

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE II

Discipline : **Neurosciences**

Présentée et soutenue publiquement par

Lucie PLOMHAUSE

Le 13 Décembre 2013

Troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathiques et associés à la maladie de Parkinson : analyse comportementale et neurophysiologique du traitement des informations visuelles

Composition du jury

Yves DAUVILLIERS	Professeur des Universités, INSERM U1061, Montpellier	Rapporteur
François TISON	Professeur des Universités, UMR 5293, Bordeaux	Rapporteur
Philippe PEIGNEUX	Professeur des Universités, Univ. Libre de Bruxelles	Examineur
Florence PASQUIER	Professeur des Universités, EA 1046, Lille	Examineur
Philippe DERAMBURE	Professeur des Universités, EA 4559, Lille	Examineur
Christelle MONACA CHARLEY	Maître de Conférences, EA 4559, Lille	Directeur

En ce moment, un grand bruit se fit entendre dans le taudis de don Quichotte, et sa voix par dessus le bruit.

« Arrête, voleur ! s'écriait-il ; arrête, félon, bandit, détrousseur de passants ; je te tiens ici, et ton cimenterre ne te sera bon à rien. »

Puis on entendait résonner les coups d'épée qui tombaient sur les murailles. [...]

Le bon de l'affaire, c'est qu'il avait les yeux fermés, car il dormait, et c'était en dormant qu'il livrait bataille au géant.

Miguel de Cervantes, Don Quijote de la Mancha (Partie 1, chapitre 35)

A Marthe et René Hespel Plomhause,

A Nelly et Louis Lecocq Mamez

Je remercie vivement les rapporteurs de ce travail,

Monsieur le Professeur Yves Dauvilliers,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail depuis notre rencontre au Japon et lors de mes comités de suivi de thèse. C'est un grand honneur et plaisir pour moi que vous ayez accepté de juger ce travail. Veuillez accepter mes remerciements pour votre présence à Lille pour ma soutenance de thèse.

Monsieur le Professeur François Tison,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de consacrer du temps pour juger ce travail. Je vous prie d'accepter mes remerciements et mon profond respect.

Ainsi que les autres membres du jury,

Madame le Professeur Florence Pasquier,

Vous avez suivi l'avancée de ce travail et vous acceptez aujourd'hui de le juger en participant à ce jury. Je vous en remercie.

Monsieur le Professeur Philippe Peigneux,

J'ai toujours le souvenir de notre première rencontre il y a plusieurs années où vous aviez, avec beaucoup d'humour, accepté ma demande d'autographe. J'avais ce jour là été impressionnée par vos qualités d'enseignant ainsi que votre disponibilité. Vous me faites aujourd'hui l'honneur et l'immense plaisir de participer à ce jury de thèse, je vous en remercie.

Monsieur le Professeur Philippe Derambure,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans le service de neuro-psychophysiologie pendant ces 4 années ! Vous avez suivi ce travail et m'avez entendue quand j'en ai eu besoin, je vous en remercie.

Madame le Docteur Christelle Monaca Charley,

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et de l'avoir dirigé depuis le master jusqu'à la soutenance de thèse. Tu m'as fait découvrir « le monde du sommeil » (que je connaissais bien avant mais pas dans ce sens là !) non seulement dans ses aspects recherche mais également cliniques. Je te remercie de m'avoir aidée quand j'en avais besoin mais aussi de m'avoir fait confiance en me laissant de plus en plus d'autonomie au cours des années.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont apporté une aide précieuse pour mener à bien ce travail,

Kathy Dujardin, dès mes premières années sur les bancs de la fac vous m'avez transmis le goût de la psychologie cognitive. C'est ensuite grâce à vous que j'ai découvert la recherche en neurosciences après la neuropsychologie. Il n'est rien de dire que vous avez été l'un des piliers de ce travail. J'ai beaucoup appris en travaillant avec vous et je suis heureuse que cela se poursuive.

Luc Defebvre, je vous remercie de toute l'aide que vous m'avez apporté pour mener à bien nos études auprès des patients parkinsoniens. Nos échanges tant pour la prise en charge des patients que lors de réunions de recherche m'ont beaucoup apporté.

Muriel Boucart et Pascal Desprez, pour la mise en place des évaluations de la vision.

Marie Delliaux, merci de t'être occupée avec tant de bienveillance des patients qui ont accepté de participer à nos études. Ton calme et ta disponibilité ont sans aucun doute facilité le travail fastidieux de programmation et d'organisation des visites des patients. Tu m'as également beaucoup appris en Neuro A quand j'étais une toute jeune diplômée ! Merci de ton écoute et de tes encouragements.

Anne-sophie Carette, d'abord stagiaire surdouée qui a été une partenaire de choc pour moi lorsque Marie pouponnait ! Puis collègue sur qui il était bon de pouvoir compter ! Je te remercie de ton soutien, de ta bonne humeur et de ta débrouillardise !

Jean-louis Bourriez, pour la mise en place et l'analyse de l'étude en EEG. Merci aussi pour le sauvetage d'ordinateurs !

Behnam Molaee-Ardekani, qui a patiemment écouté mes demandes parfois étonnantes pour le traitement des données EEG, et qui a toujours réussi à y trouver des solutions. Réussir à me faire travailler sur EEGlab est en soi une performance ! Je te souhaite de pouvoir continuer à travailler dans de bonnes conditions par la suite.

Jean-Marie Jacquesson, pour m'avoir enseigné l'art du scoring sommeil ! Je suis fière de faire partie de cette génération lilloise formée par toi aux ficelles du métier !

Les infirmières de l'unité de sommeil, Christine, Sophie, Sylvia, Fathira et Martine, qui font de leur mieux pour accueillir les patients dans les meilleures conditions. Je vous remercie également pour vos encouragements.

Les participants et patients qui ont très généreusement accepté de donner de leur temps et de se plier aux contraintes de la recherche clinique.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont apporté d'une manière ou d'une autre, un soutien indispensable ces dernières années,

Toute ma famille et mes amis, je ne vais pas pouvoir citer tout le monde !

Mes grands-parents paternels que j'aurais adoré avoir avec moi aujourd'hui. Vous m'auriez sans aucun doute fait rire ! Je suis heureuse de penser à vous.

Mes grands-parents maternels, vous êtes toujours fiers de moi et de nous tous (la brochette de cousins) donc je n'ai pas tellement de mérite !

Mes parents, ce n'est pas un discours de palme d'or non plus ! Merci de m'avoir donné les armes pour être épanouie aujourd'hui : la légèreté, le respect, la curiosité... PS : sans blague j'aime toujours pas l'école !

Patrick, tu as su m'appivoiser malgré ta place en peu ingrate... promis j'aurai toujours mon tournevis multifonction chez moi !

Martine, pour les bons moments de joie et de détente partagés autour d'un apéro, d'un barbecue,...

Juliette, Elise, Mathias et Noémie : mes sœurs et la famille qui s'agrandit ! Une intonation, une grimace, ou une réplique et on se marre pendant des années... It's all relative !

Maxime, parce que t'as bien compris que pour moi la thèse ne serait rien sans les 49ers, le tandem, Molly McDonald, Toni, couleur café, l'US lost Office, Joshua, P Cohen, le plomang, Hugo, Baptiste, Noémie et Lise ou l'exceptionnel cru de filleuls 2012 ! et surtout la carte flying blue !

Sophie, impossible d'énumérer ici toutes les raisons pour lesquelles je te remercie d'avoir rendu ces dernières années, moins ... enfin plus ! Quelques exemples en vrac : les pâtes à la myrtille, l'équilibrisme et l'enrobage, le smiley avec une balle dans le crâne, les bancs et les terrasses. Nos choix ont fait qu'on a toujours fini par se retrouver sur la même route, depuis le bâtiment E en première année de psycho jusqu'à Salengro. C'est la lutte mais t'es une dure à cuire. L'année prochaine tu soutiens ta thèse, of course ! D'ici là j'aurai potassé le livre des métiers...

Charlotte, j'aurai bien d'autres occasions de te dire de vive voix que je te remercie d'être toujours là pour moi, pour les pires moments comme pour les meilleurs. Juste une question importante : « quelle est l'erreur que nous redoutons ? »

Bastien et Célia pour avoir été une vraie bouffée d'oxygène pour moi pendant toutes ces années. Depuis la fac (pardon Célia pour toutes ces discussions de psys et Bastien promets moi de ne plus jamais rendre de mémoire !) et pour encore plein de projets. J'ai voyagé avec vous pendant un an depuis mon bureau ! Maintenant que j'ai terminé, vous pouvez aller où vous voulez, je vous suis ! L'Amérique du Sud est approuvée ! Il faut que je sois là pour les premiers mots d'espagnol de mon filleul et de sa grande sœur !

Marie, Filipa, Jérôme, Damien, Piotrek, Julek, Inge, Katrien, Steffi, Rosa, habéis estado mis amigos y mi familia durante unos de los mejores meses de mi vida. Aunque no nos vemos mucho ahora, siempre tendré algo de vosotros en mí. Seguro que aprendí más con vosotros en Grana que durante todos los años que he pasado en la uni (¡es decir muchísimo!).

Perrine, ta thèse est devenue une sorte de livre sacré pour moi ces derniers mois ! Merci d'être pour moi un guide de survie dans le monde terrible de l'ERP et merci de ton écoute et de ton aide pragmatique. Ta logique à toute épreuve m'a souvent remis les idées en place. Je te décerne (illégalement mais solennellement) ton HDR !

Louise, pour être capable à la fois de transmettre ta passion pour la recherche, tout en faisant le show avec tes histoires « à la Louise », et en étant coach sportif (« allez après ça fait que descendre ! » mouais...).

Agnès et Emeline, pour vos encouragements et les bons moments que nous avons partagés en neurophysio.

Marie-Pierre Perriol et Isabelle Poirot, pour avoir lu le journal pendant ma présentation à l'ESRS ! « Ladies and gentlemen.... » Merci pour votre soutien et vos conseils. Oui je cours toujours Isabelle (enfin j'essaie) et Marie-Pierre c'est à mon tour de t'offrir une coupe de champagne !

Hervé Devanne (le général Alcazar ! cf sa carte du chru), pour nos discussions statistiques existentielles et les tuc ... mais aussi et surtout pour cette ambiance de travail que tu crées à base de réflexion futée et de bonne humeur.

François Cassim ou recevoir les encouragements de quelqu'un qui ne parle pas pour ne rien dire ! Maintenant que ma thèse est imprimée tu as la preuve irréfutable que je ne suis pas Jack Torrance ! (quoi que...)

Nicolas Carrière et Céline Tard, merci pour tous ces précieux conseils dans l'art de la présentation PowerPoint ! Rien de tel que les travaux pratiques du vendredi (le vendredi c'est gribbiche) !

François Sevrin, pour avoir fait avancer une de mes études de thèse d'un pas de géant pendant ton stage de master 1 (à rallonges) grâce à ton dynamisme et tes questions de petit génie. Bon courage pour la suite !

David Moreau, pour tes relectures avant l'impression, aucune virgule ne peut t'échapper !
N'oublie pas de me donner l'itinéraire de ton food truck avant de partir !

William, Violaine, Christine, Haouaria, Arnaud, Stéphane, et toutes les personnes du service de Neurophysiologie avec une mention particulière pour **Bénédicte, Fabienne et Valérie** pour votre bienveillance, sachez que toutes vos attentions m'ont touchées (le café en arrivant le matin quand j'arrive avec la tête dans le brouillard, la carte postale personnalisée, la pause de midi au soleil,...)

Sommaire

Abréviations	5
Résumé.....	7
Abstract.....	10
Partie théorique	12
Introduction générale	13
Chapitre 1 Le sommeil paradoxal	15
1.1 Définition du sommeil paradoxal.....	15
1.2 Physiologie du sommeil paradoxal.....	17
Chapitre 2 Les troubles du comportement en sommeil paradoxal	20
2.1 Présentation clinique.....	20
2.2 Critères diagnostiques.....	21
2.3 Physiopathologie.....	23
2.4 Etiologies	24
2.5 Les TCSP idiopathiques	25
2.5.1 Généralités.....	25
2.5.2 Les TCSP comme marqueurs de pathologie neurodégénérative	28
2.5.3 Facteurs de risque de développer une démence chez les patients ayant des TCSP idiopathiques.....	29
2.6 Les troubles du comportement en sommeil paradoxal associés à la maladie de Parkinson	31
2.6.1 La maladie de Parkinson	31
2.6.2 Hypothèses physiopathologiques des TCSP dans la maladie de Parkinson.....	32
2.6.3 Spécificité de la maladie de Parkinson associée aux TCSP.....	36
Chapitre 3 Exploration des fonctions visuo-spatiales	38
3.1 Voies de traitement de l'information visuelle	38
3.2 Modèle cognitif de reconnaissance des objets.....	40
3.3 Utilisation de l'électroencéphalographie dans l'étude de la cognition.....	44
3.3.1 Principe de l'enregistrement de l'activité cérébrale sur le scalp	44
3.3.2 Potentiels évoqués cognitifs	46
Chapitre 4 Objectifs	48

Partie expérimentale	52
Chapitre 5 Méthodologie	53
5.1 Participants	53
5.2 Procédures expérimentales.....	56
5.3 Evaluations.....	57
5.3.1 Evaluations neuropsychologiques et psycho-comportementales (études 1, 2 et 3).....	57
5.3.2 Evaluation du sommeil (études 1 et 3)	57
5.3.3 Critères diagnostiques de TCSP.....	58
5.4 Evaluation des fonctions visuo-spatiales (études 1 et 3)	59
5.4.1 Traitement perceptif	59
5.4.2 Attention visuo-spatiale.....	61
5.5 Enregistrement des potentiels évoqués cognitifs en électroencéphalographie	63
5.5.1 Acquisition des données électroencéphalographiques.....	63
5.5.2 Stimuli et tâche	63
5.5.3 Analyse des enregistrements électroencéphalographiques.....	65
5.6 Analyses statistiques	66
Chapitre 6 Les troubles visuo-perceptifs associés aux TCSP (Etude 1)	67
6.1 Introduction	67
6.2 Manuscrit.....	68
6.3 Conclusion	75
Chapitre 7 Bases neurophysiologiques des troubles visuo-perceptifs (Etude 2)	76
7.1 Introduction	76
7.2 Effet de l'âge sur le traitement de l'information visuelle : étude des potentiels évoqués cognitifs en EEG	77
7.2.1 Introduction	77
7.2.2 Manuscrit	78
7.2.3 Conclusion.....	92
7.3 Effet des TCSP sur le traitement de l'information visuelle : étude des potentiels évoqués cognitifs en EEG	93
7.3.1 Introduction	93
7.3.2 Manuscrit	93
7.3.3 Conclusion.....	108
Chapitre 8 Effet des TCSP sur la cognition chez les patients parkinsoniens <i>de novo</i> (Etude 3)	109
8.1 Evaluation de la cognition et du sommeil chez les patients parkinsoniens <i>de novo</i> au moment du diagnostic	109

8.1.1 Introduction	109
8.1.2 Manuscrit	110
8.1.3 Conclusion.....	114
8.2 Evaluation de la cognition et du sommeil chez les patients parkinsoniens <i>de novo</i> après un an de prise de traitements.....	115
8.2.1 Introduction	115
8.2.2 Manuscrit	115
8.2.3 Conclusion.....	130
Synthèse et Perspectives.....	131
Chapitre 9 Discussion Générale.....	132
9.1 Troubles du comportement en sommeil paradoxal et troubles visuo-perceptifs	133
9.2 Absence de la composante évoquée Ncl chez les patients ayant des TCSPi	135
9.3 Lien entre les TCSP et la cognition dans la maladie de Parkinson	138
9.3.1 Présence de TCSP au moment du diagnostic de maladie de Parkinson	138
9.3.2 Effet des TCSP sur le devenir des patients parkinsoniens après un an de prise de traitement	139
Chapitre 10 Conclusion et perspectives.....	141
Références	144
Annexes	159
Annexe 1: Liste des publications et communications issues de ce travail	160
Annexe 2: <i>Curriculum vitae</i>	162

Abréviations

AMS	atrophie multisystématisée
DCL	démence à corps de Lewy
dDpMe	noyau réticulaire mésencéphalique dorsal profond
DPGi	noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal
DRN	noyau dorsal du Raphé
ECG	électrocardiogramme
EEG	électroencéphalogramme
EMG	électromyogramme
EOG	électro-oculogramme
GiV	noyau réticulaire gigantocellulaire ventral
IAH	index d'apnées-hypopnées
LC	<i>locus coeruleus</i>
Ldt	noyau tegmentaire latérodorsal
LOC	<i>lateral occipital complex</i>
MA	maladie d'Alzheimer
MCI	<i>mild cognitive impairment</i>
MOR	mouvements oculaires rapides
MP	maladie de Parkinson
PEc	potentiel évoqué cognitif
PH	hypothalamus postérieur
PPT	noyau tegmentaire pédonculopontin
PSG	polysomnographie
PSP	paralysie supranucléaire progressive

SaO ₂	saturation en oxygène
SDE	somnolence diurne excessive
SLD	noyau sublatérodorsal
SP	sommeil paradoxal
REM	rapid eye movement
SN	substance noire
TCSP	troubles du comportement en sommeil paradoxal
TCSPi	troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathiques
TEMP	tomographie par émission monophotonique
TEP	tomographie par émission de positons
TILE	tests itératifs de latence d'endormissement
TR	temps de réponse
TST	temps de sommeil total
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease rating scale</i>
vIPAG	substance grise périaqueducale ventrolatérale

Résumé

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) ont été individualisés comme un type de parasomnie par Carlos Schenck en 1986. Il s'agit d'une parasomnie caractérisée par l'absence d'atonie musculaire pendant le sommeil paradoxal associée à l'apparition de mouvements anormaux allant de simples secousses à des comportements élaborés souvent violents. Ces comportements dépendent de l'activité onirique et sont décrits comme une « mise en acte des rêves ». Les TCSP sont fréquents dans la maladie de Parkinson. Les patients parkinsoniens ayant des TCSP ont des troubles cognitifs plus importants et ont un risque de démence plus important que les autres patients. Les TCSP peuvent également se présenter de manière isolée, sans aucune cause pathologique apparente. Ils sont alors considérés comme « idiopathiques » (TCSPi). Ce terme « idiopathique » a néanmoins été remis en cause du fait de la présence de nombreux signes évocateurs d'une synucléinopathie chez ces patients (affaiblissement des performances cognitives, anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles). De nombreux patients ayant des TCSP initialement considérés comme idiopathiques, vont développer un syndrome parkinsonien et/ou une démence après plusieurs années d'évolution. Une étude récente rapporte que cela concerne 81 % des patients après un intervalle moyen de 14 ans depuis le début des symptômes de TCSP. Ces données ont conduit à l'hypothèse selon laquelle les TCSP seraient un symptôme révélant les stades précoces « non-moteurs » de la MP. Les agrégats pathologiques d'alpha-synucléine touchant les structures du tronc cérébral seraient à l'origine de l'apparition de TCSP avant même le syndrome parkinsonien. Cette chronologie dans les stades d'évolution de la MP (pré-clinique, pré-moteur, moteur, démence) ne semble néanmoins pas être retrouvée chez tous les patients parkinsoniens. Elle révélerait plutôt un certain sous-type de MP, caractérisée par de nombreux symptômes non-moteurs précédant le syndrome parkinsonien et par un risque accru de démence précoce. Parmi ces symptômes non moteurs, les troubles cognitifs seraient importants et toucheraient notamment le fonctionnement visuo-perceptif. Ce travail a eu pour objectif d'étudier le lien entre les TCSP, les troubles visuo-perceptifs et la maladie de Parkinson.

Dans une première étude, des évaluations spécifiques des fonctions visuo-spatiales ont permis de mettre en évidence des troubles visuo-perceptifs chez les patients ayant des TCSPi. Les patients parkinsoniens ayant des TCSP avaient des troubles visuo-perceptifs plus marqués que ceux n'ayant pas de TCSP. Les résultats ont également permis d'identifier la nature des troubles visuo-perceptifs. Les processus intermédiaires de traitement de l'information visuelle semblent spécifiquement touchés dans ces groupes de patients.

La deuxième partie de notre travail a été consacrée à l'exploration des corrélats neurophysiologiques de cette atteinte perceptive chez les patients ayant des TCSPi. Cette étude était basée sur l'analyse d'un potentiel évoqué cognitif : la Ncl (*negativity associated with closure*) décrite comme un marqueur de notre capacité à reconnaître des objets partiellement occultés ; autrement dit, une composante générée par la mise en jeu des processus intermédiaires de traitement de l'information visuelle. L'absence de Ncl observée chez les patients ayant des TCSPi est compatible avec l'hypothèse d'un dysfonctionnement des régions du *lateral occipital complex* (LOC) situées sur la voie ventrale de traitement de l'information visuelle.

Enfin, la troisième étude de ce travail a consisté en l'évaluation de patients parkinsoniens *de novo*, dans un premier temps au moment du diagnostic, puis un an plus tard. Les résultats de la littérature montrent que la présence de TCSP chez les patients dont la MP est traitée et évolue depuis plusieurs années, est associée à des troubles cognitifs plus importants. L'évaluation initiale de notre groupe de patients *de novo* visait à préciser si ces différences sont déjà présentes dès le diagnostic. Le suivi des patients avait pour objectif de définir si la présence de TCSP au moment du diagnostic constitue un facteur pronostique de dégradation cognitive plus importante chez les patients parkinsoniens *de novo*. Lors de la première visite, 17 des 57 patients inclus (30 %), présentaient des TCSP. Les résultats ont révélé qu'à ce stade précoce de la maladie, le fonctionnement cognitif n'était pas différent entre les patients parkinsoniens *de novo* avec ou sans TCSP. Aucune différence n'était par ailleurs retrouvée concernant la sévérité de la maladie et les caractéristiques du sommeil. Des éléments isolés obtenus lors de l'évaluation de suivi, suggèrent une dégradation cognitive et psycho-comportementale plus importante chez les patients qui avaient des TCSP au moment du diagnostic. Lors de la seconde visite, de plus nombreux signes d'apathie sont en effet retrouvés chez ces patients par rapport aux patients n'ayant pas de TCSP. De plus, la

comparaison des performances entre les deux visites a révélé un ralentissement psychomoteur uniquement dans le sous-groupe de patients ayant des TCSP. Un suivi longitudinal à plus long terme, permettra de confirmer ou non cette tendance.

En conclusion, l'ensemble des travaux menés au cours de cette thèse ont permis de définir une atteinte des processus intermédiaires du traitement de l'information visuelle chez les patients ayant des TCSPi et chez les patients parkinsoniens ayant des TCSP associés. Cette atteinte pourrait être sous-tendue dans les TCSPi, par un dysfonctionnement cérébral des régions du LOC impliquées dans les processus d'identification des objets. Au moment du diagnostic, la présence de TCSP ne semble pas influencer le fonctionnement cognitif des patients parkinsoniens *de novo*. Après 1 an de suivi, les patients parkinsoniens ayant des TCSP semblent montrer une tendance à l'affaiblissement du fonctionnement cognitif et psycho-comportemental, ce qui devra être confirmé au cours d'un suivi à plus long terme.

Abstract

Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) has been recognized formally as a parasomnia in 1986 by Carlos Schenck. RBD is characterized by loss of normal muscle atonia during rapid eye movement sleep, associated with motor activity from simple jerks to elaborate, often violent, behaviors. This motor activity occurs while dreaming, and has been described as “acting out dreams”. RBD are frequent in Parkinson’s disease (PD). PD patients with RBD show more severe cognitive disorders and have a higher risk of developing dementia than patients without RBD. When isolated and with no identified pathological etiology, RBD are considered as “idiopathic” (iRBD). This “idiopathic” form has been questioned due to the presence of markers of neurodegeneration (cognitive disorders, structural and functional cerebral abnormalities) in iRBD patients. A quite large number of iRBD patients will eventually develop parkinsonism and/or dementia after several years. A recent study reports a delayed emergence of parkinsonism/dementia in 81 % of iRBD patients with a mean interval of 14 years from onset of RBD. These data has led to consider RBD as a symptom of the PD “pre-motor” stage. This classic progression of PD staging (pre-clinic, pre-motor, motor, dementia) is not found in every PD patient. It would rather reveal a specific PD sub-type characterized by many non-motor symptoms preceding parkinsonism and with a higher risk of early dementia. Cognitive disorders would be one of these non-motor symptoms, especially affecting visual perception. The goal of this doctoral dissertation was to study the relationship between RBD, visual perception disorders and PD.

The first study aimed at identifying the nature of visual perception disorders in iRBD patients, based on specific assessments of visuo-spatial functions. The results showed a deficit of the intermediate stage of visual perception in iRBD patients. PD patients had a similar deficit which was more severe when associated with RBD.

The second study focused on the analysis of the possible cerebral dysfunction underlying this visual perception deficit in iRBD patients. This study was based on the recording of the Ncl (negativity associated with closure), a cognitive event-related potential

indexing the ability to recognize an object even partially occluded, mainly based on the intermediate stage of object processing. The results showed no Ncl component in iRBD patients. This is in line with a cerebral dysfunction located in the lateral occipital complex (LOC), a region belonging to the ventral visual pathway.

