

Université de Montréal

Association entre les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil et l'intégrité
de la matière blanche cérébrale

par

Marc-André D. Gareau

Sciences Neurologiques

Faculté de Médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de maîtrise

en Sciences Neurologiques

Août 2016

© Marc-André D. Gareau, 2016

Résumé

Les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS) sont une activité motrice répétée et stéréotypée qui se caractérise par une dorsiflexion des orteils et de la cheville. Des travaux récents ont démontré une association temporelle entre les MPJS et une activation du système nerveux sympathique, qui se manifeste par une augmentation répétée de la tension artérielle et du rythme cardiaque. Avec l'âge, les MPJS pourraient donc favoriser l'apparition d'atteintes cérébrales via un processus d'artériolosclérose. Dans cette étude, trente-sept individus âgés entre 55 et 82 ans et présentant différents niveaux de sévérités de MPJS ont été inclus. Nous avons utilisé l'imagerie par résonance magnétique associée à la morphométrie basée sur les voxels et l'imagerie du tenseur de diffusion pour estimer la présence de changements en regard de la matière blanche et de la matière grise.

Des analyses corrélationnelles ont été effectuées entre les marqueurs de sévérité des MPJS (indice de MPJS, intervalle inter-mouvement, durée des mouvements, association avec les micro-éveils) et les variables de neuroimagerie (hyperintensités, intégrité de la matière blanche et volume de la matière grise).

Nos résultats ont démontré que des indices plus élevés de MPJS et des MPJS associés aux micro-éveils étaient associés à des réductions de l'intégrité de la matière blanche dans les régions fronto-temporo-pariétales. Une corrélation a été observée entre une réduction du volume de matière grise et un intervalle inter-mouvement plus long dans le gyrus frontal médian. Les associations observées dans notre échantillon soulèvent l'hypothèse que les MPJS puissent modifier la microstructure du cerveau et avoir un impact sur l'intégrité cérébrovasculaire chez des individus d'âge moyen ou plus âgé.

Mots-clés : Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil, sommeil, artériolosclérose, neuroimagerie, hypertension artérielle, imagerie par tenseur de diffusion, morphométrie.

Abstract

Periodic leg movements during sleep (PLMS) are repeated and stereotyped nocturnal motor activity characterized by dorsiflexion of the toes and ankle. Recent studies showed a temporal association between PLMS and activation of the sympathetic nervous system, characterized by a repeated increase in blood pressure and heart rate. The PLMS might be involved in the genesis of cardiovascular damage and favor the occurrence of cerebral injuries via an arteriolosclerosis process. In the present study, thirty-seven healthy subjects aged between 55 and 82 years old were recorded for one night of in-laboratory polysomnography and participated to a brain magnetic resonance imaging (MRI) session. Regression analysis were performed between the four PLMS severity variables, namely the PLMS index (PLMSI), the average time interval between PLMS, the PLMS mean duration and the number of PLMS associated with a micro-arousal (PLMS-MA) and neuroimaging variables (white matter hyperintensities, white matter structure through diffusion tensor imaging (DTI) and gray matter volume through voxel-based morphometry (VBM).

Our results showed that a higher PLMSI and PLMS-ME have been associated with reductions in white matter integrity in fronto-temporo-parietal regions. Also, reduction in grey matter volume was associated with a longer time interval between PLMS in the middle frontal gyrus. Associations observed in our sample suggest that PLMS may modify the microstructure of the brain and affect cerebrovascular integrity in middle-aged and older individuals.

Keywords : Periodic leg movement during sleep, sleep, arteriolosclerosis, neuroimaging, hypertension, white matter hyperintensities, Diffusion tensor imaging, Voxel-based morphometry

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Article - Figure 1. Altered diffusion properties in association with the PLMS index.....	vii
Article - Figure 2. Altered diffusion properties in association with the number of PLMS- MA and the mean time interval between PLMS.....	vii
Article - Figure 3. Reduction of gray matter volume in association with an increase interval intermouvement in the median frontal gyrus.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements.....	x
Introduction.....	1
1 - MOUVEMENTS PÉRIODIQUES DES JAMBES AU COURS DU SOMMEIL.....	1
1.1 Description clinique.....	1
1.2 Diagnostic.....	2
1.3 Épidémiologie.....	2
1.4 Pathophysiologie.....	4
1.5 Génétique.....	5
1.6 Traitement.....	6
1.7 Réponse hiérarchique d'activation autonome centrale.....	7
1.8 Impact possible des MPJS sur la santé.....	8
1.9 Marqueurs de sévérité.....	9
2 – Encéphalopathie artériolosclérotique.....	10
2.1 Dommages encéphaliques secondaires à la maladie artérielle; définition.....	10

2.2 Représentation clinique	11
2.3 Épidémiologie	11
2.4 Pathophysiologie	12
2.5 Changements anatomiques cérébraux mesurés par la neuroimagerie et lien avec les MPJS.....	14
3 - ASSOCIATION ENTRE MPJS ET L'ENCÉPHALOPATHIE ARTÉRIOLOSCLÉROTIQUE.....	21
3.1 Autorégulation cérébrale	21
3.2 Régulation nocturne de la tension artérielle	23
3.3 Possible association entre l'encéphalopathie artériolosclérotique et les MPJS	24
Objectifs et hypothèses	25
Méthode et résultats	27
ARTICLE.....	27
Discussion.....	58
4 - Caractéristiques cliniques et polysomnographiques des sujets présentant des MPJS	58
5 - Absence d'association entre les hyperintensités de matière blanche et la sévérité des MPJS	59
6 - Association entre les marqueurs de sévérité des MPJS et les propriétés de diffusion de la matière blanche.....	60
7 - Mécanismes possibles d'altérations vasculaires de la matière blanche liées aux MPJS .	64
7.1 Détérioration de l'intégrité endothéliale et de la barrière hémato-encéphalique	64
7.2 Autorégulation cérébrovasculaire.....	66
7.3 Absence de diminution physiologique de la tension artérielle au cours de la nuit	67
8 - Développement potentiel d'altérations à la matière grise suite aux lésions sous- corticales	68
9 - Mécanisme possible d'apparition des MPJS via des atteintes diencephaliques par l'artériolosclérose.....	70
10 - Forces de l'étude.....	70
11 - Limites.....	71

Conclusion	73
Directions futures.....	73
Bibliographie.....	i
Annexes.....	xxiii
Annexe 1	xxiii
Annexe 2.....	xxiv
Annexe 3	xxv

Liste des tableaux

Tableau I. Sommaire des études ayant mesuré des changements de matière blanche chez des sujets présentant un syndrome des jambes sans repos (SJSR).	17
Tableau II. Sommaire des études ayant mesuré des changements de matière grise chez des sujets présentant un syndrome des jambes sans repos (SJSR).....	20
Article - Table I. Demographic and clinical variables of healthy subjects with PLMS.....	44
Article - Table II. Polysomnographic and PLMS variables of healthy subjects with PLMS...	45
Article - Table III: Detailed results of DTI analyses.....	46

Liste des figures

Article - Figure 1. Altered diffusion properties in association with the PLMS index.....	48
Article - Figure 2. Altered diffusion properties in association with the number of PLMS-MA and the mean time interval between PLMS.....	49
Article - Figure 3. Reduction of gray matter volume in association with an increase interval intermouvement in the median frontal gyrus.....	50

Liste des abréviations

MPJS : Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil

SJSR : Syndrome des jambes sans repos

PSG : Polysomnographie

EEG : Électroencéphalographie

EOG : Électrooculographie

EMG : Électromyographie

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

AVC : Accident vasculaire cérébral

AASM : *American Academy of Sleep Medicine*

IRM : Imagerie par résonance magnétique

FLAIR : *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine

BHE : Barrière hémato-encéphalique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

DTI : *Diffusion tensor imaging*

T : Tesla

MPJ : Mouvements périodiques des jambes

VBM : *Voxel based morphometry*

SPM : *Statistical Parametric mapping*

FSL : *FMRIB Software Library*

TBSS : *Tract-Based Spatial Statistics*

TIFT : *Tensor Imaging and Fibre Tracking*

AF : Anisotropie fractionnelle

DR : Diffusivité radiale

La vérité est plus forte que l'éloquence, le savoir supérieur à l'érudition

– M.L. King

Remerciements

Je souhaite remercier tout particulièrement mon directeur de recherche, Dr Alex Desautels ainsi que ma codirectrice, Nadia Gosselin, pour leur support incroyable tout au long de mon projet de recherche. Merci pour votre aide inestimable et tout ce que vous avez fait pour m'épauler dans ce long cheminement. Tout ceci m'a été très précieux et je sors grandi de cette expérience grâce à vous.

J'aimerais aussi remercier Andrée-Ann Baril pour sa grande contribution à mon projet, mais aussi pour ses nombreux conseils qui m'ont été très utiles.

Je désire également remercier toutes les personnes ayant pu contribuer de près ou de loin à ce projet ; Christophe Bedetti, Hélène Blais, Caroline d'Aragon, Erlan Sanchez, Danielle Gilbert, Francis l'Heureux, Caroline Arbour et Julien Lauzier Bigue.

Finalement, merci à ma famille proche et à mes amis de m'avoir épaulé et soutenu pendant ces deux années d'étude à la maîtrise.

Introduction

1 - MOUVEMENTS PÉRIODIQUES DES JAMBES AU COURS DU SOMMEIL

1.1 Description clinique

Les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS) sont des mouvements lents et involontaires qui surviennent pendant le sommeil de façon répétitive à intervalle de quelques secondes. Ils sont décrits comme étant des mouvements stéréotypés qui se caractérisent par une dorsiflexion des orteils et de la cheville, s'accompagnant parfois d'une flexion du genou et de la hanche (1). Les MPJS surviennent en majeure partie durant le stade N2 du sommeil, mais peuvent aussi se présenter de façon occasionnelle dans les stades N1 et N3 et rarement en sommeil paradoxal (2). Ils sont la plupart du temps unilatéraux, mais des mouvements bilatéraux peuvent se produire également être rencontrés (3). Ce type de mouvements périodiques est très fréquemment observé chez les patients souffrant du syndrome des jambes sans repos (SJSR), mais il est important de faire la distinction entre ces deux entités cliniques. En effet, environ 85% des personnes souffrant du SJSR vont présenter plus de cinq MPJS par heure de sommeil (indice de MPJS) (4). Cependant, la présence de MPJS n'est pas essentielle au diagnostic de ce syndrome. De plus, les MPJS ne sont pas exclusifs au SJSR. Ils sont présents dans plusieurs autres troubles du sommeil tels que la narcolepsie (5), le trouble comportemental en sommeil paradoxal (6), l'apnée obstructive du sommeil (7, 8), l'insomnie (9) et l'hypersomnie (9) ainsi que chez des individus qui ne présentent pas de trouble du sommeil (10). Par ailleurs, si les individus ayant des MPJS formulent une plainte d'insomnie ou d'hypersomnie primaire et qu'il est assumé que les MPJS sont responsables de cette perturbation du sommeil, cette affection se nomme le trouble des mouvements périodiques des jambes (10). Jusqu'à présent, les études portant sur les MPJS ont presque exclusivement été réalisées dans des populations de patients présentant un SJSR, et moins fréquemment comme une entité nosologique distincte.

1.2 Diagnostic

Ces mouvements nocturnes sont évalués au cours d'une polysomnographie (PSG) en laboratoire et diagnostiqués selon des critères précis établis par l'*International Restless Legs Syndrome Study Group (1)*. Une PSG en laboratoire, dite de type 1, comporte un enregistrement électroencéphalographique (EEG), électrooculographique (EOG) et électromyographique (EMG) (10). L'enregistrement EMG doit être fait au niveau du menton et des muscles tibialis antérieurs bilatéralement. Pour être définis comme des MPJS sur un tracé polysomnographique, les mouvements doivent avoir une durée de 0,5 à 10 secondes, un intervalle inter-mouvement de 5 à 90 secondes et survenir sous forme d'une série de 4 mouvements ou plus. Aussi, le signal EMG au niveau du muscle tibialis antérieur doit avoir une amplitude de plus de 8 mV au-dessus de la ligne de base. La variable la plus utilisée comme marqueur de sévérité est l'indice de MPJS (11). Celui-ci est calculé en divisant le nombre de MPJS par le temps de sommeil total en heure. Un indice de MPJS de 5 et plus est considéré significatif pour de jeunes patients (< 40 ans), mais un seuil de 15 et plus est généralement utilisé pour une population plus âgée (10, 12). La plupart du temps, les mouvements périodiques sont soit notés par le partenaire de lit, soit par une évaluation polysomnographique suite à une plainte du patient concernant un autre trouble lié au sommeil ou à la vigilance (13).

1.3 Épidémiologie

La plupart des études épidémiologiques ont été effectuées pour estimer la prévalence du SJSR et celles exclusives aux MPJS ont rarement utilisé la PSG pour les caractériser objectivement. Ceci fait en sorte que les résultats varient beaucoup d'une étude à l'autre et qu'une meilleure caractérisation épidémiologique serait nécessaire.

Étant donnée la différence méthodologique des études sur la prévalence des MPJS, celle-ci est estimée entre 5 et 11% de la population générale lorsqu'un seuil de cinq mouvements par heure de sommeil est utilisé (4, 14, 15). Dans une étude plus récente, 18 980 sujets âgés entre 15 et 100 ans ont été contactés par téléphone et à l'aide d'un questionnaire, la prévalence d'un

trouble des mouvements périodiques des jambes a été estimée à 4,9% de la population (16). Par ailleurs, trois études ont mesuré la prévalence des MPJS basée sur une évaluation PSG d'une nuit en laboratoire. Dans la première étude, Scofield *et coll.* ont observé une prévalence de 7,6% pour un indice de MPJS > 15 auprès de 592 participants âgés entre 18 et 65 ans (17). Ces mêmes auteurs ont observé une prévalence moindre chez les Afro-Américains comparativement aux Caucasiens (4,3% vs 9,3%). Dans l'étude de Moore *et coll.* effectuée auprès de 1090 sujets âgés entre 30 et 60 ans provenant de la *Wisconsin Sleep Cohort*, une prévalence de 33% a été observée (18). Finalement, dans l'étude très récente de Haba-Rubio *et coll.* auprès de 2162 sujets âgés entre 35 et 75 ans, une prévalence de 28,6% a été obtenue pour un indice de MPJS > 15 (19). L'écart marqué entre la première étude et les deux autres pourrait être expliqué par des différences ethniques ou encore une différence dans l'âge de la population étudiée. En somme, la prévalence des MPJS a probablement été sous-estimée durant bon nombre d'années et semble être plus fréquente que l'on croyait dans la population générale, principalement chez les personnes âgées.

Parmi les facteurs associés à un risque plus élevé de présenter des MPJS, on retrouve le sexe masculin, l'avancée en âge, des facteurs génétiques, certaines conditions médicales et la médication, notamment les antidépresseurs (10). En effet, selon les plus récentes études (17-19), les MPJS seraient légèrement plus fréquents chez les hommes. Dans l'étude de Haba-Rubio *et coll.*, une prévalence de 31% chez les hommes versus 26% chez les femmes a été mesurée (19). Par contre, le trouble des mouvements périodiques des jambes serait plus fréquent chez la femme (4,6 % pour les femmes et 3,1% chez les hommes) (16). Tel que mentionné ci-haut, les Afro-Américains seraient moins affectés (4 %) (17, 20), tandis que les Européens et les Caucasiens seraient plus touchés (9 %) (19). De plus, il est intéressant de noter que la prévalence du SJSR est moins élevée chez les Asiatiques (<1%) (21, 22).

Ces différences ethniques soulèvent évidemment un questionnement à savoir s'il y aurait une susceptibilité génétique liée aux MPJS. En effet, certains gènes ont été associés aux MPJS tels que BTBD9, TOX3, MEIS1, MAP2K5, et PTPRD (18). Aussi, la présence de MPJS est très associée à l'âge et augmente grandement après 40 ans (14, 23-28). Plus précisément, dans une étude de Pennestri *et coll.* effectuée chez des sujets en santé, on a observé un indice de MPJS

moyen de 10 chez les 40-49 ans, de 15 chez les 50-59 ans et de plus de 20 pour les >60 ans. Par ailleurs, les MPJS sont plutôt rares chez les enfants et les adolescents (29), mais ils ont été notés dans certaines conditions médicales telles que l'apnée obstructive du sommeil (29-31), la fibromyalgie juvénile (32), le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (33). Par ailleurs, les MPJS ont aussi été associés à certains troubles ou maladies, dont les maladies cardiovasculaires (34-37) et plus spécifiquement l'hypertension essentielle (38), la maladie coronarienne, l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et l'accident vasculaire cérébral (AVC). Les MPJS ont aussi été associés à l'insuffisance rénale en phase terminale (39), la maladie de Parkinson (40). Certaines médications ou substances sont aussi connues pour induire des MPJS : certains antidépresseurs (11, 41) dont notamment la fluoxétine (42), la venlafaxine (43) et la clomipramine (44); des substances psychoactives telles que l'alcool (10) et le lithium (45); des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ (neuroleptique classique) (10) et des antihistaminiques (46).

1.4 Pathophysiologie

La pathophysiologie des MPJS demeure encore mal définie, mais quelques hypothèses ont été formulées sur la base de la recherche sur le SJSR. Les principales causes potentielles proviendraient de la combinaison d'une hypofonction dopaminergique, d'une carence en fer et d'une diminution de l'inhibition du réflexe primitif spinal pendant le sommeil (4, 11).

En premier lieu, une hypofonction de la voie dopaminergique diencéphalospinale A₁₁ entrainerait une diminution de l'inhibition des noyaux sympathiques préganglionnaires dans la colonne de cellule intermédiolatérale de la moelle épinière, ainsi que dans la colonne dorsale innervant les muscles squelettiques (47). Les noyaux sympathiques préganglionnaires sont eux-mêmes innervés par le noyau raphé dorsal qui exerce une forte action excitatrice sur ceux-ci. La voie diencéphalospinale A₁₁ a aussi une action inhibitrice sur le raphé dorsal. Une hypofonction dopaminergique de cette voie entrainerait donc une hyperactivité du tonus sympathique basal. Cette hyperactivité sympathique a deux conséquences : l'augmentation de l'activité adrénérique des muscles squelettiques et une augmentation de l'influx aux

récepteurs de douleur qui diminue le seuil d'activation (47). Ceci fait en sorte d'augmenter l'excitabilité des muscles squelettiques. Par ailleurs, le patron moteur des MPJS révèle quelques similarités avec le réflexe de Babinski (48) et le réflexe de flexion qui protège des stimuli nociceptifs (49). En sommeil, les réflexes spinaux sont désinhibés (49), ce qui diminue le seuil de déclenchement de tels mouvements involontaires, dont la manifestation est similaire aux MPJS sur le plan sémiologique. De plus, la partie de cette hypothèse impliquant la douleur ferait aussi le lien avec les symptômes d'inconfort ressentis par les individus présentant un SJSR. Notamment, une étude réalisée chez le rat vient appuyer cette hypothèse. Une lésion de la voie diencephalospinale A₁₁ provoquerait des symptômes semblables au SJSR, en plus d'être réversibles par l'administration d'agoniste dopaminergique comme le pramipexole (50).

Par ailleurs, l'hypothèse de la carence en fer peut s'insérer dans ce modèle par son action sur le signalement dopaminergique (51). En effet, trois facteurs pourraient expliquer son implication. Premièrement, le fer est un cofacteur de la tyrosine hydroxylase, qui est l'enzyme limitante dans la synthèse de la dopamine (52, 53). Deuxièmement, le moment circadien (en fin de journée) où la synthèse, la relâche et le signalement dopaminergique sont au plus bas coïncide avec l'apparition des symptômes du SJSR (54). Et troisièmement, le fer est aussi impliqué dans le signalement et le recyclage de la dopamine au niveau synaptique (55-57). Pour ces raisons, une carence en fer pourrait mener à un dysfonctionnement dopaminergique et contribuer à l'hypofonction de la voie diencephalospinale A₁₁. Toutefois, le rôle du fer dans la pathophysiologie des MPJS et du SJSR demeure incertain et pourrait être un déterminant parmi plusieurs (10).

1.5 Génétique

Tel que mentionné plus haut, il existe quelques gènes liés à la susceptibilité de développer des MPJS et le SJSR, soit BTBD9, TOX3, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, et PTPRD (18, 19). Jusqu'à présent, nous savons très peu de choses sur la fonction normale de BTBD9. Celui-ci serait impliqué dans des interactions protéine-protéine, la dynamique du cytosquelette et

l'ubiquitination des protéines (58-60). Il a aussi été associé à une diminution du taux sérique de fer (18) et à la régulation des niveaux de fer dans le mésencéphale ventral (61). TOX3 serait impliqué dans le développement du système nerveux, au niveau de la glie radiaire, des progéniteurs intermédiaires et des zones ventriculaire et subventriculaire (62). MEIS1 est essentiel au développement vasculaire endothélial chez la souris (63) et le poisson zébré (64). De ce fait, il pourrait être associé au lien entre les MPJS et les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Les gènes MAP2K5/SKOR1 sont impliqués dans la fonction neurale (65) et PTPRD encode un récepteur pour la protéine tyrosine phosphatase, est un gène suppresseur tumoral et serait impliqué dans la régulation de la tension artérielle (66-68).

