-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0160-2896(96)80002-X)
- Arnulf, I., Bonnet, A. M., Damier, P., Bejjani, B. P., Seilhean, D., Derenne, J. P., & Agid, Y. (2000). Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*, 55(2), 281-288.
- Arnulf, I., Merino-Andreu, M., Bloch, F., Konofal, E., Vidailhet, M., Cochen, V., . . . Agid, Y. (2005). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep*, 28(3), 349-354.
- Arnulf, I., Nielsen, J., Lohmann, E., Schiefer, J., Wild, E., Jennum, P., . . . Durr, A. (2008). Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol*, 65(4), 482-488. doi: 10.1001/archneur.65.4.482

- Aurora, R. N., Zak, R. S., Auerbach, S. H., Casey, K. R., Chowdhuri, S., Karippot, A., . . . American Academy of Sleep, M. (2010). Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *J Clin Sleep Med*, 6(4), 389-401.
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassarino, A., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., . . . Rossini, P. M. (2006). Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: a multicentric EEG study. *Hum Brain Mapp*, 27(2), 162-172. doi: 10.1002/hbm.20175
- Babiloni, C., Lizio, R., Marzano, N., Capotosto, P., Soricelli, A., Triggiani, A. I., . . . Del Percio, C. (2015). Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol*. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008
- Becker, G., Muller, A., Braune, S., Buttner, T., Benecke, R., Greulich, W., . . . Thumler, R. (2002). Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol*, 249 Suppl 3, III/40-48. doi: 10.1007/s00415-002-1309-9
- Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., & Parisi, J. E. (2002). Depletion of mesopontine cholinergic and sparing of raphe neurons in multiple system atrophy. *Neurology*, 59(6), 944-946.
- Benington, J. H., Kodali, S. K., & Heller, H. C. (1995). Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res*, 692(1-2), 79-85.
- Benz, N., Hatz, F., Bousleiman, H., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hardmeier, M., . . . Fuhr, P. (2014). Slowing of EEG background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 6, 314. doi: 10.3389/fnagi.2014.00314
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527-570. doi: 10.1007/BF01797193
- Boeve, B. F. (2003). Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med*, 4(4), 281-284. doi: 10.1016/s1389-9457(03)00072-8
- Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*, 1184, 15-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x
- Boeve, B. F. (2013). Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 12(5), 469-482. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70054-1

- Boeve, B. F., Dickson, D. W., Olson, E. J., Shepard, J. W., Silber, M. H., Ferman, T. J., . . . Benarroch, E. E. (2007). Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*, 8(1), 60-64. doi: 10.1016/j.sleep.2006.08.017
- Boeve, B. F., Lin, S. C., Strongosky, A., Dickson, D. W., & Wszolek, Z. K. (2006). Absence of rapid eye movement sleep behavior disorder in 11 members of the pallidopontonigral degeneration kindred. *Arch Neurol*, 63(2), 268-272. doi: 10.1001/archneur.63.2.268
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (1998). REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology*, 51(2), 363-370.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lin, S. C., Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., . . . Dickson, D. W. (2013). Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*, 14(8), 754-762. doi: 10.1016/j.sleep.2012.10.015
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lucas, J. A., & Parisi, J. E. (2001). Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Movement Disorders*, 16(4), 622-630. doi: 10.1002/mds.1120
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., . . . Braak, H. (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2770-2788. doi: 10.1093/brain/awm056
- Bohnen, N. I., & Albin, R. L. (2011). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res*, 221(2), 564-573. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.048
- Boissard, R., Fort, P., Gervasoni, D., Barbagli, B., & Luppi, P. H. (2003). Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. *Eur J Neurosci*, 18(6), 1627-1639.
- Bonanni, L., Perfetti, B., Bifulchetti, S., Taylor, J. P., Franciotti, R., Parnetti, L., . . . Onofri, M. (2015). Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging*, 36(1), 434-445. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.009
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofri, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*, 131(Pt 3), 690-705. doi: 10.1093/brain/awm322
- Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., . . . Petersen, R. C. (2012). Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases

- risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol*, 71(1), 49-56. doi: 10.1002/ana.22655
- Borbely, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1(3), 195-204.
- Bousleiman, H., Zimmermann, R., Ahmed, S., Hardmeier, M., Hatz, F., Schindler, C., . . . Fuhr, P. (2014). Power spectra for screening parkinsonian patients for mild cognitive impairment. *Ann Clin Transl Neurol*, 1(11), 884-890. doi: 10.1002/acn3.129
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211.
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, 92(3), 1087-1187. doi: 10.1152/physrev.00032.2011
- Brown, R. G., Lacomblez, L., Landwehrmeyer, B. G., Bak, T., Uttner, I., Dubois, B., . . . Leigh, N. P. (2010). Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain*, 133(Pt 8), 2382-2393. doi: 10.1093/brain/awq158
- Burgess, C., Lai, D., Siegel, J., & Peever, J. (2008). An endogenous glutamatergic drive onto somatic motoneurons contributes to the stereotypical pattern of muscle tone across the sleep-wake cycle. *J Neurosci*, 28(18), 4649-4660. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0334-08.2008
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2011). Chapter 2 - Normal Human Sleep: An Overview. In M. H. K. R. C. Dement (Ed.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)* (pp. 16-26). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., . . . Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(6), 348-354. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.01.003
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235-245. doi: 10.1016/s1474-4422(06)70373-8
- Chen, T. Z., Xu, G. J., Zhou, G. A., Wang, J. R., Chan, P., & Du, Y. F. (2014). Postural sway in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a potential marker of prodromal Parkinson's disease. *Brain Res*, 1559, 26-32. doi: 10.1016/j.brainres.2014.02.040