The third study examined the cognitive profile of treatment-naïve PD patients, first at the time of diagnosis and then one year later. Previous published data demonstrated that the presence of RBD is associated with more severe cognitive disorders in treated PD patients. Based on the first assessments of our group of treatment-naïve patients, we examined whether these differences already exist at the time of diagnosis. The objective of the second evaluation session was to determine whether PD patients with RBD had a higher risk of early severe cognitive impairments than non-RBD patients. At the first session, 17 of the 57 patients (30%) met the criteria for RBD. At that time, RBD was not found to be associated with cognitive decline. We did not find clinical differences related to PD or other sleep disorders between RBD and non-RBD PD patients. Some yet isolated results might reflect a trend towards a potential decline in RBD patients. At the second session, only RBD patients but not non-RBD patients showed a cognitive slowing. RBD patients may also have a trend toward apathy. A longer follow-up study is needed to confirm this trend.

As a conclusion, this work showed that RBD (either idiopathic or associated with PD) are associated with a deficit of the intermediate processes of visual perception. A cerebral dysfunction affecting the LOC regions could underlie this deficit in iRBD patients. At the time of diagnosis, RBD seem not to be associated with more severe cognitive impairments. After a disease progression of one year, RBD patients seemed to show a trend to worsening cognition and apathy which has to be confirmed with a longer follow-up study.

Partie théorique

Introduction générale

Nous dormons environ 6 à 8 heures par nuit, c'est-à-dire que le sommeil occupe environ un tiers de notre vie. Le sommeil n'est pas une entité homogène, il comprend au contraire différents stades, pouvant remplir des fonctions spécifiques. Les périodes de sommeil à ondes lentes laissent place de manière périodique au sommeil paradoxal. Ce terme « paradoxal » est le fruit de travaux d'une équipe française dirigée par Michel Jouvét à Lyon. Il a été choisi pour pointer du doigt l'association « paradoxale » entre une activation corticale similaire à celle du stade 1 et une atonie musculaire complète. Les anglo-saxons préfèrent aujourd'hui la dénomination de « sommeil à mouvements oculaires rapides » ou « *rapid eye movement sleep* », en référence aux mouvements oculaires rapides caractéristiques de ce stade de sommeil. Le sommeil paradoxal est le stade de sommeil durant lequel apparaissent les rêves^{1,2}. De la psychanalyse aux neurosciences, les rêves peuvent être interprétés de différentes façons : de l'accomplissement d'un désir inconscient, à la réactivation corticale à l'origine des processus de mémorisation. Quoi qu'il en soit, les rêves restent en temps normal confinés à l'imagerie mentale et l'observateur ne remarquera aucun mouvement de la part de la personne endormie en train de rêver. Il arrive cependant que ceci se produise, et une épouse raconte ainsi avoir eu la mauvaise surprise d'être attaquée au beau milieu de la nuit par son mari qui était pourtant en train de rêver qu'il la protégeait d'un attaquant peu scrupuleux... Un enregistrement de sommeil révéla que ce monsieur présentait des troubles du comportement en sommeil paradoxal, une parasomnie décrite en 1986 par Carlos Schenck. Cette parasomnie se manifeste par l'absence d'atonie musculaire normalement caractéristique du sommeil paradoxal, et par l'apparition de mouvements allant de simples secousses à des comportements très élaborés et assez souvent violents. Ces comportements semblent être une « mise en acte des rêves ». Ce travail de thèse a porté sur l'étude des troubles du comportement en sommeil paradoxal et sur le lien qu'ils partagent avec la maladie de Parkinson.

La partie introductive exposera quelques éléments de physiologie du sommeil paradoxal normal avant de présenter plus en détail le cas pathologique des troubles du

comportement en sommeil paradoxal. Deux grands cas de figure seront détaillés : les troubles du comportement en sommeil paradoxal apparaissant en dehors de toute pathologie neurodégénérative avérée et considérés alors comme « idiopathiques » ; puis ceux apparaissant en association avec la maladie de Parkinson. Le lien physiopathologique possible entre les troubles du comportement en sommeil paradoxal et la maladie de Parkinson sera discuté, ce qui amènera à l'hypothèse générale à la base de ce travail, qui propose l'existence de deux sous-groupes de maladie de Parkinson. L'un de ces sous-groupes serait caractérisé par la présence de signes non-moteurs plus nombreux - notamment de troubles du comportement en sommeil paradoxal - et par une évolution plus rapide de la maladie. L'approche choisie pour l'étude de cette hypothèse est l'évaluation des aspects cognitifs et notamment des fonctions visuo-spatiales dans ces différents groupes. La partie expérimentale exposera les résultats de trois études que nous avons menées dans le but d'étudier le lien entre les troubles du comportement en sommeil paradoxal, les fonctions visuo-spatiales et la maladie de Parkinson. Ces études ont comporté des évaluations comportementales et neurophysiologiques du fonctionnement visuo-spatial de patients présentant les deux grands types de troubles du comportement en sommeil paradoxal (idiopathiques et associés à la maladie de Parkinson). Enfin, la discussion générale sera l'objet d'une réflexion sur les apports de nos travaux dans l'étude du lien entre les troubles du comportement en sommeil paradoxal et la maladie de Parkinson.

Chapitre 1 Le sommeil paradoxal

1.1 Définition du sommeil paradoxal

Le sommeil, chez l'Homme, est caractérisé par l'alternance de plusieurs stades définis par leurs caractéristiques électroencéphalographiques, électromyographiques, et par la présence ou non de mouvements oculaires rapides (MOR): le sommeil lent léger (stades N1 et N2), le sommeil lent profond (stade N3) et le sommeil paradoxal (SP). Chaque période contenant successivement des phases de sommeil lent et de SP constitue un cycle de sommeil dont la durée est d'environ 90 minutes. Une nuit comporte normalement de 4 à 6 cycles de sommeil. La durée du sommeil paradoxal augmente entre le premier et le dernier cycle de sommeil.

Le SP est caractérisé par une activité électroencéphalographique (EEG) composée d'ondes thêta, pendant laquelle apparaissent des ondes en dents de scie. Lors de ce stade, les muscles squelettiques posturaux sont atoniques ce qui se traduit par une diminution du tonus musculaire enregistré sur l'électromyogramme (EMG) des muscles du menton. Paradoxalement, cette atonie musculaire est associée à une activation corticale, caractérisée par une activité EEG similaire à celle observée lors du stade 1 : ainsi on ne retrouve normalement ni complexes K, ni fuseaux de sommeil (figure 1). Des mouvements oculaires rapides apparaissent également sur l'électro-oculogramme (EOG)³. Le sommeil paradoxal est de ce fait qualifié de *Rapid Eye Movement Sleep* (ou *REM Sleep*) dans les pays anglo-saxons.

Les caractéristiques du SP peuvent être regroupées en deux composantes : l'une tonique et l'autre phasique. Les éléments toniques sont l'atonie musculaire, un EEG de bas voltage et un seuil d'éveil élevé ; ils sont maintenus pendant toute la phase de SP. Les éléments phasiques générés par des structures pontiques du tronc cérébral^{4,5} sont les MOR, les « twitches » (brèves contractions survenant sur les muscles squelettiques) et les irrégularités cardiorespiratoires.

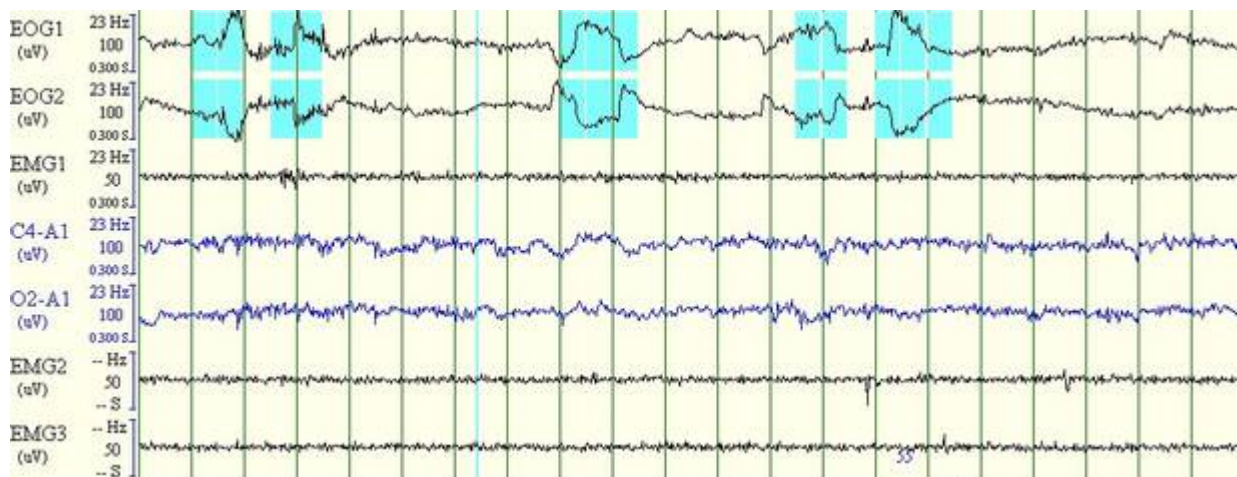


Figure 1 : enregistrement polysomnographique d'une période de 30 secondes de sommeil paradoxal normal. Sur les deux premières lignes : électro-oculogrammes sur lesquels on peut visualiser des MOR ; la troisième ligne correspond à l'activité musculaire du menton sur laquelle on peut voir une atonie musculaire ; les tracés bleus en milieu de figure correspondent à l'électroencéphalogramme. Enfin, les deux dernières lignes correspondent à l'enregistrement de l'activité des muscles jambiers antérieurs droit et gauche (on peut y voir des « twitches »).

Le SP joue un rôle dans le fonctionnement cognitif, notamment sur la mémoire. Il est ainsi associé aux processus de stockage en mémoire procédurale. Les sujets sains privés de SP présentent des troubles de consolidation en mémoire procédurale lors de tâches impliquant un apprentissage perceptivo-moteur (dessin en miroir)⁶, perceptivo-sensoriel (discrimination textures visuelles)⁷ ou de procédures cognitives (tour de Hanoï⁸)⁹. Les autres stades de sommeil jouent un rôle dans les autres systèmes de mémoire. Ainsi, le sommeil lent profond et le stade N2 en sommeil lent léger sous-tendent le système de mémoire déclarative. L'activité électrique cérébrale de ces deux stades de sommeil favorise en effet la consolidation mnésique d'un matériel verbal¹⁰ ou spatial¹¹. Cette description du rôle des différents stades de sommeil sur les différents systèmes mnésiques correspond à la théorie dite du « double processing ». Une autre hypothèse théorique, dite « théorie séquentielle », place la succession des différents stades de sommeil c'est-à-dire l'alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal, au centre de la consolidation mnésique¹² et ceci quel que soit le type de mémoire. Ces deux théories ne sont pas mutuellement exclusives, le

sommeil à ondes lentes et le SP peuvent en effet tout deux être impliqués dans les différents systèmes mnésiques, tout en gardant un rôle préférentiel pour un certain type de mémoire.

1.2 Physiologie du sommeil paradoxal

Les premières études menées par l'équipe de Michel Jouvet dans les années 1960 chez le chat ont permis de montrer que le SP était généré par les structures du tronc cérébral inférieur. Des lésions électrolytiques ou chimiques bilatérales et étendues des structures pontiques ont montré le rôle des neurones de la partie dorso-médiane de la formation réticulée pontique dans le déclenchement et le maintien du sommeil paradoxal⁵. Suite à ces lésions expérimentales, les chats « pontiques » (résection du cerveau antérieur après lésion en avant du tronc cérébral) présentaient une période d'atonie musculaire de quelques minutes. Des électrodes intracrâniennes ont en parallèle permis de mettre en évidence une activité électrique corticale en partie similaire à celle du stade 1.

Les recherches plus récentes ont montré que des neurones déchargeant spécifiquement pendant le SP (SP-on) étaient nécessaires pour produire le SP. L'apparition du SP est en réalité due à l'action combinée des neurones SP-on activés et des neurones SP-off inhibés¹³ (figure 2). L'entrée et la sortie du SP sont donc le résultat de réactions en chaîne entre ces 2 types de neurones (SP-on et SP-off). De plus, pendant le SP, chaque composante caractéristique de ce stade est sous-tendue par des mécanismes physiologiques propres.

Les neurones SP-on sont répartis dans plusieurs noyaux : une partie du noyau sublatérodorsal (SLD) (structure correspondant au *locus subcoeruleus* chez l'Homme), le noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal (DPGi), une partie de la substance grise périaqueducale ventrolatérale (VIPAG), une partie de l'hypothalamus postérieur (PH), le noyau réticulaire gigantocellulaire ventral (GiV) et les noyaux tegmentaires pédonculopontin (PPT) et latérodorsal (Ldt). Les neurones SP-off sont situés dans une partie de la substance grise périaqueducale ventrolatérale (VIPAG), le noyau réticulaire mésencéphalique dorsal profond (dDpMe), le noyau dorsal du Raphé (DRN), le locus coeruleus (LC), une partie de l'hypothalamus postérieur.

L'entrée en SP correspond à la mise en activité du SLD, qui est déclenchée par une succession d'influences inhibitrices ou excitatrices (figure 2).

1/ L'activation intrinsèque des neurones SP-on : neurones à mélanine de l'HP, neurones gabaergiques du DPGi et neurones gabaergiques du vIPAG, semble fonctionner selon un mode « horloge interne ».

2/ L'inactivation des neurones SP-off du dDpMe et de la vIPAG se fait par des projections directes, c'est-à-dire par une inhibition provenant du DPGi et de la vIPAG. Des réseaux indirects jouent également un rôle dans l'inactivation de ces neurones SP-off : d'une part, les neurones à hypocrotine de l'hypothalamus vont être inhibés par les neurones à mélanine, entraînant l'arrêt de leur action excitatrice vers la vIPAG et le dDpMe et, d'autre part, les neurones SP-on du DPGi vont inhiber les neurones SP-off du DRN et du LC, stoppant ainsi leur action excitatrice sur la vIPAG et le dDpMe.

3/ L'arrêt de l'inhibition GABAergique provenant des neurones SP-off de la formation réticulée mésencéphalique (vIPAG et dDpMe) et existant pendant l'éveil et le sommeil à ondes lentes, provoque la mise en activité des neurones SP-on du SLD.

Une autre hypothèse concernant l'origine du PS, proposée par Lu et collaborateurs, suggère l'existence d'une inhibition réciproque entre les neurones GABAergiques de la formation réticulée mésencéphalique (vIPAG et dDpMe) et un groupe de neurones SP-on situés dans le SLD ¹⁴. Cette question reste à ce jour débattue dans la littérature.

La sortie du SP semble être possible grâce à l'activation des systèmes d'éveil qui inhibent les neurones GABAergiques SP-on du DPGi et du vIPAG.

L'activation corticale serait due à des projections cholinergiques du SLD vers le cortex via le thalamus. Cette activation serait de plus combinée à des projections cholinergiques ascendantes provenant des noyaux tegmentaires PPT et Ldt ayant une action excitatrice sur le cortex à la fois pendant l'éveil et pendant le SP. L'atonie musculaire peut s'expliquer par des projections glutamatergiques descendantes du SLD, inhibant de manière tonique les pré-motoneurones médullaires via les neurones glycinergiques et gabaergiques du GiV dans le bulbe rachidien. L'activité motrice phasique sous forme de « twitches » peut être expliquée par une excitation glutamatergique phasique : l'injection d'antagonistes

glutamatergiques chez le rat entraîne en effet la disparition de cette activité motrice ¹⁵. La localisation des neurones à l'origine de cette excitation glutamatergique n'est, à ce jour, pas connue. L'hypothèse la plus probable serait qu'il s'agisse des neurones pyramidaux du cortex moteur projetant directement sur les motoneurones ¹⁶. Un argument fort mettant en doute l'implication des ganglions de la base dans l'activité motrice phasique est l'absence de tremblement lors des mouvements des patients parkinsoniens lors de ces épisodes ¹⁷.

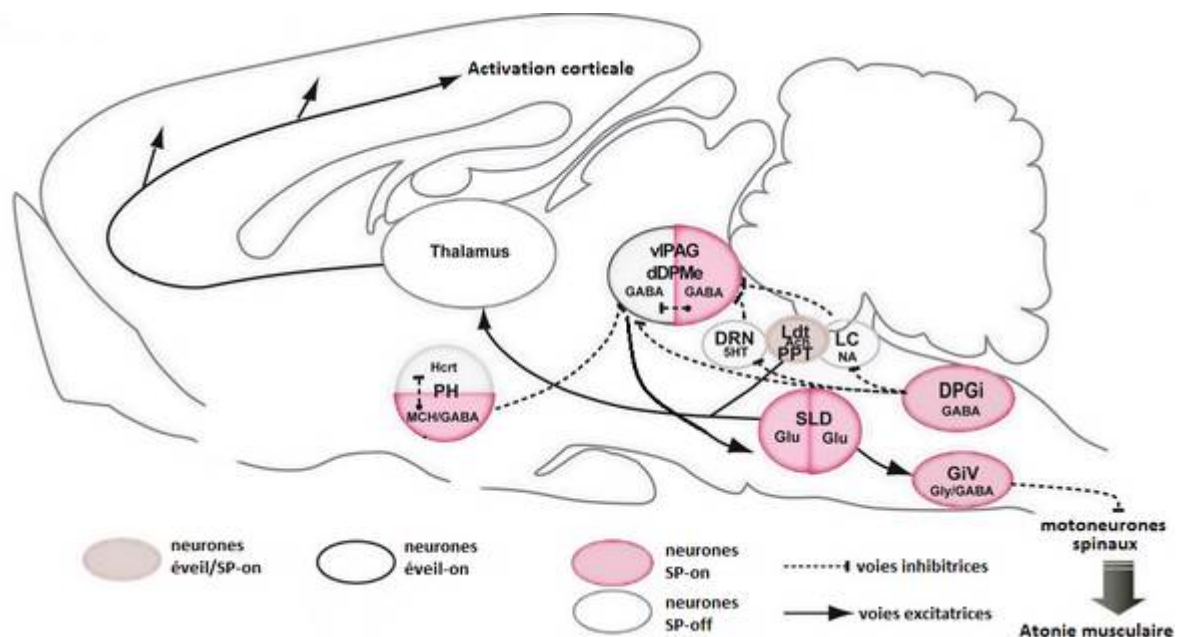


Figure 2 : Réseaux neuronaux responsables de l'apparition physiologique du sommeil paradoxal, caractérisée par une activation corticale associée à une atonie musculaire. vIPAG = substance grise périaqueducule ventrolatérale ; dDPMe = noyau réticulaire mésencéphalique dorsal profond ; DRN = noyau dorsal du Raphé ; LC = *locus coeruleus* ; Ldt = noyau tegmentaire latérodorsal ; PPT = noyau tegmentaire pédonculopontin ; PH = hypothalamus postérieur ; SLD = noyau sublatérodorsal ; DPGi = noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal ; Giv = noyau réticulaire gigantocellulaire ventral ; Hcrt = hypocretine ; 5-HT = sérotonine ; Gly = glycine ; MCH = mélanine ; Ach = acétylcholine ; NA = noradrénaline ; Glu = glutamate. Figure adaptée de Luppi et al, 2011 ¹⁸.

Chapitre 2 Les troubles du comportement en sommeil paradoxal

Physiologiquement, le sommeil paradoxal est caractérisé par une atonie musculaire. Dans certains cas, cette atonie n'est plus présente ; on parle alors de perte d'atonie musculaire en sommeil paradoxal. Cliniquement, cela peut se manifester par des comportements moteurs anormaux, regroupés sous le terme de troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP).

2.1 Présentation clinique

Des études lésionnelles réalisées chez l'animal par l'équipe lyonnaise dirigée par Michel Jouvet ont pour la première fois permis de mettre en évidence ces troubles du comportement en sommeil paradoxal. Des lésions du tegmentum pontin ont entraîné, chez le chat, une perte de l'atonie musculaire (normalement observée en SP) associée à l'apparition de comportements moteurs similaires à des comportements observés au cours de la veille¹⁹.

Chez l'homme, les premiers cas ont été décrits par des auteurs japonais chez des patients en sevrage alcoolique²⁰. Les TCSP ont ensuite été définis comme entité clinique chez l'homme en 1986, identifiant ainsi un nouveau type de parasomnie²¹.

La prévalence des TCSP dans la population générale est estimée à 0,5 %. Cette donnée ne repose que sur une seule étude épidémiologique réalisée à partir de questionnaires téléphoniques au Royaume-Uni chez 4972 personnes âgées de 15 à 100 ans. Vingt-cinq personnes (soit 0,5 % de l'échantillon) rapportent des événements fortement suggestifs de TCSP²². Les personnes de plus de 60 ans sont les plus souvent concernées par les TCSP. Les hommes sont davantage concernés que les femmes, sans explication physiopathologique évidente²³. Il est possible que cette différence soit due à un biais de

diagnostic. En supposant que les rêves des femmes comportent moins d'actes agressifs, alors, les TCSP, même présents, peuvent plus facilement rester discrets et non diagnostiqués²⁴. De plus, les femmes présenteraient préférentiellement une forme « modérée » de TCSP, caractérisée par une hypotonie musculaire en SP sans comportement moteur associé. L'absence de comportement moteur violent expliquerait la faible demande de consultation de la part des femmes. La fréquence des TCSP est variable selon les patients, de l'ordre de plusieurs fois par nuit à une fois par mois. Les comportements sont décrits comme une mise en acte des rêves. Ils comportent des vocalisations anormales (parler, crier, rire, grogner...) et des mouvements brusques (secousses) pouvant parfois être très élaborés (grimper à une échelle, donner des coups de poing, de pied, utiliser une arme, courir, sauter, se protéger...). Ces comportements peuvent fréquemment être associés au contenu onirique ; les rêves étant d'ailleurs souvent vécus comme des cauchemars, pendant lesquels les personnes sont agressées et doivent se défendre. Ces comportements sont potentiellement dangereux pour la personne concernée (chute du lit, coups...) ainsi que pour le partenaire. L'environnement de la chambre doit donc être sécurisé au maximum pour éviter les blessures.

2.2 Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de TCSP sont définis par la seconde édition de la classification internationale des troubles du sommeil (*International sleep disorders classification-ISDC-II*) établie par l'*American Academy of Sleep Medicine*²⁵. Quatre éléments tirés de l'histoire du patient et de l'enregistrement polysomnographique sont nécessaires pour établir le diagnostic :

- A. Présence de SP sans atonie musculaire enregistrée par la polysomnographie (PSG).
- B. Au moins un des points suivants :
 1. Histoire de comportements dangereux ou potentiellement dangereux et/ou,
 2. Comportements anormaux pendant le SP enregistrés par la polysomnographie.

- C. Absence d'activité épileptiforme à l'EEG pendant le SP, à moins que les TCSP soient clairement différenciés d'activités épileptiques liées au sommeil paradoxal.
- D. Le trouble du sommeil n'est pas mieux expliqué par une autre pathologie du sommeil, une pathologie médicale ou neurologique, une maladie mentale, la prise de médicaments ou de substances.

Les critères de cotation classiques du sommeil paradoxal ²⁶ doivent par conséquent être modifiés chez les patients présentant des TCSP pour permettre l'identification du stade de SP malgré la persistance du tonus musculaire mentonnier (figure 3).

Le diagnostic différentiel n'est possible que grâce à la PSG. Ces enregistrements permettent d'exclure tout autre trouble pouvant cliniquement être confondu avec les TCSP notamment les manifestations paroxystiques nocturnes (« *sleep-related seizures* »), les éveils confusionnels, un somnambulisme, les terreurs nocturnes, les cauchemars, les attaques de panique ou encore les éveils liés à des apnées obstructives ²⁵.

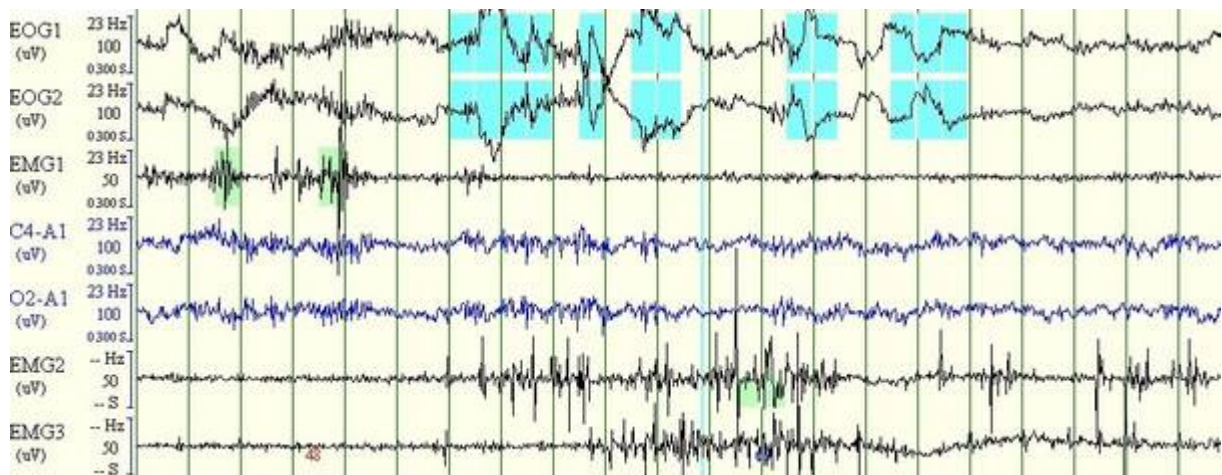


Figure 3 : enregistrement polysomnographique d'une période de 30 secondes de sommeil paradoxal chez un patient avec TCSP. Sur les 2 premières lignes : électro-oculogrammes sur lesquels on peut visualiser des mouvements oculaires rapides ; la 3eme ligne correspond à l'activité musculaire du menton sur laquelle on peut voir une perte de l'atonie musculaire ; les traces bleues en milieu de figure correspondent à l'électroencéphalogramme. Enfin, les 2 dernières lignes correspondent à l'enregistrement de l'activité des muscles jambiers antérieurs droit et gauche (on peut y voir une perte d'atonie musculaire et des twitches).