1.6 Traitement

Très peu d'études pharmacologiques ont fait l'objet de recherche sur les MPJS indépendamment du SJSR. Un rapport datant de 2012 de l'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM) sur une mise à jour des lignes directrices de traitement du trouble des mouvements périodiques des jambes stipule qu'il n'y a pas suffisamment d'évidence pour énoncer des recommandations fiables jusqu'à maintenant (69). Présentement, les MPJS sont traités seulement si une plainte de sommeil est formulée, donc si le patient présente un trouble des mouvements périodiques des jambes. Les lignes directrices de traitement, principalement basées sur les études en SJSR, comprennent en premier lieu; les agonistes dopaminergiques (pramipexole, ropinirole et rotigotine), en second lieu; les précurseurs de dopamine (Levodopa et Carbidopa), en troisième lieu; les benzodiazépines (Clonazepam et Temazepam), en quatrième lieu; les opiacés (Oxycodone et Codéine) et en cinquième lieu; les antiépileptiques (Gabapentin) (4, 10, 11). Il faut toutefois noter qu'il demeure problématique de transférer les résultats des études sur le SJSR aux MPJS sans données de recherche clinique. Notamment, le cas d'un patient traité pour le trouble des mouvements périodiques des jambes a montré une exacerbation des symptômes suite à l'administration de L-dopa (70). Ce phénomène de rebond est aussi un effet secondaire notable chez les individus présentant un SJSR traité par de la L-dopa (10). Le traitement des MPJS amène aussi un dilemme, puisque le fait d'administrer des agonistes dopaminergiques n'améliore pas nécessairement la qualité de sommeil des patients

et peut même avoir des effets indésirables (11). Finalement, quelques études cliniques incluant moins de 15 patients pour la plupart ont vu une amélioration des symptômes du trouble des mouvements périodiques des jambes suite à des traitements par de la selegiline (71), de l'acide valproïque (72), du ropinirole (73), du clonazepam (74) ainsi que de la L-dopa (75).

1.7 Réponse hiérarchique d'activation autonome centrale

Les conséquences des MPJS sur la santé demeurent encore peu documentées. Récemment, des travaux ont montré une association marquée entre les MPJS et une augmentation du tonus sympathique (76, 77). En effet, ceux-ci seraient impliqués dans un mécanisme d'activation autonome global regroupant un éveil cortical, une activation cardiaque et une manifestation motrice (78).

1.7.1 Éveil cortical et activation autonome

En plus des manifestations cardiaques, des éveils corticaux se produisent souvent en concomitance avec les MPJS. Il est possible de les observer en EEG par les micro-éveils ou par un patron EEG distinct nommé K-alpha (79). Ce sont des complexes-K suivis par une augmentation d'activité alpha. Ils peuvent survenir avant, pendant, ou après un MPJS (77). Le fait qu'il n'existe pas de lien temporel entre les complexes-K et les MPJS et que ceux-ci peuvent survenir indépendamment l'un de l'autre supporte l'hypothèse d'un générateur autonome central commun comme déclencheur de ces manifestations. L'absence de lien temporel entre ces phénomènes montre aussi qu'ils ne sont probablement pas provoqués l'un par l'autre. D'ailleurs, certaines observations pharmacologiques viennent renforcer l'hypothèse d'un générateur autonome central dans la genèse des MPJS et des éveils corticaux. En effet, une étude réalisée par Montplaisir *et coll.* a montré une persistance des K-alpha suite à une suppression des MPJS par de la L-dopa chez des sujets avec un SJSR (80). De plus, une autre étude a pu montrer une persistance des éveils corticaux lorsque le nombre de MPJS était réduit par du pramipexole (80). Certains auteurs ont émis l'hypothèse que ces activations autonomiques pourraient être contrôlées par des séquences d'éveils transitoires nommés patron d'alternance cyclique (81, 82). Ceux-ci sont composés de deux phases. La

phase A est une phase d'éveil transitoire où peuvent survenir des complexes-K, des K-alpha, des micro-éveils ou des « *delta burst* » (83). La phase B est inhibitrice, réfractaire à l'activation cérébrale (83). Les patrons d'alternance cyclique pourraient donc agir comme déclencheurs autonomiques en abaissant le seuil d'activation nécessaire à la survenue des manifestations cardiaques, motrices et de micro-éveils durant le sommeil (82).

Par ailleurs, lors d'un MPJS, il se produit une augmentation moyenne de la pression systolique et diastolique (22 mmHg et 11 mmHg, respectivement), en plus d'une tachycardie (~10 bpm), suivie d'une légère bradycardie (~3 bpm) (77, 78). Cette augmentation est encore plus marquée chez les individus présentant un SJSR, mais tout de même significative chez les sujets sains ayant une forme de MPJS idiopathique, et qui ne présente par ailleurs aucune plainte de sommeil (76, 77). De plus, l'augmentation de tension artérielle et du rythme cardiaque est majorée si les mouvements de jambe sont associés à des micro-éveils et si les mouvements sont bilatéraux (3, 77). Pennestri *et coll.* a observé une corrélation positive entre la durée des MPJS et la magnitude de l'augmentation de la tension artérielle (77). En se référant à l'hypothèse d'un générateur autonome central, ils ont postulé qu'une plus longue durée des mouvements pourrait représenter un degré d'éveil plus élevé, associé à la même manifestation autonome. Ainsi, une plus longue durée des MPJS réfèrerait à une plus grande activation autonome et donc à une sévérité augmentée des MPJS. De plus, ils ont remarqué une association positive entre la durée de la maladie chez les sujets avec un SJSR et l'amplitude de l'augmentation de la tension artérielle.

1.8 Impact possible des MPJS sur la santé

Des études épidémiologiques ont rapporté une association entre les MPJS et la sévérité accrue de l'hypertension artérielle (38, 84). L'inverse est aussi vrai, les gens présentant une hypertension ont un plus grand nombre de MPJS (38, 84). Un lien de cause à effet demeure toutefois à être démontré.

Par ailleurs, il a été proposé que la hausse répétée de la tension artérielle et du rythme cardiaque puisse produire les mêmes dommages aux vaisseaux sanguins de petit calibre que le fait l'hypertension artérielle chronique (85). D'ailleurs, ce processus nocturne pourrait s'opposer à la baisse physiologique de tension artérielle la nuit. L'implication de ce mécanisme de protection dans l'homéostasie cérébrovasculaire sera discutée plus en détail dans la section trois de l'introduction. Ainsi, puisque les MPJS entraînent une activation répétée du système sympathique au cours de la nuit, ils pourraient se révéler être un facteur de risque cérébrovasculaire potentiel.

1.9 Marqueurs de sévérité

Quatre marqueurs sont classiquement utilisés pour évaluer la sévérité des MPJS, soit l'indice de MPJS, l'indice de MPJS associé aux micro-éveils, la durée moyenne des mouvements et l'intervalle inter-mouvement moyen (11). L'indice de MPJS est le plus utilisé et le plus représentatif de la sévérité des mouvements (11). Les MPJS associés aux micro-éveils sont aussi pertinents puisqu'ils indiquent un certain niveau de fragmentation du sommeil. Une telle perturbation du sommeil peut entraîner plusieurs effets indésirables tels que de la somnolence diurne, de l'insomnie, des dysfonctions hormonales, une exacerbation des symptômes liés à la vigilance diurne et à la consolidation du sommeil chez les patients souffrant de l'apnée du sommeil et être un facteur de risque supplémentaire pour l'hypertension et les maladies cardiovasculaires (86). De plus, tel que mentionné plus haut, une durée plus longue des mouvements serait associée à des augmentations de tension artérielle plus importante. Les MPJS associés aux micro-éveils sont aussi souvent de plus longue durée indiquant une sévérité plus élevée. Finalement, l'intervalle inter-mouvement augmenterait durant les stades de sommeil lent profond et diminuerait en sommeil paradoxal (11).

2 – Encéphalopathie artériolosclérotique

2.1 Dommage encéphalique secondaire à la maladie artérielle; définition

La leucopathie vasculaire est un terme général et plutôt imprécis qui englobe un groupe de processus pathologiques impliquant les artères, les artérioles, les capillaires et le parenchyme cérébral (87). C'est l'un des désordres vasculaires dégénératifs les plus communs avec l'athérosclérose cérébrale liée à l'hypertension ou leucoencéphalopathie hypertensive, qui provoque des dommages ischémiques et l'angiopathie amyloïde, qui engendre des dommages principalement hémorragiques (87, 88). Certains auteurs considèrent même ces deux désordres vasculaires comme étant un sous-type de leucopathie vasculaire (87). Plusieurs termes sont utilisés selon le contexte (pathophysiologique, clinique et neuroimagerie) et selon l'étiologie potentielle de la maladie. En premier lieu, la première description de la leucopathie vasculaire fut effectuée par Binswanger et par son élève Alzheimer vers la fin du 19^e siècle et celle-ci fut nommée maladie de Binswanger (89). Cependant, avec le développement des connaissances, il a été découvert que la maladie de Binswanger telle que décrite à l'époque représentait plutôt des changements vasculaires dus à la neurosyphilis (89). Historiquement, le terme « maladie de Binswanger » a persisté, mais demeure très peu utilisé aujourd'hui étant donné la description originale erronée. En clinique, les termes leucopathie hypertensive ou maladie des petits vaisseaux cérébraux sont aussi utilisés pour décrire la leucopathie vasculaire. La leucopathie est par contre un terme descriptif et réfère souvent à un processus ischémique (89). De plus, le terme leucoaraïose est davantage utilisé en radiologie puisqu'il signifie raréfaction de la matière blanche ; du Grec *leuco* (blanc) et *araois* (raréfaction) (90). Ce terme est seulement descriptif et ne réfère pas à une pathologie distincte (89). Finalement, le terme n'est pas très précis en ce sens qu'il peut aussi inclure dans sa description d'autres pathologies touchant la matière blanche, souvent difficile à distinguer en radiologie, telles que des désordres inflammatoires, auto-immunitaires (sclérose en plaque) et des leucodystrophies (91). C'est pourquoi le terme encéphalopathie artériolosclérotique, plus précis, sera utilisé dans le présent travail. Les lésions peuvent aussi être décrites comme des hyperintensités de matière blanche puisqu'elles apparaissent hyperintenses sur certaines séquences d'imagerie par

résonance magnétique (IRM) (*Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) et T2-pondérée) (87).

2.2 Représentation clinique

L'encéphalopathie artériolosclérotique se manifeste le plus souvent en lien avec trois conditions, soit l'âge avancé, les AVC et la démence. En effet, l'âge est grandement associé à l'apparition de lésion à la matière blanche (92-96). Cependant, les lésions demeurent la plupart du temps asymptomatiques jusqu'à ce qu'elles atteignent une proportion significative du parenchyme cérébral (97). En premier lieu, elles apparaissent dans la matière blanche périventriculaire, puis s'observent graduellement dans les régions frontales et pariétales (89). La progression peut se poursuivre dans les lobes occipitaux, ainsi que dans le tronc cérébral et les noyaux gris centraux, mais ceci dénote une sévérité accrue de la maladie. L'encéphalopathie artériolosclérotique s'installe graduellement suite à une accumulation de différents événements pathologiques vasculaires et ischémiques. Il est difficile de savoir à quel moment les lésions commencent à se former puisque le processus pathologique se mêle souvent à d'autres pathologies atteignant les tissus cérébraux telles que la démence vasculaire, la maladie d'Alzheimer, le diabète, etc. (89). L'encéphalopathie artériolosclérotique est diagnostiquée suite à un examen en IRM ou en tomodensitométrie (voir section 2,4). Les manifestations cliniques les plus fréquentes des dommages encéphalique associés à une encéphalopathie artériolosclérotique symptomatique sont : un déclin cognitif (97-100) ; la dépression (101, 102) ; la perte d'équilibre et les chutes (101, 103, 104) ; les AVC (98, 105, 106) ; de l'incontinence (107) ; une perte d'autonomie (87) et un état pseudobulbaire (108).

2.3 Épidémiologie

La prévalence de l'encéphalopathie artériolosclérotique varie selon les études, principalement à cause de l'âge de la population étudié. En effet, dans une étude réalisée auprès de jeunes sujets en santé (moyenne d'âge de 37 ans) une prévalence de 5,3% a été observée, mais une prévalence dix fois plus élevée a été retrouvée chez les sujets âgés de plus de 55 ans (109). Par ailleurs, les études effectuées auprès d'une population âgée entre 60 et 90 ans ont montré une prévalence autour de 95% (110-112). La variabilité des mesures peut aussi être expliquée

par l'utilisation de méthodes très différentes de quantification des lésions de matière blanche en neuroimagerie, des paramètres d'acquisition en IRM et de la présence de facteurs de risque et de comorbidités dans les populations étudiées (89).

Tel que mentionné ci-haut, l'âge avancé est le facteur de risque le plus important. Dans une certaine mesure, les lésions de matière blanche font partie d'un processus normal de vieillissement (113). Par contre, on ne sait pas à quel moment, ou à quel degré d'atteinte celles-ci deviennent pathologiques. La plupart des études s'accordent pour dire que les lésions commencent à apparaître significativement vers l'âge de 50 à 65 ans (104, 109, 114). Il ne semble pas y avoir une plus grande prévalence chez l'homme ou la femme selon une récente méta-analyse (106). De plus, plusieurs études ont associé d'autres facteurs de risque à l'encéphalopathie artériolosclérotique tels que l'hypertension (93, 96, 114), le syndrome métabolique (95, 115), la dyslipidémie (95, 116), le tabac (117), la carence en vitamine B₁₂ (118). Cependant, l'association positive entre bon nombre de ces facteurs pourrait être expliquée par les effets de l'hypertension (89). Puisque l'encéphalopathie artériolosclérotique est influencée par de nombreux facteurs et comorbidités, il est plutôt difficile de cibler avec exactitude les causes de cette condition.

2.4 Pathophysiologie

Les principales lésions que l'on peut observer dans l'encéphalopathie artériolosclérotique sont la dysfonction endothéliale, l'infiltration protéique, l'inflammation locale, la fibrose, la détérioration de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et les micro-anévrysmes (87). La combinaison de ces événements pathologiques vasculaires ou ischémiques contribue au développement de cette maladie neurovasculaire. Tel que décrit ci-haut, les MPJS produiraient leurs effets néfastes sur les vaisseaux du cerveau via des hausses de tension artérielle et du rythme cardiaque à répétition, comme le ferait l'hypertension. Plusieurs processus pathologiques joueraient un rôle dans le développement de l'artériolosclérose. La dysfonction endothéliale serait le précurseur majeur des lésions, mais la détérioration de la barrière hémato-encéphalique, les micro-hémorragies, les micro-anévrysmes, l'inflammation locale et l'apoptose des oligodendrocytes contribueraient à l'exacerbation des dommages au parenchyme cérébral également (87, 89). L'hypertension est connue pour avoir un rôle

important dans la dysfonction endothéliale des vaisseaux sanguins (89). En effet, des microlésions mécaniques peuvent se produire et entraîner l'infiltration de protéines plasmatiques dans la média des artérioles. Cela déclenche un processus inflammatoire avec présence d'œdème. À long terme, il se produit de l'artériolosclérose, soit une dégénérescence du tissu conjonctif et de la fibrose. La paroi des artérioles s'épaissit alors et devient plus rigide, entraînant un rétrécissement de la lumière des vaisseaux, ce qui provoque de l'ischémie (89). L'accumulation des lésions à l'encéphale conduit à de l'encéphalopathie artériolosclérotique. Ce phénomène peut se produire dans les petits vaisseaux cérébraux et s'il devient chronique, il pourra entraîner des atteintes à la matière blanche telles qu'une dégénérescence de la myéline, une perte axonale, de la gliose, des infarctus lacunaires, des micro-hémorragie et des hématomes (87, 98, 119). De plus, les fibres de matière blanche cortico-corticale nommée fibre-U sont, la plupart du temps, épargnées dans la pathophysiologie de l'encéphalopathie artériolosclérotique (120).

Par ailleurs, de plus en plus de travaux rapportent aussi des atteintes à la matière grise dans l'encéphalopathie artériolosclérotique, même si la pathophysiologie touche principalement la matière blanche à priori (121-127). Ces atteintes pourraient être secondaires à des lésions de la matière blanche ou bien être provoquées par l'artériolosclérose sous-jacente à la maladie elle-même. Une étude récente a montré une association positive entre le volume d'hyperintensités de matière blanche et une atrophie corticale due à une sévérité accrue de l'encéphalopathie artériolosclérotique (122). Les mécanismes impliquant les atteintes corticales ne sont pas encore bien connus, mais certains auteurs évoquent une réduction du volume de matière grise causée par une désafférentation des fibres de matière blanche suite à de la dégénérescence wallérienne, une vulnérabilité ischémique des régions corticales (hypoperfusion (128) et hypométabolisme (129)) ainsi que des micro-infarctus corticaux (108, 130).

2.5 Changements anatomiques cérébraux mesurés par la neuroimagerie et lien avec les MPJS

2.5.1 Hyperintensités de matière blanche

À l'IRM, l'encéphalopathie artériolosclérotique se manifeste sous la forme de leucoaraïose qui sont des hyperintensités au niveau de la matière blanche, principalement sur les séquences d'acquisition *Fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) et T2-pondérée (89). Sur une séquence FLAIR, le signal du liquide céphalo-rachidien (LCR) est réduit, ce qui permet une meilleure distinction des anomalies de matière blanche près des ventricules (131). La séquence T2-pondérée fait ressortir les lésions de matière blanche de façon hyperintense, mais aussi le LCR. Cela peut parfois rendre la délimitation des lésions plus difficile (132). C'est pourquoi la séquence FLAIR est principalement utilisée pour la détection des hyperintensités de la matière blanche, avec l'aide de la T2. La plupart des études quantifient le nombre d'hyperintensités de matière blanche à l'aide d'échelles visuelles ou de façon semi-automatique et regroupent les données en une variable nommée charge lésionnelle. Toutefois, la façon d'examiner et d'évaluer les lésions sur les séquences IRM demeure quelque peu subjective et peut varier d'un évaluateur à un autre. Les échelles visent à réduire ce biais inter-évaluateur, mais elles diffèrent dans leur complexité et dans leur facilité d'utilisation (133). Ces différences méthodologiques sont certainement une limitation importante à prendre en considération pour les études de neuroimagerie sur l'encéphalopathie artériolosclérotique. Plusieurs échelles d'évaluation visuelle ont été développées, mais trois d'entre elles sont plus utilisées : l'échelle de Manolio (134), l'échelle de Fazekas et Schmidt (135) et l'échelle de Scheltens (136). L'échelle de Manolio fournit une évaluation sommaire des hyperintensités de matière blanche puisqu'elle ne fournit qu'un score global sur neuf points et regroupe les lésions périventriculaires et profondes (134). Les deux autres échelles ont été jugées légèrement plus fiables et valides que celle de Manolio selon l'étude de comparaison du Groupe de travail européen sur les changements de matière blanche en lien avec l'âge (133). L'échelle de Fazekas et Schmidt ainsi que celle de Scheltens considèrent le nombre et la taille des lésions

visibles en fonction de leur disposition et de leur emplacement dans le cerveau (133). Finalement, l'échelle de Scheltens (voir annexe 1) fut sélectionnée pour le projet de ce mémoire puisqu'elle fournissait davantage de détails et de renseignements pour caractériser adéquatement la charge lésionnelle de notre cohorte. En effet, celle-ci permettait d'obtenir un score pour chaque région distincte de matière blanche (matière blanche périventriculaire, profonde, infratentorielle et des noyaux gris centraux) et de faire des analyses avec davantage de précision.

2.5.2 Imagerie de diffusion et matière blanche

Une approche plus objective pour quantifier les atteintes de la matière blanche (en comparaison aux échelles visuelles) est l'utilisation de l'imagerie de diffusion qui permet d'estimer l'intégrité du tissu cérébral sous-cortical. En effet, cette technique est reconnue pour être très sensible aux lésions ischémiques apparaissant tôt dans la pathogénèse et qui ne sont pas encore visibles avec les autres séquences conventionnelles à l'IRM (137). Elle permet aussi de détecter des changements précoces dans la matière blanche visuellement normale et dont les signaux hyperintenses ne sont pas encore visibles avec la séquence FLAIR (138, 139). Globalement, l'imagerie de diffusion consiste à mesurer la capacité des molécules d'eau à voyager à travers les différents constituants du tissu cérébral. L'information provenant des molécules d'eau est ensuite analysée par des modèles mathématiques tels que l'imagerie du tenseur de diffusion (mieux connu en anglais sous le terme : « *diffusion tensor imaging* », DTI) pour en extraire des coefficients de diffusion : la diffusivité moyenne, la diffusivité radiale et axiale et l'anisotropie fractionnelle (137). Cette technique permet d'estimer le degré d'atteinte à la matière blanche grâce aux différentes métriques que l'on peut obtenir. Ces coefficients de diffusion ne sont pas une mesure directe de l'intégrité de la matière blanche, mais ils permettent d'obtenir des informations complémentaires sur la structure des différents tissus. En effet, l'idée générale est que plus les cellules et les couches de myéline sont affectées, moins elles sont étanches aux molécules d'eau. Par conséquent, la diffusion serait augmentée dans ces régions, signifiant que des dommages ou des lésions à la matière blanche pourraient être présents. Cela dit, la diffusivité radiale serait plus sensible aux altérations de la

myéline, tandis que la diffusivité axiale serait plus sensible à la dégénérescence ou fragmentation axonale (140). La diffusivité moyenne représenterait davantage l'organisation du tissu et sa densité (141). Par exemple, l'œdème provoquerait une augmentation de la diffusivité moyenne, contrairement à une prolifération cellulaire (néoplasie) qui la ferait diminuer (140). La plupart des études en DTI utilisent l'anisotropie fractionnelle comme marqueur d'intégrité globale de la matière blanche, mais celle-ci manque de spécificité lorsqu'elle est utilisée seule (140). Les autres métriques sont alors nécessaires pour pouvoir avancer une hypothèse physiologique plus précise.