- Chiu, H. F., Wing, Y. K., Lam, L. C., Li, S. W., Lum, C. M., Leung, T., & Ho, C. K. (2000). Sleep-related injury in the elderly--an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*, *23*(4), 513-517.
- Chou, K. L., Moro-De-Casillas, M. L., Amick, M. M., Borek, L. L., & Friedman, J. H. (2007). Testosterone not associated with violent dreams or REM sleep behavior disorder in men with Parkinson's. *Mov Disord*, *22*(3), 411-414. doi: 10.1002/mds.21339
- Claassen, D. O., Josephs, K. A., Ahlskog, J. E., Silber, M. H., Tippmann-Peikert, M., & Boeve, B. F. (2010). REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*, *75*(6), 494-499. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ec7fac
- Claus, J. J., Kwa, V. I., Teunisse, S., Walstra, G. J., van Gool, W. A., Koelman, J. H., . . . Ongerboer de Visser, B. W. (1998). Slowing on quantitative spectral EEG is a marker for rate of subsequent cognitive and functional decline in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *12*(3), 167-174.
- Claus, J. J., Ongerboer de Visser, B. W., Walstra, G. J., Hijdra, A., Verbeeten, B., Jr., & van Gool, W. A. (1998). Quantitative spectral electroencephalography in predicting survival in patients with early Alzheimer disease. *Arch Neurol*, *55*(8), 1105-1111.
- Cohen, V., Arnulf, I., Demeret, S., Neulat, M. L., Gourlet, V., Drouot, X., . . . Bolgert, F. (2005). Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barre syndrome. *Brain*, *128*(Pt 11), 2535-2545. doi: 10.1093/brain/awh585
- Collerton, D., Burn, D., McKeith, I., & O'Brien, J. (2003). Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *16*(4), 229-237. doi: 72807
- Colosimo, C. (2011). Nonmotor presentations of multiple system atrophy. *Nat Rev Neurol*, *7*(5), 295-298. doi: 10.1038/nrneurol.2011.5
- Cooper, A. D., & Josephs, K. A. (2009). Photophobia, visual hallucinations, and REM sleep behavior disorder in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: a prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*, *15*(1), 59-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.01.011
- Coyle, J. T., Price, D. L., & DeLong, M. R. (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, *219*(4589), 1184-1190.
- Da Silva, F. H. L. (2011). Chapter 4 - Dynamics of EEGs as Signals of Neuronal Populations: Models and Theoretical Considerations *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 6th Edition* (Vol., pp. 65-90): Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.

- Dang-Vu, T. T., Gagnon, J. F., Vendette, M., Soucy, J. P., Postuma, R. B., & Montplaisir, J. (2012). Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *79*(24), 2302-2306. doi: 10.1212/WNL.0b013e318278b658
- Dauvilliers, Y., Arnulf, I., & Mignot, E. (2007). Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*, *369*(9560), 499-511. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60237-2
- Dauvilliers, Y., Postuma, R. B., Ferini-Strambi, L., Arnulf, I., Hogl, B., Manni, R., . . . Montplaisir, J. (2013). Family history of idiopathic REM behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*, *80*(24), 2233-2235. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e967
- De Cock, V. C., Lannuzel, A., Verhaeghe, S., Roze, E., Ruberg, M., Derenne, J. P., . . . Arnulf, I. (2007). REM sleep behavior disorder in patients with guadeloupean parkinsonism, a tauopathy. *Sleep*, *30*(8), 1026-1032.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., . . . Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, *22*(16), 2314-2324. doi: 10.1002/mds.21844
- Ebert, & Kirch. (1998). Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. *European Journal of Clinical Investigation*, *28*(11), 944-949. doi: 10.1046/j.1365-2362.1998.00393.x
- Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F. J., & Tatsch, K. (2000). Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, *123* (Pt 6), 1155-1160.
- Eisensehr, I., Linke, R., Tatsch, K., Kharraz, B., Gildehaus, J. F., Wetter, C. T., . . . Noachtar, S. (2003). Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep*, *26*(5), 507-512.
- Fantini, M. L., Corona, A., Clerici, S., & Ferini-Strambi, L. (2005). Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *65*(7), 1010-1015. doi: 10.1212/01.wnl.0000179346.39655.e0
- Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S., & Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, *34*(5), 619-625.

- Fantini, M. L., & Ferini-Strambi, L. (2007). Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurol Sci, 28 Suppl 1*, S15-20. doi: 10.1007/s10072-007-0734-z
- Fantini, M. L., Gagnon, J. F., Petit, D., Rompre, S., Decary, A., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2003). Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol, 53*(6), 774-780. doi: 10.1002/ana.10547
- Fantini, M. L., Postuma, R. B., Montplaisir, J., & Ferini-Strambi, L. (2006). Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull, 70*(4-6), 386-390. doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.07.008
- Ferini-Strambi, L., Di Gioia, M. R., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M., & Cappa, S. F. (2004). Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology, 62*(1), 41-45.
- Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., Silber, M. H., Lucas, J. A., Graff-Radford, N. R., . . . Ivnik, R. J. (2002). Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc, 8*(7), 907-914.
- Ferri, R., Marelli, S., Ferini-Strambi, L., Oldani, A., Colli, F., Schenck, C. H., & Zucconi, M. (2013). An observational clinical and video-polysomnographic study of the effects of clonazepam in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med, 14*(1), 24-29. doi: 10.1016/j.sleep.2012.09.009
- Figuroa, J. J., Singer, W., Parsaik, A., Benarroch, E. E., Ahlskog, J. E., Fealey, R. D., . . . Bower, J. H. (2014). Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival. *Mov Disord, 29*(9), 1151-1157. doi: 10.1002/mds.25927
- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M., Letro, G. H., & Bossoni, A. S. (2009). Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clin EEG Neurosci, 40*(3), 168-172.
- Fuller, P. M., Saper, C. B., & Lu, J. (2007). The pontine REM switch: past and present. *J Physiol, 584*(Pt 3), 735-741. doi: 10.1113/jphysiol.2007.140160
- Gagnon, J. F., Bedard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompre, S., . . . Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology, 59*(4), 585-589.
- Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Bedard, M. A., Petit, D., Carrier, J., Rompre, S., . . . Montplaisir, J. (2004). Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology, 62*(3), 401-406.

- Gagnon, J. F., Petit, D., Fantini, M. L., Rompre, S., Gauthier, S., Panisset, M., . . . Montplaisir, J. (2006). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep*, *29*(10), 1321-1325.
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Mazza, S., Doyon, J., & Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*, *5*(5), 424-432. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70441-0
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., & Montplaisir, J. (2006). Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *67*(5), 742-747. doi: 10.1212/01.wnl.0000233926.47469.73
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *66*(1), 39-47. doi: 10.1002/ana.21680
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T. T., Darsaud, A., Desseilles, M., . . . Peigneux, P. (2007). Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(47), 18778-18783. doi: 10.1073/pnas.0705454104
- Gan-Or, Z., Girard, S. L., Noreau, A., Leblond, C. S., Gagnon, J. F., Arnulf, I., . . . Rouleau, G. A. (2015). Parkinson's Disease Genetic Loci in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *J Mol Neurosci*, *56*(3), 617-622. doi: 10.1007/s12031-015-0569-7
- Génier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., & Gagnon, J. F. (2015). Detecting the cognitive prodrome of dementia with Lewy bodies: A prospective study of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Document soumis pour publication*.
- Gianotti, L. R., Kunig, G., Faber, P. L., Lehmann, D., Pascual-Marqui, R. D., Kochi, K., & Schreiter-Gasser, U. (2008). Rivastigmine effects on EEG spectra and three-dimensional LORETA functional imaging in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*, *198*(3), 323-332. doi: 10.1007/s00213-008-1111-1
- Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., . . . Vidailhet, M. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, *71*(9), 670-676. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
- Goetz, C. G., & Pal, G. (2014). Initial management of Parkinson's disease. *Bmj*, *349*, g6258. doi: 10.1136/bmj.g6258
- Grunwald, M., Hensel, A., Wolf, H., Weiss, T., & Gertz, H. J. (2007). Does the hippocampal atrophy correlate with the cortical theta power in elderly subjects with a range of cognitive impairment? *J Clin Neurophysiol*, *24*(1), 22-26. doi: 10.1097/WNP.0b013e31802ed5b2

- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., . . . Iwamoto, T. (2011). Regional cerebral blood flow changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, *18*(5), 784-788. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03283.x
- Hartikainen, P., Soininen, H., Partanen, J., Helkala, E. L., & Riekkinen, P. (1992). Aging and spectral analysis of EEG in normal subjects: a link to memory and CSF AChE. *Acta Neurol Scand*, *86*(2), 148-155.
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, *23*(6), 837-844. doi: 10.1002/mds.21956
- Henriques-Filho, P. S., & Pratesi, R. (2008). Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr*, *66*(2B), 344-349.
- Hickey, M. G., Demaerschalk, B. M., Caselli, R. J., Parish, J. M., & Wingerchuk, D. M. (2007). "Idiopathic" rapid-eye-movement (REM) sleep behavior disorder is associated with future development of neurodegenerative diseases. *Neurologist*, *13*(2), 98-101. doi: 10.1097/01.nrl.0000257848.06462.46
- Holtbernd, F., Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Ma, Y., Tang, C. C., Feigin, A., . . . Montplaisir, J. (2014). Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *82*(7), 620-627. doi: 10.1212/WNL.0000000000000130
- Hoque, R., & Chesson, A. L., Jr. (2010). Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*, *6*(1), 79-83.
- Horimoto, Y., Matsumoto, M., Akatsu, H., Ikari, H., Kojima, K., Yamamoto, T., . . . Kosaka, K. (2003). Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol*, *250*(5), 530-533. doi: 10.1007/s00415-003-1029-9
- Hubble, J. P., Cao, T., Hassanein, R. E., Neuberger, J. S., & Koller, W. C. (1993). Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*, *43*(9), 1693-1697.
- Huber, R., Hill, S. L., Holladay, C., Biesiadecki, M., Tononi, G., & Cirelli, C. (2004). Sleep homeostasis in *Drosophila melanogaster*. *Sleep*, *27*(4), 628-639.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *55*(3), 181-184.
- Iranzo, A., Fernandez-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., . . . Santamaria, J. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep

- behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, 9(2), e89741. doi: 10.1371/journal.pone.0089741
- Iranzo, A., Gelpi, E., Tolosa, E., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Gaig, C., & Santamaria, J. (2014). Neuropathology of prodromal Lewy body disease. *Mov Disord*, 29(3), 410-415. doi: 10.1002/mds.25825
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., & Santamaria, J. (2010). Electroencephalographic slowing heralds mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 11(6), 534-539. doi: 10.1016/j.sleep.2010.03.006
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaria, J., Serradell, M., Martí, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *The Lancet Neurology*, 5(7), 572-577. doi: 10.1016/s1474-4422(06)70476-8
- Iranzo, A., Ratti, P. L., Casanova-Molla, J., Serradell, M., Vilaseca, I., & Santamaria, J. (2009). Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 32(9), 1149-1153.
- Iranzo, A., & Santamaria, J. (1999). Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder. *Am J Med*, 107(4), 390-392.
- Iranzo, A., & Santamaria, J. (2005). Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 28(2), 203-206.
- Iranzo, A., Santamaria, J., Rye, D. B., Valldeoriola, F., Martí, M. J., Muñoz, E., . . . Tolosa, E. (2005). Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*, 65(2), 247-252. doi: 10.1212/01.wnl.0000168864.97813.e0
- Iranzo, A., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2009). The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev*, 13(6), 385-401. doi: 10.1016/j.smrv.2008.11.003
- Iranzo, A., Santamaria, J., Vilaseca, I., & de Osaba, M. J. (2007). Absence of alterations in serum sex hormone levels in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 30(6), 803-806.
- Iranzo, A., Stockner, H., Serradell, M., Seppi, K., Valldeoriola, F., Frauscher, B., . . . Poewe, W. (2014). Five-year follow-up of substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 29(14), 1774-1780. doi: 10.1002/mds.26055
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., . . . Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in

- idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 443-453. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70056-5
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, 21(9), 1343-1349. doi: 10.1002/mds.20974
- Jelic, V., Johansson, S. E., Almkvist, O., Shigeta, M., Julin, P., Nordberg, A., . . . Wahlund, L. O. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21(4), 533-540.
- Jouvet, M., Michel, F., & Courjon, J. (1959). [On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep]. *C R Seances Soc Biol Fil*, 153, 1024-1028.
- Kai, T., Asai, Y., Sakuma, K., Koeda, T., & Nakashima, K. (2005). Quantitative electroencephalogram analysis in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 237(1-2), 89-95. doi: 10.1016/j.jns.2005.05.017
- Kang, S. H., Yoon, I. Y., Lee, S. D., Han, J. W., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2013). REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36(8), 1147-1152. doi: 10.5665/sleep.2874
- Kawai, Y., Suenaga, M., Takeda, A., Ito, M., Watanabe, H., Tanaka, F., . . . Sobue, G. (2008). Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*, 70(16 Pt 2), 1390-1396. doi: 10.1212/01.wnl.0000310413.04462.6a
- Kim, Y. K., Yoon, I. Y., Kim, J. M., Jeong, S. H., Kim, K. W., Shin, Y. K., . . . Kim, S. E. (2010). The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, 17(3), 487-492. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02854.x
- Kimura, K., Tachibana, N., Aso, T., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1997). Subclinical REM sleep behavior disorder in a patient with corticobasal degeneration. *Sleep*, 20(10), 891-894.
- Kimura, K., Tachibana, N., Kohyama, J., Otsuka, Y., Fukazawa, S., & Waki, R. (2000). A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 55(6), 894-895.
- Klassen, B. T., Hentz, J. G., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Evidente, V. G., Sabbagh, M. N., . . . Caviness, J. N. (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*, 77(2), 118-124. doi: 10.1212/WNL.0b013e318224af8d