2.3 Physiopathologie

Les premiers résultats proviennent de modèles animaux, concernant principalement le chat et le rat. L'apparition de mouvements pendant le SP semble être due à un arrêt de l'inhibition des motoneurones médullaires provenant du GiV. Ainsi, des souris transgéniques dont la transmission glycinergique et gabaergique est bloquée, présentent les signes cliniques de TCSP : perte d'atonie musculaire associée à des comportements moteurs en SP²⁷. L'arrêt de cette inhibition semble être la conséquence d'un blocage en amont, de l'action activatrice du SLD sur le GiV. En effet, des lésions expérimentales du SLD, causées par l'injection de produits neurochimiques ou par électrolyse, provoquent la disparition de l'atonie musculaire et l'apparition d'une activité musculaire phasique pendant le SP. De plus, des comportements tels que des secousses des membres, des déplacements ou encore des comportements défensifs ou d'attaques peuvent apparaître¹⁸. Il semblerait qu'une lésion partielle du SLD puisse suffire à provoquer les TCSP. Des lésions plus étendues sont en effet à l'origine d'une diminution de la quantité totale de SP ce qui n'est pas le cas des patients présentant des TCSP. Dans le cas des TCSP, les lésions ne toucheraient que les neurones projetant vers les neurones pré-moteurs glycinergiques et GABAergiques du GiV. L'origine de ces lésions très circonscrites du SLD reste inconnue. Un autre groupe de neurones du SLD ayant une action activatrice sur le cortex via le thalamus serait quant à lui préservé, ce qui explique la persistance de l'activité EEG pendant le SP sans atonie musculaire caractéristique des TCSP (figure 4).

Chez l'Homme, de telles lésions expérimentales ne sont bien sûr pas possibles. Des études ont néanmoins rapporté des cas de TCSP suite à des lésions de différentes régions impliquées dans la régulation du SP : le tegmentum pontin^{28,29}, l'hypothalamus³⁰, la partie ventrale du bulbe rachidien (pour une revue, voir Manni et al³¹). Il est possible que ces lésions entraînent des modifications au sein du SLD par le jeu de connexions altérées. La physiopathologie des TCSP chez l'homme reste néanmoins à mieux préciser.

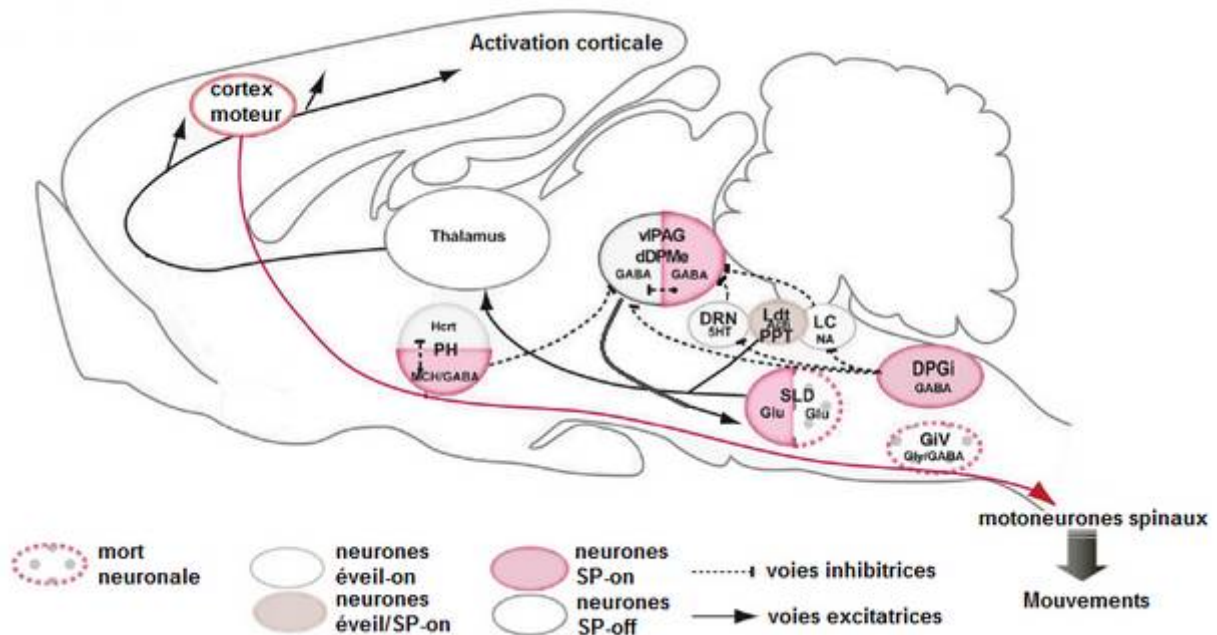


Figure 4 : Réseaux neuronaux responsables de l'apparition du sommeil paradoxal et des comportements moteurs anormaux chez les patients présentant des TCSP idiopathiques. Dans le noyau sublatérodorsal (SLD) seuls les neurones projetant vers les structures médullaires dégèrent, alors que les neurones ascendants responsables de l'activation corticale sont préservés. VLPAQ = substance grise périaqueducule ventrolatérale ; dDPMe = noyau réticulaire mésencéphalique dorsal profond ; PH = hypothalamus postérieur ; DRN = noyau dorsal du Raphé ; Ldt = noyau tegmentaire latérodorsal ; PPT = noyau tegmentaire pédonculopontin ; LC = *locus coeruleus* ; DPGi = noyau réticulaire paragigantocellulaire dorsal ; GiV = noyau réticulaire gigantocellulaire ventral. Figure adaptée de Luppi et al, 2011

2.4 Etiologies

On distingue généralement les TCSP idiopathiques c'est-à-dire qui apparaissent en l'absence de toute maladie neurologique associée et les TCSP secondaires à une maladie neurodégénérative³² ou à la prise de médicaments (pour une revue, voir Hoque et al³³).

Les TCSP sont fréquemment associés à une maladie neurodégénérative, avec une large prédominance des synucléinopathies caractérisées par des inclusions intracellulaires de forme anormale de la protéine α -synucléine. Sont essentiellement concernées la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystématisée (AMS).

Des TCSP sont présents chez un peu plus d'un tiers des patients parkinsoniens non déments³⁴. Cette fréquence peut atteindre 50 à 80 % dans la DCL^{35,36} et 80 à 95 % dans l'AMS³⁶⁻³⁸. Ils peuvent fréquemment apparaître avant le diagnostic de ces maladies³⁹⁻⁴¹. D'autres pathologies peuvent également être associées aux TCSP. Parmi 25 patients atteints d'une maladie de Huntington, 3 (soit 12%) présentaient des TCSP⁴²; dans une autre étude, 2 (soit 13 %) des 15 patients atteints d'une paralysie supranucléaire progressive (PSP) en présentaient⁴³.

L'hypothèse d'une prédominance des TCSP dans les synucléinopathies a été confirmée dans une étude rétrospective visant à comparer leur fréquence dans une population de patients présentant différentes maladies neurodégénératives. La fréquence des TCSP confirmés par PSG atteignait 39% dans les synucléinopathies (MP, DCL, AMS) contre seulement 1% dans les autres pathologies (maladie d'Alzheimer (MA), démence fronto-temporale, aphasie primaire progressive, dégénérescence cortico-basale, atrophie corticale postérieure, PSP, *Mild Cognitive Impairment* (MCI))⁴⁴. Un autre argument en faveur d'une prédominance des TCSP dans les synucléinopathies provient d'une étude post-mortem : lors de l'autopsie de 10 patients présentant des TCSP, le diagnostic anatomopathologique de DCL a été posé chez 9 patients et celui d'AMS chez 1 patient⁴⁴.

Dans ces différentes études, la valeur prédictive des TCSP pour les synucléinopathies était supérieure à 90 %.

2.5 Les TCSP idiopathiques

2.5.1 Généralités

Les TCSP sont dits idiopathiques (TCSPi) lorsqu'aucune cause pathologique n'est retrouvée. Cependant, les patients avec TCSPi se différencient des sujets sains sur de nombreux aspects qui seront détaillés dans cette section.

Des évaluations standardisées des fonctions cognitives chez des patients avec TCSPi dont le diagnostic est confirmé par PSG mettent en évidence des troubles cognitifs touchant

différents domaines. En 2004, Ferini-Strambi et collaborateurs ont présenté les résultats d'un groupe de 17 patients diagnostiqués avec TCSPi et dont les fonctions cognitives ont été évaluées grâce à une batterie de tests évaluant l'efficacité cognitive globale, la mémoire, les fonctions visuo-spatiales et les fonctions exécutives. Les performances des patients ont été comparées à un groupe de témoins sains appariés. Les résultats de cette étude ont mis en évidence chez les patients, des troubles cognitifs touchant les capacités de visuo-construction (test de copie d'une figure de Rey-Osterrieth ^{45,46}) et d'apprentissage visuo-spatial (*Corsi Supra-span Learning test* ⁴⁷) ⁴⁸. Une équipe italienne a publié en 2008 les résultats obtenus lors d'une étude similaire : 23 patients avec TCSPi et 23 participants contrôles sains appariés ont été évalués sur le plan cognitif (efficacité cognitive globale, mémoire, fonctions exécutives, fonctions visuo-spatiales). En comparaison du groupe contrôle, les patients avec TCSPi ont de moins bonnes performances en apprentissage d'un matériel visuo-spatial (mémoire non verbale) et en mémoire épisodique verbale ⁴⁹. L'équipe québécoise de Montréal a également apporté de nombreuses données sur la cognition des patients avec TCSPi. En 2008, l'évaluation de 14 patients a permis de mettre en évidence des troubles cognitifs touchant l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire verbale ⁵⁰. Une association entre TCSPi et un trouble cognitif léger (MCI) a également été montrée : 50 % des patients avec TCSPi présentaient un MCI essentiellement de type « non amnésique » touchant les fonctions exécutives et l'attention ⁵¹.

Il ressort de la littérature que les domaines les plus souvent affaiblis sont l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire épisodique verbale et l'apprentissage d'un matériel non-verbal ⁴⁸⁻⁵³. La présence d'anomalies des fonctions visuo-spatiales ^{48,52,53} reste quant à elle controversée ⁴⁹⁻⁵¹. Cette variabilité pourrait être expliquée par l'utilisation de différents tests lors des évaluations de la cognition ou encore par l'utilisation de tests multi-déterminés. Cette limitation a en partie été écartée avec l'utilisation de tests informatisés évaluant spécifiquement les différentes composantes du traitement des informations visuo-spatiales. Les patients présentant des TCSPi montrent alors un trouble spécifique des capacités visuo-perceptives en l'absence de troubles visuels sensoriels ⁵². De ces études, émergent des similarités entre les déficits visuo-perceptifs observés chez les patients avec TCSPi et ceux déjà décrits dans la DCL ⁵³.

Les autres anomalies retrouvées chez les patients ayant des TCSPi concernent les fonctions végétatives, sensorielles et cérébrales tant sur le plan anatomique que fonctionnel.

L'olfaction et la vision des couleurs sont affaiblies chez les patients avec TCSPi⁵⁵. Des signes dysautonomiques ont également été rapportés et peuvent être de différents types : anomalies cardiaques⁵⁶, hypotension orthostatique⁵⁷, dysfonction érectile et constipation⁵⁵.

Un ralentissement du rythme électroencéphalographique durant l'éveil a été décrit chez les patients présentant des TCSPi par rapport à un groupe contrôle ; ce ralentissement concerne de nombreuses régions corticales (frontales, pariétales, centrales, temporales et occipitales)⁵⁴ et pourrait être en lien avec les déficits cognitifs⁵⁸.

D'un point de vue de l'anatomie cérébrale, des modifications mises en évidence en imagerie en tenseur de diffusion (DTI) ont été rapportées chez les patients avec TCSPi dans le tronc cérébral (pont, substance noire), le fornix, la voie de traitement de l'information visuelle droite et le lobe temporal supérieur gauche^{59,60}. Ces modifications suggèrent des anomalies du tissu cérébral et ne semblent pas uniquement concerner la substance blanche. Une augmentation de la densité de substance grise a été mise en évidence dans les hippocampes de manière bilatérale, pouvant suggérer une réorganisation neuronale fonctionnelle chez ces patients⁶⁰. Une hyperéchogénicité de la substance noire mettant en évidence une surcharge en fer dans les ganglions de la base est présente chez les patients avec TCSPi⁶¹⁻⁶³.

Ces changements anatomiques sont associés à des modifications fonctionnelles. Une diminution de la densité de transporteurs dopaminergiques dans le striatum chez des patients présentant des TCSPi (N=5) par rapport à des sujets contrôles a été mise en évidence lors d'une étude en tomographie par émission monophotonique (TEMP). Cette diminution était néanmoins moins importante que dans le striatum controlatéral aux symptômes moteurs de patients avec une MP⁶⁴. Ce dernier résultat est compatible avec l'hypothèse selon laquelle le processus physiopathologique observé chez les patients avec une MP est déjà présent, bien que moins évolué, chez les patients avec TCSP dits idiopathiques. Cette étude comportait certes un faible effectif mais les résultats ont été confirmés par une étude utilisant une méthodologie similaire : 40 % des patients avec TCSPi

(N=43) présentaient une diminution du transporteur de recapture de la dopamine dans le striatum ⁶³. Les TCSP sont également associés à une diminution du débit sanguin cérébral (mesurée en TEMP) dans le cortex frontal et dans des régions pariétales médianes, et à une augmentation de ce débit dans des régions sous-corticales (pont, putamen, hippocampes) ⁶⁵. Ces anomalies sont accompagnées d'autres symptômes, marqueurs d'une neurodégénérescence neuronale, tels que des troubles de la discrimination des couleurs et de l'olfaction.

L'ensemble de ces données semble suggérer l'existence, chez les patients ayant des TCSPi, d'une atteinte cérébrale plus étendue que les seules lésions responsables des TCSP. Les TCSP constitueraient alors une première manifestation clinique d'un processus neurodégénératif. Le fait que de nombreux patients ayant des TCSPi développent une maladie neurodégénérative, va dans le sens de cette hypothèse.

2.5.2 Les TCSP comme marqueurs de pathologie neurodégénérative

De nombreuses données suggèrent que les TCSPi seraient un facteur de risque de développer une pathologie neurodégénérative, essentiellement de type synucléinopathie.

Les études de suivi des patients avec TCSPi apportent des arguments forts appuyant cette hypothèse. Le suivi d'une cohorte américaine a montré que 38 % des patients initialement diagnostiqués avec TCSPi (N=29) ont développé un syndrome parkinsonien après 5 ans de suivi ⁶⁶ ; ce chiffre atteint 65 % (syndrome parkinsonien et/ou démence) après 10 ans de suivi ⁶⁷ et 81 % après 26 ans de suivi ⁶⁸. Après une moyenne de 5 ans de suivi après le diagnostic initial de TCSPi, 45 % des 44 patients de la cohorte présentée par l'équipe espagnole d'Iranzo ont développé un trouble neurologique (9 MP, 6 DCL, 1 AMS, 4 MCI) ⁶⁹. Deux ans plus tard, soit après un suivi de sept ans, 82 % de ces patients avaient développé une maladie neurodégénérative (16 MP, 14 DCL, 1 AMS, 5 MCI). Après 14 ans de suivi, seuls 7,5 % des patients n'avaient développé aucun trouble ⁷⁰. Les proportions de conversion vers une maladie neurologique sont relativement plus faibles dans d'autres cohortes. Ainsi, dans la cohorte québécoise, seuls 27 % des patients avec TCSPi (N=93) ont développé une

pathologie neurodégénérative après 10 ans de suivi (14 MP, 7 DCL, 4 MA, 1 AMS)⁷¹ ; ce chiffre atteignait 38 % après 9 ans de suivi dans la cohorte de hongkongaise (N=91)⁷².

Bien que très informatives, ces études ne reflètent peut-être pas exactement la situation de l'ensemble des patients présentant des TCSPi car seuls les patients ayant consulté en unité de sommeil ont été évalués.

Une étude récente permet en partie de répondre à ce problème. Des sujets âgés (70 à 89 ans) sans syndrome parkinsonien, sans MCI ou démence, ont été dépistés grâce au questionnaire de la *Mayo Clinic (the Mayo Sleep Questionnaire*⁷³). Il s'agit d'hétéro-questionnaires complétés par les partenaires des sujets, dont la spécificité pour les TCSP est de 95%. Sur les 951 sujets inclus, 44 (soit 7%) présentaient des symptômes suggestifs de TCSP. Après un suivi de 4 ans, le risque de développer une MP, une démence ou un MCI était de 34 % chez les sujets avec TCSP probables. En comparaison, ce risque était de 17% chez les autres sujets⁷⁴.

Les TCSP constitueraient donc un signe « pré-moteur » de maladie neurodégénérative pouvant la précéder de plusieurs années. Certains cas de diagnostics histopathologiques de dépôts de corps de Lewy ont même été rapportés chez des patients décédés 20 ans ou plus après le diagnostic de TCSP et qui ne présentaient aucun signe clinique de synucléinopathie^{75,76}.

2.5.3 Facteurs de risque de développer une démence chez les patients ayant des TCSP idiopathiques

Du fait de la grande proportion de patients initialement diagnostiqués avec TCSPi qui vont évoluer vers une pathologie neurodégénérative, le suivi longitudinal de ces patients offre un moyen unique d'étudier les facteurs associés à cette évolution défavorable. La comparaison de différents paramètres évalués en ligne de base entre les patients ayant développé une pathologie et des patients entrant toujours dans les critères de TCSPi, a mis en évidence un profil particulier, « à risque » d'une telle évolution.

Les patients destinés à évoluer vers une MP et/ou une démence ont, en niveau de base, de plus mauvaises performances en olfaction et en vision des couleurs. Ces anomalies sont détectables dès 5 ans avant le diagnostic de maladie neurodégénérative ⁷⁷.

Les TCSP sont caractérisés par une activité motrice tonique et phasique anormale pendant le SP. D'un point de vue quantitatif, la sévérité de la perte d'atonie musculaire en SP constitue un facteur de risque d'évolution défavorable. A durée d'évolution des TCSP identique (5 ans en moyenne), le pourcentage de SP contenant une activité motrice tonique (= perte d'atonie) passent de 41 % à 63 % lorsque sont comparés des patients n'ayant évolué vers aucune maladie (N=26) à des patients ayant évolués vers une MP, une DCL ou une AMS (N=26). Le sommeil de ces deux sous-groupes de patients est par ailleurs comparable quant au temps total de sommeil, à l'efficacité de sommeil et à la proportion de chaque stade de sommeil ⁷⁸.

D'un point de vue anatomique, une diminution de la quantité de transporteurs de la recapture de la dopamine dans le striatum ainsi qu'une hyperechogénicité de la substance noire (reflétant l'augmentation de la teneur en fer), mise en évidence chez des patients avec TCSPi, constituent des facteurs de risque d'évolution vers une synucléinopathie ⁶³. Chez les 43 patients testés, la présence de ces deux marqueurs annonce la conversion vers une synucléinopathie à 2,5 ans, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 100 et 55 %. Ces facteurs de risque seraient en réalité le reflet de la présence de la pathologie à corps de Lewy déjà présente chez certains patients avec TCSPi à un stade pré-symptomatique.

Un profil particulier de perfusion hippocampique évaluée en TEMP permet de prédire l'apparition d'une MP ou d'une DCL ⁷⁹. Les 10 patients de cette étude ayant évolué vers une de ces deux pathologies (sur 20 patients évalués en ligne de base) montrent en effet une augmentation de la perfusion cérébrale, touchant spécifiquement l'hippocampe, en comparaison des patients conservant un statut de TCSP isolés.

Sur le plan moteur, des anomalies à la partie III de l'*Unified Parkinson's Disease rating scale* (UPDRS, ⁸⁰) sont déjà présentes 4,5 ans avant l'identification clinique d'un syndrome parkinsonien chez 20 des 78 patients suivis ⁸¹.

2.6 Les troubles du comportement en sommeil paradoxal associés à la maladie de Parkinson

Les TCSP sont fréquemment associés à la maladie de Parkinson et un grand nombre de patients ayant des TCSPi évoluent vers cette maladie.

2.6.1 La maladie de Parkinson

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente juste après la MA. Dans le monde, elle concerne 1 % de la population de plus de 60 ans, et 1,7 % des plus de 65 ans en Europe ⁸². Les données de prévalence dans la population générale varient entre 18 et 234 pour 100 000 habitants en fonction des populations étudiées ⁸³⁻⁸⁵. L'incidence est estimée à 17 cas pour 100 000 habitants par an et augmente globalement avec l'âge ⁸⁶.

La symptomatologie motrice peut s'exprimer selon trois axes : le tremblement de repos, la rigidité extrapyramidale, et l'akinésie. D'autres manifestations cliniques parfois présentes avant même l'apparition des signes moteurs comportent des troubles sensitifs (douleurs, fourmillements), une hyposmie, des troubles du sommeil et de la vigilance, des troubles psycho-comportementaux (dépression, apathie) et des troubles cognitifs touchant principalement l'attention et les fonctions exécutives ainsi que, dans une moindre mesure, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire (processus de récupération de l'information stockée) et les fonctions visuo-spatiales ⁸⁷. La co-existence des lésions neuronales dopaminergiques et non dopaminergiques est à l'origine de cette symptomatologie.

Les lésions des neurones dopaminergiques sont de deux types : la dégénérescence des neurones dopaminergiques des ganglions de la base et la formation d'agrégats anormaux de protéine α -synucléine (corps de Lewy) dans les neurones survivants ainsi que dans les régions connectées (tronc cérébral, thalamus, régions limbiques et corticales). Les ganglions de la base sont des noyaux gris sous-corticaux ; ils sont composés du striatum (putamen et noyau caudé), du globus pallidus interne et externe, du noyau subthalamique et de la substance noire (SN). La déplétion dopaminergique de la SN entraîne une atteinte des

boucles baso-thalamo-corticales normalement responsables de la motricité volontaire (circuit moteur), de la cognition et du traitement sensoriel (circuit associatif), de l'apprentissage opérant, de la régulation des émotions et de la motivation (circuit limbique) ^{88,89}.

Des lésions non dopaminergiques ont également été décrites dans la maladie de Parkinson. Ces lésions touchent les neurones noradrénergiques du *locus coeruleus* ⁹⁰, adrénérgiques de la *medulla oblongata* ⁹¹, sérotoninergiques du noyau du raphé ^{92,93}, cholinergiques du noyau basal de Meynert ⁹⁴ et du noyau pédonculo-pontin ⁹⁵. Les circuits de neuromodulation ainsi touchés seraient impliqués dans l'apparition des symptômes non moteurs de la maladie : les atteintes cholinergiques joueraient un rôle majeur dans l'atteinte cognitive ⁹⁶ et les atteintes sérotoninergiques dans la dépression ⁹⁷.

2.6.2 Hypothèses physiopathologiques des TCSP dans la maladie de Parkinson

L'atteinte de la voie dopaminergique nigro-striée ne semble pas suffisante pour expliquer la survenue des TCSP chez les patients parkinsoniens. En effet, les patients ayant une MP ne présentent pas systématiquement de TCSP associés. De plus, les mouvements observés chez les patients parkinsoniens lors des épisodes de TCSP sont différents de leurs mouvements habituels : les symptômes moteurs de la triade parkinsonienne disparaissent ¹⁷. Enfin, les traitements dopaminergiques ne permettent pas de diminuer ces troubles (pour une revue, voir Iranzo et al ⁹⁸). Une atteinte des circuits neuronaux à l'origine de l'atonie musculaire en SP semble être une meilleure hypothèse.

D'un point de vue physiopathologique, la présence de TCSP dans la MP peut s'expliquer par la séquence temporelle et topographique du processus physiopathologique de la maladie proposée par Braak et collaborateurs ⁹⁹. Les travaux histopathologiques de cette équipe sont à la base d'un modèle d'évolution des agrégats d' α -synucléine en six stades (figure 5):

- Stade 1 (bulbe rachidien) : lésions du bulbe olfactif et du noyau dorsal moteur des nerfs IX et X et/ou de la zone réticulée intermédiaire.