À ce jour, aucune étude en imagerie de diffusion n'a été réalisée auprès d'individus présentant des MPJS. Par contre, les études sur le SJSR en imagerie de diffusion (142-145) se rapprochent le plus du contexte pathophysiologique, bien qu'elles montrent des résultats divergents (Tableau I). Dans l'étude de Rizzo et coll., aucune différence entre les groupes n'a été relevée, alors que des diminutions de l'anisotropie fractionnelle ont été observées dans les autres études (142, 143, 145). La divergence entre ces études pourrait en partie être expliquée par leurs méthodologies. Toutes ces études ont diagnostiqué le SJSR avec les critères de l'*International Restless Legs Syndrome Study Group* (IRLSSG) (12) et par une évaluation avec un clinicien spécialisé en sommeil. Par contre, aucune PSG n'a été réalisée pour obtenir les variables de sommeil ainsi que l'indice de MPJS. Les études ont inclus une vingtaine de sujets avec un SJSR et un nombre équivalent de sujets sains, à l'exception de l'étude de Unrath *et coll.* (145) qui a inclus 45 sujets avec un SJSR et 30 sujets sains. L'âge moyen des échantillons étudiés se situait entre 50 et 60 ans et la plupart des sujets avec un SJSR bénéficiaient de traitements pharmacologiques. Concernant les caractéristiques méthodologiques, les études ont toutes utilisé des appareils avec une puissance de champ magnétique de 1,5 Tesla. Dans les études de Lindemann *et coll.* (143) et Belke *et coll.* (142), ceux-ci ont acquis leurs images de diffusion avec des paramètres comparables (~30 volumes et une taille de voxel d'environ 2 mm³). Unrath *et coll.* (145) ont acquis leurs images avec 13 volumes et des voxels de 1,5 mm³, tandis que Rizzo *et coll.* (144) ont acquis seulement 6 volumes sans mentionner la taille des voxels. Pour les analyses statistiques, les études ont seulement utilisé l'anisotropie fractionnelle comme variable de diffusion, à l'exception de Belke *et coll.* qui a inclus la diffusivité radiale et axiale, mais pas la diffusivité moyenne. Ils

ont aussi tous utilisé un seuil de significativité à $p < 0,05$ avec une correction pour les comparaisons multiples, sauf pour Belke *et coll.* qui ont choisi un seuil plus sévère à $p < 0,01$ corrigé. La variation dans tous les paramètres de ces études pourrait bien expliquer la divergence des résultats obtenus, mais des études supplémentaires demeurent nécessaires. De plus, l'association plus spécifique entre les MPJS et la matière blanche doit être investiguée.

Par ailleurs, une seule étude de Connor *et coll.* (146) a montré des changements de volume de matière blanche chez des sujets atteints de SJSR avec la technique de *Voxel-based Morphometry* (VBM), qui sera expliquée dans le prochain paragraphe (voir tableau I).

Tableau I. Sommaire des études ayant mesuré des changements de matière blanche chez des sujets présentant un syndrome des jambes sans repos (SJSR).

Auteur, (années)	Force de l'aimant	Nb. de sujet (SJSR/Sains)	Logiciel d'analyses	Résultats
Unrath <i>et coll.</i> 2008⁽¹⁴⁵⁾	1,5 T	45/30 (MPJ chez 88,9 % des sujets SJSR)	TIFT (DTI)	Diminution de l'AF à proximité du cortex somato-sensoriel et de l'aire motrice primaire (bilatéral), dans le noyau postéro-ventro-latéral du thalamus droit et dans les fibres motrices projectrices adjacentes au cortex cingulaire antérieur gauche P < 0,05 corrigé pour comparaison multiple
Connor <i>et coll.</i> 2011⁽¹⁴⁶⁾	3 T	23/23 11/11 (post- mortem)	SPM5 (VBM)	Diminution de matière blanche dans le corps calleux, le cortex cingulaire antérieur et le gyrus précentral p < 0,005 corrigé pour comparaison multiple
Rizzo <i>et coll.</i> 2012⁽¹⁴⁴⁾	1,5 T	20/20	SPM8 et FSL-TBSS (DTI)	Aucun résultat à p < 0,05 corrigé pour comparaison multiple
Belke <i>et coll.</i> 2015⁽¹⁴²⁾	1,5 T	12/12	FSL-TBSS (DTI)	Changement de l'AF (augmentation et diminution) dans les régions temporales bilatérales, capsule interne droite, le pons,

				et le cervelet droit. Régions semblables pour la DR. p < 0,01 corrigé pour comparaison multiple
Lindemann et coll. 2016 ⁽¹⁴³⁾	1,5 T	25/25	TIFT (DTI)	Diminution de AF dans le mésencéphale (bilatéral) et une tendance vers une diminution de AF au niveau de la 2 ^e et 3 ^e vertèbre de la moelle épinière p < 0,05 corrigé pour comparaison multiple

SJSR, Syndrome des jambes sans repos; T, Tesla; MPJ, Mouvements périodiques des jambes; DTI, *Diffusion tensor imaging*; VBM, *Voxel-based morphometry*; SPM, *Statistical Parametric mapping*; FSL, *FMRIB Software Library*; TBSS, *Tract-Based Spatial Statistics*; TIFT, *Tensor Imaging and Fibre Tracking*; AF, Anisotropie fractionnelle; DR, Diffusivité radiale.

2.5.3 Imagerie de la matière grise

Le *Voxel-based Morphometry* est une technique de neuroimagerie qui permet de comparer, entre différents sujets, la concentration locale de tissu cérébral (matière grise et matière blanche) dans un espace stéréotaxique commun (voxel) de façon objective et quantitative (147). Après avoir normalisé les images IRM de chaque sujet dans l'espace commun, celles-ci sont segmentées de façon automatisée pour isoler la matière grise des autres compartiments (matière blanche, LCR, méninges, crâne et le bruit extérieur à la boîte crânienne). Par la suite, les segments de matière grise sont lissés (brouillés) pour normaliser les voxels adjacents, réduire la variance entre les sujets et augmenter la sensibilité (148). De plus, une manipulation mathématique de modulation utilisée dans ce projet a transformé les valeurs de concentration en volume de matière grise. Des tests statistiques sont ensuite effectués voxel par voxel. Une correction pour les tests de comparaisons multiples est aussi appliquée selon les champs aléatoires gaussiens (147).

Une seule étude jusqu'à présent a montré une association entre les MPJS et le volume de matière grise (149). Ils ont observé une augmentation de volume dans le gyrus post central (somato-sensoriel) en association avec les MPJS. Cependant, les sujets inclus dans leur

échantillon étaient plutôt jeunes, soit 39.6 ± 8.9 ans (27 à 57 ans), et la moyenne de l'indice de MPJS de leur sujet était très peu élevée, soit $2,4 \pm 3,7$ événements/h. Par ailleurs, quelques études de VBM en lien avec le SJSR ont été réalisées (142, 144, 150-156), mais leurs résultats sont divergents (Tableau II). Certaines ont observé des augmentations, des pertes ou même une absence de changement de volume de matière grise. Les populations de ces études avaient un âge moyen se situant entre 50 et 60 ans et certains des sujets prenaient une médication (agoniste dopaminergique, levodopa ou opiacés, pour la plupart) (142, 151, 153, 154, 156), ou la médication était cessée avant le début de l'étude (144). De plus, ces études ont inclus des sujets avec une sévérité modérée à sévère du SJSR. Aucune des études n'a validé le diagnostic du SJSR avec une PSG, à l'exception de l'étude de Celle *et coll.* (150), mais ceux-ci n'ont pas enregistré les MPJS. Le nombre de sujets inclus dans les études varie entre 10 et 60 sujets atteints du SJSR, souvent comparé avec le même nombre de sujets sains. Concernant les analyses statistiques, la plupart des études ont opté pour une approche incluant le cerveau complet, avec un seuil de significativité à $p < 0,05$ (ou plus bas) corrigé pour les comparaisons multiples (142, 150, 152, 154, 155). Certains auteurs ont abaissé le seuil à $p < 0,001$ non-corrigé pour les comparaisons multiples (144, 151, 153). Notamment, Chang *et coll.* (151) ont utilisé une méthode récente, avec un appareil IRM de 3T et un bon nombre de sujets ce qui en fait l'étude la plus comparable à la nôtre. Par ailleurs, plusieurs des éléments cités ci-haut pourraient justifier les résultats divergents des autres études (médication, nombre de sujets, protocole d'IRM et analyses statistiques). Ainsi, la spécificité des résultats rapportés en VBM-SJSR demeure incertaine actuellement. Cependant, les méthodologies en neuroimagerie sont en constante amélioration et deviennent de plus en plus précises ce qui devrait rendre les résultats plus reproductibles au cours des prochaines années.

Tableau II. Sommaire des études ayant mesuré des changements de matière grise chez des sujets présentant un syndrome des jambes sans repos (SJSR).

Auteur, (années)	Force de l'aimant	Nb. de sujet (SJSR/Sains)	Logiciel d'analyses	Résultats
Etgen <i>et coll.</i> 2005 ⁽¹⁵³⁾	1,5 T	51/51	SPM1 (VBM)	Augmentation de matière grise dans le pulvinar (bilatéral) p < 0,001 non-corrigé
Hornyak <i>et coll.</i> 2007 ⁽¹⁵⁴⁾	1,5 T	14/14	SPM2 (VBM)	Augmentation de matière grise dans l'hippocampe gauche (p=0,046) et le gyrus orbitofrontal médian droit (p=0,046). Tendances pour l'hippocampe droit et le gyrus orbitofrontal médian gauche. P < 0,05 corrigé pour comparaison multiple
Unrath <i>et coll.</i> 2007 ⁽¹⁵⁶⁾	1,5 T	63/40 (MPJ chez 66,7 % des sujets SJSR)	SPM2 (VBM)	Diminution de matière grise dans le cortex somatosensoriel primaire (bilatéral) p < 0,05 corrigé pour étendue spatiale
Comley <i>et coll.</i> 2010 ⁽¹⁵²⁾	1,5 T	16/16	FSL (VBM)	Aucun résultat à p < 0,05 corrigé pour comparaison multiple
Celle <i>et coll.</i> 2010 ⁽¹⁵⁰⁾	1,0 T	17/54	SPM2 (VBM)	Aucun résultat à p < 0,01 corrigé pour comparaison multiple
Margariti <i>et coll.</i> 2012 ⁽¹⁵⁵⁾	1,5 T	11/11	SPM5 (VBM)	Aucun résultat à p < 0,05 corrigé pour comparaison multiple
Rizzo <i>et coll.</i> 2012 ⁽¹⁴⁴⁾	1,5 T	20/20	SPM8 et FSL-VBM (VBM)	Aucun résultat à p < 0,05 corrigé pour comparaison multiple
Chang <i>et coll.</i> 2015 ⁽¹⁵¹⁾	3 T	46/46	SPM8 (VBM)	Diminution de matière grise dans l'hippocampe gauche, les lobes pariétaux, les aires frontales médianes, les aires temporales latérales et le cervelet p < 0,001 non-corrigé

Belke et coll. 2015 ⁽¹⁴²⁾	1,5 T	12/12	SPM2 et FSL-VBM (VBM)	Aucun résultat à $p < 0,05$ corrigé pour comparaison multiple
---	-------	-------	-----------------------	---

SJSR, Syndrome des jambes sans repos; T, Tesla; SPM, *Statistical Parametric mapping*; VBM, *Voxel-based morphometry*; FSL, *FMRIB Software Library*; MPJ, Mouvements périodiques des jambes.

3 - ASSOCIATION ENTRE MPJS ET L'ENCÉPHALOPATHIE ARTÉRIOLOSCLÉROTIQUE

Ces études soulèvent l'hypothèse d'un lien entre les MPJS et leur impact potentiel sur le parenchyme cérébral via des mécanismes très semblables à ceux présents dans l'encéphalopathie artériolosclérotique. Le fil conducteur entre ces deux entités cliniques serait l'hypertension. En effet, les phénomènes observés d'augmentation répétée de tension artérielle et de rythme cardiaque survenant de façon concomitante à un MPJS pourraient contribuer à la formation d'atteintes artériolosclérotiques à long terme.

Certains processus physiologiques cérébraux tels que l'autorégulation vasculaire et la régulation nocturne de la tension artérielle contribuent à l'homéostasie du cerveau en temps normal. Une connaissance de ces mécanismes est donc essentielle à la compréhension du lien entre les MPJS et l'encéphalopathie artériolosclérotique.

Par ailleurs, il est important d'envisager une possible association réciproque entre l'encéphalopathie artériolosclérotique et les MPJS.

3.1 Autorégulation cérébrale

L'autorégulation cérébrale est un mécanisme physiologique de protection qui assure un débit sanguin cérébral constant malgré des fluctuations de pression de perfusion (157). On ne connaît pas encore le fonctionnement exact de ce mécanisme, mais il y aurait une composante intrinsèque de contrôle provenant des neurones eux-mêmes et une composante extrinsèque provenant de facteurs neurogéniques tels que la réponse myogénique provenant des muscles lisses des artères et la régulation par des substances vasoactives (monoxyde d'azote,

épinephrine, vasopressine, etc.) (158). Par contre, l'autorégulation extrinsèque apporterait une contribution nettement supérieure au contrôle du débit cérébral, comparativement à la composante intrinsèque qui aurait un rôle moindre dans l'autorégulation (158). Autrement dit, les muscles lisses des artères et les substances vasoactives seraient responsables de la majorité du signal autorégulateur. Ce mécanisme est très efficace pour contrer les variations de pression et ajuster le flot sanguin lorsque la pression de perfusion se situe entre 60 et 160 mmHg (159). À l'intérieur de ces valeurs de pression, le débit cérébral demeure relativement constant et suffit à la demande énergétique élevée du cerveau, indépendamment des changements de tension artérielle (160, 161). Au-delà de ces valeurs, le débit sanguin cérébral augmente linéairement en fonction de la tension artérielle moyenne et peut entraîner une rupture autorégulatrice. Ceci survient lorsque les muscles lisses des artères (réponse myogénique) ne peuvent maintenir un diamètre vasculaire optimal dû à une tension intravasculaire devenue trop élevée (162). Cette dilatation forcée entraîne une perte soudaine de la résistance cérébrovasculaire et une augmentation du débit sanguin de 300 à 400% pouvant causer un œdème vasogénique important (158). Ce phénomène survient généralement lors d'augmentation brusque et soudaine de la tension artérielle telle que dans l'encéphalopathie hypertensive (159).

Toutefois, une étude de Lucas *et coll.* a remis en question le paradigme scientifique concernant le maintien du débit sanguin constant indépendamment des variations de tension artérielle (161). Selon leurs observations, la relation entre le débit sanguin cérébral et la tension artérielle serait davantage linéaire plutôt que constante, et ce, même lorsque l'autorégulation cérébrale n'est pas dysfonctionnelle. Plusieurs études ont aussi fait le lien entre une pente augmentée dans la relation entre le débit sanguin cérébral et la tension artérielle, indiquant une possible détérioration du mécanisme d'autorégulation pour des conditions telles que les AVC ischémiques (163), les traumatismes crâniens sévères (164), les arrêts cardiaques (165) et l'hypertension maligne (166). Par contre, ces conditions ont des effets caractéristiques en aigu et ne représentent pas un modèle d'atteintes chroniques. De plus, la plupart des études sur l'autorégulation cérébrale en lien avec l'hypertension ne sont pas récentes (161, 166-171) et certaines ont même été réalisées avant les années 90 (162, 172, 173). De nouvelles études seraient donc nécessaires pour évaluer avec davantage de précision l'impact des conditions

vasculaires chroniques sur l'autorégulation cérébrale. Avec leur effet sur la tension artérielle, les MPJS pourraient avoir une influence sur l'autorégulation cérébrale et si celle-ci est défectueuse, un mauvais contrôle du débit sanguin cérébral durant la nuit pourrait entraîner des conséquences délétères sur la santé cérébrovasculaire à long terme.

3.2 Régulation nocturne de la tension artérielle

Au cours de la nuit, la tension artérielle diminue d'environ 10% comparativement à la tension diurne (174). Ce phénomène physiologique d'atténuation de la tension artérielle, mieux connu sous le nom de *dipping* en anglais, est très variable d'une personne à une autre et dépendrait du système nerveux autonome, du système endocrinien, de facteurs comportementaux (stress) ainsi que de la posture au cours de la journée (175-177). On peut classer les patrons de variation de tension nocturne en quatre catégories : 1) les *dippers* extrêmes (ratio tension diurne/nocturne $\leq 0,8$); 2) les *dippers* ($0,8 < \text{ratio} \leq 0,9$); 3) les *non-dippers* ($0,9 < \text{ratio} \leq 1,0$) et 4) les *dippers* inverses (ratio > 1) (178). De nombreuses études ont associé les *non-dippers* et les *dippers* inverses à des désordres du système nerveux autonome (dysautonomie pure ou hypotension orthostatique idiopathique, atrophie multisystème, maladie de Parkinson, etc.) (175, 179, 180) ainsi qu'à un risque de maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire et de mortalité augmentée chez les patients souffrant d'hypertension (178, 181-189). Le *non-dipping* a aussi été lié à des précurseurs de l'athérosclérose, tels que l'inflammation vasculaire et la dysfonction endothéliale (190). De plus, dans une étude récente de Ulu *et coll.* chez des sujets présentant un SJSR, il a été observé que la sévérité du syndrome était plus élevée chez les patients présentant une faible atténuation nocturne de la tension artérielle (*non-dippers*) (191). Par contre le risque de présenter un SJSR n'augmentait pas avec le fait d'être un *non-dippers*. Malheureusement, l'enregistrement des MPJS n'a pas été inclus dans l'étude puisque le dépistage du SJSR a été fait par questionnaire. Étant donné la grande prévalence des MPJS chez les patients avec un SJSR, il est possible que la régulation nocturne de la tension artérielle soit affectée dans cette population. La question est maintenant de savoir si ce sont les MPJS ou le SJSR qui seraient responsables de cet effet.

3.3 Possible association entre l'encéphalopathie artériolosclérotique et les MPJS

En terminant, il serait aussi important de considérer une probable relation réciproque entre l'artériolosclérose et les MPJS. En effet, tel que décrit dans la pathophysiologie des MPJS, il est possible que l'artériolosclérose puisse entraîner des dommages diencephaliques à la voie dopaminergiques A_{11} et mener à une dysautonomie (augmentation du tonus sympathique basal). Cette désinhibition de la voie diencephalospinale descendante pourrait faire apparaître, par la suite, des MPJS ou un SJSR.

Objectifs et hypothèses

L'objectif général de ce mémoire est donc d'examiner la présence de signes radiologiques d'atteintes de la matière blanche ainsi que de la matière grise, chez des sujets d'âge moyen et âgé présentant des MPJS, sans autres troubles de sommeil. L'hypothèse soulevée par l'ensemble des études présentées précédemment est que, via des activations nocturnes répétées de la branche sympathique du système nerveux autonome, les sujets avec un indice élevé de MPJS seraient davantage susceptibles de présenter des atteintes sous-corticales de la matière blanche, provoquant par la suite des atteintes corticales (matière grise).

Premièrement, nous voulons vérifier la relation entre les atteintes de la matière blanche et les différents marqueurs de sévérité des MPJS, tels que l'indice de MPJS, les MPJS associés aux micro-éveils, l'intervalle inter-mouvement moyen et la durée moyenne des MPJS. Deux techniques différentes ont été utilisées pour caractériser les changements à la matière blanche : la charge lésionnelle cérébrale (hyperintensités) pour détecter les changements visibles et le modèle de tenseur de diffusion pour les changements microscopiques, plus subtils ou précoces. On suppose que les MPJS font partie d'une réponse hiérarchique d'activation autonome centrale qui s'associe également à des éveils corticaux, à une augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque. La magnitude de cette réponse sympathique telle que mesurée notamment par les MPJS devrait être corrélée avec la charge lésionnelle microvasculaire qui représente un marqueur à long terme d'hypertension.

Aussi, les marqueurs de sévérité des MPJS devraient être corrélés avec les métriques de diffusion (anisotropie fractionnelle, diffusivité radiale, diffusivité axiale et diffusivité moyenne). En somme, plus la sévérité des MPJS est élevée, plus l'intégrité de la matière blanche serait compromise. La diffusivité axiale, radiale et moyenne seraient alors augmentées, contrairement à l'anisotropie fractionnelle qui elle, serait diminuée. Selon des études de localisation, les effets de l'artériolosclérose seraient plus proéminents dans les structures frontales (192), plus particulièrement dans les aires frontales subcorticales et frontostriatales (193).

Deuxièmement, nous voulons vérifier la relation entre le volume de matière grise (VBM) et les marqueurs de sévérité des MPJS. Notre hypothèse est que des altérations à la matière grise pourraient se produire suite à des dommages axonaux, via un mécanisme de dégénérescence wallérienne, de désafférentation de fibre de matière blanche cortico-corticale et de vulnérabilité métabolique corticale. Par contre, ces dommages étant secondaires aux dommages de la matière blanche, les associations entre la sévérité des MPJS et la matière grise seraient moins marquées que celles observées avec la matière blanche.

Méthode et résultats

ARTICLE

Cet article est soumis au journal *Neurology*

Title: Periodic leg movements during sleep are associated with altered white matter integrity

Authors:

Marc-André D. Gareau, BSc^{1,2}; Andrée-Ann Baril, BSc^{1,3}; Christophe Bedetti, MSc¹; Danielle Gilbert, MD⁴; Marc-Antoine Henry, BSc⁴; Karine Marcotte, PhD¹; Jacques Montplaisir, MD, PhD¹; Nadia Gosselin, PhD^{1,5}; Alex Desautels, MD, PhD^{1,2}

1. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Canada
2. Department of Neurosciences, Université de Montréal, Montreal, Canada
3. Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, Canada
4. Department of Radiology, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Canada
5. Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada

Corresponding Author:

Alex Desautels, MD, PhD
Center for Advanced Research in Sleep Medicine
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400 boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec, Canada, H4J 1C5
Phone: (514) 338-7709; Fax: (514) 338-2531
E-mail: alex.desautels@umontreal.ca

Search Terms: Periodic leg movement during sleep, sleep, arteriolosclerosis, neuroimaging, hypertension, white matter hyperintensities, Diffusion tensor imaging, Voxel-based morphometry

Author Contributions:

MADG, AD, NG conceived the design of the study; MADG, AD, NG, AAB, CB, DG, MAH, JM did the analysis and interpretation of the data; MADG wrote the manuscript, AD, NG, AAB did a critical revision of the work.

Author Disclosures:

AD received research grants from Novartis pharma, Jazz Pharmaceuticals, Biron soins du sommeil, as well as honoraria from speaking engagements from UCB and Paladin labs.