- Klimesch, W. (1997). EEG-alpha rhythms and memory processes. *Int J Psychophysiol*, 26(1-3), 319-340.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*, 29(2-3), 169-195.
- Kotagal, V., Albin, R. L., Muller, M. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Frey, K. A., & Bohnen, N. I. (2012). Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann Neurol*, 71(4), 560-568. doi: 10.1002/ana.22691
- Kumru, H., Iranzo, A., Carrasco, E., Valldeoriola, F., Marti, M. J., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2008). Lack of effects of pramipexole on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Sleep*, 31(10), 1418-1421.
- Kunz, D., & Mahlberg, R. (2010). A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*, 19(4), 591-596. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x
- Lanfranchi, P. A., Fradette, L., Gagnon, J. F., Colombo, R., & Montplaisir, J. (2007). Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 30(8), 1019-1025.
- Lapierre, O., & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, 42(7), 1371-1374.
- Latreille, V., Carrier, J., Montplaisir, J., Lafortune, M., & Gagnon, J. F. (2011). Non-rapid eye movement sleep characteristics in idiopathic REM sleep behavior disorder. *J Neurol Sci*, 310(1-2), 159-162. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.022
- Leu-Semenescu, S., & Arnulf, I. (2010). [Disruptive nocturnal behavior in elderly subjects: could it be a parasomnia?]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 8(2), 97-109. doi: 10.1684/pnv.2010.0210
- Limousin, N., Dehais, C., Gout, O., Heran, F., Oudiette, D., & Arnulf, I. (2009). A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*, 10(9), 1059-1062. doi: 10.1016/j.sleep.2008.12.006
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 26(10), 1814-1824. doi: 10.1002/mds.23823
- Luckhaus, C., Grass-Kapanke, B., Blaeser, I., Ihl, R., Supprian, T., Winterer, G., . . . Brinkmeyer, J. (2008). Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive

- impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23(11), 1148-1155. doi: 10.1002/gps.2042
- Luppi, P. H., Clement, O., Sapin, E., Gervasoni, D., Peyron, C., Leger, L., . . . Fort, P. (2011). The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med Rev*, 15(3), 153-163. doi: 10.1016/j.smrv.2010.08.002
- Luppi, P. H., Clement, O., Valencia Garcia, S., Brischoux, F., & Fort, P. (2013). New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep Med*, 14(8), 714-718. doi: 10.1016/j.sleep.2013.02.004
- Luppi, P. H., Gervasoni, D., Verret, L., Goutagny, R., Peyron, C., Salvert, D., . . . Fort, P. (2006). Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris*, 100(5-6), 271-283. doi: 10.1016/j.jphysparis.2007.05.006
- Mahlknecht, P., Iranzo, A., Hogl, B., Frauscher, B., Muller, C., Santamaria, J., . . . Sleep Innsbruck Barcelona, G. (2015). Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology*, 84(7), 654-658. doi: 10.1212/WNL.0000000000001265
- Manni, R., Terzaghi, M., & Zambrelli, E. (2007). REM sleep behaviour disorder in elderly subjects with epilepsy: frequency and clinical aspects of the comorbidity. *Epilepsy Res*, 77(2-3), 128-133. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2007.09.007
- Marin, J., Soria-Frisch, A., Ibanez, D., Dunne, S., Grau, C., Ruffini, G., . . . Pascual-Leone, A. (2014). Advanced Machine Learning for classification of EEG traits as Parkinson's biomarker. *Frontiers in Neuroinformatics*. doi: 10.3389/conf.fninf.2014.18.00071
- Mariotti, P., Quaranta, D., Di Giacomo, R., Bentivoglio, A. R., Mazza, M., Martini, A., . . . Della Marca, G. (2015). Rapid eye movement sleep behavior disorder: a window on the emotional world of Parkinson disease. *Sleep*, 38(2), 287-294. doi: 10.5665/sleep.4416
- Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L., . . . Monaca, C. (2010). REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*, 257(3), 383-391. doi: 10.1007/s00415-009-5328-7
- Massicotte-Marquez, J., Decary, A., Gagnon, J. F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R. B., . . . Montplaisir, J. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 70(15), 1250-1257. doi: 10.1212/01.wnl.0000286943.79593.a6

- Mathis, J., Hess, C. W., & Bassetti, C. (2007). Isolated mediotegmental lesion causing narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder: a case evidencing a common pathway in narcolepsy and rapid eye movement sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(4), 427-429. doi: 10.1136/jnnp.2006.099515
- Mazza, S., Soucy, J. P., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J., . . . Montplaisir, J. (2006). Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *67*(9), 1618-1622. doi: 10.1212/01.wnl.0000242879.39415.49
- McCarter, S. J., Boswell, C. L., St Louis, E. K., Dueffert, L. G., Slocumb, N., Boeve, B. F., . . . Tippmann-Peikert, M. (2013). Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, *14*(3), 237-242. doi: 10.1016/j.sleep.2012.09.018
- McDade, E. M., Boot, B. P., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Ferman, T. J., . . . Petersen, R. C. (2013). Subtle gait changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, *28*(13), 1847-1853. doi: 10.1002/mds.25653
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., . . . Consortium on, D. L. B. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, *65*(12), 1863-1872. doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
- Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M., Hirata, K., Kobayashi, M., Nakamura, M., & Inoue, Y. (2010). Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, *11*(5), 458-461. doi: 10.1016/j.sleep.2009.09.013
- Miyamoto, T., Miyamoto, M., Iwanami, M., Suzuki, K., Inoue, Y., & Hirata, K. (2009). Odor identification test as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, *24*(2), 268-273. doi: 10.1002/mds.22361
- Mok, W., Chow, T. W., Zheng, L., Mack, W. J., & Miller, C. (2004). Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, *19*(3), 161-165.
- Molano, J., Boeve, B., Ferman, T., Smith, G., Parisi, J., Dickson, D., . . . Petersen, R. (2010). Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*, *133*(Pt 2), 540-556. doi: 10.1093/brain/awp280
- Moretti, D. v., prestia, a., Binetti, g., Zanetti, o., & Frisoni, g. b. (2013). Increase of theta frequency is associated with reduction in regional cerebral blood flow only in subjects with mild cognitive impairment with higher upper alpha/low alpha EEG frequency power ratio. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00188