- Stade 2 (tegmentum pontin): noyau du raphé inférieur, formation réticulée bulbaire, complexe *locus coeruleus-subcoeruleus*.
- Stade 3 (tronc cérébral): substance noire.
- Stade 4 (prosencephale basal et mésocortex): région transentorhinale du mesocortex temporal.
- Stade 5 (néocortex): aires associatives sensibles, cortex pré-frontal.
- Stade 6 (néocortex): aires sensorielles primaires, aires pré-motrices, allant parfois jusqu'aux aires sensorielles primaires et le cortex moteur primaire.

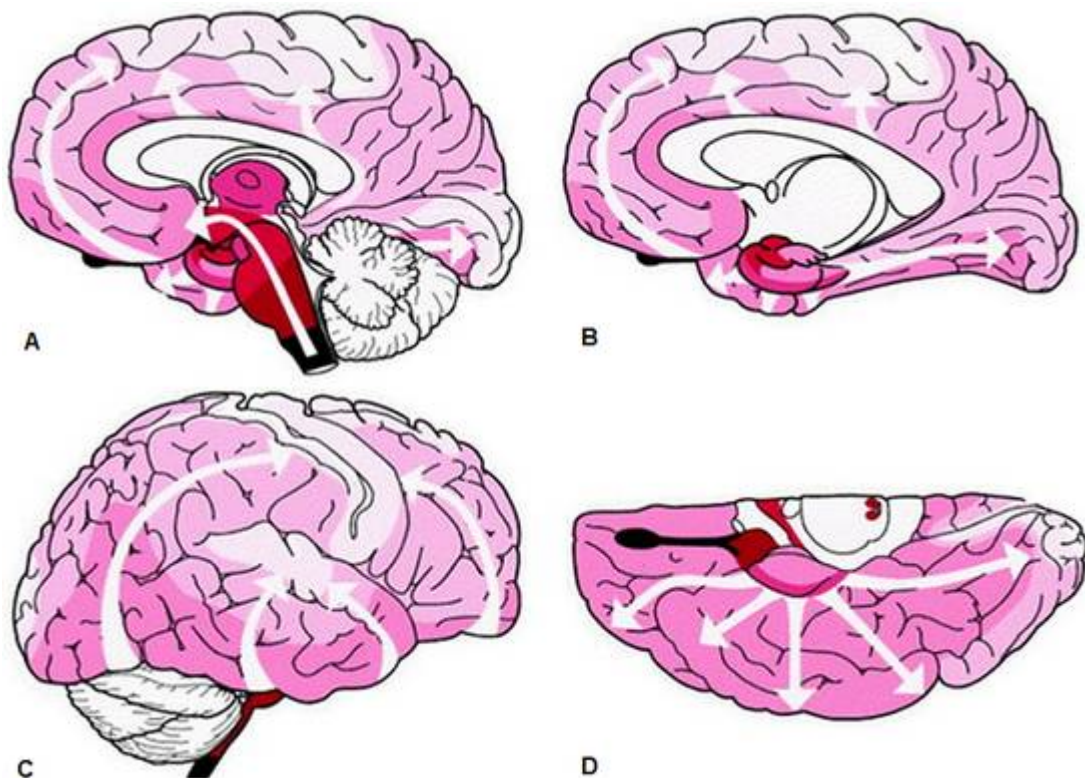


Figure 5 : Représentation schématique de la progression de la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Les lésions touchent en premier lieu le noyau moteur du nerf vague et le bulbe olfactif puis l'ensemble du tronc cérébral (A). Les lésions s'étendent ensuite touchant progressivement le mésocortex temporal antéro-médian (B), les aires associatives sensorielles et le cortex pré-frontal (C) et les aires primaires du néocortex (D). Figure modifiée d'après Braak et collaborateurs⁹⁹.

Un parallèle peut être établi entre ces lésions histologiques et les manifestations cliniques de la MP. Ainsi les symptômes moteurs et les troubles cognitifs n'apparaîtraient qu'à partir des stades 3 et 4, et la démence à partir des stades 5 et 6. Selon ce schéma d'évolution de la pathologie, les TCSP pourraient être expliqués par les lésions du *locus coeruleus* et du noyau sublatérodorsal (noyau *subcoeruleus*) apparaissant dès le deuxième stade ³² (figure 6).

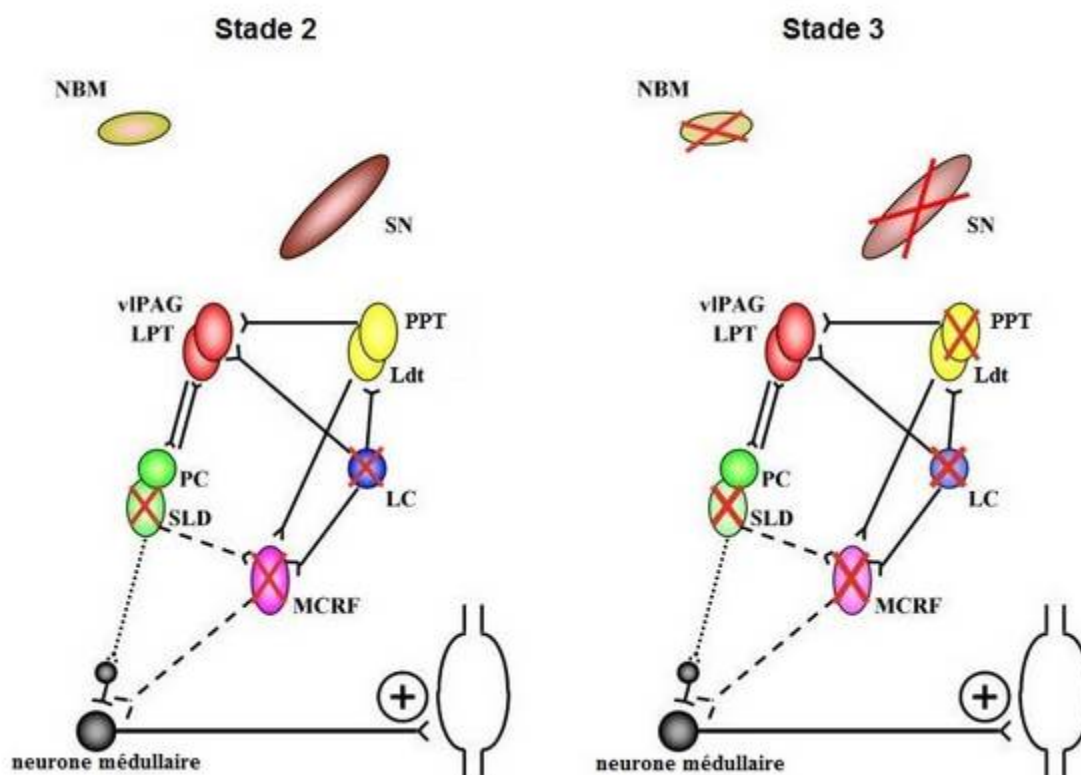


Figure 6 : Correspondance entre l'évolution de la pathologie de la maladie de Parkinson dans le tronc cérébral et l'apparition des symptômes moteurs et non-moteurs de la maladie. Lors du stade 2, les lésions du *locus coeruleus*, du noyau sublatérodorsal et de la formation réticulée bulbaire peuvent expliquer l'apparition de TCSP. Lors du stade 3, les lésions de la substance noire provoquent l'apparition du syndrome parkinsonien. NBM = noyau basal de Meynert ; SN = substance noire ; VIPAG = substance grise périaqueducule ventrolatérale ; LPT = tegmentum pontin latéral ; PPT = noyau tegmentaire pédonculopontin ; Ldt = noyau tegmentaire latérodorsal ; PC = pré-coeruleus ; SLD = noyau sublatérodorsal ; LC = locus coeruleus ; MCRF = formation réticulée magnocellulaire. Adaptée de Boeve et collaborateurs ³².

Cette hypothèse permet de rendre compte de l'apparition de troubles non-moteurs (troubles olfactifs, TCSP) avant les symptômes moteurs dans la MP. Cependant, au-delà de cette description chronologique, de nombreuses données montrent que les patients parkinsoniens avec TCSP se distinguent des patients sans TCSP dans bien d'autres domaines. Ces éléments seront détaillés lors de la section suivante (2.6.3). De plus, tous les patients avec MP n'ont pas nécessairement des TCSP, et ceux-ci peuvent apparaître parfois plusieurs années après l'apparition des symptômes moteurs : la chronologie décrite n'est donc pas respectée dans ce cas.

Une autre hypothèse physiopathologique rendant compte du lien entre les TCSP et les synucléinopathies propose l'existence de formes différentes de MP. Ces différentes formes se distingueraient par une vulnérabilité neuronale spécifique de certaines structures. Si la pathologie à corps de Lewy affecte spécifiquement les ganglions de la base (en particulier la substance noire), la MP se présenterait alors cliniquement sous sa forme « classique », c'est-à-dire débutant par un syndrome parkinsonien. Si, par contre, la pathologie est plus diffuse et s'étend également au cortex cérébral, alors la MP se présenterait avec de nombreux signes non-moteurs associés au syndrome parkinsonien. Ce continuum pourrait être étendu aux différentes formes de DCL : une forme « classique », caractérisée par un syndrome parkinsonien associé à des TCSP précoces et des hallucinations, expliqués par une vulnérabilité à la fois corticale et sous-corticale ; et une forme plutôt marquée par des troubles cognitifs importants, peu de TCSP, un syndrome parkinsonien absent ou tardif, peu d'hallucinations, expliqués par une pathologie touchant spécifiquement le cortex ^{98,100}. Les patients ayant présenté des TCSP de nombreuses années avant le diagnostic de MP ou de DCL seraient donc sujets à des formes de maladie touchant de manière diffuse les neurones corticaux et sous-corticaux.

2.6.3 Spécificité de la maladie de Parkinson associée aux TCSP

Les TCSP ne semblent pas être un « simple » symptôme de la maladie de Parkinson. De nombreuses données permettent d'avancer l'idée de l'existence d'un sous-type de MP différenciée par des traits spécifiques sur les plans moteur, autonome et cognitif.

Du point de vue de la symptomatologie motrice, on note une prédominance de symptômes moteurs de type akinéto-rigide chez les patients avec TCSP¹⁰¹⁻¹⁰³. L'entrée dans la maladie se manifeste préférentiellement par une symptomatologie motrice symétrique chez ces patients^{104,105}. Évalués à environ 5 ans d'évolution de la MP, 95 % des 18 patients ayant débuté la maladie avec des symptômes moteurs symétriques présentaient des TCSP, contre 52 % des 69 patients avec symptômes asymétriques¹⁰⁵.

Les patients parkinsoniens avec TCSP présentent par ailleurs une hypotension orthostatique, des anomalies cardiaques¹⁰⁶ et un déficit en vision des couleurs¹⁰⁷. Les TCSP sont également associés à un ralentissement de l'EEG de veille¹⁰⁸ et à des hallucinations¹⁰⁹. La présence de TCSP chez les patients avec MP a été décrite comme associée à une baisse des performances cognitives dans les domaines de la mémoire épisodique, des fonctions exécutives et du traitement visuo-spatial¹¹⁰. Des évaluations complètes menées chez 101 patients parkinsoniens non déments ont permis de mettre en évidence un lien entre les TCSP et un affaiblissement des capacités d'évocation lexicale et de mémoire de travail¹¹¹. Les déficits cognitifs n'apparaissent souvent pas de manière isolée. Gagnon et collaborateurs ont montré que la présence de TCSP est un facteur de risque de MCI dans la maladie de Parkinson⁵¹. Le MCI correspond à une atteinte cognitive légère conduisant à une plainte explicite du patient, touchant au moins significativement un domaine cognitif mais sans détérioration cognitive globale¹¹². Dans cette étude, le pourcentage de MCI passe de 11 % chez les patients parkinsoniens sans TCSP à 73 % chez les patients avec TCSP. Outre ces divergences de tableau clinique, l'évolution de la maladie semble différente en fonction de la présence ou non de TCSP. Les patients avec TCSP présentent en effet un risque accru de développer une démence par rapport aux patients sans TCSP (45 % après 4 ans de suivi)¹¹³.

Des troubles cognitifs ont été décrits dans les TCSP idiopathiques⁴⁸⁻⁵³ et associés à la MP^{51,110,111,114}. L'atteinte des fonctions visuo-spatiales est sujette à controverse du fait de

résultats divergents dans la littérature. Les fonctions visuo-spatiales regroupent différents processus de traitements sensoriels et cognitifs qui nécessitent d'être évalués de manière spécifique. Une étude récente basée sur des évaluations spécifiques des différents aspects du traitement de l'information visuelle a été menée pour tenter de résoudre les problèmes méthodologiques pouvant expliquer ces divergences. Précisant la description de ces troubles des fonctions visuo-spatiales, les résultats de cette étude suggèrent que la perception soit spécifiquement atteinte chez les patients ayant des TCSP qu'ils soient idiopathiques ou associés à la MP⁵². Des études complémentaires permettront de mieux définir ces troubles.

Chapitre 3 Exploration des fonctions visuo-spatiales

3.1 Voies de traitement de l'information visuelle

Les premières étapes du traitement de l'information visuelle sont sous-tendues par un réseau allant de la rétine au cortex visuel primaire en passant par un relais thalamique au niveau des corps genouillés latéraux¹¹⁵. Ces neurones répondent de manière optimale à des stimulations basiques telles que des points isolés. Au niveau du cortex visuel primaire, la taille des champs récepteurs des neurones augmente. Il est alors possible d'enregistrer des réponses à des stimulations visuelles plus complexes comme des barres orientées dans une direction donnée. Ces différentes étapes correspondent au traitement sensoriel de l'information visuelle.

Dans un second temps un traitement plus élaboré a lieu selon deux trajets spécifiques ayant des propriétés anatomiques et fonctionnelles distinctes¹¹⁶ (figure 7). Il s'agit des voies ventrale et dorsale de traitement des informations visuelles. La voie ventrale (voie du « quoi ? ») relie l'aire visuelle secondaire (V2) au cortex inféro-temporal en passant par des relais visuels associatifs (V3 et V4). Cette voie prend en charge l'identification visuelle de la forme des objets en se basant sur l'analyse des contours. Une succession hiérarchique de traitements permet alors de transformer de simples traits en une représentation plus abstraite. L'aire V1 contient des cellules organisées en colonnes d'orientation¹¹⁷ i.e. dans une colonne donnée, les cellules des couches II et III répondent spécifiquement à des stimuli visuels orientés selon un angle particulier. Plus loin sur le trajet de la voie ventrale, l'aire V4 est impliquée dans la reconnaissance des formes et des couleurs¹¹⁸. Enfin, l'aire inféro-temporale (IT) chez le singe¹¹⁹ ou le cortex latéral occipital (LO) chez l'homme¹²⁰, sont caractérisés par la capacité de reconnaissance d'objets indépendamment des indices (ou *cue-invariant*, c'est-à-dire qui ne dépend pas des caractéristiques physiques de l'objet), ce qui correspond à un traitement de plus haut niveau, où une représentation visuelle de l'objet est construite¹²¹. A la suite de ces premières étapes, des projections vers le système limbique et le cortex frontal permettent d'accéder aux informations sémantiques

de la forme. Ce modèle de type « bottom-up » consiste en des connexions de proche en proche, des aires primaires aux aires associatives ¹²².

La voie dorsale (voie du « où ? ») suit un trajet occipito-pariétal allant des aires visuelles secondaires jusqu'au cortex inféro-pariétal via les aires visuelles associatives. Elle est à l'origine de la localisation spatiale des informations visuelles et de l'analyse des mouvements ¹²³. Les projections de V1 atteignent les aires V2, V3 et l'aire temporale moyenne (MT) en suivant des trajets directs ou indirects. Les neurones de l'aire MT sont des cellules à champ récepteur large et prennent en charge les informations de mouvement en fonction de leur direction et de leur type. Au-delà de l'aire MT, trois rôles ont été proposés pour les aires situées au niveau du lobe pariétal : la navigation dans l'environnement lors de nos déplacements, l'orientation des mouvements des yeux et la perception du déplacement des objets ¹¹⁵.

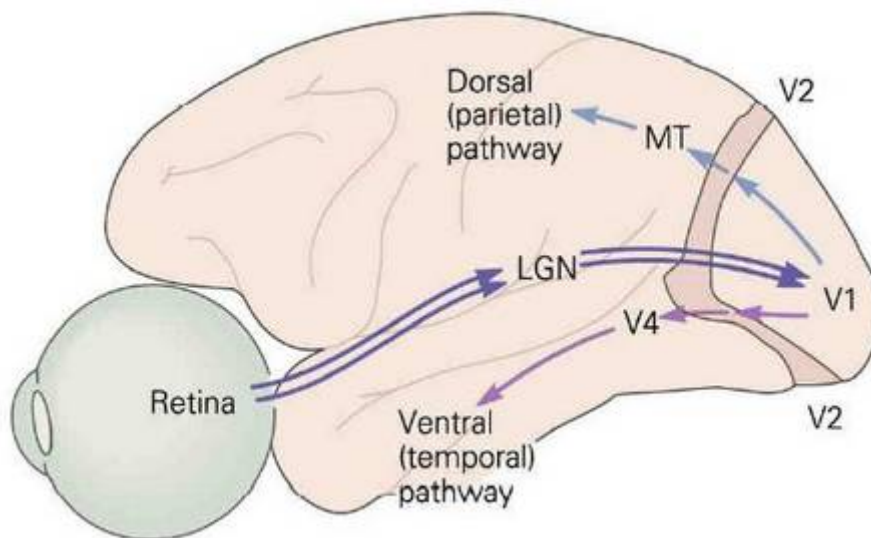


Figure 7 : représentation schématique des voies de traitement de l'information visuelle. Les informations visuelles sont transmises aux aires visuelles primaires (V1) par l'intermédiaire de la rétine et des corps genouillés latéraux (LGN). Puis deux voies distinctes prennent en charge deux types de traitement: la voie ventrale « occipito-temporale » qui passe par l'aire V4, sous-tend l'identification visuelle des objets ; la voie dorsale « occipito-pariétale », qui passe par l'aire temporale moyenne (MT) sous-tend la localisation spatiale des objets. Figure tirée de Kandel et Wurtz ¹²⁴.

Ces données physiologiques émanent des premières études lésionnelles réalisées chez le singe. Elles ont apporté les premiers arguments en faveur de cette organisation fonctionnelle : des lésions bilatérales temporales provoquaient une baisse des capacités de reconnaissance des objets tandis que des lésions bilatérales pariétales provoquaient un affaiblissement des capacités de localisation spatiale ¹¹⁶.

Ces observations obtenues chez l'animal ont été confirmées par l'étude de troubles neuropsychologiques chez l'Homme : une double dissociation existe suite à des lésions sélectives de l'une ou l'autre voie de traitement visuel. Les lésions de la voie ventrale entraînent des troubles agnosiques (agnosie d'objets, prosopagnosie, agnosie des lieux) tandis que les lésions de la voie dorsale provoquent des troubles tels que l'ataxie optique et la négligence visuelle unilatérale.

L'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de position, TEP) montre une activation spécifique des régions occipito-temporales dans des tâches de reconnaissance d'objets et, inversement, une activation limitée aux régions occipito-pariétales lors de tâches de localisation spatiale ¹²⁵.

3.2 Modèle cognitif de reconnaissance des objets

Selon le modèle cognitif de reconnaissance des objets proposé par Humphreys et collaborateurs, la reconnaissance des objets est basée sur deux grandes composantes : l'une perceptive et l'autre mnésique ¹²⁶. La composante perceptive peut elle-même être décomposée en 3 étapes de traitements : processus perceptifs précoces, intermédiaires et tardifs.

Différentes étapes de traitement sont déclenchées lors de la perception d'un objet ou de sa représentation (figure 8). Les caractéristiques visuelles élémentaires de l'objet, encore appelées primitives visuelles (couleur, longueur, orientation, localisation, taille) sont d'abord encodées une par une (processus perceptifs précoces). Un assemblage de ces primitives permet ensuite la création d'un « percept » en deux dimensions. Ce traitement global de l'objet est à ce stade encore, dépendant du point de vue de l'observateur

(processus perceptifs intermédiaires). Le percept sera « libéré » de l'influence du point de vue lors d'un traitement intermédiaire plus complexe prenant en charge les caractéristiques de l'objet en deux dimensions et demi. Une étape supplémentaire permet la construction d'un modèle de l'objet en trois dimensions ¹²⁷, l'objet pouvant alors être reconnu quelle que soit son orientation (processus perceptifs tardifs). Enfin, l'objet sera confronté aux représentations structurales en trois dimensions stockées en mémoire à long terme, où les objets sont associés aux informations sémantiques.

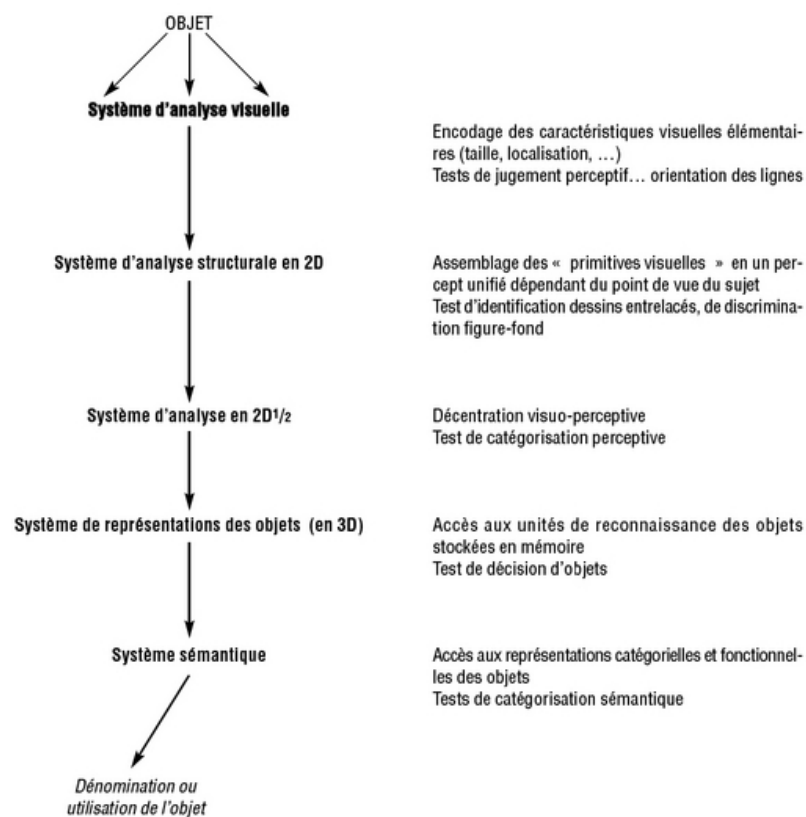


Figure 8 : Représentation schématique du modèle cognitif de reconnaissance et de dénomination d'objets visuels proposé par Humphreys et collaborateurs ¹²⁶. Figure tirée de Gillet et al, 2009 ¹²⁸.

Ces processus de traitement de l'information visuelle à la base de notre capacité de reconnaissance des objets ne sont possibles qu'en association avec l'allocation de ressources attentionnelles visuelles ¹²⁹.

L'analyse expérimentale des différentes étapes du traitement perceptif a été entreprise grâce notamment, à l'utilisation d'images dégradées, c'est-à-dire dont certains contours ont été effacés ^{130,131}. En effet, grâce à des paradigmes d'amorçage (ou de *priming*) évaluant le temps de dénomination d'images en fonction de la présentation préalable d'une autre image, il est possible d'étudier les étapes de traitement de l'information visuelle en manipulant la quantité et le type de traits constituant l'indice. Ces paradigmes se basent sur l'effet d'amorçage défini comme l'influence de la présentation d'un évènement (indice) sur le traitement d'un évènement consécutif (cible). Mesurer cet effet d'amorçage (généralement une diminution du temps de réponse) permet d'évaluer indirectement le traitement ayant eu lieu lors de la présentation de l'indice. Biederman et Cooper ont ainsi montré que le temps de dénomination d'images fragmentées était diminué (facilitation) uniquement lorsque l'image-indice et l'image-cible possèdent la même structure globale et ceci même dans le cas où elles ne possèdent pas exactement les mêmes traits ¹³⁰. Ces résultats ont permis de décrire le niveau de traitement perceptif intermédiaire des images, dédié à la construction d'une représentation structurale globale des objets.

Le terme « *closure* » a été proposé pour faire référence à la capacité de reconnaissance d'images fragmentées, basée sur un phénomène de « complétion » des traits manquants ¹³²⁻¹³⁴. Les processus sous jacents au traitement de ces images peuvent être mis en évidence par une analyse électroencéphalographique. La présentation d'images fragmentées, mais néanmoins reconnaissables par les sujets, entraîne un potentiel évoqué (PE) nommé Ncl (*Negativity associated with closure*) caractérisé par un pic d'activité positive, d'amplitude plus faible que lors de la présentation d'images non reconnaissables ¹³⁵ (figure 9). Le terme de « négativité relative » fait alors référence à cette différence d'amplitude. Ces différences sont plus importantes en regard des régions occipito-temporales (bilatérales), avec un pic maximal à 290 ms après la présentation du stimulus. En complément de ces résultats obtenus en scalp, des analyses de sources ainsi que des études en IRMf ont révélées que les générateurs corticaux de cette activité sont principalement situés dans la région du *Lateral Occipital Complex* (LOC) ^{136,137}. Le LOC est situé sur la face antéro-latérale

du lobe occipital, à la jonction occipito-temporale^{138,139}. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle cette activité est générée par des structures faisant partie de la voie ventrale de traitement des informations visuelles, dont le rôle est la reconnaissance d'objets¹⁴⁰.