This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research (grant to N.G. and J.M., #123294; Studentship to M.A.G. and A.A.B.) and by the Fonds de la recherche du Québec - Santé (Salary awards to AD. and N.G.).

Date: August 2016

Abstract

Objective: This study examined the presence of damage to the cerebral white and gray matter in association with idiopathic periodic leg movement during sleep (PLMS) in healthy individuals aged between 55 and 82 years old.

Methods: Thirty-seven subjects were recorded for one night of in-laboratory polysomnography and participated to a brain magnetic resonance imaging session. Variables of PLMS severity, namely the PLMS index (PLMSI), the average time interval between PLMS, the PLMS mean duration and the number of PLMS associated with a micro-arousal (PLMS-MA), were calculated. We visually quantified white matter hyperintensities (WMH) and automatically measured white and gray matter structure through diffusion tensor imaging (DTI) and voxel-based morphometry (VBM) respectively.

Results: Our results showed no visible WMH changes in association with PLMS. However, DTI analyses revealed several brain regions with increased mean, axial and radial diffusivities and/or reduced anisotropy, predominantly in the frontal area, but also in the parietal and temporal regions in association with increased PLMS severity. A small decreased in gray matter volume was also observed the middle frontal gyrus in association with the average time interval between PLMS.

Conclusions: PLMS are associated with widespread changes in white matter over fronto-parieto-temporal regions in healthy individuals. This association between PLMS and white matter integrity brings the question as to whether repeated blood pressure increases linked to PLMS alter vulnerable brain structures in middle-aged and older individuals.

Introduction

Periodic leg movements during sleep (PLMS) are slow, involuntary, and repetitive movements that occur during sleep (1). They are common in middle-aged and older individuals, in whom more than 15 PLMS per hour of sleep are observed in 28.6 % of this population (19). PLMS are temporally correlated with increased blood pressure and heart rate during sleep (76, 77). PLMS are also associated with increased risks of hypertension, coronary artery disease, atherosclerosis, myocardial infarction, congestive heart failure, and stroke (35-37).

It is assumed that PLMS are part of a hierarchy of central autonomic activation response, which includes micro-arousals, increased blood pressure and increased heart rate (77, 78, 194, 195). This repeated sympathetic activation may disrupt the physiological blood pressure dipping during nighttime sleep (196). Repeated increases in blood pressure occurring temporally with PLMS could induce microstructural damage to blood vessels similar to what is observed in chronic hypertension, namely degeneration of myelin, axonal loss and gliosis (89, 98, 119). White matter surrounding small brain vessels is particularly vulnerable to fluctuations in blood pressure (197). Through repeated nocturnal activations of the sympathetic branch and an impaired cerebrovascular autoregulation, individuals with a high PLMS index may be more likely to develop white matter lesions, thereafter causing damage to the gray matter (122).

The objective of this study was to examine the presence of damage to the white and gray matter in association with idiopathic PLMS in healthy elderly individuals.

Methods

1 - Subjects

Participants were recruited as control subjects from a research project on obstructive sleep apnea through an advertisement placed in newspapers and on the Internet. Exclusion criteria were the presence of a sleep disorder including restless leg syndrome, narcolepsy, insomnia and REM sleep behavior disorder, and obstructive sleep apnea (defined as an apnea-hypopnea index (AHI) > 15); a body mass index > 40 kg/m²; a history of stroke, epilepsy or head injury; diabetes or uncontrolled hypertension (defined as ≥ 140 mmHg systolic blood pressure and/or ≥ 90 mmHg diastolic blood pressure without antihypertensive medication) (198); the use of drugs that affect sleep or vigilance such as antidepressants, hypnotics, benzodiazepines and anticonvulsants; alcohol or drugs abuse; and any contraindications for magnetic resonance examination. Subjects with a score <27 on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) or <26 on the Mini-Mental State Examination (MMSE) were excluded to avoid dementia or cognitive impairment. Moreover, subjects with abnormal scores on the Beck Depression Inventory II (>20) (199) or the Beck Anxiety Inventory (>16) (200) were excluded. Inclusion criteria were subjects aged between 55 and 85 years old.

All subjects signed a consent form approved by the Ethics Committee of the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* and the Functional Neuroimaging Unit of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal*.

2 - Data Collection

2.1- Polysomnography

A complete in-laboratory polysomnography was carried out for each subject in the research project on obstructive sleep apnea and included 18 electroencephalographic electrodes with linked mastoid reference. In addition, electrooculograms, electrocardiograms and submental electromyograms were recorded. More specifically, PLMS were measured with two surfaces electrodes separated by 3 cm on each side of the leg on the anterior tibialis muscles bilaterally. Respiration was measured using an oronasal canula and a thoracoabdominal plethysmograph. Sleep stages were identified with standards criteria (201). PLMS were scored according to criteria defined by the International Restless Legs Syndrome Study Group (1). Briefly, movements were classified as PLMS when they lasted 0.5 to 10 seconds, were separated by intervals of 5 to 90 seconds and occurred in a series of at least 4 movements. The average time interval between PLMS and the mean duration of PLMS were extracted automatically for each subject using StelRapp software (Version 4.51, Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Montreal, Canada). Arousals and respiratory events were analyzed according the criteria of the American Academic of Sleep Medicine (202). PLMS that occurred simultaneously with an arousal in a time window of ± 0.5 second were scored as PLMS associated with a micro-arousal (202). In addition, leg movements occurring 0.5 seconds before or 2 seconds after a respiratory event (apneas and hypopneas) were removed from the PLMS index's calculation according to most recent recommendations (203). The PLMS index, the average time interval between PLMS, PLMS mean duration and the number of PLMS associated with a micro-arousal (PLMS-MA) were the four markers of PLMS severity used in the present study.

2.2 - MRI acquisition

Subjects were examined in a high field magnetic resonance imaging (MRI) scanner (3.0 Tesla Siemens TIM TRIO MRI system) with a 32-channel head coil at the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal*. A T1-weighted Multi-Echo Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (ME-MPRAGE) was recorded with the following parameters: TR = 2530 ms, TE = 4 echo times: 1.64 ms / 3.50 ms / 5.36 ms / 7.22 ms, Flip Angle = 7°, 176 sagittal slices, FoV = 256×256 mm², matrix size = 256×256, voxel size = 1×1×1 mm³. In addition, a T2-weighted (TR = 6100 ms, TE = 98 ms, Flip Angle = 120°, 35 slices, voxel size = 0.5×0.5×3.9 mm³) and FLAIR (TR = 9000 ms, TE = 89 ms, Flip Angle = 130°, 35 slices, voxel size = 0.5×0.5×3.9 mm³) sequences were also acquired. The diffusion weighted imaging (DWI) sequence corresponds to a high angular resolution diffusion MRI (HARDI) acquisition using spin echo EPI diffusion-encoded images was performed along 64 independent directions, with b-value of 1000 s/mm² and the following parameters: TR = 9300 ms, TE = 94 ms, Flip Angle = 90°, voxel size: 2x2x2 mm³. A reference image with no diffusion weighting (b = 0 s/mm²) was also obtained for each dataset.

2.3 - Questionnaires

The following questionnaires were completed to document subjective sleep quality: Restless leg syndrome (RLS) symptoms, Pittsburg Sleep Quality Index (204), Epworth Sleepiness Scale (205), Insomnia Severity Index (206). A vascular burden index (207) was used to quantify vascular risk factors and cardiovascular comorbidities (hypertension (defined by the use of antihypertensive agents), hypotension, hypercholesterolemia/ dyslipidemia, coronary disease, transitory ischemic attacks, diabetes, arrhythmias, carotid stenosis and smoking).

3 – MRI analysis

3.1- WMH visual analysis

WMH were classified according to the Scheltens semi-quantitative visual scale (136) by an experienced neuroradiologist. This scale has been validated and allows a quantitative measurement of white matter hyperintensities (133). FLAIR sequences were used because the signal from the cerebrospinal fluid is reduced, which allows better distinction of white matter hyperintensities near ventricles (131). The T2-weighted sequences were used for validation when needed.

3.2- DTI pre-processing

The FMRIB Diffusion toolbox EDDY of FSL V5.0.6 (208) was used to correct all individuals DWI for subject movement and eddy-currents. Gradient directions were corrected corresponding to motion correction parameters. DWI were upsampled to 1 mm isotropic resolution using a trilinear interpolation (209). DTI analyses were performed on the following metrics: fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD) and mean diffusivity (MD). These metrics were extracted from tensor model using FDT toolbox from FSL. All these tools were wrapped in a toolbox called TOAD (TOolkit for Analysis in Diffusion MRI) from the Functional Neuroimaging Unit at the *Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (<http://www.unf-montreal.ca/toad>). Those pre-processing steps were made for Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) (210).

3.3- VBM pre-processing

Using SPM12 (Statistical Parametric mapping 12, Wellcome Department of Imaging Neurosciences, Institute of Neurology, University College London, UK), implemented in MathLab (version 7.3, The MathWorks, Natick, MA, USA), individuals ME-MPRAGE images were segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid images by a unified tissue-segmentation procedure after image-intensity nonuniformity correction. Segmented gray matter images were spatially normalized to a study specific template created using DARTEL. To preserve the gray matter volumes within each voxel, we modulated the images using the Jacobean determinants derived from the spatial normalization by DARTEL and then smoothed them using a 12-mm full-width half-maximum (FWHM) Gaussian kernel.

4 - Statistical analyses

Using Shapiro-Wilk normality tests, we observed that all variables (in table I and II) followed a normal distribution, except PLMS index, for which a logarithmic transformation on base 10 was applied. Correlation analyses were performed between age, AHI, questionnaires and markers of PLMS severity. The association between markers of PLMS severity and radiological signs of WMH was assessed with a linear regression. Since age and the apnea-hypopnea index are two variables that may influence both neuroimaging variables and PLMS severity markers, they were added as covariates in our statistical models. These statistics were performed with STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA).

Statistical analyses between markers of PLMS severity and white matter microstructure were performed using DTI metrics with TBSS. Regression analyses were realized with voxelwise statistics on FA, MD, AD and RD maps and with the four PLMS severity markers as independent variables separately, leading to 16 regression analyses. TBSS projects all subjects' FA, MD, RD and AD data onto a mean FA tract skeleton, before applying voxelwise statistics. Analyses were performed using *t*-tests in Randomise (TBSS) using 50 000 permutations and corrected for multiple comparisons ($p < 0.05$). Threshold-free cluster enhancement was used to assess significant clusters at a threshold of >50 voxels to exclude unwanted small clusters. Significant regions were identified with atlases from FSL, namely JHU ICBM DTI-81 and JHU white matter tractography Atlas.

For VBM analyses, linear regressions were tested for all subjects with the four PLMS severity markers to investigate any associations with regions of gray matter volume changes. All regression analyses were made with age and apnea-hypopnea index as covariates. Significance was set at $p < 0.05$, corrected with the Family Wise-Error (FWE) at peak-level and with a cluster threshold of 50 voxels.

Results

1- Sample's characteristics

A total of 37 healthy subjects aged between 55 and 82 years old (mean age: 62.8 ± 6.2 years) met the criteria and were included. Table 1 shows subject characteristics. Scores on questionnaires showed that subjects had no RLS symptoms, excessive daytime sleepiness, insomnia or complaints regarding their sleep or vigilance. Scores on questionnaires showed no significant correlation with any markers of PLMS severity. Vascular Burden Index showed that subjects had low levels of vascular risk factors and comorbidities (mean score of 1.0 ± 1.0). PLMS severity was not associated with the Vascular Burden Index. Thirteen subjects were taking hypertensive medications, with no difference in proportion between subjects with PLMS index < 10 (80%) and those with PLMS index > 10 (21%) (Chi square test: 2.31; $p = 0.13$).

Regarding markers of PLMS severity (See Table II), the PLMS index was negatively correlated with age and AHI ($r = -0.40$; $p = 0.014$ and $r = -0.42$; $p = 0.01$ respectively). The average time interval between PLMS was 34.7 ± 12.2 and was not correlated with age or AHI. The average PLMS mean duration was 2.1 ± 0.8 and was negatively correlated with age ($r = -0.49$; $p = 0.002$). Finally, the average number of PLMS-MA was 9.3 ± 12.5 and was negatively correlated with AHI ($r = -0.45$; $p = 0.005$). All neuroimaging analyses with PLMS severity markers were performed with age and AHI as covariates to avoid a potential effect of those variables on the results.

2- Absence of association between PLMS severity markers and radiological WMH

No correlation between any markers of PLMS severity and score on the Scheltens scale measuring WMH was observed. The average WMH score was 5.8 ± 5.2 out of 83 (range 0 – 23). The most affected area was the deep white matter (4.9 ± 4.4 out of 24 (range 0 - 17)).

3- Relationship between markers of PLMS severity and white matter microstructure assessed with TBSS

Table III presents detailed results of regression on DTI analyses, using age and AHI as covariates. Neuroimaging analyses revealed several significant associations between DTI metrics and markers of PLMS severity.

PLMS index: Diffusivity metrics, i.e. MD, RD and AD, increased in association with higher PLMS index (see Table III). The greatest increases were for MD in the right anterior corona radiata and the bilateral superior longitudinal fasciculus (Figure 1, A). Increases in RD involved the left prefrontal regions (forcep minor, uncinate fasciculus) and part of the right corpus callosum (Figure 1, B). The positive correlations between AD and PLMS index was mostly observed in the left internal capsule (corticospinal tract) and in the left superior and right anterior corona radiata (Figure 1, C).

PLMS-MA: A positive correlation was observed between PLMS-MA with two diffusion metrics, namely the MD and the AD (see Table III). Regions with increased MD were similar for the PLMS-MA and for the PLMS index, i.e. involving the right anterior corona radiata and the left superior longitudinal fasciculus (see Figure 2, A). The AD was increased in association with the PLMS-MA in two major regions including the bilateral superior and right posterior corona radiata (see Figure 2, B).

Interval between PLMS: Longer intervals between PLMS were associated with reduced FA in the right superior corona radiata, comprising the corticospinal tract (figure 2, C).

PLMS duration: No associations were observed between PLMS mean duration and changes in the white matter metrics.

4- Relation between markers of PLMS severity and gray matter volume assessed with VBM

The left middle frontal gyrus showed a significant association between GM volume and a longer average time interval between PLMS (95 voxels; peak-level FWE-corrected $p < 0.01$; t -value = 5.71, see figure 3). No changes in gray matter volume were observed in relation with PLMS severity.

Discussion

In the present study, we investigated whether severity of PLMS was associated with the presence of cerebral white and gray matter changes in healthy individuals aged between 55 and 82 years old. While no associations were observed with visual inspections of FLAIR and T2 MRI sequences, DTI showed several brain regions of increased diffusivity and/or reduced fractional anisotropy. Changes in DTI metrics were observed predominantly in anterior and antero-posterior white matter tracts, including anterior corona radiata, forcep minor, uncinate fasciculus, corticospinal tract, superior longitudinal fasciculus and fronto-occipital fasciculus, known to be the most affected by increased vascular injuries (122). We also found that increased AD and/or reduced FA were associated with PLMS severity over the sensorimotor pathways, the internal capsule and the superior corona radiata. Those white matter fibers are

closely related to the pathophysiological correlates of PLMS and seem to be more sensitive to a challenged cerebral vasculature. Moreover, a small decreased of gray matter volume was observed in the right middle frontal gyrus in association with a longer average time interval between PLMS. Although we expected an increased diffusivity and a reduced anisotropy in association with PLMS severity, the extent of white matter changes associated with PLMS was worrying, considering that our sample was composed of individuals with low levels of vascular risk factors and comorbidities. Our analyses were correlational, but raise the hypothesis that PLMS could reduce the integrity of the cerebral white and gray matter.

Possible mechanisms of altered white matter microstructure associated with PLMS severity

The association between PLMS severity and white matter changes may be explained by the repeated and significant sympathetic activation that accompanies PLMS (76, 77). In fact, during a leg movement, there is an average increase in systolic and diastolic pressure of 22 mmHg and 11 mmHg, respectively, in addition to a tachycardia (+10 beats/min), followed by a bradycardia (-3 beats/min) (77). These repeated increases in blood pressure associated with PLMS may have the same consequences on the brain as those reported for hypertension (38, 211), namely arteriolosclerosis (89), and subsequent stenosis of the arterial wall, ischemia and repeated microvascular trauma (211). Mean diurnal arterial blood pressure was previously associated with reduced fractional anisotropy and increased diffusivity in the corpus callosum as well as in the frontal and parietal white matter, which is a similar pattern that we observed in the present study. Although our sample included subjects with controlled hypertension (see Table I), subjects with high levels of PLMS did not have more hypertension than subjects with low levels of PLMS. This suggests that even though underlying mechanisms leading to white

matter damage may be similar to hypertension, nocturnal blood pressure surges linked to PLMS may be independent of daytime hypertension. It is also possible that subsequent damage to the diencephalon by arteriolosclerosis may induce a dopaminergic dysfunction and lead to a raised nocturnal adrenergic activity. This could explain the occurrence of PLMS and that the prevalence of diurnal arterial hypertension does not vary according to the PLMS severity. Another possible mechanism could be an altered cerebrovascular autoregulation due to an overstimulation of the sympathetic system secondary to PLMS activation. A continuous sympathetic activity could lead to the disruption of the neurovascular regulation by loss of vessel structural integrity and breakdown of the neurovascular unit. This would attenuate mechanisms of neurovascular regulation such as neurovascular coupling and myogenic response (212). In addition, physiological blood pressure dipping could be altered by a repeated nocturnal sympathetic surge (196). Since non-dipping is associated with higher risk of cardiovascular disease and hypertension (213), this mechanism might explain part of the PLMS related cardiovascular effects.

Absence of association between WMH and PLMS severity

We found no associations between PLMS severity and WMH scores. Standard MRI sequences (T2 and FLAIR) are probably not sensitive and discriminative enough to assess mild damage to brain microvasculature. Indeed, microscopic changes can occur before we could successfully detect them visually using routine MRI sequences. Moreover, the absence of association could partially be explained by the fact that our subjects presented a low level of cardiovascular risk factors and comorbidities. However, it is unclear whether the effect of PLMS is potentiated in the presence of other leukoaraiosis risk factors (hypertension, diabetes,

hypercholesterolemia, genetic factors, etc.) (89). Further studies among subjects with significant levels of cardiovascular diseases and risk factors should investigate their interacting effect with PLMS.

Frontal gray matter atrophy associated with PLMS severity

Regarding VBM analyses, our hypothesis was that white matter loss of integrity would result in myelin and axonal damage with an eventual disconnection of the white matter tracts downstream to the associated cortices (122). We only found a small region of reduced volume in the middle frontal gyrus in association with longer time interval between PLMS, a marker of higher level of arousal in association with PLMS. As describe in our results, the superior longitudinal fasciculus had altered diffusion properties and could be responsible for the loss of grey matter volume in the middle frontal gyrus since it is a white matter tract that connects frontal cortices to parietal, temporal and occipital lobes of the brain (214).

One study investigated the association between PLMS index and gray matter density among 38 healthy young adults (149). They observed an increased gray matter volume of the postcentral gyrus (somatosensory) in association with increased PLMS index. However, their subject sample was about 20 years younger than our sample (39.6 ± 8.9 years; 27-57 years) and their average PLMS index was extremely low (2.4 ± 3.7 events/h). Given the large differences between their subjects and the subjects included in the present study in terms of age and PLMS severity, it is difficult to compare the results obtained in the two studies. More studies investigating neuroimaging changes associated with PLMS in young versus older individuals is definitely needed

Conclusion

We showed that an increased PLMS severity was associated with impaired diffusion properties reflecting damage to the white matter and with gray matter volume loss in healthy middle-aged and older individuals. Since PLMS are temporally correlated with nocturnal autonomic surge, they could lead to microvascular damage. The principal limitation of this work is the lack of direct blood pressure measurement that would have allowed measuring a direct association between blood pressure variations and white matter injuries. Future studies are needed to investigate whether these associations between PLMS and brain structural changes are also found in younger subjects. Our results raise the question as to whether PLMS should be seen as a clinical entity and/or should be treated.

Tables

Table I. Demographic and clinical variables of healthy subjects with PLMS*

Variables	All subjects	Subjects with PLMS index \leq 10	Subject with PLMS index $>$ 10
Sex (M/F)	31/6	15/3	16/3
Age (years)	62.8 \pm 6.2	64.8 \pm 6.5	60.9 \pm 5.4
BMI (kg/m ²)	25.8 \pm 3.2	26.9 \pm 2.9	24.7 \pm 3.1
Education (years)	15.4 \pm 2.7	15.5 \pm 2.7	15.3 \pm 2.9
ESS	7.3 \pm 5.1	7.8 \pm 4.7	6.8 \pm 5.6
PSQI	4.0 \pm 2.5	4.9 \pm 2.8	3.2 \pm 1.8
ISI	6.0 \pm 4.9	6.2 \pm 5.6	5.7 \pm 4.2
BDI-II	5.6 \pm 5.5	7.7 \pm 5.0	3.6 \pm 5.3
BAI	4.0 \pm 4.3	4.2 \pm 3.4	3.7 \pm 5.1
MOCA	27.6 \pm 2.1	28.2 \pm 1.5	27.1 \pm 2.4
MMSE	28.9 \pm 1.0	29.1 \pm 0.9	28.7 \pm 1.2
Vascular burden index (/9)	1.0 \pm 1.0	1.1 \pm 1.0	0.9 \pm 1.1
Hypercholesterolemia (% , nb)	19	16 (3)	21 (4)
Hypertension (% , nb)	41	44 (8)	37 (7)
Hypertensive medications (% , nb)	32	44 (8)	21 (4)

*Data presented as: mean \pm standard deviation, except for sex. M, Males; F, Females; BMI, Body Mass Index; ESS, Epworth Sleepiness Scale score; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ISI, Insomnia Severity Index; MDI-II, Beck Depression Inventory-II; BAI, Beck Anxiety Inventory; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; MMSE, Mini-Mental State Examination.