- Mori, E., Shimomura, T., Fujimori, M., Hirono, N., Imamura, T., Hashimoto, M., . . . Hanihara, T. (2000). Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*, *57*(4), 489-493.
- Morrison, A. R., & Bowker, R. M. (1975). The biological significance of PGO spikes in the sleeping cat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, *35*(5-6), 821-840.
- Nardone, R., Bergmann, J., Kunz, A., Christova, M., Brigo, F., Tezzon, F., . . . Golaszewski, S. (2012). Cortical afferent inhibition is reduced in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and cognitive impairment: a TMS study. *Sleep Med*, *13*(7), 919-925. doi: 10.1016/j.sleep.2012.03.009
- Nielsen, T. A. (2000). A review of mentation in REM and NREM sleep: "covert" REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behav Brain Sci*, *23*(6), 851-866; discussion 904-1121.
- Nightingale, S., Orgill, J. C., Ebrahim, I. O., de Lacy, S. F., Agrawal, S., & Williams, A. J. (2005). The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Med*, *6*(3), 253-258. doi: 10.1016/j.sleep.2004.11.007
- Nunez, P. L., Wingeier, B. M., & Silberstein, R. B. (2001). Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapp*, *13*(3), 125-164.
- Oda, H., Yamamoto, Y., & Maeda, K. (2009). The neuropsychological profile in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, *24*(2), 125-131. doi: 10.1002/gps.2078
- Ohayon, M. M., Caulet, M., & Priest, R. G. (1997). Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry*, *58*(8), 369-376; quiz 377.
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, *123* (Pt 2), 331-339.
- Onofrj, M., Luciano, A. L., Thomas, A., Iacono, D., & D'Andreamatteo, G. (2003). Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. *Neurology*, *60*(1), 113-115.
- Oudiette, D., De Cock, V. C., Lavault, S., Leu, S., Vidailhet, M., & Arnulf, I. (2009). Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *72*(6), 551-557. doi: 10.1212/01.wnl.0000341936.78678.3a
- Ozawa, T., Paviour, D., Quinn, N. P., Josephs, K. A., Sangha, H., Kilford, L., . . . Revesz, T. (2004). The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and

olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain*, 127(Pt 12), 2657-2671. doi: 10.1093/brain/awh303

- Palma, J. A., Fernandez-Cordon, C., Coon, E. A., Low, P. A., Miglis, M. G., Jaradeh, S., . . . Kaufmann, H. (2015). Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res*. doi: 10.1007/s10286-015-0279-9
- Pan, P. L., Song, W., & Shang, H. F. (2012). Voxel-wise meta-analysis of gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 19(2), 199-206. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03474.x
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*, 70(5), 580-586. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.2110
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 62(7), 1160-1163; discussion 1167. doi: 10.1001/archneur.62.7.1160
- Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox, N., & Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30(6), 547-558.
- Plazzi, G., & Montagna, P. (2002). Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med*, 3(5), 437-439.
- Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Herlin, V., Defebvre, L., Derambure, P., & Monaca Charley, C. (2014). Impaired visual perception in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neuropsychology*, 28(3), 388-393. doi: 10.1037/neu0000006
- Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S., . . . Gagnon, J. F. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 27(6), 720-726. doi: 10.1002/mds.24939
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Genier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.0000000000001364
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder as a biomarker for neurodegeneration: the past 10 years. *Sleep Med*, 14(8), 763-767. doi: 10.1016/j.sleep.2012.09.001

- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Rompre, S., & Montplaisir, J. Y. (2010). Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, *74*(3), 239-244. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ca0166
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Tuineaig, M., Bertrand, J. A., Latreille, V., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2013). Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep*, *36*(11), 1579-1585. doi: 10.5665/sleep.3102
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. Y. (2011). Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, *69*(5), 811-818. doi: 10.1002/ana.22282
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *72*(15), 1296-1300. doi: 10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009). Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain*, *132*(Pt 12), 3298-3307. doi: 10.1093/brain/awp244
- Postuma, R. B., Lanfranchi, P. A., Blais, H., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. Y. (2010). Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, *25*(14), 2304-2310. doi: 10.1002/mds.23347
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, *135*(Pt 6), 1860-1870. doi: 10.1093/brain/aws093
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *66*(6), 845-851. doi: 10.1212/01.wnl.0000203648.80727.5b
- Postuma, R. B., Montplaisir, J. Y., Pelletier, A., Dauvilliers, Y., Oertel, W., Iranzo, A., . . . Wolfson, C. (2012). Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*, *79*(5), 428-434. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825dd383
- Prichep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., . . . Reisberg, B. (2006). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging*, *27*(3), 471-481. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021

- Prichep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Reisberg, B., Almas, M., Alper, K., & Cancro, R. (1994). Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging*, *15*(1), 85-90. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0197-4580\(94\)90147-3](http://dx.doi.org/10.1016/0197-4580(94)90147-3)
- Provini, F., Vetrugno, R., Pastorelli, F., Lombardi, C., Plazzi, G., Marliani, A. F., . . . Montagna, P. (2004). Status dissociatus after surgery for tegmental ponto-mesencephalic cavernoma: a state-dependent disorder of motor control during sleep. *Mov Disord*, *19*(6), 719-723. doi: 10.1002/mds.20027
- Rahayel, S., Montplaisir, J., Monchi, O., Bedetti, C., Postuma, R. B., Brambati, S., . . . Gagnon, J. F. (2014). Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*. doi: 10.1002/mds.25820
- Raizen, D. M., Zimmerman, J. E., Maycock, M. H., Ta, U. D., You, Y. J., Sundaram, M. V., & Pack, A. I. (2008). Lethargus is a Caenorhabditis elegans sleep-like state. *Nature*, *451*(7178), 569-572. doi: 10.1038/nature06535
- Rana, A. Q., Ahmed, U. S., Chaudry, Z. M., & Vasan, S. (2015). Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother*, *15*(5), 549-562. doi: 10.1586/14737175.2015.1038244
- Rodriguez-Ferreiro, J., Cuetos, F., Herrera, E., Menendez, M., & Ribacoba, R. (2010). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, *25*(13), 2136-2141. doi: 10.1002/mds.23239
- Rolinski, M., Szewczyk-Krolikowski, K., Tomlinson, P. R., Nithi, K., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y., & Hu, M. T. (2014). REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85*(5), 560-566. doi: 10.1136/jnnp-2013-306104
- Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C., & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, *83*(6), 375-400. doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.07.010
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*, *24*(12), 726-731.
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, *437*(7063), 1257-1263. doi: 10.1038/nature04284
- Sapin, E., Lapray, D., Berod, A., Goutagny, R., Leger, L., Ravassard, P., . . . Luppi, P. H. (2009). Localization of the brainstem GABAergic neurons controlling paradoxical (REM) sleep. *PLoS One*, *4*(1), e4272. doi: 10.1371/journal.pone.0004272