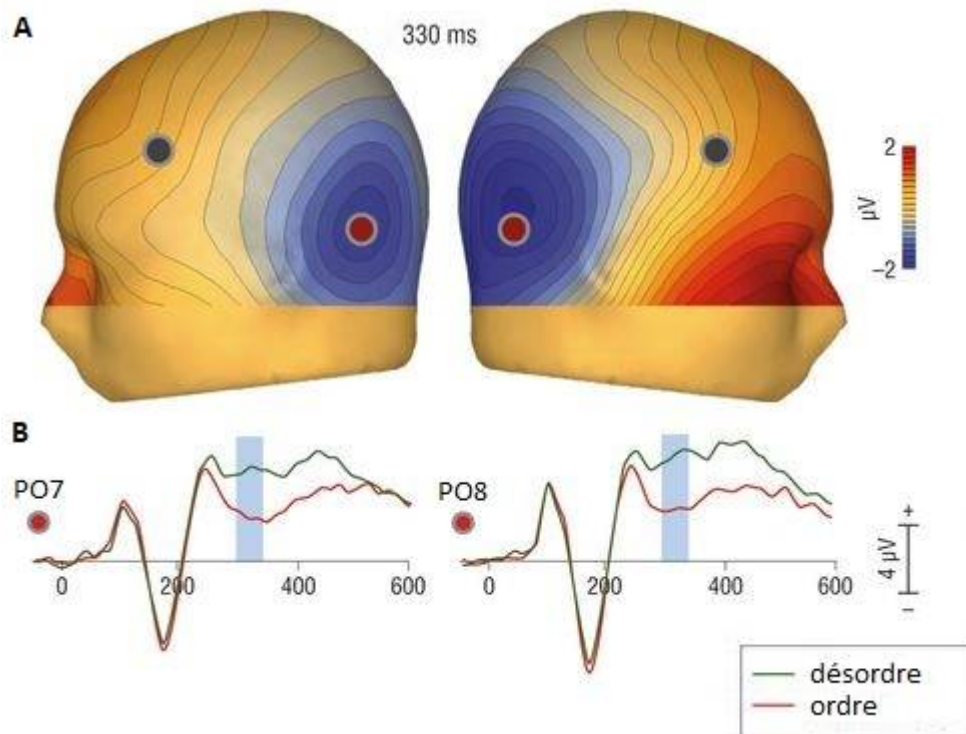


Figure 9 : Résultats des enregistrements EEG réalisés chez des sujets sains lors d'une tâche de catégorisation d'images incomplètes. (A) Cartographies de l'amplitude moyenne (μV) des potentiels électriques enregistrés à 330 ms de la présentation des stimuli. (B) Courbes de grand moyennage des PE obtenus sur deux électrodes représentatives (PO7/PO8) pour les images incomplètes dans le désordre « non reconnaissables » (vert) et les images incomplètes dans l'ordre « reconnaissables » (rouge). Le rectangle bleu représente la fenêtre de temps dans laquelle les courbes ont été comparées (300-330 ms). Figure modifiée de Sehatpour et al, 2010¹⁴¹.

3.3 Utilisation de l'électroencéphalographie dans l'étude de la cognition

3.3.1 Principe de l'enregistrement de l'activité cérébrale sur le scalp

Dès 1875, le physiologiste Richard Caton a réalisé des enregistrements électriques en scalp chez des animaux grâce à un matériel basique principalement composé de fils électriques. Chez l'Homme, le premier électroencéphalogramme a été enregistré par Hans Berger en 1929. Il était dès alors possible d'étudier l'activité corticale humaine à l'aide d'électrodes placées sur le crâne. Les premières observations mettaient en évidence des rythmes d'activation différents pendant le sommeil et l'éveil. Aujourd'hui, l'EEG est largement utilisée en médecine du sommeil, en épiléptologie mais également dans le cadre de la recherche en neurosciences.

Cette technique présente l'avantage d'être non invasive et non douloureuse. Elle possède en outre une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde, déterminée par la fréquence d'échantillonnage utilisée (512 ou 1024 Hz). Le matériel nécessaire se résume à la pose d'électrodes directement sur le crâne (d'une dizaine en pratique courante, à plus de cent en recherche). Un gel conducteur permet de diminuer la résistance entre la peau et les électrodes. Celles-ci sont ensuite reliées à des amplificateurs et un système d'enregistrement. L'ensemble de ce dispositif permet l'enregistrement des différences de potentiels de quelques dizaines de microvolts (μV) d'amplitude entre des paires d'électrodes et ceci en fonction du temps. Ces manifestations électriques sont le reflet de l'activité synaptique des neurones pyramidaux corticaux. La transmission du message nerveux entre neurones se fait par l'intermédiaire de synapses chimiques : à l'arrivée d'un potentiel d'action, le neurone pré-synaptique libère des neurotransmetteurs qui se fixent sur des récepteurs membranaires spécifiques produisant un potentiel post-synaptique (PPS). Ces PPS seront inhibiteurs (PPSI) ou excitateurs (PPSE) en fonction de type de canaux ioniques ouverts. Dans le cas d'une entrée d'ions positifs entraînant une dépolarisation membranaire post-synaptique, un déficit en charge positive va apparaître dans le milieu extra-cellulaire. Un phénomène de compensation caractérisé par la sortie de cations vers le milieu extra-cellulaire, va se produire le long de la dendrite concernée en direction du soma. Un courant va alors se former entre deux segments dendritiques, l'un

chargé positivement, l'autre négativement. Ces courants peuvent être assimilés à des dipôles électriques. De part la disposition des dendrites des neurones pyramidaux perpendiculaires à la surface corticale, les courants extra-cellulaires qui oscillent entre la dendrite et le soma sont recueillis à la surface du crâne. Lorsqu'un signal est enregistré en scalp, au travers des méninges, des os du crâne et de la peau, cela reflète l'activité de nombreux neurones activés en même temps. Il s'agit d'activités synchrones entre des groupes de neurones parallèles (figure 10). Les activités de faible amplitude générées par ces neurones peuvent ainsi être captées au niveau du scalp par sommation des courants unitaires. A noter que cette organisation n'est pas retrouvée dans les structures sous-corticales profondes, ce qui rend leur activité plus difficile à enregistrer en surface.

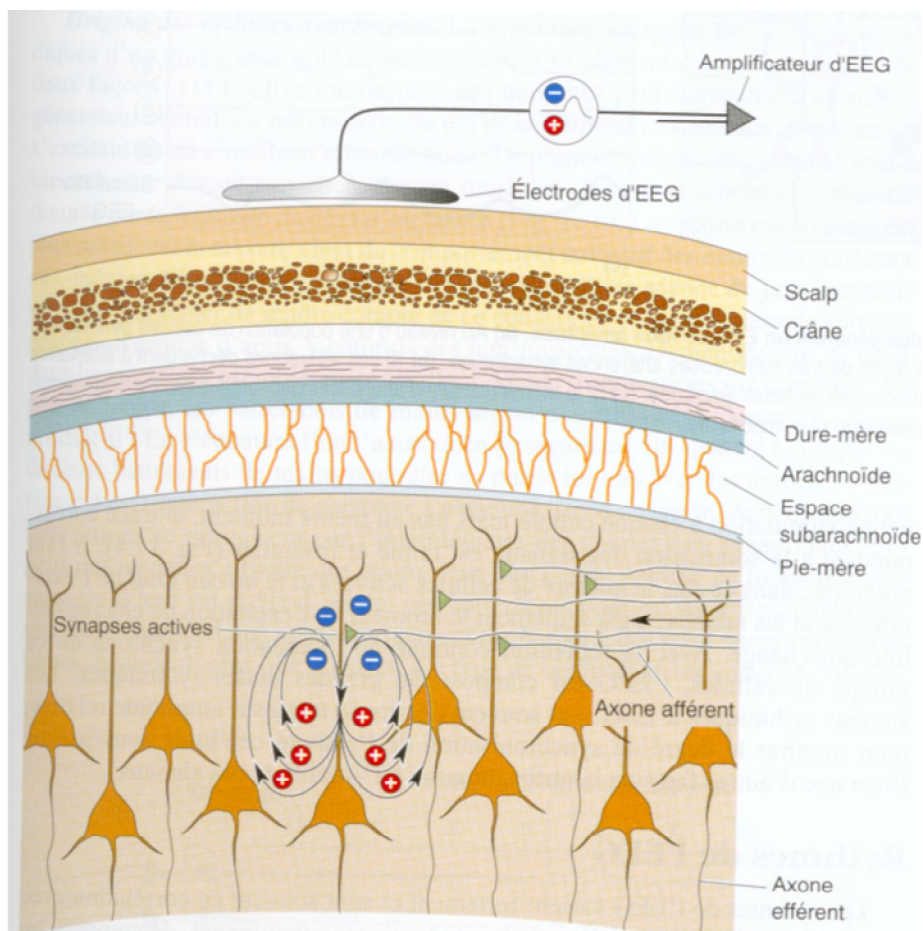


Figure 10 : Principe d'enregistrement de l'activité électroencéphalographique à partir d'électrodes placées en scalp. Les courants électriques créés par l'activité des neurones pyramidaux placés à la perpendiculaire de la surface du crâne sont recueillis après avoir franchi les méninges et les différents tissus, puis sont amplifiés pour analyse. Figure tirée de Bear et al, 2007 ¹¹⁵.

3.3.2 Potentiels évoqués cognitifs

Lors d'une tâche nécessitant des ressources cognitives, l'activité électrique cérébrale enregistrée chez un sujet reflète le type et la quantité de ressources mises en jeu. Dans ce cas, le sujet est engagé dans un processus de traitement d'une information, ce qui engendre une réponse ou « potentiel évoqué » endogène, par opposition aux réponses cérébrales exogènes provoquées par des stimulations externes (visuelles, auditives, sensitives). Le traitement conscient d'un évènement peut par conséquent varier en fonction de l'état mental du sujet, le type de tâche demandée, la signification du stimulus, les capacités attentionnelles...¹⁴². Les modifications de l'activité cérébrale secondaires à cet évènement peuvent être enregistrées en EEG mais nécessitent un traitement préalable. Les activités électriques évoquées doivent être différenciées de l'activité électroencéphalographique de base qui a une amplitude de l'ordre de 50 à 100 microvolts. Pour cela, l'activité EEG est enregistrée en continu sur une période de temps pendant laquelle un stimulus est présenté de nombreuses fois (au moins plusieurs dizaines de fois). Une procédure de moyennage de l'activité électrique sur une fenêtre de temps définie autour de chaque stimulus permet de visualiser la réponse corticale directement liée à l'évènement en améliorant le rapport signal sur bruit, et ceci sur chaque électrode¹⁴³ (figure 11). Cette procédure permet d'extraire les potentiels évoqués cognitifs (PEc) ou potentiels liés à l'évènement (*event-related potentials*, ERPs), qui se caractérisent par des pics négatifs ou positifs se détachant de l'activité de référence, définis par leur amplitude (μV) et leur latence (ms). Il est ainsi possible de décrire le déroulement temporel d'une réponse cérébrale enregistrée en scalp lors d'une tâche donnée avec une excellente résolution temporelle.

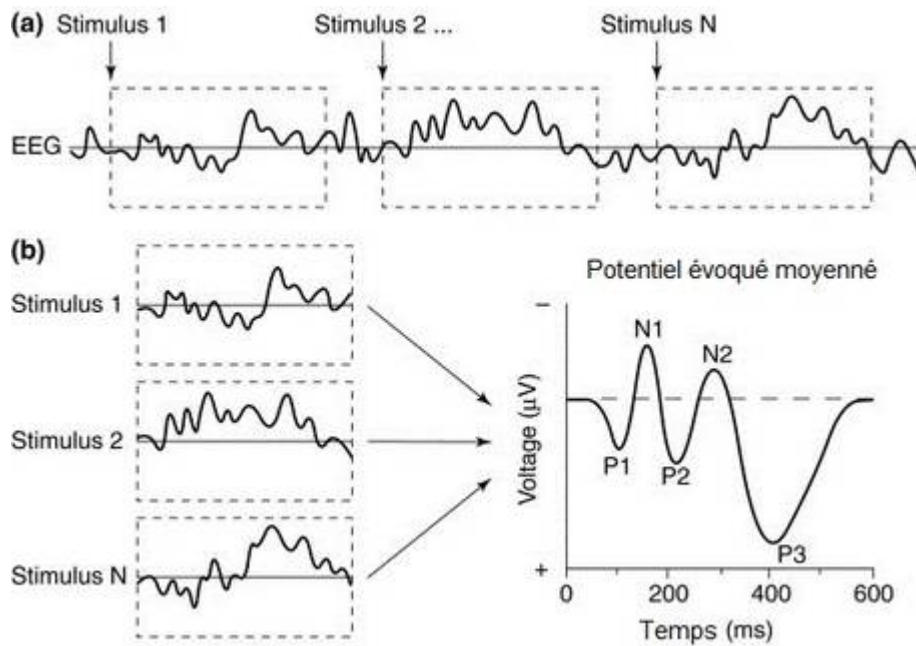


Figure 11 : Principe d'extraction des courbes de potentiels évoqués à partir de l'enregistrement EEG continu. (a) L'apparition de chaque stimulus (de 1 à N) est marquée sur le tracé de l'EEG. (b) L'activité évoquée par les stimuli devient visible lorsque les segments d'EEG (par exemple de -100 ms à 1500 ms autour du stimulus) sont moyennés. Le résultat correspond à la courbe de potentiel évoqué. Figure modifiée de Luck et al, 2000¹⁴⁴.

Chapitre 4 Objectifs

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal sont fréquemment rencontrés dans les maladies neurodégénératives de type synucléinopathies (MP, DCL, AMS) et sont alors associés à un risque élevé d'évolution vers une démence^{39,113}. Ils constituent de plus un facteur de risque de développer une synucléinopathie lorsqu'ils se présentent sous leur forme idiopathique^{68,69,71}. Une grande majorité des patients présentant des TCSPi sera concernée par un syndrome parkinsonien et/ou une démence⁶⁸, le délai séparant l'apparition des TCSP et de la maladie neurodégénérative étant néanmoins variable. Il semble donc exister un lien entre les TCSP et les synucléinopathies. Certains auteurs ont proposé l'hypothèse qu'il existerait deux sous-groupes de patients parkinsoniens. Une première forme de MP caractérisée par l'apparition de symptômes non-moteurs, notamment des TCSP et des troubles cognitifs, plusieurs années avant le syndrome parkinsonien. Le diagnostic de TCSPi pourrait être posé dans un premier temps chez ces patients puis un certain nombre d'entre eux évolueraient vers une synucléinopathie. Cette forme serait sous-tendue par une physiopathologie diffuse et évoluant précocement vers une démence (DCL ou démence de la MP). L'autre forme de MP aurait une présentation clinique plus classique avec un début par un syndrome parkinsonien et peu de signes non-moteurs.

Les fonctions visuo-spatiales sont plus altérées dans les synucléinopathies que dans les autres types de démence comme la MA¹⁴⁵ et peuvent donc constituer une approche intéressante pour évaluer les patients avec TCSPi dans le cadre de l'étude du lien entre les TCSP et les synucléinopathies. Une étude menée récemment par notre équipe a permis de confirmer la présence d'une atteinte des fonctions visuo-spatiales chez les patients ayant des TCSP idiopathiques ou associés à la MP. Cette atteinte touche spécifiquement les aspects visuo-perceptifs.

L'objectif de ce travail est d'explorer le lien entre les troubles visuo-perceptifs, les TCSP et les synucléinopathies, au moyen d'une double approche. Chez les patients pour qui

un diagnostic de « TCSPi » a été posé, l'existence d'un trouble visuo-perceptif pourrait constituer un marqueur de synucléinopathie. D'autre part, chez les patients atteints d'une MP, un tel trouble pourrait être associé à un risque de démence précoce. L'association de TCSP et de troubles visuo-perceptifs pourraient alors suggérer une forme plus diffuse de MP.

Pour cela, plusieurs groupes de patients pouvant constituer différentes étapes de ces deux formes de maladie ont été évalués (TCSPi, patients parkinsoniens *de novo* avec et sans TCSP, et patients parkinsoniens traités avec et sans TCSP). Cette évaluation permettait en particulier l'exploration du traitement des informations visuelles, qui pourrait, comme évoqué plus haut, être un marqueur pertinent de synucléinopathies.

Ces différents groupes ont été étudiés au cours de trois études avec les objectifs spécifiques suivants :

- Identifier la nature des troubles visuo-perceptifs chez les patients avec TCSP idiopathiques et associés à la MP (étude 1).
- Etudier la physiopathologie de ces troubles en comparant l'activité électroencéphalographique lors d'une tâche visuo-perceptive entre des patients avec TCSPi et des sujets sains (étude 2).
- Préciser si la présence de TCSP chez des patients parkinsoniens *de novo* est associée à des troubles cognitifs précoces dès le diagnostic et définir si la présence de TCSP constitue un facteur pronostique de dégradation cognitive plus importante chez les patients parkinsoniens *de novo* (étude 3).

Dans une première partie, nous avons souhaité déterminer quel niveau de traitement visuo-perceptif est atteint chez des patients avec TCSP. Pour ce faire, les différents processus de traitement perceptif de l'information visuelle ont été étudiés dans deux populations ayant des TCSP : des patients avec TCSPi et des patients ayant des TCSP associés à la maladie de Parkinson. En effet, si les TCSP, dans leur forme idiopathique, sont un symptôme d'un processus neurodégénératif sous-jacent, alors d'autres signes de cette pathologie tels que des troubles visuo-perceptifs pourraient être retrouvés. Par ailleurs, la présence de TCSP dans la MP devrait être associée à des troubles visuo-perceptifs plus importants que ce qui est observé dans la MP en l'absence de TCSP. Selon le modèle cognitif de reconnaissance des objets, trois niveaux de traitements perceptifs sont individualisés au cours d'une tâche de

dénomination d'objet : processus précoces (traitement des informations élémentaires de l'image), intermédiaires (construction d'une représentation structurale globale de l'objet) et tardifs (construction d'une représentation de l'objet indépendante du point de vue de l'observateur). Ces différents processus peuvent être explorés par un paradigme d'amorçage. Un défaut de traitement de l'information visuelle à l'un des niveaux se traduit par une modification spécifique du profil de réponse lors de ce paradigme. Plus précisément, la présentation préalable d'une image-indice induirait une facilitation moindre chez les patients que chez les contrôles, sur le temps de dénomination d'une seconde image (image-cible). Cette diminution de l'effet d'amorçage concernerait les images identiques à l'indice en cas d'atteinte des processus précoces de traitement de l'information visuelle. Elle toucherait les images de même structure globale en cas d'atteinte des processus intermédiaires. Enfin, une atteinte des processus tardifs serait révélée par une absence d'effet d'amorçage pour les images qui représentent le même objet mais sous une forme différente.

Dans une deuxième partie, cette étude comportementale a été complétée par une étude des corrélats électrophysiologiques des anomalies du traitement visuo-perceptif retrouvées chez les patients avec TCSPi. Le marqueur choisi était la Ncl (*Negativity associated with closure*) une composante évoquée positive survenant environ 300 ms après la présentation d'une image dégradée et caractérisée par une amplitude moins importante lorsque les images sont reconnues que lorsqu'elles ne le sont pas. Cette composante a été décrite dans la littérature comme reflétant les processus dits de « *closure* », c'est-à-dire de complétion d'images dont il manque des traits. Afin d'étudier l'effet des TCSP sur cette composante et compte tenu de l'âge de notre groupe de patients avec TCSPi, nous avons dans un premier temps évalué l'effet de l'âge en enregistrant les PEc chez des sujets sains jeunes et chez des sujets âgés lors d'une tâche de catégorisation d'images fragmentées (étude 2, partie 1). Dans un second temps, la même composante a été étudiée chez des patients avec TCSPi en comparaison de sujets sains appariés en âge, genre et niveau d'éducation (étude 2, partie 2). Selon notre cadre théorique, une modification des processus de traitement de l'information visuelle dégradée liée à l'âge et/ou à la pathologie se traduirait par une altération de la composante Ncl.

La troisième partie de ce travail avait pour objectif d'évaluer le sommeil et la cognition de patients parkinsoniens *de novo*, c'est-à-dire de diagnostic récent et vierge de tout traitement. Lorsqu'elle est associée à des TCSP, la MP se manifeste par un syndrome parkinsonien de type akinéto-rigide et des troubles cognitifs plus marqués qu'en l'absence de TCSP. Il n'existe néanmoins que très peu de données dans la littérature permettant de déterminer si ces différences cliniques sont déjà présentes au stade débutant de la maladie. La présence d'un profil cognitif différent entre les patients avec et sans TCSP au moment du diagnostic irait dans le sens d'un processus physiopathologique plus diffus chez les patients parkinsoniens avec TCSP, et ceci dès les stades les plus précoces de la maladie. L'évaluation initiale a permis de déterminer la fréquence de TCSP dans un groupe de patients parkinsoniens, et d'étudier l'effet de la présence de TCSP sur les performances cognitives des patients parkinsoniens *de novo* (étude 3, partie 1). Dans un second temps, le suivi longitudinal des patients a permis d'évaluer l'effet de la présence de TCSP sur l'évolution des performances cognitives des patients. Selon notre hypothèse, une dégradation plus importante des performances cognitives devrait être retrouvée chez les patients avec TCSP comparativement aux patients sans TCSP (étude 3, partie 2). Cette évaluation à court terme (1 an) a également permis de mettre en évidence l'effet de l'introduction des traitements antiparkinsoniens (notamment dopaminergiques) sur l'existence d'une altération cognitive et sur les caractéristiques du sommeil de ces patients, phénomène souvent reconnu comme constituant un biais lors de l'évaluation des patients parkinsoniens sous traitement.

Partie expérimentale

Chapitre 5 Méthodologie

Lors d'une première étude, le sommeil, la cognition et plus particulièrement les fonctions visuo-spatiales ont été étudiés chez des patients avec TCSPi et des patients parkinsoniens avec et sans TCSP (étude 1). La deuxième étude étudiant les bases neurophysiologiques de la perception visuelle comportait deux parties. L'une chez des sujets sains jeunes et âgés (étude 2, partie 1) et l'autre chez des patients avec TCSPi et des participants témoins (étude 2, partie 2). Enfin, la troisième étude consistait en l'évaluation du sommeil et de la cognition chez des patients parkinsoniens *de novo*, d'une part, au moment du diagnostic (étude 3, partie 1) et d'autre part, après un an de prise de traitement antiparkinsonien (étude 3, partie 2).

5.1 Participants

Tous les participants ont été informés des modalités de l'étude et ont donné leur consentement écrit à la participation aux différentes études approuvées par le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV (référence 2007-A 00227-46 pour l'étude 1 ; 2012-A00640-43 pour l'étude 2 ; 2007-A00231-52 pour l'étude 3).

Etude 1 : étude comportementale du traitement de l'information visuelle

Dans ce travail, 30 patients ayant une maladie de Parkinson traitée (15 avec TCSP, 15 sans TCSP), 15 patients avec TCSPi et 20 témoins sains ont été inclus. Tous les patients ont été consécutivement recrutés dans les services de Neurophysiologie clinique (unité des troubles de la veille et du sommeil) et de pathologies du mouvement du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. Les quatre groupes étaient appariés selon le sexe, l'âge, le niveau d'étude et l'efficacité cognitive globale (basée sur le score à la *Mattis Dementia Rating Scale*, MDRS) ¹⁴⁶.

Les patients parkinsoniens répondaient aux critères de probable MP ¹⁴⁷. Au moment de l'étude, ils prenaient leur traitement antiparkinsonien habituel. La durée d'évolution de la maladie, la sévérité des symptômes moteurs (Partie 3 de l'UPDRS ⁸⁰), et la posologie de traitement (en équivalent dose de L-Dopa) ne différaient pas entre les deux groupes de patients avec MP.

Un entretien avec le patient et son conjoint était réalisé à la recherche d'une histoire de mouvements élaborés et/ou violents pendant le sommeil. Le diagnostic de TCSP était confirmé par deux nuits d'enregistrements polysomnographiques, selon les critères de la Classification Internationale des troubles du sommeil, seconde édition ²⁵.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- des troubles de l'acuité visuelle
- une démence (selon les critères du DSM-IV ¹⁴⁸)
- un trouble psychiatrique actuel
- une comorbidité neurologique
- un syndrome d'apnées du sommeil sévère (index d'apnées-hypopnées par heure de sommeil > 30)
- une modification de la posologie de psychotropes dans les trois mois précédant l'étude
- la participation à une autre étude.

Pour les patients parkinsoniens, les fluctuations motrices, la stimulation cérébrale profonde et la prise d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase s'ajoutaient à ces critères.