Table II. Polysomnographic and PLMS variables of healthy subjects with PLMS*

Variables	All subject	Subjects with PLMS index \leq 10	Subject with PLMS index $>$ 10
Polysomnographic variables			
<i>Sleep Variables</i>			
AHI (events/h)	6.0 \pm 3.9	7.9 \pm 3.7	4.3 \pm 3.4
Sleep duration (min)	359.3 \pm 66.7	352.4 \pm 65.9	365.9 \pm 68.7
Sleep latency (min)	17.3 \pm 16.5	19.4 \pm 19.8	15.4 \pm 13.1
Sleep efficiency (%)	76.9 \pm 12.5	76.3 \pm 13.5	77.5 \pm 11.8
Micro-arousal index (nb/h)	11.9 \pm 4.4	10.8 \pm 4.7	12.9 \pm 4.0
<i>Sleep stages (%)</i>			
NREM1	17.5 \pm 6.5	17.5 \pm 7.3	17.5 \pm 5.9
NREM2	57.8 \pm 7.5	59.5 \pm 7.9	56.2 \pm 7.0
NREM3	9.1 \pm 9.4	8.0 \pm 10.2	10.1 \pm 8.6
REM sleep	15.6 \pm 5.5	15.0 \pm 6.0	16.1 \pm 5.1
<i>PLMS severity variables</i>			
PLMSI (nb/h)	21.7 \pm 27.0	3.4 \pm 2.9	39.1 \pm 28.1
Average time interval between PLMS (sec)	34.7 \pm 12.2	35.4 \pm 15.8	34.1 \pm 7.7
PLMS mean duration (sec)	2.1 \pm 0.8	1.9 \pm 0.8	2.4 \pm 0.7
PLMS associated with micro- arousal (nb/h)	9.3 \pm 12.5	2.0 \pm 3.0	16.2 \pm 14.1

*Data presented as: mean \pm standard deviation, except for sex. M, Males; F, Females; AHI, Apnea-hypopnea index; NREM, Non-rapid eye movement; REM, Rapid eye movement; PLMSI, Periodic leg movement in sleep index.

Table III: Detailed results of DTI analyses

PLMS severity variables	Metrics	Correlation type	Clusters			MNI coordinates	Significant regions
			#	Size	T-score		
PLMSI	MD	Positive	1	24355	5,98	28, -2, 37	Right superior longitudinal fasciculus
					5,32	18, 35, 20	Right anterior corona radiata Right minor forcep
					5,06	-38, -46, 22	Left superior longitudinal fasciculus
					5,16	-16, 53, -4	Left minor forcep Left uncinata fasciculus
	RD	Positive	1	8509	4,95	-14, 55, -8	Left minor forcep Left uncinata fasciculus Left inferior fronto-occipital fasciculus
					4,91	10, 7, 27	Body of the corpus callosum
					4,96	-21, -14, 6	Left posterior limb of internal capsule Left corticospinal tract
					4,50	-24, -7, 26	Left superior corona radiata
AD	Positive	2	873	4,44	-26, -14, 27	Left superior corona radiata Left corticospinal tract	
				4,22	26, -31, 45	Right superior longitudinal fasciculus Right corticospinal tract	
				4,10	-27, -63, 24	Left anterior thalamic radiation Left superior longitudinal fasciculus	
				4,08	16, 35, 18	Right anterior corona radiata Right minor forcep Right cingulum	

PLMS- MA	MD	Positive	1	962	5,09	18, 35, 20	Right anterior corona radiata Right minor forcep
					4,91	23, 17, 30	Right anterior corona radiata
					4,82	23, 30, 20	Right anterior corona radiata Right anterior thalamic radiation
	AD	Positive	2	833	4,69	-39, -26, 33	Left superior longitudinal fasciculus
					4,39	-41, -28, 33	
					4,36	-28, -31, 40	
			1	4681	5,28	-23, 3, 22	Left superior corona radiata
					5,08	-31, -30, 45	n.a.
					4,93	-40, -25, 33	Left superior longitudinal fasciculus
			2	1126	4,78	20, 7, 40	Right superior corona radiata Right superior longitudinal fasciculus
					4,60	19, 25, 20	Genu of the corpus callosum
					4,23	27, -10, 28	Right superior corona radiata Right corticospinal tract
	3	512	5,36	30, -41, 25	Right posterior corona radiata Right superior longitudinal fasciculus		
			4,89	29, -38, 27	Right posterior corona radiata		
			4,50	31, -39, 23	Right posterior corona radiata		
Average interval between PLMS	FA	Negative	1	1504	5,02	26, -13, 30	Right superior corona radiata Right corticospinal tract
4,28					26, -6, 32	Right superior corona radiata	
4,23					27, -8, 27	Right superior corona radiata	

PLMS; Periodic leg movement during sleep, MNI; Montreal Neurological Institute, PLMSI; Periodic leg movement during sleep Index, MD; Mean diffusivity, RD; Radial diffusivity, AD; Axial diffusivity

Figures

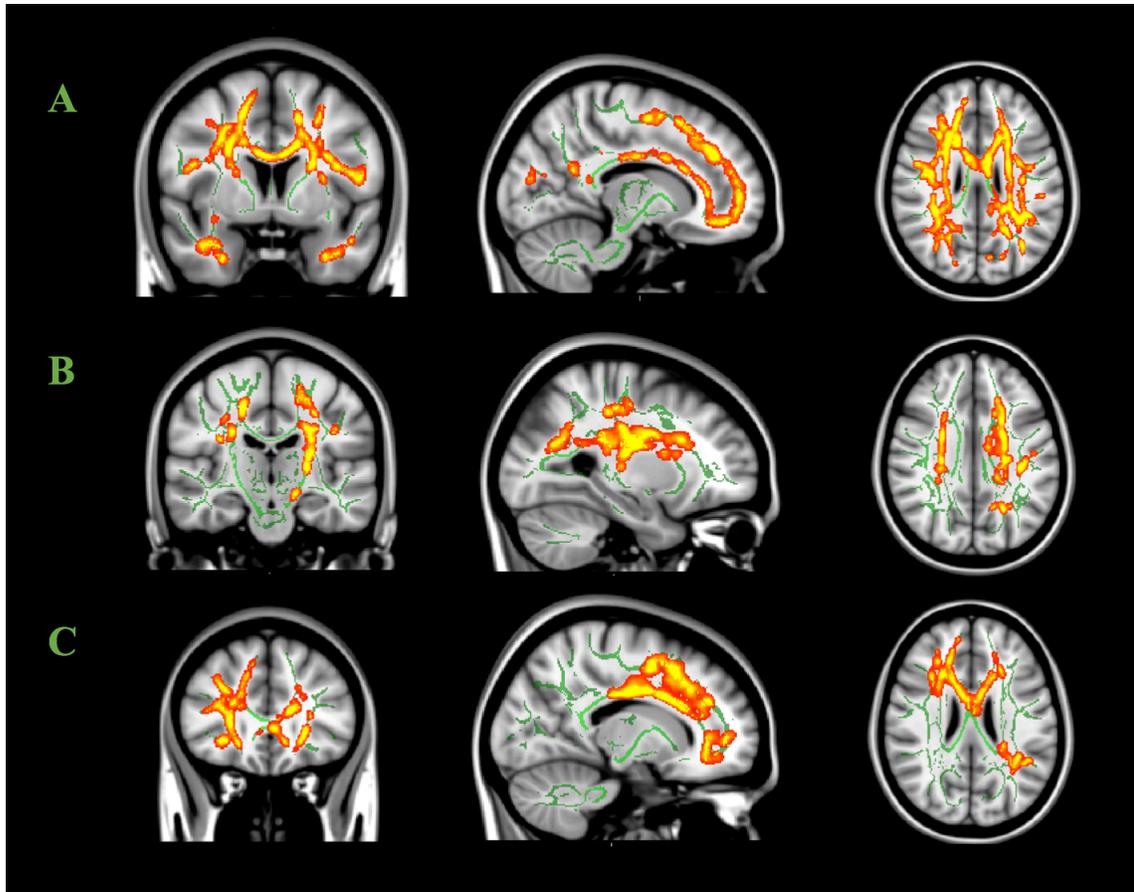


Figure 1. Altered diffusion properties in association with the PLMS index. Green skeleton represents the white matter mask on which statistical tests were performed. The red-yellow areas display the significant regions of impaired diffusion properties ($p \leq 0,05$; corrected for multiple comparisons). Regions of increased MD (A), AD (B) and RD (C) in association with the PLMS index are presented.

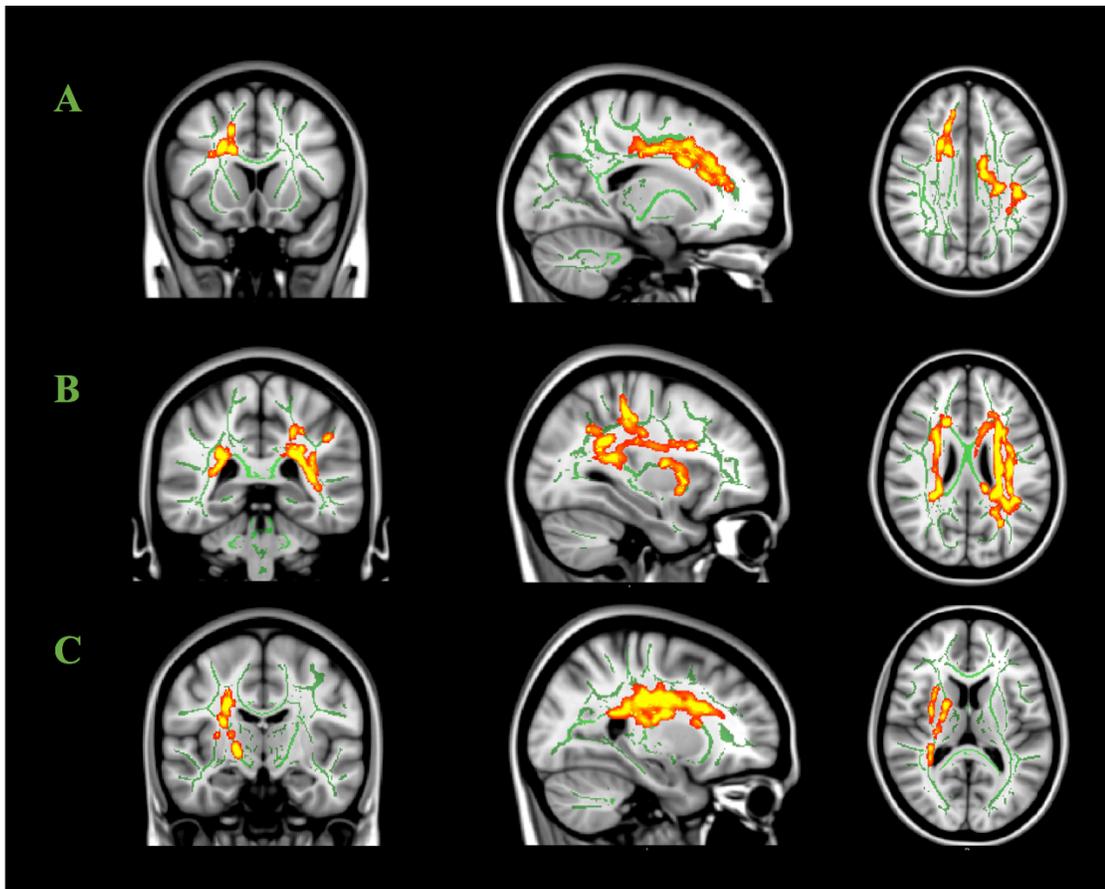


Figure 2. Altered diffusion properties in association with the number of PLMS-MA and the mean time interval between PLMS. Green skeleton represents the white matter mask on which statistical test were performed. The red-yellow areas display the significant regions of impaired diffusion properties ($p \leq 0,05$; corrected for multiple comparison). Regions of increased MD (A), AD (B) in association with the number of PLMS-MA are presented. Regions of decreased FA (C) in association with the time interval between PLMS are also shown.

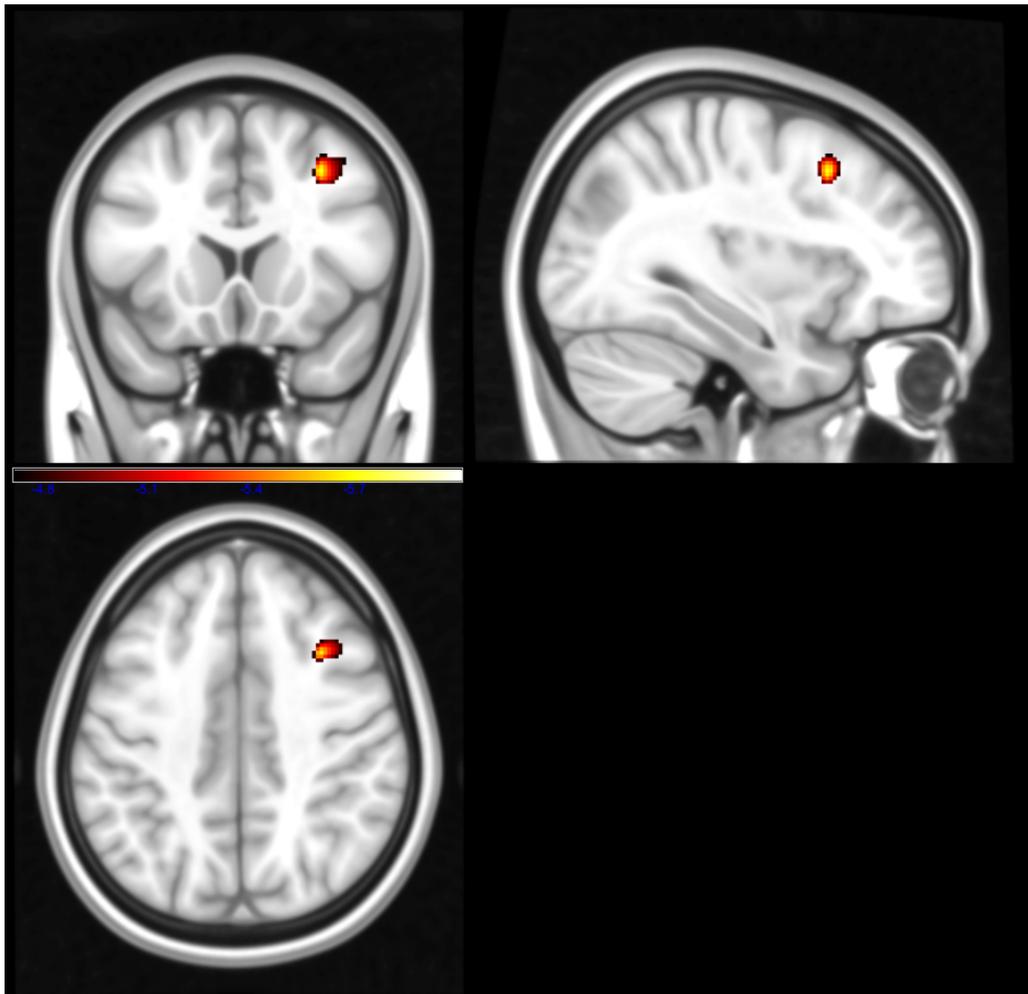


Figure 3. Reduction of gray matter volume in association with an increase interval intermouvement in the left median frontal gyrus. The red-yellow areas display the significant regions of reduce gray matter volume ($p \leq 0,05$; corrected for multiple comparisons).

References

1. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* 2006;7(2):175-83.
2. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Preisig M, et al. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol.* 2016;79(3):464-74.
3. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2007;68(15):1213-8.
4. Pennestri MH, Montplaisir J, Fradette L, Lavigne G, Colombo R, Lanfranchi PA. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. *Sleep Med.* 2013;14(6):555-61.
5. Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S, et al. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation.* 2011;124(11):1223-31.
6. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med.* 2006;7(7):545-52.
7. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology.* 2008;70(1):35-42.

8. Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Arico D, Rizzo P, et al. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep Med.* 2004;5(4):407-12.
9. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(9):1611-9.
10. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology.* 1999;52(4):786-91.
11. Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. *Sleep Med Rev.* 2014;18(6):509-19.
12. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, Garcia SL, Narkhede A, Griffith EY, et al. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2013;19(4):E29-34.
13. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3666.
14. Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J.* 2012;88(1036):79-87.
15. Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, van der Lugt A, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2012;43(10):2637-42.
16. Lambert C, Sam Narean J, Benjamin P, Zeestraten E, Barrick TR, Markus HS. Characterising the grey matter correlates of leukoaraiosis in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin.* 2015;9:194-205.

17. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996;67(3):588-97.
18. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
19. Rechtschaffen AK, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service. 1968.
20. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep.* 1992;15(2):173-84.
21. Manconi M, Zavalko I, Fanfulla F, Winkelmann JW, Fulda S. An evidence-based recommendation for a new definition of respiratory-related leg movements. *Sleep.* 2015;38(2):295-304.
22. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
23. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
24. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601-8.
25. Villeneuve S, Belleville S, Massoud F, Bocti C, Gauthier S. Impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27(4):375-81.
26. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci.* 1993;114(1):7-12.

27. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Ader H, Scheltens P, Freidl W, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*. 2003;34(2):441-5.
28. Piguet O, Ridley LJ, Grayson DA, Bennett HP, Creasey H, Lye TC, et al. Comparing white matter lesions on T2 and FLAIR MRI in the Sydney Older Persons Study. *Eur J Neurol*. 2005;12(5):399-402.
29. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. *Fsl. Neuroimage*. 2012;62(2):782-90.
30. Smith RE, Tournier JD, Calamante F, Connelly A. Anatomically-constrained tractography: improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *Neuroimage*. 2012;62(3):1924-38.
31. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-505.
32. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51(3):103-7.
33. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens*. 2011;29(8):1469-77.
34. Dunn KM, Nelson MT. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(1):H1-14.
35. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. 2012;35(7):695-701.

36. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1142:266-309.
37. Reinhard MA, Regen W, Baglioni C, Nissen C, Feige B, Hennig J, et al. The relationship between brain morphology and polysomnography in healthy good sleepers. *PLoS One.* 2014;9(10):e109336.

Discussion

Le but de ce projet de maîtrise était de vérifier l'association entre la sévérité des MPJS et les atteintes à la structure du parenchyme cérébral via différentes techniques en IRM. Une sévérité augmentée des MPJS fut associée à une perte d'intégrité de la matière blanche dans les régions fronto-pariéto-temporales et à une diminution de volume de matière grise dans le gyrus frontal médian. Par contre, aucune association ne fut observée avec la charge lésionnelle (hyperintensités de matière blanche) avec les pondérations de routine utilisées en IRM. Afin de mieux comprendre les facteurs ayant pu influencer nos résultats et l'impact clinique de ceux-ci, nous décrirons les caractéristiques cliniques et polysomnographiques de nos sujets et nous développerons aussi quelques hypothèses pour expliquer l'absence d'associations entre les MPJS et la charge lésionnelle. Nous discuterons par la suite des résultats des analyses en imagerie de diffusion (DTI) et des mécanismes potentiels d'atteintes de la matière blanche provoquées par les MPJS. Enfin, nous aborderons les résultats des analyses de volumétrie de la matière grise et des processus pouvant contribuer à une diminution de volume à la suite de lésions sous-corticales.

4 - Caractéristiques cliniques et polysomnographiques des sujets présentant des MPJS

Tout d'abord, plusieurs variables cliniques et polysomnographiques ont été recueillies pour tous les sujets afin de s'assurer qu'ils présentaient le moins possible de troubles, maladies ou conditions autres que des MPJS. Le but étant de vérifier l'effet des MPJS sur la santé cérébrovasculaire, indépendamment d'autres facteurs confondants, les sujets ont été sélectionnés sur la foi d'une bonne santé globale (relative à des individus âgés), avoir un bon sommeil et être dépourvu de déficits cognitifs dans les tests de dépistage. Les sujets avaient peu ou pas de maladies pouvant influencer le système vasculaire tel que l'a démontré le score moyen de l'indice de fardeau vasculaire de $1,0 \pm 1,0$. Le score de ce questionnaire sur neuf représente une valeur sommaire des facteurs de risque et comorbidités vasculaires d'une

personne. Les deux facteurs de risque les plus communs étaient l'hypertension et l'hypercholestérolémie, deux conditions prévalentes dans le groupe d'âge des sujets étudiés. Malgré cela, le risque vasculaire des sujets était tout de même faible. De plus, aucun des sujets ne présentait de l'apnée du sommeil (i.e. index d'apnée-hypopnée < 15), mais treize sujets bénéficiaient d'une médication anti-hypertensive. Par contre, il n'y avait pas d'association entre le fait de prendre une médication anti-hypertensive et l'indice de MPJS. La médication anti-hypertensive ne semble donc pas influencer l'indice de MPJS pour cette cohorte, mais il serait intéressant d'approfondir ce lien à l'avenir, particulièrement pour les anti-hypertenseurs qui peuvent traverser la BHE et qui pourraient avoir un effet potentiel sur les MPJS. Cela n'a pas pu être étudié dans notre cohorte puisque seulement un patient prenait un tel anti-hypertenseur, soit le propranolol. Par ailleurs, plusieurs questionnaires de sommeil et de santé mentale ont été complétés et aucun sujet inclus dans cette étude ne présentait des symptômes de dépression, d'anxiété, d'insomnie ou de somnolence diurne excessive. Concernant les variables de sommeil obtenues en PSG, celles-ci étaient normales considérant l'âge de nos sujets (215). De façon globale, nos sujets étaient donc en bonne santé.