- Sasai, T., Matsuura, M., & Inoue, Y. (2013). Electroencephalographic findings related with mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep, 36*(12), 1893-1899. doi: 10.5665/sleep.3224
- Schenck, C. H., Boeve, B. F., & 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 Med, 14*(8), 744-748. doi: 10.1016/j.sleep.2012.10.009
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep, 9*(2), 293-308.
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology, 46*(2), 388-393.
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Patterson, A. L., & Mahowald, M. W. (1987). Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA, 257*(13), 1786-1789.
- Schenck, C. H., Garcia-Rill, E., Segall, M., Noreen, H., & Mahowald, M. W. (1996). HLA class II genes associated with REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol, 39*(2), 261-263. doi: 10.1002/ana.410390216
- Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., & Mahowald, M. W. (1988). REM sleep behavior disorder. *Am J Psychiatry, 145*(5), 652.
- Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., & Mahowald, M. W. (1993). Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res, 2*(4), 224-231.
- Schenck, C. H., Lee, S. A., Bornemann, M. A., & Mahowald, M. W. (2009). Potentially lethal behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder: review of the literature and forensic implications. *J Forensic Sci, 54*(6), 1475-1484. doi: 10.1111/j.1556-4029.2009.01163.x
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep, 25*(2), 120-138.
- Schenck, C. H., Milner, D. M., Hurwitz, T. D., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1989). A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry, 146*(9), 1166-1173. doi: 10.1176/ajp.146.9.1166

- Schenkel, E., & Siegel, J. M. (1989). REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. *Neurosci Lett*, *98*(2), 159-165.
- Scherfner, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., . . . Group, S. (2011). White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol*, *69*(2), 400-407. doi: 10.1002/ana.22245
- Schmidt, M. H. (2014). The energy allocation function of sleep: a unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neurosci Biobehav Rev*, *47*, 122-153. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.001
- Schweitzer, P. K. (2011). Chapter 46 - Drugs That Disturb Sleep and Wakefulness. In M. H. K. R. C. Dement (Ed.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)* (pp. 542-560). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Serizawa, K., Kamei, S., Morita, A., Hara, M., Mizutani, T., Yoshihashi, H., . . . Hirayanagi, K. (2008). Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *J Clin Neurophysiol*, *25*(6), 361-366. doi: 10.1097/WNP.0b013e31818f50de
- Sforza, E., Krieger, J., & Petiau, C. (1997). REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev*, *1*(1), 57-69.
- Siclari, F., Wienecke, M., Poryazova, R., Bassetti, C. L., & Baumann, C. R. (2011). Laughing as a manifestation of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, *17*(5), 382-385. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.008
- Siegel, J. M. (2011a). Chapter 7 - Neural control of sleep in mammals. In M. H. K. R. C. Dement (Ed.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)* (pp. 76-91). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Siegel, J. M. (2011b). Chapter 8 - REM sleep. In M. H. K. R. C. Dement (Ed.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)* (pp. 92-111). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Siegel, J. M., Nienhuis, R., & Tomaszewski, K. S. (1984). REM sleep signs rostral to chronic transections at the pontomedullary junction. *Neurosci Lett*, *45*(3), 241-246.
- Silber, M. H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M. H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M. M., Hirshkowitz, M., . . . Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, *3*(2), 121-131.
- Siri, C., Duerr, S., Canesi, M., Delazer, M., Esselink, R., Bloem, B. R., . . . Antonini, A. (2013). A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. *J Neural Transm*, *120*(4), 613-618. doi: 10.1007/s00702-013-0997-x

- Sixel-Doring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2011). Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, *77*(11), 1048-1054. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822e560e
- Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H., Paakkonen, A., & Riekkinen, P., Sr. (1991). Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *79*(3), 159-165.
- Sommerauer, M., Valko, P. O., Werth, E., Poryazova, R., Hauser, S., & Baumann, C. R. (2014). Revisiting the impact of REM sleep behavior disorder on motor progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *20*(4), 460-462. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.005
- Sorensen, G. L., Mehlsen, J., & Jennum, P. (2013). Reduced sympathetic activity in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Auton Neurosci*, *179*(1-2), 138-141. doi: 10.1016/j.autneu.2013.08.067
- Stankovic, I., Krismer, F., Jesic, A., Antonini, A., Benke, T., Brown, R. G., . . . Wenning, G. K. (2014). Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord*, *29*(7), 857-867. doi: 10.1002/mds.25880
- Steriade, M. (2003). The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci*, *8*, d878-899.
- Steriade, M., Contreras, D., Amzica, F., & Timofeev, I. (1996). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci*, *16*(8), 2788-2808.
- Steriade, M., Dossi, R. C., & Nunez, A. (1991). Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J Neurosci*, *11*(10), 3200-3217.
- Sterpenich, V., Albouy, G., Darsaud, A., Schmidt, C., Vandewalle, G., Dang Vu, T. T., . . . Maquet, P. (2009). Sleep promotes the neural reorganization of remote emotional memory. *J Neurosci*, *29*(16), 5143-5152. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0561-09.2009
- Stomrud, E., Hansson, O., Minthon, L., Blennow, K., Rosen, I., & Londos, E. (2010). Slowing of EEG correlates with CSF biomarkers and reduced cognitive speed in elderly with normal cognition over 4 years. *Neurobiol Aging*, *31*(2), 215-223. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.025
- Takeuchi, N., Uchimura, N., Hashizume, Y., Mukai, M., Etoh, Y., Yamamoto, K., . . . Maeda, H. (2001). Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, *55*(3), 267-269. doi: 10.1046/j.1440-1819.2001.00854.x

- Terzaghi, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Zambrelli, E., Pasotti, C., Rustioni, V., & Manni, R. (2008). Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*, 9(4), 343-351. doi: 10.1016/j.sleep.2007.06.013
- Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E., & Manni, R. (2013). Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*, 36(10), 1527-1532. doi: 10.5665/sleep.3050
- Tippmann-Peikert, M., Boeve, B. F., & Keegan, B. M. (2006). REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*, 66(8), 1277-1279. doi: 10.1212/01.wnl.0000208518.72660.ff
- Tribl, G. G., Bor-Seng-Shu, E., Trindade, M. C., Lucato, L. T., Teixeira, M. J., & Barbosa, E. R. (2014). Wilson's disease presenting as rapid eye movement sleep behavior disorder: a possible window to early treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 72(9), 653-658.
- Turner, R. S., D'Amato, C. J., Chervin, R. D., & Blaivas, M. (2000). The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbid Lewy body dementia. *Neurology*, 55(11), 1730-1732.
- Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S., . . . Okawa, M. (1995). Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 45(4), 709-712.
- Unger, M. M., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, J. T., Keil, B., Stiasny-Kolster, K., . . . Knake, S. (2010). Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*, 33(6), 767-773.
- Valappil, R. A., Black, J. E., Broderick, M. J., Carrillo, O., Frenette, E., Sullivan, S. S., . . . Langston, J. W. (2010). Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25(14), 2296-2303. doi: 10.1002/mds.23348
- van Beijsterveldt, C. E., Molenaar, P. C., de Geus, E. J., & Boomsma, D. I. (1996). Heritability of human brain functioning as assessed by electroencephalography. *Am J Hum Genet*, 58(3), 562-573.
- Vanderwolf, C. H. (1988). Cerebral activity and behavior: control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int Rev Neurobiol*, 30, 225-340.
- Vanderwolf, C. H., & Baker, G. B. (1996). The role of brain noradrenaline in cortical activation and behavior: a study of lesions of the locus coeruleus, medial thalamus and

hippocampus-neocortex and of muscarinic blockade in the rat. *Behav Brain Res*, 78(2), 225-234.