Les patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil léger à modéré ($5 < \text{IAH} < 30$) n'ont pas été exclus (12 patients avec TCSPi, 7 patients parkinsoniens avec TCSP et 12 patients sans TCSP étaient concernés). Deux patients parkinsoniens avec TCSP prenaient des benzodiazépines et un antidépresseur, et un patient prenait un traitement hypnotique. Dans le groupe de patients avec TCSPi, deux patients étaient traités par benzodiazépines et/ou antidépresseurs, et un patient prenait un traitement hypnotique.

Etude 2 : étude neurophysiologique du traitement de l'information visuelle

Seize sujets sains jeunes (9 hommes ; âge moyen = $21,2 \pm 0,97$ ans), seize sujets sains âgés (15 hommes ; âge moyen = $61,9 \pm 4,9$ ans) et quatorze patients avec TCSPi (13 hommes, âge moyen = $64,2 \pm 8,4$ ans) ont participé à cette étude. Tous les participants étaient droitiers. Les patients avec TCSPi et les sujets sains âgés étaient appariés en genre, âge et niveau d'étude.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- des troubles de l'acuité visuelle non corrigés
- des antécédents psychiatriques ou neurologiques
- un déclin cognitif ou une démence (les groupes de patients avec TCSPi et de sujets sains âgés ont été soumis à une évaluation neuropsychologique complète).

Etude 3 : suivi longitudinal d'une cohorte de patients parkinsoniens *de novo*

Soixante et un patients dont le diagnostic de MP venait d'être posé et qui n'avaient jamais reçu de traitements antiparkinsoniens, ont été consécutivement recrutés dans le service de pathologie du mouvement du CRHU de Lille entre juin 2008 et Janvier 2012. Quatre patients ont refusé de se soumettre aux évaluations proposées pour l'étude.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- présence de comorbidité neurologique
- une modification de la posologie de psychotropes dans les trois mois précédant l'étude
- démence selon les critères de la *Movement Disorders Society*¹⁴⁹

Un suivi longitudinal a été proposé : au moment du diagnostic (V1) puis 1 an plus tard (V2). Lors de la deuxième visite, trente-six patients ont été ré-évalués (12 patients ont refusé la seconde session, 4 n'ont pas pu venir pour des raisons professionnelles, et 2 pour des raisons de santé sans lien avec la MP).

5.2 Procédures expérimentales

Lors de la première étude (étude comportementale du traitement de l'information visuelle), tous les patients étaient hospitalisés pour une durée de deux jours. A leur arrivée les patients bénéficiaient d'une évaluation neuropsychologique approfondie réalisée par un psychologue. L'évaluation cognitive était complétée par une analyse spécifique des fonctions visuo-spatiales. L'ensemble des participants était interrogé à la recherche de troubles du sommeil. Deux nuits de polysomnographie étaient ensuite réalisées chez les patients pour confirmer la présence ou non de TCSP, de même que des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) pour mesurer objectivement la somnolence diurne. Les sujets sains n'ont pas bénéficié de ces enregistrements.

La deuxième étude (étude neurophysiologique du traitement de l'information visuelle) comportait une évaluation neuropsychologique approfondie réalisée par un psychologue (pour les patients avec TCSPi et les sujets âgés) ainsi qu'un enregistrement en EEG haute résolution pendant une tâche de catégorisation d'objets. L'ensemble de ces évaluations se faisait au cours d'une après-midi dans le service de neurophysiologie clinique. Les patients avec TCSPi étaient contactés pour participer à cette étude à la suite des résultats des enregistrements polysomnographiques réalisés dans le cadre clinique, la procédure n'incluait donc pas d'enregistrement nocturne.

Enfin, la troisième étude (suivi longitudinal d'une cohorte de patients parkinsoniens *de novo*) comportait deux étapes, une première hospitalisation de 2 jours dans les 3 mois suivant le diagnostic des patients parkinsoniens (V1) puis une seconde (V2) un an plus tard (15 mois en moyenne). Lors de la première visite, tous les patients bénéficiaient d'une évaluation du sommeil basée sur deux nuits d'enregistrements polysomnographiques associés à des TILE. L'évaluation de la cognition comportait une évaluation neuropsychologique approfondie réalisée par un psychologue ainsi qu'une analyse spécifique des fonctions visuo-spatiales basée sur des tests informatisés. Lors de la seconde visite (V2), les évaluations se passaient selon la même procédure à la seule différence qu'une seule nuit de polysomnographie était enregistrée, les patients étant déjà habitués aux conditions d'enregistrement. Chaque type d'évaluation est décrit en détail dans les sections suivantes.

5.3 Evaluations

5.3.1 Evaluations neuropsychologiques et psycho-comportementales (études 1, 2 et 3)

Tous les participants à l'exception des sujets sains jeunes de l'étude 2, ont bénéficié d'un examen neuropsychologique comprenant une évaluation de l'efficacité cognitive globale avec le *Mini Mental State Examination* (MMSE¹⁵⁰) et la MDRS¹⁴⁶, de la mémoire de travail avec le sous-test mémoire des chiffres de la WAIS-R¹⁵¹, de la mémoire épisodique verbale avec le test de rappel libre/rappel indicé - 16 items¹⁵², de la vitesse de traitement de l'information avec une version orale du *Symbol Digit Modalities Test*¹⁵³, de la production lexicale avec le test pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique (Lexis¹⁵⁴) et enfin des fonctions exécutives avec une version à 50 items modifiée du test de Stroop¹⁵⁵, une épreuve orale de séquençement de lettres et de nombres, les sous-tests des ordres contraires et du Go/No-Go de la Batterie d'Évaluation frontale¹⁵⁶ et des épreuves d'évocation lexicale (basées sur des indices sémantique, phonémique et alternance entre deux indices).

Un entretien semi-structuré a permis de rechercher la présence de troubles thymiques, anxieux ou apathiques. De plus, la cotation de l'échelle de dépression *Montgomery and Asberg Depression Rating Rating* (MADRS¹⁵⁷) et de l'échelle d'apathie *Lille Apathy rating Scale* (LARS¹⁵⁸) a permis d'évaluer la sévérité de ces troubles.

5.3.2 Evaluation du sommeil (études 1 et 3)

Les enregistrements polysomnographiques nocturnes couplés à une surveillance vidéo continue ont été réalisés pendant deux nuits consécutives lorsqu'il s'agissait d'une première visite, pendant une nuit pour les visites de contrôle. Lorsque deux nuits étaient enregistrées, seules les données de la seconde nuit ont fait l'objet d'analyses, la première nuit étant considérée comme une nuit d'habituación, caractérisée par un temps de sommeil total plus court et un sommeil plus léger (« *first night effect* »¹⁵⁹). Ces enregistrements polysomnographiques comprenaient un EEG, un EOG, des EMG mentonnier et jambiers

antérieurs, ainsi que des enregistrements respiratoires (capteur de pression nasale, thermistance naso buccale, sangles thoracique et abdominale, saturation en oxygène (SaO₂)) et cardiaques (ECG) ¹⁶⁰.

Les paramètres analysés étaient :

- le temps de sommeil total (TST)
- les pourcentages de sommeil lent léger (N1 et N2), de sommeil lent profond (N3) et de sommeil paradoxal
- l'efficacité et le maintien de sommeil
- l'index apnées hypopnées (IAH), calculé selon les critères de scoring de *l'American Academy of Sleep Medecine, 2007* ¹⁶⁰
- la SaO₂ moyenne

Les tests Itératifs de Latence d'endormissement (TILE) étaient réalisés à quatre reprises pendant la journée suivant la seconde nuit d'enregistrement à 10, 12, 14 et 16 heures. Selon les conditions standardisées, les patients étaient placés dans l'obscurité d'une chambre calme. Ils restaient allongés sur un lit pendant 20 minutes et devaient garder les yeux fermés et essayer de dormir. Si un endormissement était noté, les patients dormaient pendant 15 minutes puis le test était arrêté. Ces tests permettaient de rechercher une somnolence diurne excessive (SDE). La variable dépendante était la latence moyenne d'endormissement en minutes sur les 4 tests, ainsi que le nombre d'endormissements en SP. L'évaluation de la vigilance était complétée par la cotation de l'échelle de somnolence diurne d'Epworth, qui est un auto-questionnaire ¹⁶¹.

5.3.3 Critères diagnostiques de TCSP

Selon les critères de la deuxième édition de la Classification internationale des troubles du sommeil (*American Academy of Sleep Medecine* ²⁵), le diagnostic de TCSP nécessite la présence i) d'une perte d'atonie musculaire pendant le SP quantifiée pendant l'enregistrement polysomnographique, ii) de comportements moteurs en lien avec le contenu onirique, observés pendant l'enregistrement ou décrits par le patient. Les critères quantitatifs de perte d'atonie pendant la nuit d'enregistrement étaient la présence d'activité

tonique sur l'EMG mentonnier pendant plus de 30 % du temps de sommeil paradoxal et/ou la présence d'activité phasique sur l'EMG mentonnier pendant plus de 15 % du temps de SP

162

Une époque de 30 secondes de SP était considérée comme « tonique » s'il existait une activité à l'EMG mentonnier au moins supérieure à deux fois l'activité de base pendant au moins 50 % de la période. L'activité phasique correspond au pourcentage de « mini-époques » de 2 secondes de SP contenant un événement d'une durée comprise entre 0,1 et 10 secondes, avec une amplitude supérieure à 4 fois l'activité de base de l'EMG mentonnier

162

5.4 Evaluation des fonctions visuo-spatiales (études 1 et 3)

5.4.1 Traitement perceptif

L'analyse de la composante perceptive du traitement visuo-spatial était basée sur un test informatisé. Il s'agit d'une épreuve d'amorçage perceptif requérant l'identification de figures fragmentées (Epreuve de Biederman). Plusieurs séries d'images étaient présentées dans un ordre aléatoire sur un écran de 19 pouces. Les participants avaient pour consigne de fixer leur regard sur une croix qui apparaît pendant 500 ms toutes les 3 secondes au centre de l'écran. Cette croix était suivie de la présentation d'une image pendant 500 ms au terme desquelles un masque apparaissait pendant 100 ms. Les temps de réponses orales des participants étaient enregistrés (en ms) grâce à un microphone. La tâche consistait à nommer oralement et le plus rapidement possible, chaque objet représenté. Lors d'une première phase (bloc 1), 23 figures fragmentées étaient présentées. Ces images sont constituées de 50% des contours de l'image complète de référence. Lors d'une seconde phase, 69 images étaient présentées de la même manière. Ces 69 images comprenaient les 23 images du bloc 1 (condition « identique »), 23 images constituées des 50 % de contours restants (condition « complémentaire ») et 23 images représentant les mêmes objets mais dans une représentation différente (condition « différent »), (figure 12).

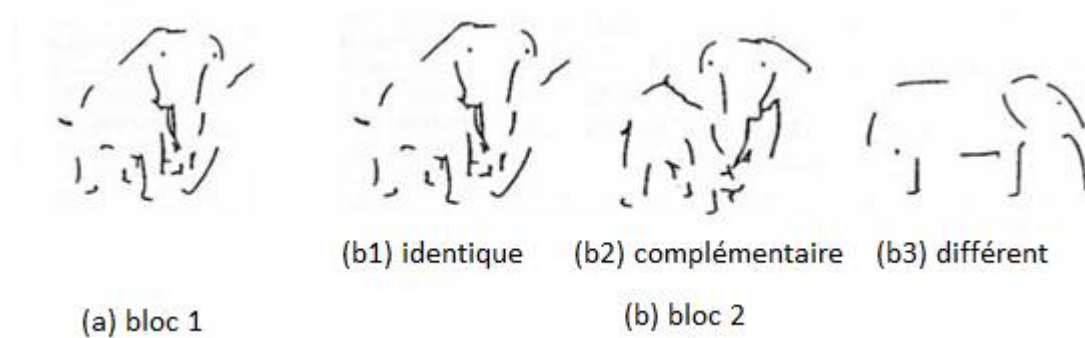


Figure 12 : Exemples de stimuli utilisés dans la tâche de Biederman. Il s'agit d'images fragmentées (dont la moitié des traits ont été effacés). (a) les images du bloc 1 constituent les images « indice ». (b) 3 types d'images constituent le bloc 2 : (b1) image « identique », (b2) image « complémentaire », (b3) image « différent ».

Cette épreuve permettait d'évaluer l'effet d'amorçage pour chaque condition du bloc 2. L'effet d'amorçage est défini ici comme une facilitation du traitement d'un stimulus du fait de sa présentation préalable. Les effets d'amorçage étaient évalués en soustrayant le temps de réponse moyen (TR) lors du bloc 2 au temps de réponse moyen lors du bloc 1. Pour la condition « identique » le calcul était : $(TR1 - TR2 \text{ « identique »})$, pour la condition « complémentaire » $(TR1 - TR2 \text{ « complémentaire »})$ et pour la condition « différent » $(TR1 - TR2 \text{ « différent »})$. L'analyse de ces effets permettait d'étudier les différentes étapes nécessaires à l'identification d'un stimulus visuel. La première étape correspond à un traitement perceptif précoce des traits locaux d'une image ; la seconde est un traitement intermédiaire permettant une description structurale globale de l'objet (basée sur le traitement des parties de l'objet et de leurs relations dans l'espace) ; enfin la troisième correspond à l'accès au niveau conceptuel et lexical de l'objet (un même objet peut, à ce niveau, avoir différentes représentations). L'analyse de l'effet d'amorçage pour chaque condition du bloc 2 du paradigme de Biederman permet de déterminer si les différentes étapes pour identifier un objet sont préservées ou si, au contraire, il existe une atteinte d'une étape de traitement. En effet, si l'on observe un effet d'amorçage uniquement pour la condition « identique » qui, par définition, correspond à des images déjà présentées, alors seul le premier niveau de traitement est mis en jeu et on pourra conclure à une préservation de ce niveau de

traitement perceptif précoce. La présence d'un effet d'amorçage pour la condition « identique » et la condition « complémentaire » pour laquelle les images partagent la même représentation structurale globale que les images du bloc 1 mais n'ont pas les mêmes contours, serait un deuxième cas de figure possible. Ceci traduirait la mise en jeu du deuxième niveau de traitement de l'information visuelle (description structurale des objets). Enfin, l'absence d'effet d'amorçage pour les images de la condition « identique » et de la condition « complémentaire », serait en faveur d'une atteinte des étapes précoces de traitement perceptif des images (traitement des traits élémentaires de la forme).

5.4.2 Attention visuo-spatiale

En parallèle de l'évaluation de la perception visuelle, le paradigme de Posner a été utilisé pour analyser les capacités d'attention visuelle. Il s'agit d'une épreuve d'attention visuo-spatiale focalisée. Les participants fixent un écran, sur lequel sont représentés trois carrés alignés : le carré central contient une croix qui constitue le point de fixation. Des cibles (étoiles rouges) apparaissent dans un ordre aléatoire dans les carrés latéraux. Cent millisecondes avant chaque cible et sans que le sujet en soit informé, des indices sont présentés, matérialisés par la mise en surbrillance pendant 50 ms d'un des trois carrés. Il existe trois conditions : soit l'indice est « valide », c'est-à-dire qu'il apparaît du même côté que la cible, soit il est « non valide », c'est-à-dire qu'il apparaît du côté opposé à la cible, soit il est neutre, c'est-à-dire qu'il apparaît au niveau du carré central où aucune cible n'est présentée. Il joue alors uniquement le rôle d'avertisseur (figure 13). La tâche consiste à détecter les cibles le plus rapidement possible. Pour donner leurs réponses, les participants disposent d'un boîtier avec deux boutons réponses et doivent appuyer sur le bouton situé du même côté que la cible. Le test comporte 200 essais espacés d'un délai compris entre 1500 et 2500 ms. Pour chaque groupe, sont calculés les TR moyens en ms lors de chaque condition d'indice (neutre, valide, non valide).

Cette épreuve permet d'étudier le bénéfice des indices valides sur le temps de détection des cibles par rapport aux indices neutres. Le calcul du gain sur le temps de réponse moyen en condition valide par rapport à la condition neutre se fait selon la formule: $((TR \text{ indice neutre} - TR \text{ indice valide}) \times 100 / TR \text{ indice neutre})$. A l'inverse, le coût attentionnel

provoqué par les indices non valides par rapport aux indices neutres correspond au temps supplémentaire nécessaire pour détecter une cible lorsqu'un indice a été présenté du côté opposé à cette cible. Le calcul de l'allongement des temps de réponses moyens en condition valide par rapport à la condition neutre se fait selon la formule : $((TR \text{ indice neutre} - TR \text{ indice non valide}) \times 100 / TR \text{ indice neutre})$.

Lors du test de Posner, les effets attendus en l'absence de déficit en attention visuo-spatiale sont une amélioration de la performance quant au TR lorsque les indices sont valides, ainsi qu'une diminution de la performance lorsque les indices sont non valides, en comparaison de la condition où les indices sont neutres.

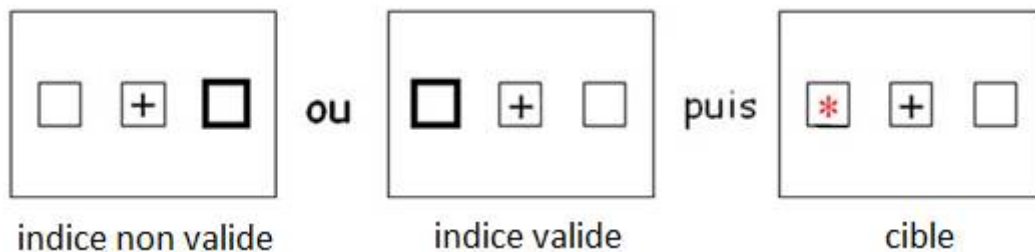


Figure 13 : Test de Posner, exemple de deux essais où la cible apparaît dans le carré de gauche, précédée d'un indice non valide (surbrillance du carré de droite) ou d'un indice valide (surbrillance du carré de gauche).

5.5 Enregistrement des potentiels évoqués cognitifs en électroencéphalographie

5.5.1 Acquisition des données électroencéphalographiques

Le signal EEG est enregistré en continu avec un casque (Waveguard[®], ANT software BV, Enschede, the Netherlands) comportant 128 électrodes respectant la disposition définie par le système international 10-05¹⁶³, en référence moyenne. Une électrode supplémentaire placée sur la clavicule est utilisée comme électrode de terre. Un gel à concentration élevée en NaCl (Quickgel[®]) placé au contact de chaque électrode permettait de maintenir les impédances en dessous de 5 k Ω . L'amplification du signal se faisait au moyen d'un amplificateur DC ANT[®] (ANT software BV, Enschede, the Netherlands). Une paire d'électrodes placées à 1,5 cm au dessus et en dessous de l'axe vertical de la pupille droite est utilisée pour l'enregistrement de l'électro-oculogramme (EOG); ces électrodes permettent, en phase de pré-traitement, de détecter et supprimer les artefacts liés aux mouvements et clignements oculaires. Les signaux EEG et EOG sont enregistrés avec une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz avec le logiciel *Advanced Source Analysis*[®] (ASA; ANT Software BV, Enschede, The Netherlands). Un trigger spécifique à chaque type de stimuli et à chaque réponse est envoyé pour être synchronisé avec l'enregistrement EEG continu.

5.5.2 Stimuli et tâche

Des images fragmentées représentant des objets naturels ou construits ont été construites à partir du set de Snodgrass et Vanderwart¹⁶⁴ normée pour des participants de langue maternelle française¹⁶⁵. Les images originales ont été fractionnées en 32 x 32 carrés, et 50 % des carrés contenant des pixels noirs ont été aléatoirement supprimés pour créer des images fragmentées. Sous cette forme, les images constituent la série d'images « ordre » c'est-à-dire dont la structure est respectée malgré la fragmentation et qui restent donc reconnaissables. Une seconde série d'images « désordre » ont été créées à partir des images « ordre » : les localisations spatiales des carrés contenant des pixels noirs ont été

interverties de manière aléatoire. Les mêmes objets sont donc représentés sous 2 formes : l'une reconnaissable (« ordre ») et l'autre non reconnaissable (« désordre ») (figure 14). Deux cent paires d'images ont ainsi été construites. Seules 172 paires d'images ont été utilisées pour les études car les images qui étaient mal identifiées dans 50 % des cas ou plus lors des pré-tests chez des sujets sains jeunes ont été supprimées du protocole.

Les stimuli ont été présentés sur un écran de 17 pouces placé à 150 cm du sujet. Chaque image était présentée au centre de l'écran pendant 500 ms puis était suivie d'un écran noir (durée : 2200 ms) contenant une croix de fixation centrale blanche, et une indication (« N/O » pour Non/Oui) aidant à la réponse. Les participants devaient répondre à la question suivante « Est-ce que l'image que vous venez d'apercevoir représente un objet qui existe ? ». Ils donnaient alors leur réponse en appuyant sur l'un des deux boutons du boîtier de réponse. Un ordre de présentation des 344 images a été défini de manière aléatoire puis a été utilisé pour l'ensemble des participants. Chaque image n'est présentée qu'une seule fois. Au total, 3 blocs d'images d'une durée maximale de 6 minutes et séparés d'une pause de 2 minutes, ont été présentés.

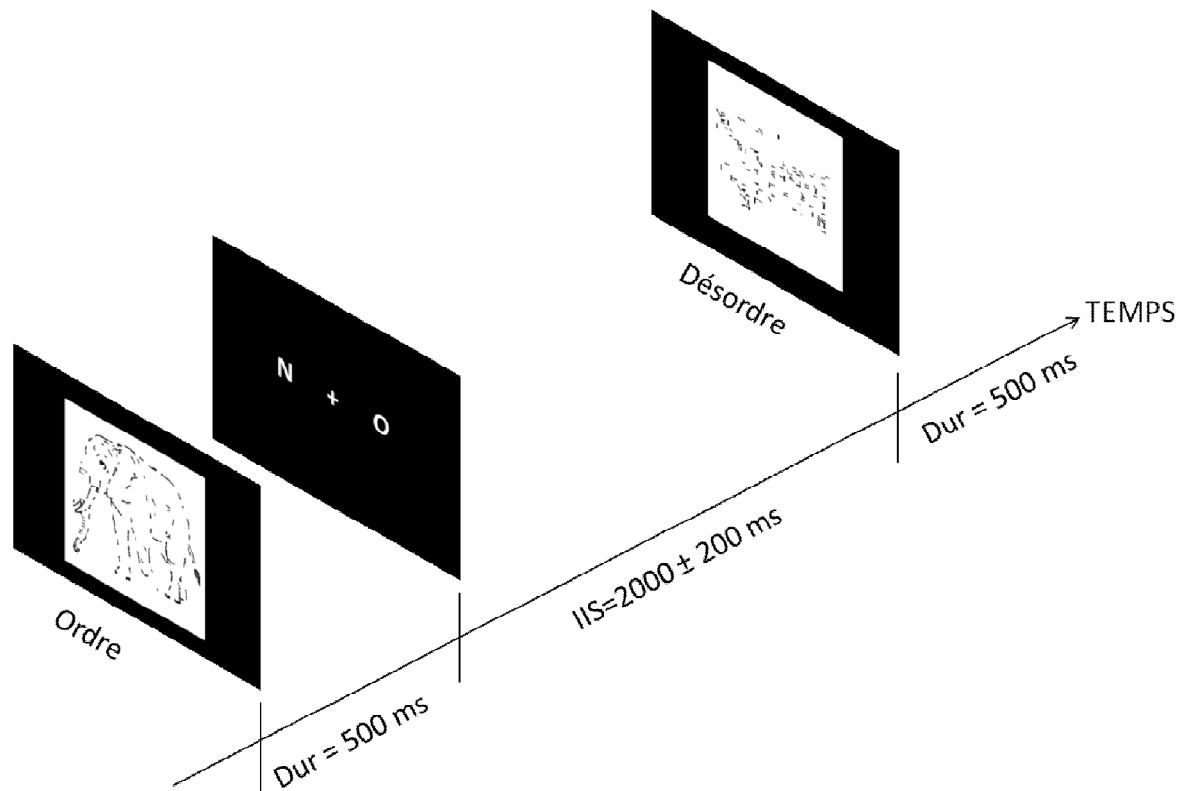


Figure 14 : Décours temporel de la tâche de catégorisation d’images fragmentées de type « ordre » et « désordre ». Les images sont présentées pendant 500 ms puis sont suivies d’un écran d’aide à la réponse avec l’indication « NON /OUI ». L’intervalle de temps entre 2 images (IIS=intervalle inter-stimuli) est de 2200 ms.

5.5.3 Analyse des enregistrements électroencéphalographiques

Le prétraitement des enregistrements EEG a comporté plusieurs étapes : transformation des signaux en référence oreilles-liées, filtrage des signaux avec une bande-passante de 0,1 à 30 Hz, détection et suppression des artefacts liés aux mouvements oculaires. Pour chaque électrode, le signal est moyenné sur chaque époque d’une durée de 1100 ms, démarrant 100 ms avant le stimulus. Seuls les stimuli pour lesquels une réponse correcte a été donnée sont utilisés pour le moyennage. Une courbe de potentiel PEc était ainsi obtenue pour chaque type de stimulus (« ordre » ; « désordre ») et pour chaque

électrode. Une correction a été effectuée en utilisant comme ligne de base la période de 100 ms précédant le stimulus.