5 - Absence d'association entre les hyperintensités de matière blanche et la sévérité des MPJS

Aucune corrélation n'a pu être établie entre la sévérité des MPJS et la charge lésionnelle selon les modalités classiques à l'IRM (FLAIR et T2-pondérée). Le score total d'hyperintensités obtenu à l'échelle visuelle de Scheltens réfère à la charge lésionnelle. Celui-ci n'était pas corrélé à aucun des quatre marqueurs de sévérité des MPJS. De plus, les deux sous-catégories d'hyperintensités les plus fréquentes chez nos sujets, soit les hyperintensités périventriculaires et les hyperintensités de la matière blanche profonde, n'étaient pas non plus associées à une sévérité accrue des MPJS (voir annexe 2). Plusieurs facteurs peuvent avoir contribué à ces résultats négatifs. D'abord, les évaluations visuelles sont subjectives et la délimitation des lésions est souvent source de confusion (216). Les séquences IRM utilisées (FLAIR et T2-pondérée) ne sont possiblement pas assez discriminatrices et sensibles pour pouvoir évaluer les changements pathologiques minimes ou naissants s'opérant dans la matière blanche (216).

Par contre, le fait d'avoir utilisé deux types de séquence où les hyperintensités apparaissent différemment réduit les chances de faux positifs (216). Aussi, il pourrait être trop tôt pour pouvoir observer les atteintes possiblement en lien avec les MPJS. À la lumière de nos données, on pourrait formuler l'hypothèse que les dommages causés à la microvasculature cérébrale jusqu'à maintenant ne seraient pas assez importants pour bien les observer en IRM (FLAIR et T2), ou bien que ceux-ci pourraient se manifester sous forme diffuse en altérant de plus vastes régions cérébrales tout en demeurant invisibles aux séquences de routine.

Finalement, l'indice de fardeau vasculaire moyen de la cohorte était faible, ce qui signifie un risque cardiovasculaire moindre. Les MPJS ne semblent donc pas être suffisants pour générer à eux seuls des atteintes cérébrovasculaires visibles et engendrer une charge lésionnelle considérable chez la population âgée relativement en santé. Toutefois, les MPJS pourraient être un facteur de risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire supplémentaire et il serait intéressant d'observer si leur effet peut être potentialisé en présence d'autres facteurs de risque déjà connus (hypertension, diabète, dyslipidémie, tabac, etc.).

6 - Association entre les marqueurs de sévérité des MPJS et les propriétés de diffusion de la matière blanche

Malgré l'absence de résultats avec les hyperintensités de matière blanche, les analyses de diffusion ont montré une association significative entre les différents coefficients de diffusion (anisotropie fractionnelle, diffusivité radiale, axiale et moyenne) et les marqueurs de sévérité des MPJS. Les résultats concernent principalement des faisceaux de matière blanche associatifs antérieur et antéro-postérieur tels que le fasciculus longitudinal supérieur, le forcep mineur, le fasciculus unciné et le fasciculus fronto-occipital inférieur ainsi que des voies de projection telles que la corona radiata antérieure, la voie cortico-spinale et les radiations thalamiques. Par ailleurs, les figures 1 et 2 de l'article montrent une perte d'intégrité généralisée et étendue à travers l'encéphale. Ces résultats concordent bien avec une hypothèse d'atteintes vasculaires artériolosclérotiques puisque celles-ci semblent se développer de façon typique à l'encéphalopathie artériolosclérotique, soit en frontal et en pariétal d'abord. De plus,

le fait que les régions atteintes ne soient pas bilatérales (à l'exception de quelques-unes) suggère un mécanisme lésionnel en développement précoce et si les dommages se poursuivent, les lésions pourront devenir davantage symétriques. Aussi, ceci concorde bien avec le score faible d'hyperintensités de notre cohorte.

Aucune altération de la structure de la matière blanche n'a été observée dans le cervelet, le thalamus et le tronc cérébral. Ce résultat plutôt inattendu pourrait être expliqué par le fait que les séquences d'acquisition d'IRM étaient optimisées pour les régions frontales et que certaines images ont subi des artefacts au niveau du cervelet. Les corrections effectuées lors du traitement des images de diffusion ont probablement altéré la structure de certains voxels ce qui a pu perturber les analyses avec les métriques de diffusion par la suite. Concernant le thalamus et le tronc cérébral, ces régions sont bien connues pour contenir de nombreux noyaux et croisements de fibre ce qui peut influencer grandement les métriques de diffusion et diminuer la résolution (137). Une des limites importantes du DTI provient justement du fait que dans un croisement de fibres, le modèle mathématique ne pourra pas discriminer les directions de diffusion des deux fibres, mais l'interprétera comme une diffusion isotropique, c'est-à-dire dans toutes les directions. Les valeurs des métriques de diffusion seront alors inexactes et rendront les résultats incertains. En ce sens, le fait de ne pas avoir de résultats positifs dans ces régions simplifie l'interprétation des données et renforce les autres résultats obtenus.

Plus précisément, trois des quatre marqueurs de sévérité des MPJS, soit l'indice de MPJS, les MPJS associés aux micro-éveils et l'intervalle inter-mouvement moyen ont été associés à des augmentations de la diffusivité, ce qui suggère une perte d'intégrité globale de la matière blanche. Il est important de noter que chacune des associations respecte l'hypothèse pathophysiologique de départ, soit qu'une sévérité augmentée des MPJS entraînerait des altérations à la matière blanche. Tel que mentionné antérieurement, une perte d'intégrité se traduit par une diffusivité radiale, axiale et moyenne augmentée, tandis que l'anisotropie fractionnelle sera diminuée. L'association la plus forte fut observée entre l'indice de MPJS et la diffusivité moyenne. En d'autres termes, un indice de MPJS élevé est corrélé avec une augmentation de la diffusivité moyenne qui représente une perte de densité et d'organisation

du tissu cérébral. De plus, un indice de MPJS élevé est aussi associé à une diffusivité axiale et radiale augmentée, qui suggère donc une fragmentation ou un œdème axonal ainsi que des altérations à la myéline. Concernant les MPJS associés aux micro-éveils, on observe les mêmes relations impliquant les mêmes régions cérébrales que pour l'indice de MPJS à l'exception de la diffusivité radiale. Par ailleurs, les MPJS associés aux micro-éveils étaient davantage corrélés à la diffusivité axiale. Ceci est intéressant puisqu'il a été proposé que la diffusivité axiale serait un marqueur plus spécifique des dommages axonaux (217, 218). De plus, un intervalle inter-mouvement augmenté a été associé à une anisotropie fractionnelle diminuée. Aucune étude jusqu'à présent n'a évalué l'effet d'un intervalle inter-mouvement augmenté sur la variabilité cardiaque, la tension artérielle ou l'éveil cortical. Cependant, on pourrait formuler l'hypothèse qu'un intervalle inter-mouvement augmenté représenterait un état d'éveil global plus élevé et donc une sévérité accrue des MPJS. Une anisotropie fractionnelle diminuée signifie une moins grande contrainte des molécules d'eau dans la matière blanche et donc une intégrité compromise. Ceci dit, un intervalle inter-mouvement augmenté réfèrerait aussi à une plus grande susceptibilité de développer des altérations à la matière blanche. Finalement, la durée des MPJS ne semble pas avoir d'influence sur la microstructure des fibres de matière blanche.

Deux études effectuées chez des sujets avec une tension artérielle normale ou légèrement élevée appuient ces résultats puisqu'il a été observé qu'une association entre des variations de tension artérielle et une perte de l'intégrité de la matière blanche (mesurée par une diminution de l'anisotropie fractionnelle) était présente, principalement dans les régions antérieures du cerveau (85, 219). L'étude de Salat *et coll.* approfondit davantage en affirmant que la diffusivité radiale serait plus représentative des dommages à la myéline causés par une tension artérielle moyenne élevée (85). De plus, Maillard *et coll.* ont investigué l'effet de la tension systolique élevée chez 579 sujets hypertendus, âgés entre 19 et 63 ans (moyenne de 39 ans) sur l'intégrité de la matière blanche (220). Ceux-ci ont montré qu'une tension systolique augmentée était associée linéairement avec une diminution de l'anisotropie fractionnelle et une augmentation de la diffusivité moyenne. Ces résultats étaient aussi associés fortement avec des réductions de la matière grise dans les lobes temporaux. Cette étude illustre bien

l'importance des changements associés à une tension artérielle élevée sur les tissus cérébraux, même chez des individus d'âge moyen.

En résumé, une sévérité augmentée de l'activation autonome (mesuré par les marqueurs de sévérités des MPJS) entraînerait des augmentations de tension artérielle plus marquées, ce qui provoquerait des atteintes artériolosclérotiques de la microvasculature cérébrale et une perte d'intégrité de la matière blanche. À long terme, ce processus pathologique pourrait donc se traduire par le développement d'une encéphalopathie artériolosclérotique. Cette hypothèse devra être vérifiée dans les études à venir.

Dans un autre ordre d'idées, les études sur le SJSR en lien avec les altérations du tissu cérébral permettent d'avoir un modèle pathophysiologique similaire à celui retrouvé pour les MPJS. Étant donné qu'aucune étude n'avait investigué l'association entre les MPJS et la matière blanche, ces études sont le seul outil de comparaison disponible. Malheureusement, aucune de ces études n'a enregistré les MPJS chez les sujets présentant un SJSR. Tout d'abord, dans l'étude de Unrath *et coll.* (145), des réductions de l'anisotropie fractionnelle dans la matière blanche frontale et pariétale, adjacente aux régions motrices, prémotrices et somatosensorielles ont été observées (voir tableau I). De façon intéressante, les résultats obtenus dans notre étude comprennent également des régions motrices pour chacun des marqueurs de sévérité (indice de MPJS, MPJS associés aux micro-éveils et intervalle intermouvement). En particulier, l'intervalle intermouvement était associé à une réduction de l'anisotropie fractionnelle dans la voie corticospinale. Cependant, dans l'étude de Unrath *et coll.*, les autres métriques de diffusion n'ont pas été investiguées, ce qui aurait permis de mieux caractériser les changements à la matière blanche. De plus, Belke *et coll.* (142) ont rapporté une diminution de l'anisotropie fractionnelle dans la capsule interne. Ils ont aussi constaté des changements dans la diffusivité radiale et axiale, mais les régions étaient toutefois trop petites pour être significatives.

7 - Mécanismes possibles d'altérations vasculaires de la matière blanche liées aux MPJS

Tel que mentionné ci-haut, les MPJS feraient partie d'un mécanisme hiérarchique global impliquant le système nerveux autonome qui engloberait des manifestations motrices, cardiovasculaires et des éveils corticaux. Les augmentations répétées de tension artérielle provoquées par les MPJS pourraient ainsi amener une perturbation de l'intégrité endothéliale ainsi qu'une dysfonction de l'autorégulation cérébrale et favoriser ainsi des dommages vasculaires et structuraux à la matière blanche. Un système autonome dysfonctionnel contribuerait aussi à l'impact des MPJS sur la vasculature cérébrale via une absence de diminution nocturne de la tension artérielle. Dans les prochaines sections, nous décrirons chacun des mécanismes pouvant expliquer le lien entre la sévérité des MPJS et les atteintes de la matière blanche.

7.1 Détérioration de l'intégrité endothéliale et de la barrière hémato-encéphalique

L'effet potentiellement néfaste des MPJS et plus spécifiquement des variations de tension artérielle associées aux MPJS sur la microanatomie vasculaire pourrait s'expliquer par des mécanismes touchant l'unité neurovasculaire et la BHE. L'unité neurovasculaire représente un microsystème de cellules et structures qui contribuent à l'homéostasie cérébrale et au contrôle du flot sanguin. Celle-ci est composée de neurones, d'interneurones, d'astrocytes, de péricytes, de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses, d'une lame basale et d'une matrice extracellulaire (221). L'hypertension initierait une série de dommages qui entraînerait une détérioration progressive de la fonction de l'unité neurovasculaire via des processus impliquant l'intégrité de l'endothélium et de la BHE (212). La BHE est principalement composée des cellules endothéliales reliées par des jonctions serrées qui forment une barrière métabolique sélective et restreint le transport de molécule jusqu'au parenchyme cérébral (222). Celle-ci est d'ailleurs un peu plus complexe que la seule couche de cellules

endothéliales puisque qu'elle englobe aussi la membrane basale, l'espace périvasculaire, les péricytes et les pieds astrocytaires (222, 223).

La perturbation de l'ensemble de ces structures par des processus pathologiques microvasculaires pourrait être à l'origine d'atteintes à la matière blanche se référant à de l'encéphalopathie artériolosclérotique. L'hypothèse suggérée par Wardlaw et coll. implique un mécanisme diffus de détérioration de l'endothélium des artérioles et des capillaires pouvant mener à des infiltrations de cellules et de molécules du plasma sanguin à l'intérieur de la paroi des vaisseaux (223). Ceci entraîne des dommages aux cellules musculaires lisses et des dépôts de fibrine (lipohyalinose et nécrose fibrinoïde) provoquant un épaississement et un durcissement de la paroi des artérioles et capillaires. Le processus d'œdème périvasculaire contribuerait aussi aux dommages cumulatifs aux cellules cérébrales, ce qui résulterait en une démyélination et une raréfaction de la myéline (223). Ce mécanisme affecterait les artérioles perforantes proximales avant les capillaires en raison des jonctions serrées plus étanches des capillaires (223, 224). La conséquence serait la survenue d'infarctus lacunaire qui est un processus pathologique majeur de l'encéphalopathie artériolosclérotique (223).

De plus, selon une méta analyse de Farrall et coll., la dysfonction endothéliale progresserait de façon exponentielle avec l'avancée en âge et la BHE deviendrait deux fois plus perméable chez les individus âgés entre 70 et 80 ans que chez ceux dont l'âge est inférieur à 70 ans (225). Aussi, les mécanismes aggravant la dysfonction endothéliale pourraient avoir de plus grands effets néfastes plus une personne vieillie (226). Finalement, l'inflammation causée par ces dommages vasculaires altère la perméabilité de la BHE et contribue à la pathophysiologie de l'encéphalopathie artériolosclérotique (227). La combinaison de tous ces mécanismes potentiellement provoqués par une tension artérielle élevée chroniquement pourrait alors contribuer aux développements de lésions à la matière blanche.

7.2 Autorégulation cérébrovasculaire

Tel que mentionné dans l'introduction, une dysfonction de l'autorégulation cérébrovasculaire suite à des augmentations répétées de tension artérielle en lien avec les MPJS pourrait être à l'origine de lésions à la matière blanche. Le mécanisme liant l'hypertension (ou les augmentations répétées de tension artérielle) à une dysfonction de l'autorégulation cérébrale s'effectuerait via une combinaison de remodelage et de rigidification des parois artérielles, ainsi que par une augmentation de la pression différentielle (différence entre la pression artérielle mesurée au pic systolique et celle mesurée en fin de la diastole) (167, 211). Le processus de rigidification artérielle par l'âge et par les dommages vasculaires répétés entraînerait une augmentation de la résistance vasculaire qui diminuerait le flot de sang de la microcirculation cérébrale (211). Notamment, une étude récente de Drakatos *et coll.* a montré une augmentation de la rigidité artérielle chez des patients présentant des MPJS et de l'apnée du sommeil (228). Les dommages aux parois des artères se traduiraient par un diamètre vasculaire réduit et une perte de l'efficacité des muscles lisses à contrôler le flux sanguin (réflexe myogénique altéré). Ce processus a aussi été associé à un risque plus élevé d'évènements cardiovasculaires chez des patients hypertendus (229).

Quant à l'augmentation de la rigidité artérielle, celle-ci serait associée à une augmentation de la pulsatilité du flot sanguin. Notamment, certaines études ont montré que les artéριοles étaient plus sensibles à des changements de pulsatilité qu'à une tension artérielle moyenne élevée (230-232). Les augmentations soudaines de tension artérielle par les MPJS pourraient donc être comparables à ces variations de pulsatilité. De plus, la pulsatilité de la tension artérielle augmente de 3 à 4 fois avec l'âge (233). Cet effet pourrait donc être potentialisé par les MPJS et contribuer davantage à la dysfonction de l'autorégulation. La pulsatilité a aussi été associée à une augmentation des dérivés actifs de l'oxygène promouvant l'inflammation vasculaire (211), ce procédé s'ajoutant aux autres sources d'atteintes de la microvasculature cérébrale.

7.3 Absence de diminution physiologique de la tension artérielle au cours de la nuit

Les conséquences du non-*dipping* sur le réseau vasculaire ne sont pas totalement connues, mais les associations avec les risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires sont nombreuses telles que mentionnées dans l'introduction de ce mémoire. Une étude de Kario *et coll.* a rapporté une mortalité cardiovasculaire cinq fois plus élevée chez les *dippers* inverse que chez les autres types de *dipping* (188). Le fait de présenter une absence de diminution de la tension artérielle au cours de la nuit est sans contredit un facteur de risque majeur pour les maladies vasculaires. Présentement, aucune étude n'a observé l'influence des MPJS sur le non-*dipping*. Cependant, Ulu *et coll.* ont montré une sévérité augmentée du SJSR en association avec le non-*dipping* (191). Il est possible de formuler l'hypothèse que les MPJS pourraient être le corrélat pathologique sous-jacent à ces deux troubles cliniques.

Par ailleurs, plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association entre les variations nocturnes de tension artérielle et les risques vasculaires élevés. Parmi ceux-ci, on retrouve une dysfonction autonome nocturne, une sensibilité altérée des baroréflexes, une mauvaise homéostasie de la natrémie ainsi qu'une surcharge du volume sanguin nocturne (234). Dans le contexte de cette étude, la dysfonction autonome nocturne est la plus pertinente puisqu'elle ferait le lien entre les MPJS et l'effet sympathique observé en concomitance avec ceux-ci. Une étude effectuée chez des sujets atteints de dysautonomie pure a observé une prévalence élevée (66%) de non-*dippers* (175). Les auteurs ont formulé l'hypothèse qu'un défaut de modulation du système sympathique serait à l'origine de ce phénomène (175). Somme toute, le lien avec les MPJS est donc probable étant donné les caractéristiques semblables (perturbation du système nerveux autonome, risques cardiovasculaires/ cérébrovasculaires augmentés et hypertension) avec les non-*dippers*. L'effet sympathique (augmentation de tension artérielle et rythme cardiaque) lié aux MPJS pourrait alors contribuer au non-*dipping* et progressivement devenir un déclencheur de lésions vasculaires.

8 - Développement potentiel d'altérations à la matière grise suite aux lésions sous-corticales

Tel que mentionné dans l'introduction, une seule étude, soit celle de Reinhard *et coll.*, a utilisé le VBM chez des sujets présentant des MPJS (149). Une augmentation du volume de matière grise avait été observée dans le cortex somato-sensoriel, mais leur cohorte était plutôt jeune (39.6 ± 8.9 ans) et l'indice de MPJS moyen était très faible et présentait peu de variabilité ($2,4 \pm 3,7$ événements/h). Dans notre étude, ce résultat n'a pu être confirmé. De plus, dans les études ayant examiné les changements de matière grise chez des sujets atteints du SJSR (voir tableau II), aucune n'a pu répliquer le résultat obtenu par l'étude de Reinhard *et coll.* À l'inverse, une diminution de matière grise a été constatée dans le cortex somato-sensoriel dans l'étude de Unrath *et coll.* (156). L'implication du cortex somato-sensoriel dans la pathophysiologie du SJSR et des MPJS n'est pas encore bien connue et ce lien devra être approfondi davantage dans les recherches futures. Par ailleurs, une étude récente de Chang *et coll.* (151) a montré une diminution du volume de matière grise dans l'hippocampe gauche, les lobes pariétaux, les aires temporales latérales, le cervelet et dans les aires frontales médianes. C'est la seule étude qui appuie nos résultats actuels, bien que les auteurs de cette étude ont utilisé un seuil statistique moins sévère à $p < 0,001$ (non-corrigé pour les comparaisons multiples) que le seuil statistique utilisé dans notre étude. Davantage d'études seront donc nécessaires pour mieux évaluer l'impact des MPJS sur les changements de matière grise.

Concernant nos analyses en VBM, une seule association fut observée, soit une augmentation de l'intervalle inter-mouvement moyen et une réduction de volume de matière grise dans le gyrus frontal médian gauche. Tel que mentionné précédemment, un intervalle inter-mouvement augmenté référerait à un état d'éveil augmenté et à une plus grande sévérité des MPJS. Notre hypothèse est que les atteintes à l'intégrité de la matière blanche provoquées par une sévérité augmentée des MPJS entraînerait une susceptibilité accrue de développer des altérations à la matière grise par la suite. Comme décrit dans nos résultats, le faisceau longitudinal supérieur a des propriétés de diffusion altérées et pourrait être responsable de la perte de volume de matière grise dans le gyrus frontal médian puisqu'il est un faisceau de

matière blanche connectant les régions frontales aux lobes pariétaux, temporaux et occipitaux du cerveau (214). Par ailleurs, le peu de résultats obtenus pourrait signifier que les dommages à la matière blanche observés n'étaient pas assez sévères pour avoir des répercussions significatives sur la matière grise étant donné l'état relativement asymptomatique de notre cohorte sur le plan vasculaire.

De nombreuses études ont examiné le lien entre les changements de matière blanche et une atrophie corticale subséquente (121-127, 130, 235-240). Cependant, seulement des associations ont été observées et les mécanismes sous-jacents demeurent inconnus. Les trois hypothèses les plus souvent formulées pour expliquer l'atrophie corticale dans l'encéphalopathie artériolosclérotique incluent la désafférentation des fibres de matière blanche suite à de la dégénérescence wallérienne, une vulnérabilité ischémique des régions corticales affectées par les dommages vasculaires et des micro-infarctus corticaux (122, 130, 216). D'abord, la dégénérescence wallérienne est un mécanisme caractérisé par de la désintégration axonale provoqué par l'infiltration de macrophage suite à un événement lésionnel. Par la suite, de la fibrose se forme et les fibres touchées s'atrophient (241). De ce fait, une dégénérescence rétrograde se produit et provoque une atrophie corticale (mort des neurones) (216).

Dans un autre ordre d'idée, le même type de dommage vasculaire survenant dans la matière blanche, c'est à dire artériolosclérotique, peut se produire dans le cortex. Tel que décrit plus haut, le durcissement des artérioles et la réduction de leur diamètre pourraient affecter les régions corticales et induire de l'hypoperfusion, engendrant ainsi des lésions ischémiques (128-130). Ceci fait aussi le lien avec la dysfonction de l'autorégulation cérébrovasculaire énoncée plus tôt, qui pourrait également contribuer à ce mécanisme pathologique. Finalement, des micro-infarctus corticaux pourraient aussi être à l'origine d'une perte de volume de la matière grise et avoir une incidence sur les fibres de matière blanche sous-jacente (237).