Vendette, M., Gagnon, J. F., Decary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., . . . Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 69(19), 1843-1849. doi: 10.1212/01.wnl.0000278114.14096.74

Vendette, M., Gagnon, J. F., Soucy, J. P., Gosselin, N., Postuma, R. B., Tuineag, M., . . . Montplaisir, J. (2011). Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 26(9), 1717-1724. doi: 10.1002/mds.23721

Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J. P., Postuma, R. B., Dang-Vu, T. T., & Gagnon, J. F. (2012). Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord*, 27(10), 1255-1261. doi: 10.1002/mds.25034

Vetrugno, R., D'Angelo, R., Cortelli, P., Plazzi, G., Vignatelli, L., & Montagna, P. (2007). Impaired cortical and autonomic arousal during sleep in multiple system atrophy. *Clin Neurophysiol*, 118(11), 2512-2518. doi: 10.1016/j.clinph.2007.08.014

Vetrugno, R., Provini, F., Cortelli, P., Plazzi, G., Lotti, E. M., Pierangeli, G., . . . Montagna, P. (2004). Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med*, 5(1), 21-30.

Volkoff, H. (2012). Sleep and orexins in nonmammalian vertebrates. *Vitam Horm*, 89, 315-339. doi: 10.1016/B978-0-12-394623-2.00017-2

Weng, F. J., Williams, R. H., Hawryluk, J. M., Lu, J., Scammell, T. E., Saper, C. B., & Arrigoni, E. (2014). Carbachol excites sublaterodorsal nucleus neurons projecting to the spinal cord. *J Physiol*, 592(Pt 7), 1601-1617. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261800

Wetter, T. C., Brunner, H., Collado-Seidel, V., Trenkwalder, C., & Winkelmann, J. (2002). Sleep and periodic limb movements in corticobasal degeneration. *Sleep Med*, 3(1), 33-36.

Wilson, R. S., Yu, L., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2011). Lewy bodies and olfactory dysfunction in old age. *Chem Senses*, 36(4), 367-373. doi: 10.1093/chemse/bjq139

Winkelman, J. W., & James, L. (2004). Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*, 27(2), 317-321.

Wong, S. L., Gilmour, H., & Ramage-Morin, P. L. (2014). Parkinson's disease: Prevalence, diagnosis and impact. *Health Rep*, 25(11), 10-14.

- Xi, Z., & Luning, W. (2009). REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep Med*, 10(1), 143-146. doi: 10.1016/j.sleep.2007.12.002
- Zambelis, T., Paparrigopoulos, T., & Soldatos, C. R. (2002). REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(6), 821-822.
- Zemek, F., Drtinova, L., Nepovimova, E., Sepsova, V., Korabecny, J., Klimes, J., & Kuca, K. (2014). Outcomes of Alzheimer's disease therapy with acetylcholinesterase inhibitors and memantine. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(6), 759-774. doi: doi:10.1517/14740338.2014.914168
- Zepelin, H., Siegel, J. M., & Tobler, I. (2005). Chapter 8 - Mammalian Sleep. In M. H. K. R. C. Dement (Ed.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fourth Edition)* (pp. 91-100). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Zhong, J., Pan, P., Dai, Z., & Shi, H. (2014). Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in dementia with Lewy bodies. *Eur J Radiol*, 83(10), 1870-1874. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.06.014
- Zhou, J., Zhang, J., Li, Y., Du, L., Li, Z., Lei, F., . . . Tang, X. (2015). Gender differences in REM sleep behavior disorder: a clinical and polysomnographic study in China. *Sleep Med*, 16(3), 414-418. doi: 10.1016/j.sleep.2014.10.020

Annexe I : Critères diagnostiques de la MP

United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank (Hughes, Daniel et al. 1992)

Étape 1 - Diagnostic de syndrome parkinsonien

- Présence de bradykinésie
- Au moins un des signes suivants :
 - Rigidité musculaire
 - Tremblement de repos 4 à 6 Hz
 - Instabilité posturale non expliquée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

Étape 2 - Absence de critères d'exclusion

- Antécédents d'AVC répétés et progression par à-coups
- Antécédents de traumatismes crâniens répétés
- Antécédents documentés d'encéphalite
- Crises oculogyres
- Traitement neuroleptique durant les premiers symptômes
- Antécédents familiaux de plusieurs cas de syndromes parkinsoniens
- Rémission prolongée
- Signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution
- Paralyse supranucléaire du regard
- Syndrome cérébelleux
- Dysautonomie sévère et précoce
- Démence précoce et sévère avec troubles de mémoire, langage et praxies
- Signe de Babinski
- Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante à l'imagerie cérébrale
- Absence d'amélioration sous fortes doses de L-Dopa (en l'absence de malabsorption)
- Exposition au MPTP

Étape 3 - Critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic

- Début unilatéral
- Présence d'un tremblement de repos
- Évolution progressive
- Amélioration significative (> 70 %) par la L-Dopa du côté initialement atteint
- Mouvements choréiques intenses induits par la L-Dopa
- Sensibilité à la L-Dopa pendant au moins 4 ans
- Durée d'évolution supérieure à 9 ans

Annexe II : Critères diagnostiques de la DCL

McKeith et al., 2005

1. Manifestation centrale

Essentielle pour le diagnostic d'une DCL probable ou possible.

- Déclin cognitif progressif dont la sévérité entraîne un retentissement sur l'autonomie et les relations sociales ou professionnelles.
- Une altération mnésique, au premier plan ou persistante, n'est pas nécessairement présente pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution.
- Des déficits observés aux tests d'attention et des fonctions exécutives et l'atteinte des capacités visuospatiales peuvent être au premier plan.

2. Signes cardinaux

Deux signes sont suffisants pour le diagnostic d'une DCL probable, un pour une DCL possible

- Fluctuations cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance.
- Hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites.
- Caractéristiques motrices spontanées d'un syndrome parkinsonien.

3. Manifestations évoquant une DCL

La présence d'au moins une de ces manifestations en plus d'au moins un signe cardinal est suffisante pour le diagnostic de DCL probable, et en l'absence de signe cardinal pour le diagnostic de DCL possible.