Les données de la littérature montrent que la Ncl s'étend sur une fenêtre de temps pouvant aller de 230 ms à 400 ms, avec un pic à environ 290 ms après la présentation du stimulus^{135,137,141,166}. Les comparaisons des courbes de PEc correspondant aux deux conditions « ordre » et « désordre » pour chaque groupe ont été réalisées sur les valeurs moyennes d'amplitude sur une période donnée. Une première fenêtre de temps de 100 ms a été définie autour de 290 ms (240-340 ms). Trois autres fenêtres de temps également d'une durée de 100 ms ont fait l'objet des mêmes analyses : 340-440 ms ; 440-540 ms ; 540-640 ms. Une première analyse des données réalisée par périodes de 20 ms a permis de valider ce choix de fenêtres de temps d'une durée de 100 ms. En effet, les résultats obtenus par périodes de 20 ms étaient similaires pour cinq fenêtres consécutives.

5.6 Analyses statistiques

Pour l'ensemble des variables des évaluations de la cognition et du sommeil, des tests non paramétriques de Mann-Whitney ont été utilisés pour les comparaisons inter-groupes. Des tests de Wilcoxon ont été utilisés pour tester les effets intra-groupes. Pour l'étude du suivi longitudinal des patients *de novo*, les comparaisons des évolutions des deux groupes entre T1 et T2 ont été effectuées par une analyse en covariance ajustée sur les valeurs de ligne de base (T1). Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.05$.

Pour l'étude des PEc, des analyses de variances (anovas) à 2 facteurs (groupe {jeunes ; âgés} ou {âgés ; patients} et condition {ordre ; désordre}) pour chaque électrode et chaque fenêtre de temps, ont été utilisées pour comparer l'amplitude des PEc. Des tests de Student pour groupes appariés ont servi à comparer, au sein d'un groupe, l'amplitude moyenne des PEc sur une fenêtre de temps choisie, pour les différentes conditions d'images (« ordre » et « désordre »). Le caractère exploratoire de notre étude nous a amené à ne pas corriger le seuil α pour ne pas masquer des effets potentiels. Le seuil de significativité a néanmoins été fixé à 0.01 afin de diminuer le risque d'erreur de type I.

Chapitre 6 Les troubles visuo-perceptifs associés aux TCSP (Etude 1)

6.1 Introduction

Après quelques années, une proportion importante des patients avec des TCSP initialement considérés comme idiopathiques vont développer une pathologie neurodégénérative de type synucléinopathies, principalement la MP, la DCL et l'AMS. Sur le plan cognitif, les patients avec TCSPi présentent des troubles touchant les fonctions exécutives, la mémoire et les fonctions visuo-spatiales. Ces fonctions cognitives, et plus particulièrement les fonctions visuo-spatiales, sont également fréquemment touchées dans la MP et la DCL. Néanmoins il n'existe pas de consensus sur la nature des troubles visuo-spatiaux chez les patients présentant des TCSPi. L'une des raisons possibles concerne l'utilisation de tests dont les résultats peuvent être biaisés par des troubles des fonctions mnésiques (par exemple les blocs de Corsi⁴⁷), des fonctions exécutives (comme la copie de la figure de Rey-Osterrieth^{45,46}) ou encore des capacités d'attention visuelle. Il est donc important d'utiliser des tests plus spécifiques pour éviter ces biais. Lors d'une précédente étude menée dans notre équipe, nous avons mis en évidence un trouble visuo-perceptif chez des patients avec TCSPi qui présentaient un seuil d'identification d'images fragmentées plus élevé que des témoins sains appariés⁵². Cette première étude a donc permis de focaliser nos investigations sur les processus visuo-perceptifs. Selon le modèle de reconnaissance des objets développé par Humphreys et son équipe, 3 étapes entrent en jeu dans la perception d'un objet : une étape précoce permettant le traitement des informations visuelles primaires de l'objet (traits élémentaires), puis une étape intermédiaire amenant à la construction d'une représentation de la forme globale de l'objet et enfin une étape tardive mettant en jeu la récupération des informations conceptuelles de l'objet.

L'objectif de notre première étude était de déterminer quelle composante visuo-perceptive était modifiée chez les patients ayant des TCSP, qu'ils soient idiopathiques ou associés à la MP. L'attention visuo-spatiale a également été évaluée afin d'écartier toute

implication de troubles attentionnels dans les performances aux tâches évaluant la perception. Les participants étaient de plus évalués lors d'une épreuve de dénomination (Lexis¹⁵⁴) pour éliminer les troubles phasiques et/ou gnosiques. Pour cela, des épreuves informatisées évaluant d'une part l'attention visuo-spatiale (tâche de Posner) et d'autre part les différentes étapes du traitement perceptif des objets (tâche de Biederman) ont été utilisées. Les performances des patients avec TCSPi ont été comparées à des participants témoins appariés. Les performances des patients parkinsoniens avec TCSP ont été comparées à celles des patients parkinsoniens sans TCSP.

Ce travail est repris dans un article intitulé «*Impaired visual perception in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder*», à paraître dans la revue *Neuropsychology*.

6.2 Manuscrit

Plomhause L, Dujardin K, Boucart M, Herlin V, Defebvre L, Derambure P et Monaca Charley C. Impaired visual perception in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Neuropsychology*, in press.

6.3 Conclusion

A l'issue de cette première étude, nous avons montré que les TCSP, qu'ils soient idiopathiques ou associés à la MP, entraînent un déficit visuo-perceptif touchant principalement le niveau de traitement perceptif intermédiaire : représentation structurale globale de l'objet. Ceci a été mis en évidence par une diminution de l'effet d'amorçage d'une image fragmentée sur le temps de dénomination d'une image ayant la même structure globale sans pour autant partager les mêmes traits élémentaires. Ce déficit semble toucher de manière plus importante les patients présentant des TCSP associés à la MP. Enfin, ceci ne pouvait pas être expliqué par un trouble attentionnel - les performances au test de Posner étant comparables entre les groupes, ni à un trouble phasique - exclu grâce à une tâche de dénomination d'images (issue de la batterie Lexis ¹⁵⁴).

Selon le modèle anatomo-fonctionnel de reconnaissance des objets, nos résultats sont en faveur d'une atteinte du traitement pris en charge par la voie visuelle ventrale, et plus particulièrement au niveau de la région du *lateral occipital complex* (LOC). En effet, cette région a été décrite comme impliquée dans les processus de construction d'une représentation structurale globale de la forme de l'objet perçu ¹⁶⁷. L'étude des bases neurophysiologiques des troubles visuo-perceptifs mis en évidence dans cette première partie, s'appuiera sur un enregistrement de l'activité électrique cérébrale en EEG haute résolution. Celui-ci sera réalisé chez des patients avec TCSPi et chez des participants contrôles, lors d'une tâche de catégorisation d'images incomplètes reconnaissables ou non reconnaissables. Le traitement correct de ces deux types d'images engendre, chez les sujets sains, une activité électrique évoquée sous-tendue par les régions du LOC ^{136,137}.

Chapitre 7 Bases neurophysiologiques des troubles visuo-perceptifs (Etude 2)

7.1 Introduction

La première partie de ce travail a montré que les TCSP sont associés à un trouble visuel touchant spécifiquement le niveau intermédiaire du traitement perceptif de l'information visuelle. Nous avons souhaité compléter cette étude comportementale par l'exploration des bases neurophysiologiques de ce trouble, dans un premier temps chez les patients ayant des TCSPi. Le marqueur choisi est un potentiel évoqué cognitif décrit dans la littérature comme la composante « Ncl » pour *Negativity associated with closure*. Comme indiqué précédemment, cette composante apparaît environ 300 ms après la présentation rapide d'images fragmentées. Il s'agit d'une activité reflétant la capacité de reconnaître un objet même représenté par une image dégradée, c'est-à-dire dont certains traits ont été effacés. Elle est caractérisée par une amplitude moins importante lorsque les images fragmentées sont reconnaissables (respect des positions spatiales des traits de l'image) que lorsqu'elles ne le sont pas (déplacement aléatoire des traits de l'image dans l'espace) : d'où le terme de « négativité relative ». Cette composante a déjà été utilisée dans la littérature comme marqueur des troubles de reconnaissance visuelle dans la schizophrénie chez des sujets âgés de 38 ans en moyenne¹⁴¹. Dans cette deuxième partie nous souhaitons utiliser ce potentiel évoqué cognitif pour étudier les bases neurophysiologiques des troubles visuo-perceptifs dans les TCSPi.

Dans un premier temps, nous avons évalué cette composante chez des sujets jeunes afin de valider notre procédure et reproduire les résultats de la littérature. Nos patients avec TCSPi étant âgés, nous avons répliqué cette procédure chez des sujets sains âgés. La comparaison entre sujets sains jeunes et sujets sains âgés a permis d'évaluer l'effet de l'âge sur la Ncl. Dans un second temps, l'effet des TCSP a été étudié en comparant des patients présentant des TCSPi à des sujets contrôles appariés en âge et niveau d'étude.

Ces travaux font l'objet de deux articles en préparation intitulés «*Effect of age on visual object processing: a high resolution Event-Related Potential study*» et «*Visual object processing in rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an event-related potential study*».

7.2 Effet de l'âge sur le traitement de l'information visuelle : étude des potentiels évoqués cognitifs en EEG

7.2.1 Introduction

Chez les sujets sains jeunes, la présentation d'images fragmentées mais néanmoins reconnaissables entraîne l'apparition d'un potentiel évoqué positif mais d'amplitude plus faible que lors de la présentation d'images fragmentées non reconnaissables, et ceci environ 300 ms après la stimulation. Il s'agit de la composante dite Ncl. Au cours du vieillissement, les processus de traitement visuel des objets basés sur le fonctionnement des régions du LOC peuvent être altérés¹⁶⁸. Si le traitement d'images fragmentées pris en charge par ces régions du LOC est modifié chez les sujets âgés, alors on devrait observer une altération de la composante Ncl comparativement aux sujets jeunes.

Des enregistrements EEG en haute résolution ont été utilisés pour mesurer les potentiels évoqués cognitifs engendrés par la présentation d'images fragmentées « reconnaissables » et « non reconnaissables » chez des sujets jeunes et chez des sujets âgés. La tâche consistait à identifier correctement les images « reconnaissables » comme des objets et les images « non reconnaissables » comme des non-objets. Le traitement de l'EEG pour analyser les PEc ne prenait en compte que les bonnes réponses.

7.2.2 Manuscrit

L Plomhause; B Molaee-Ardekani; K Dujardin; P Bocquillon; P Desprez; F Sevrin; P Derambure; J-L Bourriez; C Monaca Charley. Effect of age on visual object processing: a high resolution Event-Related Potential study.

Effect of age on visual object processing: a high resolution Event-Related Potential study.

L Plomhause^{1,2}; K Dujardin^{1,3}; B Molaee-Ardekani^{1,2}; P Bocquillon^{1,2}; P Desprez¹; F Sevrin¹; P Derambure^{1,2}; J-L Bourriez^{1,2}; C Monaca Charley^{1,2}

¹ EA 4559, Lille Nord de France University, Lille, France

² Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France

³ Movement Disorders Department, Lille University Medical Center, Lille, France

Key words: object processing, perceptual closure, event-related potential, fragmented images, aging

Abstract

The human ability to recognize an incomplete object is based on “filling-in” processes described as the “closure” process. Neurophysiological studies have shown a positive event-related potential (ERP) with a smaller amplitude (relative negativity) when incomplete but still recognizable objects are presented compared to unrecognizable images of the same objects. This ERP has been called Ncl for “negativity associated with closure”, and has been used as a potential marker of impairment in object processing. Modifications of visual processing at different stages of the ventral visual pathways have been described in association with aging. To better investigate those impairments, the present study examined the Ncl component in young and older healthy subjects.

High-density electroencephalograms were used to record event-related potential in sixteen young (mean age = 21.2 ± 0.97 years) and sixteen older subjects (mean age = 61.9 ± 4.9 years) during a fragmented images categorization task. The task consisted in categorizing “recognizable” images as real objects, and “unrecognizable” images as non-objects.

Older subjects showed lesser correct categorization of unscrambled images than young subjects. The ERPs in young subjects had a significantly smaller amplitude for “recognizable” compared to “unrecognizable” images in the 240-340 ms time-window, this relative negativity (Ncl) was absent in older adults.

This study provides behavioral and neurophysiological data suggesting changes in the fragmented images processing in older adults.

Introduction

The well known capacities of recognizing an object even partially hidden in human has been referred as the “closure” processes corresponding to the “filling-in” of the missing parts on which they are based ¹. In an experimental context, fragmented pictures of an object, that is pictures from which part of the drawn lines have been removed, offer a possibility to study these processes. Interestingly, an identical priming effect ² or even a better one ³ has been shown when a complete object has to be recognized after the presentation of its incomplete form. High density electrical mapping of brain activity during a task involving closure processes, reveal an event-related potential (ERP) described as a negativity associated with closure (Ncl) peaking around 290 and 320 ms after the stimulus presentation in young subjects ⁴. In fact, the presentation of incomplete line drawings of object induces an ERP of similar shape but of smaller amplitude (relative negativity) when recognizable compared to unrecognizable incomplete images of the same objects are presented. This Ncl component is bilateral and is mainly generated by structures of the lateral-occipital complex (LOC) as observed with fMRI and source localization studies ^{5,6}. Such tasks and recordings have been used to evaluate brain network associated with an impaired visual object recognition processes. In schizophrenia, a reduced Ncl component has been revealed when compared to matched healthy volunteers. This ERP modification was associated with a modified activation of regions involved in visual processing (ventral and dorsal pathways). Those cerebral functioning changes were associated with worse cognitive performance involving perceptual organization capacities ⁷. The Ncl component might thus represent a good neurophysiological marker of the abilities of closure processes underlying object recognition.

Object processing supported by the LOC regions has been shown to be altered in the elderly ⁸. If visual information processing occurring in these regions of the ventral visual pathway is related to aging, the Ncl component should be modified in older adults compared to young subjects. To evaluate the effect of age on the NCl component, we have investigated ERPs evoked by recognizable and unrecognizable fragmented images in younger and older healthy adults with high-resolution electroencephalographic recordings.

Methods

Participants

Thirty-two right-handed, healthy volunteers participated, divided into 2 groups. Sixteen young participants (9 male; mean age =21.2 ± 0.97 years) and 16 older adults (15 male; mean age =61.9 ± 4.9 years). No visual impairment was allowed. None of the participants reported psychiatric or neurological disorders. Subjects with dementia or significant cognitive decline were excluded. The older adults group underwent a full neuropsychological examination to rule out any cognitive decline in this group. All participants gave their informed consent to participate. The study protocol was approved by the local institutional review board (“Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV”, reference 2012-A00640-43).

Stimuli and Task

Fragmented line drawings of objects (natural or hand-made) were designed from the Cycowicz picture set ⁹, including the Snodgrass and Vanderwart set ¹⁰ normed for french-speaking subjects ¹¹. The original images were divided into 32 x 32 squares, and 50 % of the squares containing black pixels were randomly removed to create fragmented pictures. These pictures constituted the “unscrambled” set with fragmented but still recognizable pictures. Then a second set was created from these one: the location of the remaining squares containing black pixel were randomly interchanged. These pictures were the “scrambled” set, corresponding to the same objects but in an unrecognizable form (figure 1). Hence, 200 pairs of picture (scrambled and nonscrambled) were designed.

After a pre-test phase with young healthy subjects, 28 pairs of images were removed from the experimental set, due to a too high error rate (more than 50 % of the subjects had a wrong response for these images).

Stimuli (4.9 inches width and 4.5 inches height) were presented on a 17-inch monitor placed 150 cm away from the subjects. Each image appeared for 500 ms, followed by black screen containing a centered white fixation cross and a “No/Yes” response prompt. Subjects were asked to answer the following question: “Did the picture you just saw was a real

object?" They answered by pressing a two-button response key (right for a "yes" answer and left button for a "no" answer). The interstimulus interval had a mean duration of 2000 ms ranging from 1800 to 2200 ms, to avoid anticipated answers. After that 2000 time window, the next image was automatically presented. If no answer was given, the trial was not included in the further analyses (figure 1). The same random order of presentation of the 344 images (172 scrambled and 172 unscrambled) was used for the whole participants. None of the images was ever repeated. All images were presented in 3 runs, separated by 2 breaks of 2 minutes, with a maximum of 6 minutes per run. The Presentation® software was used to control the paradigm routine. The total response time (i.e. mean response time for all correct answers), the response time for "scrambled" and "unscrambled" images, and the number of correct responses for "scrambled" and "unscrambled" images were recorded.

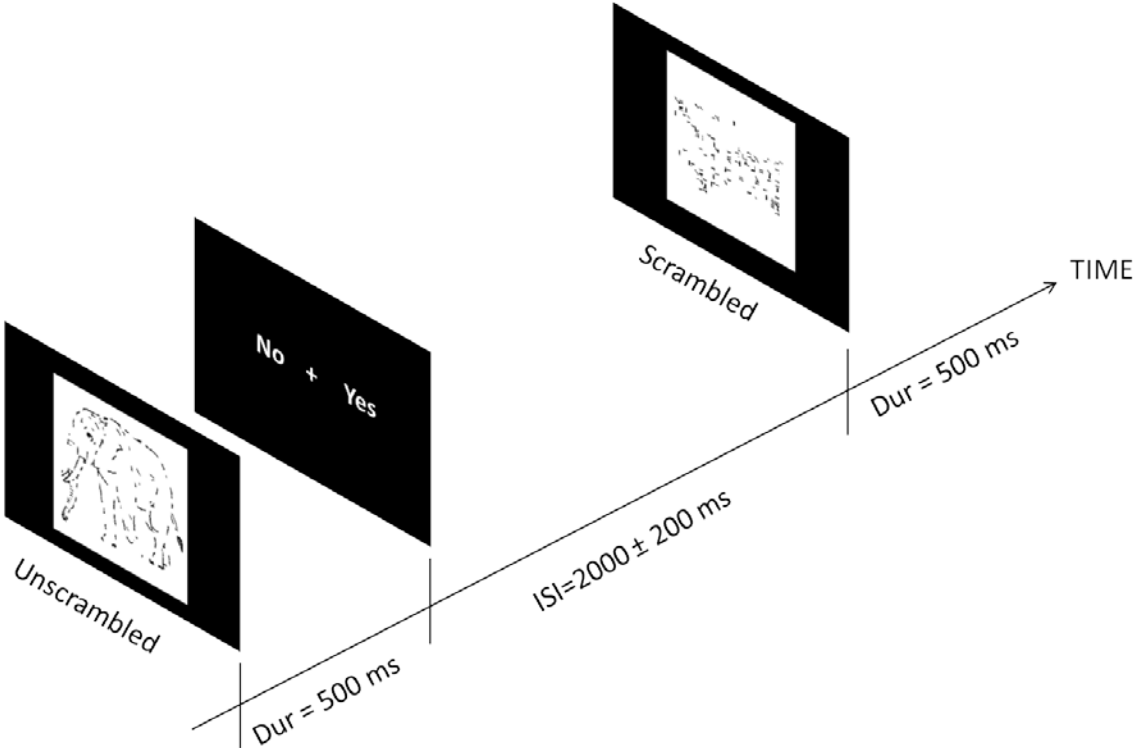


Figure 1: Example of 2 images presented in 2 consecutive trials of the paradigm used for event-related potential recordings. One trial included a 500 ms image presentation followed by a 2000 ms "yes/no" screen to give an answer. Here the 2 images are represented: the unscrambled image of an elephant and the scrambled image of a desk. ISI=Interstimuli interval (from the end of one stimulus to the beginning of the following stimulus), Dur=stimuli presentation duration.

Electroencephalographic data acquisition

Continuous electroencephalogram was acquired from 128 scalp locations, using a DC amplifier (ANT Software BV, Enschede, The Netherlands) and a Waveguard® 128 AgCl electrode cap (ANT Software BV) following the 10/05 international standard system with a common average reference. A pair of electrodes placed 1.5 cm above and below the axis of the right pupil was used to record the vertical electro-oculogram (EOG), to be able to detect eye movements artifacts and remove them during the pre-processing analysis phase. Advanced Source Analysis® (ASA) software (ANT Software BV, Enschede, The Netherlands) was used for data acquisition. Electrode impedance was kept below 5 k Ω . The EEG and EOG signals were digitized at 512 Hz sampling rate. Each stimulus type and response produced a specific event trigger on the EEG recording.

EEG Analysis

The signal pre-processing was done with ASA® software. This stage included: linked mastoid re-referenced off-line, band-pass filtered between 0.1 and 30 Hz, detection and removal of ocular artifacts. Then each epoch starting 100 ms before and ending 1000 ms after the stimulus were averaged separately for the two image condition scrambled and unscrambled. Only correct responses were used to obtain the ERP. A baseline correction was performed using data from 100 ms prior to the trigger. The mean amplitudes in the 240-340 ms time window for each group were calculated and used for EEG analysis.

Statistical analysis

Behavior

Non-parametric Mann-Whitney tests were used to check for the effects of group (young vs. older subjects) on total response time, number of correct response and mean response time for “scrambled” images and for “unscrambled” images. The threshold for statistical significance was set to $p=0.05$.

EEG

The EEGLab running with the Matlab software was used for statistical analysis. The mean ERP amplitude (microvolts) was the dependent variable. Two-ways Anova with factors: condition {scrambled; unscrambled} and group {young; older} for each of the 128 electrodes were performed. Oriented paired t-tests (scrambled > unscrambled) were used to study the effect of condition in each group separately on the mean ERP amplitudes.

The testing time-window was chosen in accordance to previous published study of Ncl in young healthy volunteers: 240 – 340 ms^{4,6}.

Results

Behavioral results

The young subjects group had a significantly higher mean number of correct responses for the “unscrambled” images than the older subjects did (160 ± 6 vs 149 ± 16 respectively, $U=51.5$, $p=0.031$). No significant intergroup differences were found for the mean number of correct response for the “scrambled” images (149 ± 16 and 146 ± 14 respectively, $U=85.0$, $p=0.571$). The groups did not differ in their total response time, or in their “scrambled” images and “unscrambled” images response time.

Electrophysiological result

For the 240-340 ms time window, a significant main effect of condition was observed in the bilateral posterior scalp regions. No significant main effect of group was found in these regions. The group x condition interaction was significant for the following electrodes: TP8, TPP10h, P8, P10, PO3, POZ, PO4, PO6, PO10, POO9h, POO10h, O1, OI1h, I2 (figure 2). For these electrodes, within-group comparisons were thus used to study the effect of condition for each group separately. In young subjects, there was a significant effect of condition which was not for older subjects. Indeed, in young subjects, the ERP for the “unscrambled” images had significantly smaller amplitude than the ERP for the “scrambled” images. That difference was absent in older subjects. Differential electrical activity between

unscrambled and scrambled was thus reduced in older subjects compared to young subjects. These results are illustrated with the ERPs of 2 relevant electrodes (PO3 and PO4) in both groups in figure 3.

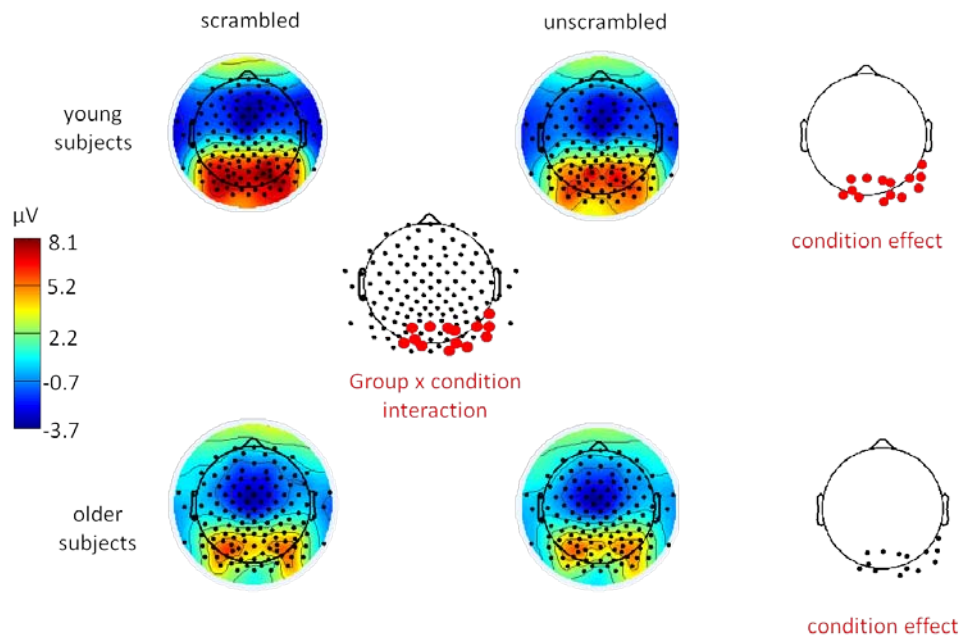


Figure 2: Voltage maps (μV) in the 240-340 ms time window for each group {young subjects; older subjects}, and each condition {scrambled; unscrambled}. The graph in the center shows the results of the group x condition interaction in the 240-340 ms time window, the other graphs show the results of the oriented t-tests checking for the effect of condition for each group (right). The electrodes with a significant effect are marked in red ($p < 0.01$).