9 – Mécanisme possible d'apparition des MPJS via des atteintes diencephaliques par l'artériolosclérose.

L'hypothèse principale de ce mémoire est la formation de dommages cérébrovasculaires artériolosclérotiques via un processus pathophysiologique impliquant les MPJS, tel que décrit ci-haut. Cependant, le processus inverse doit aussi être envisagé. En effet, des lésions artériolosclérotiques dans la région du diencephale pourraient endommager la voie dopaminergique diencephalospinale A₁₁ potentiellement impliquée dans l'apparition des MPJS. Une atteinte de cette voie inhibitrice descendante libérerait ainsi son action autonome motrice qui produirait les MPJS. Cette hypothèse est toutefois peu probable étant donné les légers changements cérébraux perceptible qu'en imagerie de diffusion. Cela supporte davantage l'association entre les MPJS, les changements de tension artérielle, et les atteintes cérébrales subséquentes.

10 - Forces de l'étude

Récemment, Manconi *et coll.* (203) ont formulé des recommandations concernant la surestimation de l'indice de MPJS due à leur association avec des événements respiratoires (e.g. apnées du sommeil). Le problème vient du fait que lors d'une reprise respiratoire après un événement apnéique, les jambes peuvent se contracter et ce mouvement peut être interprété sur le tracé polysomnographique comme un MPJS si le mouvement survient en à l'intérieur d'une série d'autres mouvements périodiques. Il est donc difficile de bien distinguer si un mouvement de jambe associé à un événement respiratoire est réellement un MPJS. Généralement, les MPJS survenant en concordance avec une apnée/hypopnée dans une fenêtre de $\pm 0,5$ sec sont exclus de l'indice de MPJS, basé sur les recommandations de l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) (242). Les résultats de l'étude récente de Manconi *et coll.* indiquent un pic de mouvements de jambes associés à un événement respiratoire jusqu'à 2 sec après une apnée ou une hypopnée (203). Pour notre étude, nous avons donc exclu les mouvements de jambe en concordance avec un événement respiratoire dans une fenêtre temporelle de $- 0,5$ sec à $+2$ sec. L'utilisation de plusieurs marqueurs de sévérité des MPJS est

aussi une force de notre projet puisque cela a permis de mieux cibler les différentes caractéristiques des MPJS et leurs effets sur le système cardiovasculaire. De plus, très peu d'études utilisent les quatre marqueurs de sévérité dans leur analyse.

Par ailleurs, nous avons utilisé plusieurs métriques de diffusion pour mieux caractériser les changements des fibres de matière blanche. La plupart des études utilisent seulement l'anisotropie fractionnelle ou incluent une ou deux métriques additionnelles, mais l'ensemble des métriques se retrouve rarement dans les analyses. Ceci nous a permis d'examiner l'étendue des atteintes à la matière blanche de notre cohorte et de cibler les mécanismes les plus susceptibles d'être responsable de tels changements.

Enfin, notre cohorte était exclusivement formée de sujets sains, dépourvus de symptôme du SJSR. Nous avons pu observer de façon indépendante l'association entre les MPJS et les tissus cérébraux, ce qui n'avait jamais été fait auparavant.

11 - Limites

Ce projet de maîtrise contient certaines limitations. Tout d'abord, il existe une certaine variabilité inter-nuit dans la mesure de l'indice de MPJS. Une meilleure spécificité (~80%) est obtenue avec un enregistrement de deux nuits consécutives (243). Aussi, une étude récente de Skeba et *coll.* (244) a montré que le logarithme moyen de l'intervalle inter-mouvement était une mesure plus stable entre les nuits que l'indice de MPJS, qui est la mesure classiquement utilisée. L'utilisation du logarithme moyen de l'intervalle inter-mouvement pourrait donc être une solution envisageable au problème de variabilité de l'indice de MPJS.

Évidemment, la limitation majeure de notre projet provient du fait que nous n'avons pas de mesure directe de la tension artérielle en continu durant la nuit. Il aurait été intéressant de pouvoir observer le lien direct entre la sévérité des MPJS, la magnitude des changements de tension artérielle et les atteintes cérébrales. De plus, la plupart de nos sujets avaient un indice de MPJS relativement bas. Davantage de sujets avec des MPJS sévères auraient permis d'avoir une distribution plus égale et d'observer des changements cérébraux probablement plus

marqués. Le fait d'avoir plus de sujet aurait aussi permis de créer un groupe contrôle et de pouvoir vraiment comparer l'effet de présenter ou non des MPJS sur l'encéphale.

Par ailleurs, l'interprétation des résultats en DTI et en VBM demeure quelque peu controversée puisque les études utilisant ce type d'analyse ne se conforment pas à un seul protocole, ce qui augmente grandement la variabilité des résultats. En effet, les directives de traitement d'images (degré de lissage, algorithme de segmentation, correction d'artéfact, modèle de normalisation, corrections statistiques) peuvent grandement changer entre les études (148). Cependant, nous avons utilisé la méthodologie la plus récente et la plus adaptée à notre population. Certains problèmes méthodologiques peuvent également subsister, mais les techniques deviennent de plus en plus précises et de plus en plus perfectionnées, réduisant les biais liés aux analyses de neuroimagerie.

Conclusion

Pour conclure, une sévérité augmentée des MPJS représentée par des variations nocturnes importantes de tension artérielle est associée à des changements de structure dans le parenchyme cérébral. Plus précisément, bien que les changements à la matière blanche visibles à l'IRM (hyperintensités) n'étaient pas associés à la sévérité des MPJS, une association a pu être démontrée en étudiant l'intégrité de la micro-structure de la matière blanche, mesurée par le DTI. De plus, un intervalle inter-mouvement augmenté était associé à une réduction du volume de matière grise dans le cortex frontal.

La perte d'intégrité de la matière blanche pourrait avoir une influence sur les changements de volume de matière grise. Malgré leur apparence inoffensive sur la santé, les MPJS et l'activation sympathique qui survient de façon concomitante pourraient avoir un impact sur la santé cérébrovasculaire à long terme. Ces résultats devront évidemment être répliqués avant d'émettre des recommandations cliniques. De plus, le fait d'observer une association entre les MPJS et la production de lésions à la matière blanche amène une hypothèse intéressante sur leur rôle dans le SJSR et sur les facteurs de risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire. Si à eux seuls, les MPJS ont un impact sur la microvasculature et le parenchyme cérébral, alors il serait intéressant d'investiguer si leurs effets néfastes peuvent être potentialisés en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et cérébrovasculaires additionnels.

Directions futures

Une avenue intéressante à explorer dans des travaux futurs serait l'impact de la médication anti-hypertensive sur l'activation sympathique des MPJS et si celle-ci pouvait atténuer les effets potentiellement néfastes des MPJS sur la microvasculature cérébrale. Certains médicaments anti-hypertenseurs peuvent traverser la BHE et pourraient aussi avoir une influence sur les caractéristiques intrinsèques des MPJS (durée, nombres, périodicité). Par ailleurs, il serait important de mieux évaluer le lien entre les différents marqueurs de sévérités

et leurs effets sur le système autonome et cardiovasculaire. Les MPJS associés aux micro-éveils sont maintenant connus pour avoir une activation plus importante sur le système cardiovasculaire que les MPJS sans micro-éveil. Il serait donc nécessaire de vérifier si ce phénomène peut s'appliquer à la durée des mouvements et à l'intervalle intermouvement et d'approfondir nos connaissances sur l'effet de l'activation autonome sympathique. De plus, grâce à la continuité de ce projet, il sera possible de suivre longitudinalement les sujets sur une période de trois ans. Cela permettra d'observer la progression des changements à la matière blanche et à la matière grise de nos sujets et d'examiner le développement éventuel d'une encéphalopathie artériolosclérotique plus sévère. Notamment, si les observations de ce projet de maîtrise s'avèrent solides et que ces résultats se confirment grâce à des études supplémentaires, cela pourrait entraîner un réel changement dans la pratique médicale. Le traitement des MPJS pourrait ainsi devenir un choix préventif dans le combat contre les maladies cérébrovasculaires. Finalement, il restera à résoudre le mystère de la pathophysiologie des MPJS, de faire le lien avec le SJSR et de trouver une médication efficace à la suppression de ces mouvements nocturnes et aux manifestations autonomiques qui y sont associées.

Bibliographie

1. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* 2006;7(2):175-83.
2. Pollmacher T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM): their relationship to sleep stages. *Sleep.* 1993;16(6):572-7.
3. Ferri R, Zucconi M, Rundo F, Spruyt K, Manconi M, Ferini-Strambi L. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(2):438-48.
4. Rye DB, Trotti LM. Restless legs syndrome and periodic leg movements of sleep. *Neurol Clin.* 2012;30(4):1137-66.
5. Montplaisir J.; Whittom S MM, Dang-Vu T, Dauvilliers Y, Rompré S. Periodic leg movements during sleep and waking in narcolepsy. *Neurology.* 2005;64.
6. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology.* 2002;59(12):1889-94.
7. Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest.* 1989;96(1):89-91.
8. Carelli G, Krieger J, Calvi-Gries F, Macher JP. Periodic limb movements and obstructive sleep apneas before and after continuous positive airway pressure treatment. *J Sleep Res.* 1999;8(3):211-6.
9. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med.* 2000;1(2):163-7.
10. Montplaisir J AR, Walters A, Ferini-Strambi L. Restless Lesgs Syndrome and Periodic Limb Movements during Sleep. *Principles and practice of sleep medicine.* 5th ed2011.

11. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev.* 2006;10(3):169-77.
12. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-19.
13. Nannapaneni S, Ramar K. Periodic limb movements during sleep and their effect on the cardiovascular system: is there a final answer? *Sleep Med.* 2014;15(4):379-84.
14. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1982;36(1):129-40.
15. Kales A, Wilson T, Kales JD, Jacobson A, Paulson MJ, Kollar E, et al. Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: effects of aging. *J Am Geriatr Soc.* 1967;15(5):405-14.
16. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002;53(1):547-54.
17. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep.* 2008;31(9):1221-7.
18. Moore Ht, Winkelmann J, Lin L, Finn L, Peppard P, Mignot E. Periodic leg movements during sleep are associated with polymorphisms in BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, and PTPRD. *Sleep.* 2014;37(9):1535-42.
19. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Preisig M, et al. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol.* 2016;79(3):464-74.
20. Lee JH, Parker KP, Ansari FP, Bliwise DL. A secondary analysis of racial differences in periodic leg movements in sleep and ferritin in hemodialysis patients. *Sleep Med.* 2006;7(8):646-8.
21. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev.* 2006;10(3):153-67.

22. Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord.* 2001;16(3):577-9.
23. Pennestri MH, Whittom S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. *Sleep.* 2006;29(9):1183-7.
24. Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. Nightly variation of periodic leg movements in sleep in middle aged and elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr.* 1988;7(4):273-9.
25. Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Morettini J. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. *Mov Disord.* 2005;20(9):1127-32.
26. Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res.* 2004;56(5):543-8.
27. Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. Age-related sleep-wake disorders at a sleep disorder center. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31(6):364-70.
28. Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53(5):M391-4.
29. Kirk VG, Bohn S. Periodic limb movements in children: prevalence in a referred population. *Sleep.* 2004;27(2):313-5.
30. Martinez S, Guilleminault C. Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(11):765-70.
31. Scholle S, Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(6):984-91.
32. Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, Schultz B, Elliott J, Zhao RH, et al. Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics.* 2000;106(5):E70.
33. Picchiatti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep.* 1999;22(3):297-300.
34. Cuellar NG. The effects of periodic limb movements in sleep (PLMS) on cardiovascular disease. *Heart Lung.* 2013;42(5):353-60.
35. Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S, et al. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in

older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation*. 2011;124(11):1223-31.

36. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med*. 2006;7(7):545-52.

37. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2008;70(1):35-42.

38. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51(3):103-7.

39. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1052-60.

40. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep*. 2000;23(3):361-7.

41. Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):269-72.

42. Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL. Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(6):437-42.

43. Salin-Pascual RJ, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(8):348-50.

44. Myers BA, Klerman GL, Hartmann E. Nocturnal cataclysms with myoclonus: a new side effect of clomipramine. *Am J Psychiatry*. 1986;143(11):1490-1.

45. Heiman EM, Christie M. Lithium-aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Am J Psychiatry*. 1986;143(9):1191-2.

46. Allen RP LS, Earley CJ. Antihistamines and benzodiazepines exacerbate daytime restless legs syndrome (RLS) symptoms *Sleep*. 2005;28(A279).

47. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*. 2006;67(1):125-30.

48. Smith RC. Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep*. 1985;8(3):239-43.

49. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology*. 2000;54(8):1609-16.
50. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2000;15(1):154-8.
51. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 18:S440-8.
52. Nagatsu T. Tyrosine hydroxylase: human isoforms, structure and regulation in physiology and pathology. *Essays Biochem*. 1995;30:15-35.
53. Ramsey AJ, Hillas PJ, Fitzpatrick PF. Characterization of the active site iron in tyrosine hydroxylase. Redox states of the iron. *J Biol Chem*. 1996;271(40):24395-400.
54. Freeman A RD. Dopamine in behavioral state control. In: Sinton C PP, Monti J., editor. *The neurochemistry of sleep and wakefulness*. Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press; 2008. p. 179–223.
55. Bianco LE, Unger EL, Earley CJ, Beard JL. Iron deficiency alters the day-night variation in monoamine levels in mice. *Chronobiol Int*. 2009;26(3):447-63.
56. Bianco LE, Wiesinger J, Earley CJ, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine uptake and response to L-DOPA injection in Sprague-Dawley rats. *J Neurochem*. 2008;106(1):205-15.
57. Nelson C, Erikson K, Pinero DJ, Beard JL. In vivo dopamine metabolism is altered in iron-deficient anemic rats. *J Nutr*. 1997;127(12):2282-8.
58. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*. 2007;357(7):639-47.
59. Stogios PJ, Downs GS, Jauhal JJ, Nandra SK, Prive GG. Sequence and structural analysis of BTB domain proteins. *Genome Biol*. 2005;6(10):R82.
60. Stogios PJ, Prive GG. The BACK domain in BTB-kelch proteins. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(12):634-7.
61. Jellen LC, Beard JL, Jones BC. Systems genetics analysis of iron regulation in the brain. *Biochimie*. 2009;91(10):1255-9.
62. Sahu SK, Fritz A, Tiwari N, Kovacs Z, Pouya A, Wullner V, et al. TOX3 regulates neural progenitor identity. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859(7):833-40.

63. Azcoitia V, Aracil M, Martinez AC, Torres M. The homeodomain protein Meis1 is essential for definitive hematopoiesis and vascular patterning in the mouse embryo. *Dev Biol.* 2005;280(2):307-20.
64. Minehata K, Kawahara A, Suzuki T. meis1 regulates the development of endothelial cells in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374(4):647-52.
65. Winkelman JW, Blackwell T, Stone K, Ancoli-Israel S, Tranah GJ, Redline S, et al. Genetic associations of periodic limb movements of sleep in the elderly for the MrOS sleep study. *Sleep Med.* 2015;16(11):1360-5.
66. Gong Y, McDonough CW, Beitelshees AL, El Rouby N, Hiltunen TP, O'Connell JR, et al. PTPRD gene associated with blood pressure response to atenolol and resistant hypertension. *J Hypertens.* 2015;33(11):2278-85.
67. Satou R, Gonzalez-Villalobos RA. JAK-STAT and the renin-angiotensin system: The role of the JAK-STAT pathway in blood pressure and intrarenal renin-angiotensin system regulation. *JAKSTAT.* 2012;1(4):250-6.
68. Veeriah S, Brennan C, Meng S, Singh B, Fagin JA, Solit DB, et al. The tyrosine phosphatase PTPRD is a tumor suppressor that is frequently inactivated and mutated in glioblastoma and other human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(23):9435-40.
69. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. Update to the AASM Clinical Practice Guideline: "The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses". *Sleep.* 2012;35(8):1037.
70. Santamaria J, Iranzo A, Tolosa E. Development of restless legs syndrome after dopaminergic treatment in a patient with periodic leg movements in sleep. *Sleep Med.* 2003;4(2):153-5.
71. Grewal M, Hawa R, Shapiro C. Treatment of periodic limb movements in sleep with selegiline HCl. *Mov Disord.* 2002;17(2):398-401.
72. Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(5):574-8.

73. Saletu M, Anderer P, Saletu B, Hauer C, Mandl M, Semler B, et al. Sleep laboratory studies in periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. *Hum Psychopharmacol.* 2001;16(2):177-87.
74. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiani A, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11(2):153-61.
75. De Mello MT, Esteves AM, Tufik S. Comparison between dopaminergic agents and physical exercise as treatment for periodic limb movements in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2004;42(4):218-21.
76. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 2007;68(15):1213-8.
77. Pennestri MH, Montplaisir J, Fradette L, Lavigne G, Colombo R, Lanfranchi PA. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. *Sleep Med.* 2013;14(6):555-61.
78. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology.* 1999;52(4):786-91.
79. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals and awakenings in relation with periodic leg movements during sleep. *J Sleep Res.* 2000;9(3):273-7.
80. Montplaisir J, Boucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G. Persistence of repetitive EEG arousals (K-alpha complexes) in RLS patients treated with L-DOPA. *Sleep.* 1996;19(3):196-9.
81. Kondo H, Ozone M, Ohki N, Sagawa Y, Yamamichi K, Fukuju M, et al. Association between heart rate variability, blood pressure and autonomic activity in cyclic alternating pattern during sleep. *Sleep.* 2014;37(1):187-94.
82. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13(4):314-23.

83. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*. 1985;8(2):137-45.
84. Billars L HA, Bliwise D, et al. Hypertension risk and PLMS in restless legs syndrome. *sleep*. 2007;30:A297-8.
85. Salat DH, Williams VJ, Leritz EC, Schnyer DM, Rudolph JL, Lipsitz LA, et al. Inter-individual variation in blood pressure is associated with regional white matter integrity in generally healthy older adults. *Neuroimage*. 2012;59(1):181-92.
86. Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2003;7(4):297-310.
87. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701.
88. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010;119(3):277-90.
89. Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J*. 2012;88(1036):79-87.
90. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44(1):21-3.
91. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2016;36(5):1426-47.
92. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006;37(6):1391-8.
93. Padovani A, Di Piero V, Bragoni M, Di Biase C, Trasimeni G, Lannili M, et al. Correlates of leukoaraiosis and ventricular enlargement on magnetic resonance imaging: a study in normal elderly and cerebrovascular patients. *Eur J Neurol*. 1997;4(1):15-23.
94. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke*. 1995;26(7):1293-301.
95. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology*. 2007;69(10):974-8.

96. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ. Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol*. 1995;52(1):21-4.
97. Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung LK, et al. White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2011;32(9):1588-98.
98. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
99. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van der Flier WM, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(4):384-91.
100. Podgorska A, Hier DB, Pytlewski A, Czlonkowska A. Leukoaraiosis and stroke outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002;11(6):336-40.
101. Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(8):1274-82.
102. Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med*. 2010;40(4):603-10.
103. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology*. 2008;70(12):935-42.
104. Srikanth V, Beare R, Blizzard L, Phan T, Stapleton J, Chen J, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke*. 2009;40(1):175-80.
105. Enzinger C, Fazekas F, Ropele S, Schmidt R. Progression of cerebral white matter lesions -- clinical and radiological considerations. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):5-10.
106. Simoni M MZ, Rothwell PM. Validity of CT versus MR brain imaging in studies of risk factors for Leukoaraiosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:300.

107. Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Verdelho A, et al. Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis And Disability (LADIS) Study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(9):1638-43.
108. Schmidtke K, Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? *J Neurol Sci.* 2005;229-230:13-20.
109. Hopkins RO, Beck CJ, Burnett DL, Weaver LK, Victoroff J, Bigler ED. Prevalence of white matter hyperintensities in a young healthy population. *J Neuroimaging.* 2006;16(3):243-51.
110. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):9-14.
111. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, Levy C, Auffray E, Brunnerau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology.* 2001;56(7):921-6.
112. Longstreth WT, Jr. Brain abnormalities in the elderly: frequency and predictors in the United States (the Cardiovascular Health Study). Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *J Neural Transm Suppl.* 1998;53:9-16.
113. Bender AR, Volkle MC, Raz N. Differential aging of cerebral white matter in middle-aged and older adults: A seven-year follow-up. *Neuroimage.* 2016;125:74-83.
114. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke.* 1997;28(3):652-9.
115. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke.* 2008;39(5):1607-9.
116. Anan F, Masaki T, Eto T, Iwao T, Shimomura T, Umeno Y, et al. Visceral fat accumulation is a significant risk factor for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(5):368-74.
117. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke.* 2008;39(10):2712-9.