- Trouble comportemental en sommeil paradoxal
- Hypersensibilité aux neuroleptiques
- Anomalie (réduction) de fixation du transporteur de dopamine dans le striatum en tomographie d'émission monophotonique ou du MIBG (Méta-iodo-benzyl-guanidine) en scintigraphie myocardique.

4. Symptômes en faveur d'une DCL

Souvent présents, mais manquant de spécificité

- Chutes répétées et syncopes
- Pertes de connaissance brèves et inexplicables

- Dysautonomie sévère pouvant survenir tôt dans la maladie telle qu'une hypotension orthostatique, une incontinence urinaire, etc.
- Hallucinations autres que visuelles
- Idées délirantes systématisées
- Dépression
- Préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou au scanneur
- Diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec réduction de l'activité occipitale
- Ondes lentes sur l'EEG avec activité pointue transitoire dans les régions temporales

5. Le diagnostic de DCL est moins probable en présence :

- d'une maladie cérébro-vasculaire se manifestant par des signes neurologiques focaux ou sur l'imagerie cérébrale
- d'une affection physique ou de toute autre affection cérébrale suffisante pour expliquer en partie ou en totalité le tableau clinique.

Annexe III : Critères diagnostiques de l'atrophie multisystémique

Gilman et al., 2008

Critères d'une AMS probable

Une maladie sporadique, progressive, chez l'adulte (>30 ans), aussi caractérisée par :

- une dysautonomie avec incontinence urinaire (associée à une dysfonction érectile chez l'homme) ou hypotension orthostatique (HO) survenant dans les 3 minutes du lever avec chute de la pression artérielle systolique d'au moins 30 mm Hg ou de la pression artérielle diastolique de 15 mm Hg
- **et** un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) peu dopa-sensible
- **ou** un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonctionnement oculomoteur cérébelleux).

Critères d'une AMS possible

Une maladie sporadique et progressive qui se déclare chez l'adulte (>30 ans), aussi caractérisée par :

- un signe suggérant une dysautonomie : mictions impérieuses sans autres explications, dysfonction érectile chez les hommes, ou HO n'ayant pas les critères exigés dans la AMS probable
- **et** un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale)
- **ou** un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonctionnement oculomoteur cérébelleux)
- **et** au moins un des critères additionnels cliniques ou radiologiques.

Critères additionnels évocateurs d'une AMS possible

- Syndrome pyramidal : signe de Babinski
- Stridor

AMS-P possible :

- Syndrome parkinsonien rapidement progressif
- Réponse pauvre à la lévodopa
- Instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des signes moteurs
- Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres, ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse

- Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des signes moteurs
- Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont ou du cervelet à l'IRM
- Hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet décelé en FDG-TEP

AMS-C possible :

- Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité)
- Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens ou du pont à l'IRM
- Hypométabolisme dans le putamen en FDG-TEP
- Dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en TEP ou TEM

Drapeaux rouges évoquant le diagnostic d'AMS et signes non évocateurs
--

En faveur du diagnostic :

- Dystonie orofaciale
- Antécolis disproportionné
- Camptocormie ou syndrome de Pise
- Contractures des mains ou des pieds
- Troubles respiratoires (stridor inspiratoire diurne ou nocturne, ronflements accrus ou nouveaux)
- Dysphonie sévère
- Dysarthrie sévère
- Phénomènes de Raynaud, mains ou pieds froids
- Rires ou pleurer spasmodique
- Tremblement irrégulier myoclonique, postural ou d'action

En défaveur du diagnostic :

- Tremblement classique d'émiettement
- Neuropathie cliniquement significative
- Hallucinations non induites par des drogues
- Début après 75 ans
- Histoire familiale d'ataxie ou de syndrome parkinsonien
- Démence (critères du DSM-IV)
- Lésions de la matière blanche suggérant une sclérose en plaques

Annexe IV : Tests neuropsychologiques et normes utilisées

Domaines cognitifs	Tests neuropsychologiques	Variables
Attention et fonctions exécutives (déficientaire si 2/5)	Empan de chiffres (WAIS-III) ¹	Score pondéré total ¹
	Trail Making Test B ²	Temps, secondes ³
	Test de Stroop (version 4 couleurs) ⁴	Interférence-Nommer; Flexibilité-Interférence (temps ou nombre d'erreurs) ¹⁴
	Fluence verbale sémantique ⁵	Nombre de mots total (Animaux, fruits et légumes; 1 minute) ^{6,7}
	Fluence verbale phonétique ⁵	Nombre de mots total (P, F, L en français; F, A, S en anglais; 1 minute) ^{6,7}
Mémoire épisodique verbale (déficientaire si 2/5)	15 mots de Rey – Somme des essais 1 à 5 ⁸	Nombre de mots ⁹
	15 mots de Rey – Liste B ⁸	Nombre de mots ⁹
	15 mots de Rey – Rappel Immédiat ⁸	Nombre de mots ⁹
	15 mots de Rey – Rappel différé ⁸	Nombre de mots ⁹
	15 mots de Rey – Reconnaissance ⁸	Nombre de mots ⁹
Habilités visuoconstructives et visuo perceptuelles (déficientaire si 2/3)	Copie de la Figure complexe de Rey ¹⁰	Score/36 (40-68 ans ¹¹ , >69 ans ¹²)
	Dessins avec blocs (WAIS-III) ¹	Score pondéré total ¹
	Cloches ¹³	Nombre d'omission ¹³

1. Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale* (3rd Edition). San Antonio,

TX : Harcourt Brace & Company.

2. Army Individual Test Battery. (1944). *Manual of Directions and Scoring*. Washington DC : War Department, Adjutant General's Office.
3. Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arc Clin Neuropsychol*, 19(2), 203-214.
4. Bohnen, N., Jolles, J., & Twijnstra, A. (1992). Modification of the Stroop color word test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *Clin Neuropsychol*, 6(2), 178-184.
5. Benton, A. L, Sivan, A. B., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual* (2nd Edition). New York : Oxford University Press.
6. Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Bohac, D. L., Tangalos, E. G., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (1998). Mayo's older Americans normative studies: category fluency norms. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(2), 194-200.
7. Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*, 14(2), 167-177.
8. Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory-Verbal Learning Test*. Los Angeles : Western Psychological Services.
9. Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 215-285.
10. Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe : contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.

11. Speen, O., & Strauss, E. (1991). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York : Oxford University Press.
12. Machulda, M. M., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Knopman, D., ... Tangalos, E. G. (2007). Mayo's Older Americans Normative Studies: Visual Form Discrimination and Copy Trial of the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(4), 377-384.
13. Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The Bells Test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol*, 11(2), 49-54.
14. La moyenne et l'écart-type du groupe contrôle ont été utilisés.