118. de Lau LM, Smith AD, Refsum H, Johnston C, Breteler MM. Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(2):149-57.
119. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, Garcia SL, Narkhede A, Griffith EY, et al. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2013;19(4):E29-34.
120. Revesz T, Hawkins CP, du Boulay EP, Barnard RO, McDonald WI. Pathological findings correlated with magnetic resonance imaging in subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(12):1337-44.
121. Kim YJ, Kwon HK, Lee JM, Cho H, Kim HJ, Park HK, et al. Gray and white matter changes linking cerebral small vessel disease to gait disturbances. *Neurology*. 2016;86(13):1199-207.
122. Lambert C, Sam Narean J, Benjamin P, Zeestraten E, Barrick TR, Markus HS. Characterising the grey matter correlates of leukoaraiosis in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin*. 2015;9:194-205.
123. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Longstreth WT, Jr., Gach HM, et al. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders. *Neurobiol Aging*. 2012;33(4):834 e7-16.
124. Reid AT, van Norden AG, de Laat KF, van Oudheusden LJ, Zwijs MP, Evans AC, et al. Patterns of cortical degeneration in an elderly cohort with cerebral small vessel disease. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1983-92.
125. Rossi Espagnet MC, Romano A, Carducci F, Calabria LF, Fiorillo M, Orzi F, et al. Grey matter volume alterations in CADASIL: a voxel-based morphometry study. *J Headache Pain*. 2012;13(3):231-8.
126. Tuladhar AM, Reid AT, Shumskaya E, de Laat KF, van Norden AG, van Dijk EJ, et al. Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition. *Stroke*. 2015;46(2):425-32.
127. Wen W, Sachdev PS, Chen X, Anstey K. Gray matter reduction is correlated with white matter hyperintensity volume: a voxel-based morphometric study in a large epidemiological sample. *Neuroimage*. 2006;29(4):1031-9.
128. Wen W, Sachdev P, Shnier R, Brodaty H. Effect of white matter hyperintensities on cortical cerebral blood volume using perfusion MRI. *Neuroimage*. 2004;21(4):1350-6.

129. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004;63(2):246-53.
130. Xiong Y, Wong A, Wong K, Chu WC, Hu X, Chen X, et al. Predictors for cortical gray matter volume in stroke patients with confluent white matter changes. *J Neurol Sci*. 2014;338(1-2):169-73.
131. Piguet O, Ridley LJ, Grayson DA, Bennett HP, Creasey H, Lye TC, et al. Comparing white matter lesions on T2 and FLAIR MRI in the Sydney Older Persons Study. *Eur J Neurol*. 2005;12(5):399-402.
132. Barkhof F, Scheltens P. Imaging of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:21-30.
133. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Ader H, Scheltens P, Freidl W, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*. 2003;34(2):441-5.
134. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, Poirier V, O'Leary DH, Gardin JM, et al. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1994;25(2):318-27.
135. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol*. 1992;49(8):825-7.
136. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7-12.
137. Huisman TA. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*. 2010;10 Spec no A:S163-71.
138. de Groot M, Verhaaren BF, de Boer R, Klein S, Hofman A, van der Lugt A, et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke*. 2013;44(4):1037-42.

139. Maillard P, Carmichael O, Harvey D, Fletcher E, Reed B, Mungas D, et al. FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):54-61.
140. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316-29.
141. Rowe Bijanki K, Arndt S, Magnotta VA, Nopoulos P, Paradiso S, Matsui JT, et al. Characterizing white matter health and organization in atherosclerotic vascular disease: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res*. 2013;214(3):389-94.
142. Belke M, Heverhagen JT, Keil B, Rosenow F, Oertel WH, Stiasny-Kolster K, et al. DTI and VBM reveal white matter changes without associated gray matter changes in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00327.
143. Lindemann K, Muller HP, Ludolph AC, Hornyak M, Kassubek J. Microstructure of the Midbrain and Cervical Spinal Cord in Idiopathic Restless Legs Syndrome: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Sleep*. 2016;39(2):423-8.
144. Rizzo G, Manners D, Vetrugno R, Tonon C, Malucelli E, Plazzi G, et al. Combined brain voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study in idiopathic restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol*. 2012;19(7):1045-9.
145. Unrath A, Muller HP, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J. Cerebral white matter alterations in idiopathic restless legs syndrome, as measured by diffusion tensor imaging. *Mov Disord*. 2008;23(9):1250-5.
146. Connor JR, Ponnuru P, Lee BY, Podskalny GD, Alam S, Allen RP, et al. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011;12(6):614-9.
147. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000;11(6 Pt 1):805-21.
148. Whitwell JL. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *J Neurosci*. 2009;29(31):9661-4.
149. Reinhard MA, Regen W, Baglioni C, Nissen C, Feige B, Hennig J, et al. The relationship between brain morphology and polysomnography in healthy good sleepers. *PLoS One*. 2014;9(10):e109336.

150. Celle S, Roche F, Peyron R, Faillenot I, Laurent B, Pichot V, et al. Lack of specific gray matter alterations in restless legs syndrome in elderly subjects. *J Neurol.* 2010;257(3):344-8.
151. Chang Y, Chang HW, Song H, Ku J, Earley CJ, Allen RP, et al. Gray matter alteration in patients with restless legs syndrome: a voxel-based morphometry study. *Clin Imaging.* 2015;39(1):20-5.
152. Comley RA, Cervenka S, Palhagen SE, Panagiotidis G, Matthews JC, Lai RY, et al. A comparison of gray matter density in restless legs syndrome patients and matched controls using voxel-based morphometry. *J Neuroimaging.* 2012;22(1):28-32.
153. Etgen T, Draganski B, Ilg C, Schroder M, Geisler P, Hajak G, et al. Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome. *Neuroimage.* 2005;24(4):1242-7.
154. Hornyak M, Ahrendts JC, Spiegelhalder K, Riemann D, Voderholzer U, Feige B, et al. Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007;9(1):22-6.
155. Margariti PN, Astrakas LG, Tsouli SG, Hadjigeorgiou GM, Konitsiotis S, Argyropoulou MI. Investigation of unmedicated early onset restless legs syndrome by voxel-based morphometry, T2 relaxometry, and functional MR imaging during the night-time hours. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):667-72.
156. Unrath A, Juengling FD, Schork M, Kassubek J. Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study. *Mov Disord.* 2007;22(12):1751-6.
157. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2(2):161-92.
158. Cipolla MJ. Control of Cerebral Blood Flow. *The Cerebral Circulation.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009.
159. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. The National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med.* 1992;152(5):938-45.
160. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959;39(2):183-238.

161. Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension*. 2010;55(3):698-705.
162. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL, Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol*. 1978;234(4):H371-83.
163. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of induced hypertension on intracranial pressure and flow velocities of the middle cerebral arteries in patients with large hemispheric stroke. *Stroke*. 2002;33(4):998-1004.
164. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg*. 2001;95(5):756-63.
165. Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*. 2001;32(1):128-32.
166. Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemaker JM, van Lieshout JJ. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation*. 2004;110(15):2241-5.
167. Traon AP, Costes-Salon MC, Galinier M, Fourcade J, Larrue V. Dynamics of cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):139-44.
168. Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension*. 1994;23(5):565-8.
169. Novak V, Yang AC, Lepicovsky L, Goldberger AL, Lipsitz LA, Peng CK. Multimodal pressure-flow method to assess dynamics of cerebral autoregulation in stroke and hypertension. *Biomed Eng Online*. 2004;3(1):39.
170. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension. *Neth J Med*. 1995;47(4):180-4.
171. Tzeng YC, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJ, Wong A, Ainslie PN. Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension*. 2010;56(2):268-73.

172. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation*. 1976;53(4):720-7.
173. Gulliksen G, Hojer-Pedersen E, Moller M, Harvald B, Enevoldsen E. Autoregulation of cerebral blood flow in patients with malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. *Acta Med Scand Suppl*. 1983;678:43-9.
174. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6):599-605.
175. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Black BK, Diedrich A, Raj SR, et al. Nocturnal blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure. *Hypertension*. 2009;53(2):363-9.
176. Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(9 Pt 2):280S-90S.
177. James GD, Pickering TG. The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure. *Am J Hypertens*. 1993;6(6 Pt 2):170S-3S.
178. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645-53.
179. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation*. 1983;68(3):477-83.
180. Omboni S, Smit AA, van Lieshout JJ, Settels JJ, Langewouters GJ, Wieling W. Mechanisms underlying the impairment in orthostatic tolerance after nocturnal recumbency in patients with autonomic failure. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):609-18.
181. Kadoya M, Koyama H, Kanzaki A, Kurajoh M, Hatayama M, Shiraishi J, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor and reverse dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with cardiovascular risk factors. *PLoS One*. 2014;9(8):e105977.
182. Kim BK, Kim YM, Lee Y, Lim YH, Shin J. A reverse dipping pattern predicts cardiovascular mortality in a clinical cohort. *J Korean Med Sci*. 2013;28(10):1468-73.
183. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens*. 2008;26(5):878-84.

184. Hosaka M, Asayama K, Imai Y, Ohkubo T. Relationship between stroke subtypes and morning surge or dipping pattern. *Hypertension*. 2013;61(2):e21.
185. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(2):528-36.
186. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation*. 1993;88(3):986-92.
187. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235-41.
188. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38(4):852-7.
189. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61.
190. von Kanel R, Jain S, Mills PJ, Nelesen RA, Adler KA, Hong S, et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation and hemostasis. *J Hypertens*. 2004;22(11):2087-93.
191. Ulu SM, Ahsen A, Akci O, Yaman F, Demir K, Yaman G, et al. The relationship between dipping-non-dipping arterial blood pressure pattern and frequency of restless leg syndrome with related factors. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(4):284-8.
192. Mitchell R.N. SFJ. Blood vessels: atherosclerosis. In: V.K. Kumar AKA, N. Fausto, J.C. Aster, editor. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8th ed*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 496–507.
193. Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Acker JD. Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*. 2007;21(2):149-57.

194. Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Arico D, Rizzo P, et al. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep Med.* 2004;5(4):407-12.
195. Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(9):1611-9.
196. Pepin JL, Borel AL, Tamisier R, Baguet JP, Levy P, Dauvilliers Y. Hypertension and sleep: overview of a tight relationship. *Sleep Med Rev.* 2014;18(6):509-19.
197. Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, van der Lugt A, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2012;43(10):2637-42.
198. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK, European Society of H, European Society of C. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22(1):43-53.
199. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996;67(3):588-97.
200. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
201. Rechtschaffen AK, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service. 1968.
202. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep.* 1992;15(2):173-84.
203. Manconi M, Zavalko I, Fanfulla F, Winkelman JW, Fulda S. An evidence-based recommendation for a new definition of respiratory-related leg movements. *Sleep.* 2015;38(2):295-304.
204. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
205. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.

206. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-8.
207. Villeneuve S, Belleville S, Massoud F, Bocti C, Gauthier S. Impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(4):375-81.
208. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. *Fsl*. *Neuroimage*. 2012;62(2):782-90.
209. Smith RE, Tournier JD, Calamante F, Connelly A. Anatomically-constrained tractography: improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *Neuroimage*. 2012;62(3):1924-38.
210. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-505.
211. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens*. 2011;29(8):1469-77.
212. Dunn KM, Nelson MT. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(1):H1-14.
213. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. 2012;35(7):695-701.
214. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:266-309.
215. Bliwise DL. Normal Aging. In: Kryger MHR, T.; Dement, W.C., editor. *Principle and Practice of sleep medicine*. 5th ed2011.
216. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008;64(4):273-80.
217. Harsan LA, Poulet P, Guignard B, Steibel J, Parizel N, de Sousa PL, et al. Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci Res*. 2006;83(3):392-402.

218. Sun SW, Liang HF, Trinkaus K, Cross AH, Armstrong RC, Song SK. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn Reson Med.* 2006;55(2):302-8.
219. Kennedy KM, Raz N. Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Res.* 2009;1297:41-56.
220. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2012;11(12):1039-47.
221. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit - concept review. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(4):790-8.
222. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(1):41-53.
223. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483-97.
224. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol.* 2007;28(1):5-11.
225. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2009;30(3):337-52.
226. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Munoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol.* 2009;65(2):194-202.
227. Abbott NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol.* 2000;20(2):131-47.
228. Drakatos P, Higgins S, Pengo MF, Kent BD, Muza R, Karkoulias K, et al. Derived Arterial Stiffness is Increased in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Periodic Limb Movements during Sleep. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(2):195-202.
229. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation.* 2003;108(18):2230-5.
230. Baumbach GL. Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. *Hypertension.* 1996;27(2):159-67.

231. Christensen KL. Reducing pulse pressure in hypertension may normalize small artery structure. *Hypertension*. 1991;18(6):722-7.
232. James MA, Watt PA, Potter JF, Thurston H, Swales JD. Pulse pressure and resistance artery structure in the elderly. *Hypertension*. 1995;26(2):301-6.
233. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46(1):200-4.
234. Redon J, Lurbe E. Nocturnal blood pressure versus nondipping pattern: what do they mean? *Hypertension*. 2008;51(1):41-2.
235. Du AT, Schuff N, Chao LL, Kornak J, Ezekiel F, Jagust WJ, et al. White matter lesions are associated with cortical atrophy more than entorhinal and hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging*. 2005;26(4):553-9.
236. Godin O, Maillard P, Crivello F, Alperovitch A, Mazoyer B, Tzourio C, et al. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(2):177-84.
237. Lambert C, Benjamin P, Zeestraten E, Lawrence AJ, Barrick TR, Markus HS. Longitudinal patterns of leukoaraiosis and brain atrophy in symptomatic small vessel disease. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1136-51.
238. Nitkunan A, Lanfranconi S, Charlton RA, Barrick TR, Markus HS. Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2011;42(1):133-8.
239. Patel B, Markus HS. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *Int J Stroke*. 2011;6(1):47-59.
240. Rossi R, Boccardi M, Sabattoli F, Galluzzi S, Alaimo G, Testa C, et al. Topographic correspondence between white matter hyperintensities and brain atrophy. *J Neurol*. 2006;253(7):919-27.
241. Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Rother J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage*. 2004;22(4):1767-74.
242. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.

243. Ferri R, Fulda S, Manconi M, Hogl B, Ehrmann L, Ferini-Strambi L, et al. Night-to-night variability of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: comparison between the periodicity index and the PLMS index. *Sleep Med.* 2013;14(3):293-6.
244. Skeba P, Hiranniramol K, Earley CJ, Allen RP. Inter-movement interval as a primary stable measure of periodic limb movements of sleep. *Sleep Med.* 2016;17:138-43.
245. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, del Ser T, et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol.* 1998;39(2):80-9.

Annexes

Annexe 1

Échelle visuelle semi-quantitative de Scheltens*		0-84
Hyperintensités périventriculaire¹		0-6
Cornes	Frontale	0-2
	Occipitale	0-2
Bandes	Ventricules latéraux	0-2
Hyperintensités de matière blanche profonde²		0-24
	Frontale	0-6
	Pariétale	0-6
	Occipital	0-6
	Temporal	0-6
Hyperintensités des noyaux gris centraux²		0-30
	Noyau caudé	0-6
	Putamen	0-6
	Globus pallidus	0-6
	Thalamus	0-6
	Capsule interne	0-6
Hyperintensités infratentorielles²		0-24
	Cervelet	0-6
	Mésencéphale	0-6
	Protubérance	0-6
	Bulbe	0-6

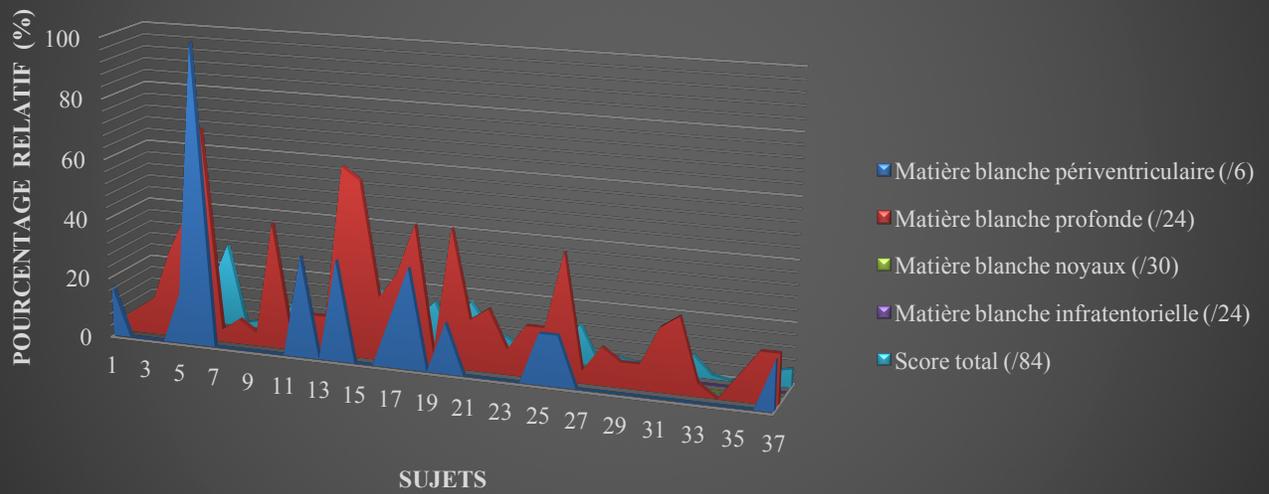
¹ 0 = absent; 1 = < 5 mm; 2 = > 5 mm

² 0 = absent; 1 = < 3mm et nombre < 6; 2 = < 3mm et nombre > 5; 3 = 4 à 10 mm et nombre < 6; 4 = 4 à 10 mm et nombre > 5; 5 = > 11 mm; 6 = confluent

* Informations tirées des articles de Scheltens P, *et coll.* (136, 245)

Annexe 2

Figure 4. Distribution relative de la charge lésionnelle selon les sous-catégories de l'échelle de Scheltens



Annexe 3

Résultats détaillés de l'analyse en imagerie de diffusion (DTI) chez des sujets présentant des MPJS

Variables de sévérité des MPJS	Métriques	Type de corrélation	Clusters		Coordonnées MNI	Régions significatives			
			#	taille (voxels)					
Indice de MPJS	DM	Positive	1	24355	5,98	28, -2, 37	Fasciculus longitudinal supérieur droit		
					5,32	18, 35, 20	Corona radiata antérieure droite, forcep mineur droit		
					5,06	-38, -46, 22	Fasciculus longitudinal supérieur gauche		
					4,85	49, 6, 15	Fasciculus longitudinal supérieur droit		
					4,83	39, -35, 9	Fasciculus longitudinal inférieur droit		
					4,73	25, 21, 16	Corona radiata antérieure droite, fasciculus front-occipital inférieurs droits, radiation thalamique antérieure droite		
							Forcep mineur gauche, fasciculus unciné gauche, radiation thalamique antérieure gauche		
	DR	Positive	1	8509	4,95	-14, 55, -8	Forcep mineur gauche, fasciculus unciné gauche, fasciculus front-occipital inférieurs gauches		
					4,91	10, 7, 27	Corps du corps calleux		
					4,90	9, 41, 38	n.d.		
					4,65	18, 1, 48	n.d.		
					4,59	25, 21, 16	Corona radiata antérieure droite, Fasciculus front-occipital inférieur droit, radiation thalamique antérieure droite		
							4,96	-21, -14, 6	Voie cortico-spinale gauche
							4,50	-24, -7, 26	Corona radiata supérieure gauche
DA	Positive	1	3190	4,44	-26, -14, 27	Voie cortico-spinale gauche			
				4,27	-25, -5, 26	Corona radiata supérieure gauche			
				4,06	-33, -33, 63	Voie cortico-spinale gauche			
				2	873	4,22	26, -31, 45	Fasciculus longitudinal supérieur droit	
				3	317	4,10	-27, -63, 24	Radiation thalamique antérieure gauche	
				4	86	4,08	16, 35, 18	Corona radiata antérieure droite, forcep mineur droit	

Nombre de MPJS associé à un micro-éveil	DM	Positive	1	962	5,09	18, 35, 20	Corona radiata antérieure droite, forcep mineur droit
					4,91	23, 17, 30	Corona radiata antérieure droite
					4,82	23, 30, 20	Corona radiata antérieure droite, radiation thalamique antérieure droite
					4,75	23, 32, 18	Radiation thalamique antérieure droite
					4,49	22, 27, 24	Corona radiata antérieure droite, radiation thalamique antérieure droite
					4,40	24, 33, 16	Corona radiata antérieure droite, radiation thalamique antérieure droite
					4,69	-39, -26, 33	
					4,39	-41, -28, 33	
					4,36	-28, -31, 40	Fasciculus longitudinal supérieur gauche
					4,36	-33, -35, 35	
	4,33	-41, -31, 35					
	4,31	-34, -31, 37					
	DA	Positive	1	4681	5,28	-23, 3, 22	Corona radiata supérieure gauche
					5,08	-31, -30, 45	n.d.
					4,93	-40, -25, 33	Fasciculus longitudinal supérieur gauche
					4,74	-31, -46, 25	Fasciculus longitudinal supérieur gauche, fasciculus longitudinal inférieur gauche
					4,71	-31, -48, 25	Fasciculus longitudinal supérieur gauche
					4,62	-40, -32, 35	Fasciculus longitudinal supérieur gauche
					4,78	20, 7, 40	Corona radiata supérieure droite
					4,60	19, 25, 20	Genou du corps calleux droit
4,23					27, -10, 28	Corona radiata supérieure droite, voie cortico-spinale droite	
4,12					18, 9, 30	Corps du corps calleux	
4,11	25, 20, 18	Corona radiata antérieure droite, fasciculus front-occipital inférieurs droits					
4,07	22, 14, 18	Capsule interne droite, radiation thalamique antérieure droite					

					5,36	30, -41, 25	Corona radiata postérieure droite
					4,89	29, -38, 27	Corona radiata postérieure droite
					4,50	31, -39, 23	Corona radiata postérieure droite
			3	512	4,20	29, -28, 32	Fasciculus longitudinal supérieur droit
					4,05	29, -42, 35	Fasciculus longitudinal supérieur droit
					4,01	30, -24, 35	Fasciculus longitudinal supérieur gauche
					5,02	26, -13, 30	Corona radiata supérieure droite, voie cortico-spinal droite
					4,28	26, -6, 32	Corona radiata supérieure droite
Intervalle inter-mouvement moyen	AF	Négative	1	1504	4,23	27, -8, 27	Corona radiata supérieure droite
					4,16	25, -12, 33	Corona radiata supérieure droite, voie cortico-spinale droite
					4,15	27, -10, 27	Corona radiata supérieure droite
					4,06	27, 15, 24	Corona radiata antérieure droite

DTI, *Diffusion tensor imaging*; MPJS, Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil;

MNI, *Montreal Neurological Institute*; DM, Diffusivité moyenne; DR, Diffusivité radiale; DA,

Diffusivité axiale; AF, Anisotropie fractionnelle