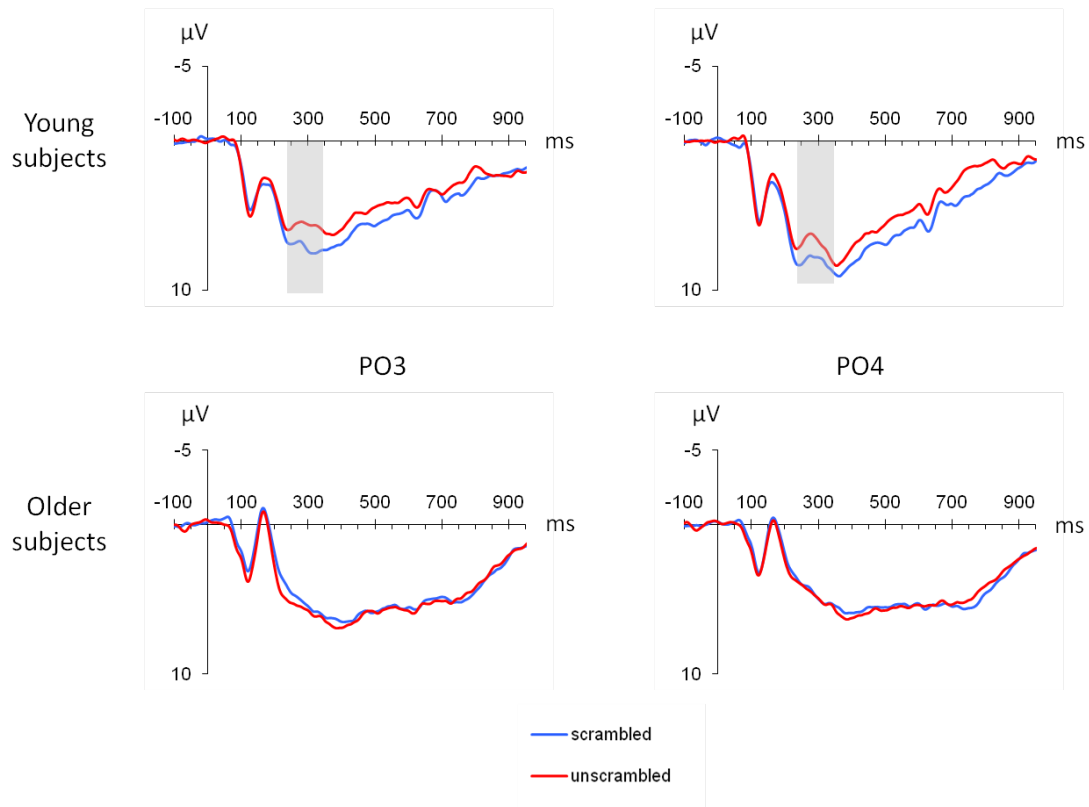


Figure 3: Grand average ERP waveforms (μV) from 2 representative electrodes PO3 (left) and PO4 (right) for scrambled images (blue) and unscrambled images (red) and from young subjects (top graphs) and older subjects (bottom graphs). Significant differences between scrambled and unscrambled images in the tested time-window are marked with a grey ribbon.

Discussion

The main findings of that study were first, the absence of relative negativity of ERPs (Ncl) to unscrambled versus scrambled images in older subjects compared to young subjects. Second, our results in young subjects are consistent with published data: the amplitude of the ERP for scrambled images is smaller than for unscrambled images in the 240-340 ms time window. These ERPs differences were associated with a poorer performance in the elderly subjects who identified less the unscrambled images as real objects than the young subjects did. This study thus provides combined neurophysiological and behavioral data in line with possible visual perception impairment in the elderly.

A quite large number of studies have documented age-related deficits of high level cognitive function involved in object recognition. Changes in perirhinal cortex functioning seem to be associated with reduced complex object discrimination in aging¹². These observations highlight impairment of high visual information processing linked to memory, taking place in medial-temporal areas. Some evidences suggest than earlier stages of visual object processing could also be impaired in aging. The selectivity of the ventral visual pathway to different object categories is decreased in the elderly showing a lack of differential neural representation of different class of stimuli¹³.

Our results suggest visual processing changes occurring at an intermediate stage between early sensory processing of the primary visual cortex and higher cognitive processes in the temporal associative cortical areas. These results are consistent with an altered object processing involving the LOC regions as already shown in aging⁸ although we did not use the same methods. In that study, young and older adults were presented objects from different categories on different backgrounds when fMRI signals were recorded. An fMR adaptation analysis of the LOC regions showed an adaptation deficit to objects when presented on a background.

Some limitations should be noticed, the small number of participants in each group must lead us to take the results carefully, and the study should be replicated. The time window selected for between-group comparisons on ERPs parameters was based on

published data among young subjects. Aging has already been associated with a delayed latency of ERPs components such as the visual P300¹⁴. Although P300 and Ncl do not reflect the same cognitive processes, further research of Ncl in older adults or in pathology related to age, should widen the analyzed time window to avoid missing information possibly delayed compared to young people but still present.

References

1. Foley MA, Foley HJ, Durso FT, Smith NK. Investigations of closure processes: what source-monitoring judgments suggest about what is “closing.” *Mem Cognit.* 1997 Mar;25(2):140–55.
2. Sekuler AB, Palmer SE, Flynn C. Local and global processes in visual completion. *Psychol Sci.* 1994;5(5):260–7.
3. Snodgrass JG, Feenan K. Priming effects in picture fragment completion: support for the perceptual closure hypothesis. *J Exp Psychol Gen.* 1990 Sep;119(3):276–96.
4. Doniger GM, Foxe JJ, Murray MM, et al. Activation timecourse of ventral visual stream object-recognition areas: high density electrical mapping of perceptual closure processes. *J Cogn Neurosci.* 2000 Jul;12(4):615–21.
5. Gerlach C, Aaside CT, Humphreys GW, Gade A, Paulson OB, Law I. Brain activity related to integrative processes in visual object recognition: bottom-up integration and the modulatory influence of stored knowledge. *Neuropsychologia.* 2002;40(8):1254–67.
6. Sehatpour P, Molholm S, Javitt DC, Foxe JJ. Spatiotemporal dynamics of human object recognition processing: an integrated high-density electrical mapping and functional imaging study of “closure” processes. *Neuroimage.* 2006 Jan 15;29(2):605–18.
7. Sehatpour P, Dias EC, Butler PD, et al. Impaired visual object processing across an occipital-frontal-hippocampal brain network in schizophrenia: an integrated neuroimaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Aug;67(8):772–82.
8. Chee MWL, Goh JOS, Venkatraman V, et al. Age-related changes in object processing and contextual binding revealed using fMR adaptation. *J Cogn Neurosci.* 2006 Apr;18(4):495–507.
9. Cycowicz YM, Friedman D, Rothstein M, Snodgrass JG. Picture naming by young children: norms for name agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Child Psychol.* 1997 May;65(2):171–237.
10. Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol [Hum Learn].* 1980 Mar;6(2):174–215.
11. Alario FX, Ferrand L. A set of 400 pictures standardized for French: norms for name agreement, image agreement, familiarity, visual complexity, image variability, and age of acquisition. *Behav Res Methods Instruments Comput J Psychon Soc Inc.* 1999 Aug;31(3):531–52.
12. Ryan L, Cardoza JA, Barense MD, et al. Age-related impairment in a complex object discrimination task that engages perirhinal cortex. *Hippocampus.* 2012 Oct;22(10):1978–89.

13. Park DC, Polk TA, Park R, Minear M, Savage A, Smith MR. Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 31;101(35):13091–5.
14. Kuba M, Kremláček J, Langrová J, Kubová Z, Szanyi J, Vít F. Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vision Res*. 2012 Jun 1;62:9–16.

7.2.3 Conclusion

Les résultats de cette étude sont comparables aux résultats de la littérature chez les sujets sains jeunes. La composante Ncl décrite comme une différence d'amplitude des potentiels évoqués induits par la présentation d'images fragmentées reconnaissables et non reconnaissables est en effet bien retrouvée dans la fenêtre de temps 240-340 ms. Dans la littérature, aucune donnée n'était disponible chez les sujets âgés. Dans ce travail, nous n'avons pas retrouvé de Ncl chez les sujets âgés dans la fenêtre de temps étudiée. Les potentiels évoqués par les images « reconnaissables » n'ont pas une amplitude différente des potentiels évoqués par les images « non reconnaissables » chez les âgés, comparativement aux sujets jeunes. Ce résultat est associé à des différences sur le plan comportemental : les sujets âgés identifient moins bien les images « reconnaissables » comme étant des objets que les sujets jeunes. Ces résultats semblent refléter une modification des processus intermédiaires de traitement de l'information visuelle chez les sujets sains âgés. Des changements touchant d'autres étapes de traitement pris en charge par la voie visuelle ventrale ont déjà été décrits en lien avec le vieillissement. Par exemple, dès les étapes précoces du traitement par le cortex visuel, des modifications du signal bold en réponse à un flash lumineux ont été décrites ¹⁶⁹. Concernant les processus beaucoup plus tardifs, mettant en jeu la mise en relation des objets perçus et la représentation de ces objets en mémoire, une réduction des capacités de discrimination d'objets associée à un fonctionnement modifié du cortex perirhinal ont été montrés avec l'âge ¹⁷⁰. Pour rendre compte de nos résultats, l'hypothèse la plus probable serait que la Ncl soit bien retrouvée chez les sujets âgés mais avec néanmoins une latence retardée comme cela a déjà été démontré pour d'autres composantes évoquées telles que la P300 ¹⁷¹.

Ces résultats ont des conséquences pour la deuxième partie de cette étude qui a pour objectif d'explorer les bases neurophysiologiques du traitement de l'information visuelle chez les patients présentant des TCSPi. Il apparaît en effet important de comparer les résultats du groupe de patients avec TCSP à des sujets sains appariés en âge.

7.3 Effet des TCSP sur le traitement de l'information visuelle : étude des potentiels évoqués cognitifs en EEG

7.3.1 Introduction

En dépit de l'absence de signes cliniques suffisants pour évoquer une maladie neurodégénérative, les TCSP dits « idiopathiques » sont associés à des troubles cognitifs touchant notamment le traitement visuo-perceptif. L'origine de ces troubles reste néanmoins à déterminer. Cette étude avait pour objectif d'explorer les corrélats électrophysiologiques de l'atteinte visuo-perceptive mise en évidence chez des patients ayant des TCSPi. Une tâche de catégorisation d'images incomplètes validée dans un premier temps dans notre équipe chez des sujets sains jeunes a été utilisée. Un enregistrement en EEG haute résolution était réalisé chez des patients ayant des TCSPi et chez des sujets sains appariés en âge pendant la réalisation de cette tâche. La fenêtre de temps fixée pour étudier la composante Ncl évoquée lors de cette tâche a été élargie en comparaison de l'étude réalisée chez les sujets sains jeunes : 4 fenêtres de temps d'une durée de 100 ms, de 240 ms à 640 ms, ont été analysées. En effet, un effet de l'âge a déjà été montré sur des potentiels évoqués cognitifs tels que la P300 ¹⁷¹, avec une latence allongée chez les sujets âgés. L'intérêt d'élargir la période d'analyse était de ne pas méconnaître un possible décalage dans le temps de la Ncl.

7.3.2 Manuscrit

L Plomhause; B Molaee-Ardekani; K Dujardin; P Bocquillon; P Desprez; P Derambure; J-L Bourriez; C Monaca Charley. Visual object processing in rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an event-related potential study.

Visual object processing in rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an event-related potential study

L Plomhause^{1,2}; K Dujardin^{1,3}; B Molaee-Ardekani^{1,2}; P Bocquillon^{1,2}; P Desprez¹; P Derambure^{1,2}; J-L Bourriez^{1,2}; C Monaca Charley^{1,2}

¹ EA 4559, Lille Nord de France University, Lille, France

² Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France

³ Movement Disorders Department, Lille University Medical Center, Lille, France

Key words: idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder, visuoperceptual functions, event-related potentials, Ncl

Abstract

Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) is becoming widely considered as a prodromal symptom of Parkinson's disease (PD). Visuo-perceptual deficits have been described in iRBD with still conflicting results. Since this cognitive domain is often impaired in PD, it appears of great interest to better describe visuo-perceptual deficits in iRBD patients. Secondly, defining the neurophysiological correlates of these deficits would bring important data on the pathophysiology of iRBD. This study aimed to study the visual object processing in iRBD patients.

High-density electroencephalograms were used to record event-related potential in fourteen iRBD patients and fourteen matched healthy volunteers during a fragmented images categorization task. The task consisted in categorizing "recognizable" images as real objects, and "unrecognizable" images as non-objects. The Ncl component (*Negativity associated with closure*) was recorded and used as a marker of incomplete objects recognition processing.

Behavioral results revealed no significant differences between the 2 groups in number of correct categorization and response time. The ERPs in the control group had significantly smaller amplitude for "recognizable" compared to "unrecognizable" images from 240 to 640 ms in the left posterior scalp regions. This relative negativity (Ncl) was absent in the iRBD patients group.

This study provides neurophysiological data suggesting changes in the fragmented images processing in iRBD patients.

Introduction

Rapid-eye-movement sleep behavior (RBD) is a parasomnia characterized by loss of the atonia normally observed during REM sleep and occurrence of abnormal movements from limb jerks to complex behaviors¹. RBD has been widely associated with neurodegenerative disease in particular synucleinopathies. When in its idiopathic form, RBD represent a risk factor for Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB)²⁻⁴. That amount of data led to consider RBD as a prodromal symptom of PD. Besides, PD patients with RBD are more likely to develop dementia during disease progression than others PD patients⁵. Parkinson's Disease and idiopathic RBD (iRBD) patients share common symptoms such as olfaction and color vision abnormalities⁶ and cognitive dysfunctions⁷. The latter affect executive functions, attention, episodic verbal memory and non-verbal learning. More than simple isolated impairments, Mild Cognitive Impairment (MCI) is found in 50 % of iRBD patients⁸. The presence of visuospatial and visuoperceptual deficits is debated since the publication of conflicting results^{9,10}. Methodological issues could have caused those different results such as the use of non-specific tasks involving other cognitive domains. In previous studies, we used computerized tasks to assess visuospatial functions in iRBD patients providing strict evaluation of visual attention and the different stages of visuoperceptual processing^{11,12}. According to the cognitive model of object recognition developed by Humphreys and coworkers, visuoperceptual processing includes 3 levels: local features processing (early stage), construction of a global shape representation of the object (intermediate stage), and construction of a representation of the object independent of its physical characteristics (late stage)¹³. Previous results thus revealed a selective defect in intermediate visuoperceptive processing (i.e. general object representation). That was not associated with impaired visual attention¹². The present study aimed to investigate the electrophysiological correlates of this dysfunction in iRBD patients. Event-related potential (ERP) studies have described in young subjects, a positive component peaking around 290 and 320 ms after the presentation of a line drawing of an object in an incomplete form (which half the lines have been removed). This component is characterized by smaller amplitude when the object is recognizable compared to unrecognizable object. This activity has been named Ncl for "negativity associated with closure" and refers to the filling-in

processes of incomplete images¹⁴. This ERP can be used to assess brain network associated with an impaired visual object recognition processes. To evaluate the effect of RBD on the NCl component, we have investigated ERPs evoked by recognizable and unrecognizable fragmented images in iRBD patients and matched healthy adults with high-resolution electroencephalographic recordings. Since aging has already been associated with delayed latency of ERPs components such as the visual P300¹⁵, NCl has been studied in the expected time window in young subjects (240-340 ms) but also later (until 640 ms) to avoid missing important information.

Methods

Participants

Fourteen right-handed patients with iRBD (13 male; mean age = 64.2 ± 8.4 years) and sixteen healthy volunteers participated. Two of the participants of the controls group had to be excluded due to artifacts in EEG recordings, so 14 participants were taken into account for the analysis (13 male; mean age = 61.6 ± 5.2 years). No visual impairments were allowed. None of the participants reported psychiatric or neurological disorders. Subjects with dementia or significant cognitive decline were excluded. All participants gave their informed consent to participate. The study protocol was approved by the local institutional review board ("Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV", reference 2012-A00640-43).

Stimuli and Task

Fragmented line drawings of objects (natural or hand-made) were designed from the Cycowicz picture set¹⁶, including the Snodgrass and Vanderwart set¹⁷ normed for french-speaking subjects¹⁸. The original images were divided into 32 x 32 squares, and 50 % of the squares containing black pixels were randomly removed to create fragmented pictures. These pictures constituted the "unscrambled" set with fragmented but still recognizable pictures. Then a second set was created from these one: the location of the remaining

squares containing black pixel were randomly interchanged. These pictures were the “scrambled” set, corresponding to the same objects but in an unrecognizable form (figure 1). Hence, 172 pairs of picture (scrambled and nonscrambled) were designed.

Stimuli (4.9 inches width and 4.5 inches height) were presented on a 17-inch monitor placed 150 cm away from the subjects. Each image appeared for 500 ms, followed by black screen containing a centered white fixation cross and a “No/Yes” response prompt. Subjects were asked to answer the following question: “Did the picture you just saw was a real object?” They answered by pressing a two-button response key (right for a “yes” answer and left button for a “no” answer). The interstimulus interval had a mean duration of 2000 ms ranging from 1800 to 2200 ms, to avoid anticipated answers. After that 2000 time window, the next image was automatically presented. If no answer was given, the trial was not included in the further analyses (figure 1). The same random order of presentation of the 344 images (172 scrambled and 172 unscrambled) was used for the whole participants. None of the images was ever repeated. All images were presented in 3 runs, separated by 2 breaks of 2 minutes, with a maximum of 6 minutes per run. The Presentation® software was used to control the paradigm routine. The total response time (i.e. mean response time for all correct answers), the response time for “scrambled” and “unscrambled” images, and the number of correct responses for “scrambled” and “unscrambled” images were recorded.

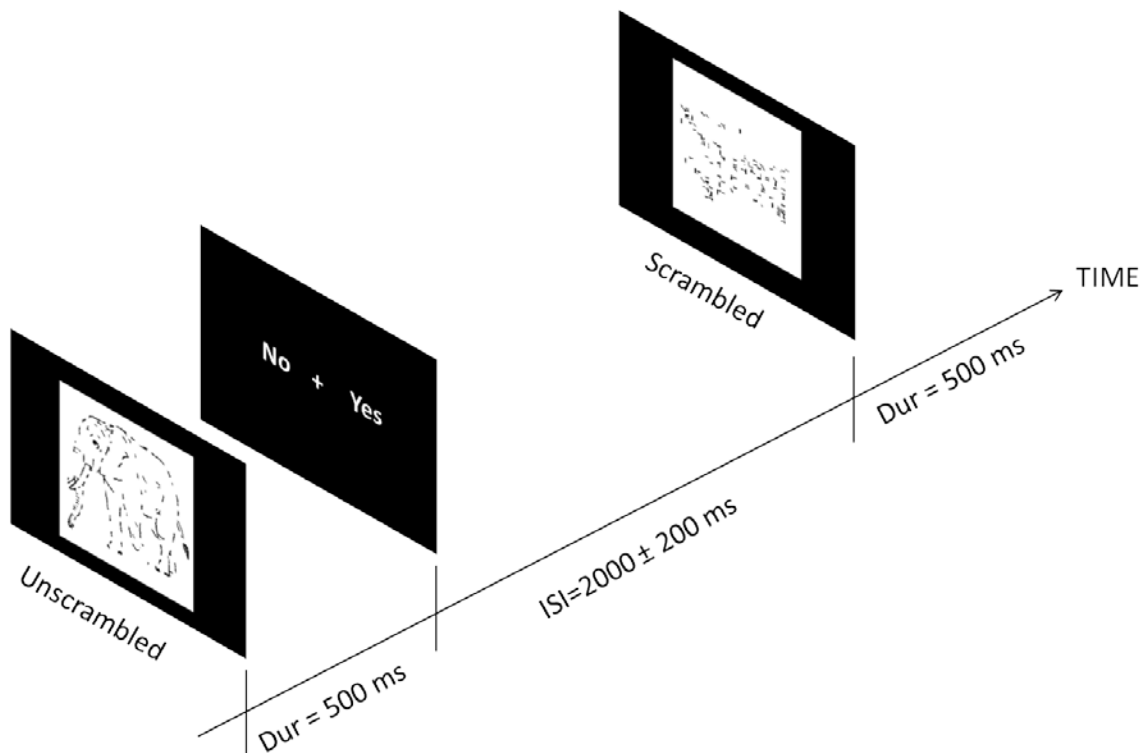


Figure 1: Example of 2 images presented in 2 consecutive trials of the paradigm used for event-related potential recordings. One trial included a 500 ms image presentation followed by a 2000 ms “yes/no” screen to give an answer. Here the 2 images are represented: the unscrambled image of an elephant and the scrambled image of a desk. ISI=Interstimuli interval (from the end of one stimulus to the beginning of the following stimulus), Dur=stimuli presentation duration.

Electroencephalographic data acquisition

Continuous electroencephalogram was acquired from 128 scalp locations, using a DC amplifier (ANT Software BV, Enschede, The Netherlands) and a Waveguard® 128 AgCl electrode cap (ANT Software BV) following the 10/05 international standard system with a common average reference. A pair of electrodes placed 1.5 cm above and below the axis of the right pupil was used to record the vertical electro-oculogram (EOG), to be able to detect eye movements artifacts and remove them during the pre-processing analysis phase. Advanced Source Analysis® (ASA) software (ANT Software BV, Enschede, The Netherlands) was used for data acquisition. Electrode impedance was kept below 5 kΩ. The EEG and EOG signals were digitized at 512 Hz sampling rate. Each stimulus type and response produced a specific event trigger on the EEG recording.

EEG Analysis

The signal pre-processing was done with ASA® software. This stage included: linked mastoid re-referenced off-line, band-pass filtered between 0.1 and 30 Hz, detection and removal of ocular artifacts. Then each epoch starting 100 ms before and ending 1000 ms after the stimulus were averaged separately for the two image condition scrambled and unscrambled. Only correct responses were used to obtain the ERP. A baseline correction was performed using data from 100 ms prior to the trigger. The mean amplitudes in the 4 time windows (240-340; 340-440; 440-540; 540-640 ms) for each group were calculated and used for EEG analysis.

Statistical analysis

Behavior

Non-parametric Mann-Whitney tests were used to check for the effects of group (iRBD patients vs. controls) on total response time, number of correct response and mean response time for “scrambled” images and for “unscrambled” images. The threshold for statistical significance was set to $p=0.05$.

EEG

The EEGLab running with the Matlab software was used for statistical analysis. The mean ERP amplitude (microvolts) was the dependent variable. Two-ways Anova with factors: condition {scrambled; unscrambled} and group {iRBD patients; controls} for each of the 128 electrodes was performed. Oriented paired t-tests (scrambled > unscrambled) were used to study the effect of condition in each group separately on the mean ERP amplitudes. Since the hypothesis focuses on the positive Ncl component, the t-tests were only performed for the positive values of the mean amplitudes. The threshold for statistical significance was set to $p=0.01$.

Results

Behavioral results

No significant intergroup differences were found for the mean number of correct response for the “scrambled” images (controls: 145.6 ± 14.4 and iRBD patients: 138.1 ± 19.9), and for the “unscrambled” images (controls: 148.9 ± 16.0 and iRBD patients: 146.0 ± 11.4). The groups did not differ in their total response time (controls: 783.0 ± 153.2 ms, iRBD patients: 830.6 ± 152.1 ms), in their “scrambled” images response time (controls: 812.3 ± 159.8 ms, iRBD patients: 899.1 ± 188.1 ms) and “unscrambled” images response time (controls: 729.4 ± 149.4 ms, iRBD patients: 772.1 ± 152.3 ms).

Electrophysiological result

No significant group x condition interaction effect was found for any electrode in the 4 studied time windows (240-340; 340-440; 440-540; 540-640 ms). There was a significant main effect of condition on PO7, PPO9H, P9 and TP7 during the 240-340 period. This main effect of condition was then significant on PO7, PP09h, P9, P7, TPP9h, TP7, CP5 and CCP5h in the 340-440 ms time window and on PP09h, P9, TPP9h, P7, TP7, CP5, CCP5h, C3, CCP3h, CP3, CPP3h in the 440-540 ms time window. At last, in the 540-640 ms time window, this effect was significant on P10, PP09h, C5, FCC5h, FCC3h and C3. None of the electrode showed a significant main effect of group in either time window. The high within group variability, and the presence of a significant main effect of condition, the effect of condition was studied in each group separately despite the lack of significant interaction effect.

The control group showed a significant main effect of condition in 4 electrodes (PO7, PP09h, PO9, TPP7h) for the time window 240-340 ms. There was a significant effect of condition in PO9, PPO9h, P7, TPP7h, CP5, CCP5H, P9, TPP9h and TP7 for the time window 340-440 ms. Then, this effect was significant in PO9, PPO9h, P7, TPP7h, CP5, CCP5H, P9, TPP9h, TP7 and CCP3h in the 450-540 ms time window. At last, in the 540-640 ms time window, there was a significant effect of condition in I1, PO9, PO7, PPO9h, P7, P9, TPP9h, TP7, CCP5h, C5, C3 and P10 (figure 2).

The iRBD patients group showed no significant effect of condition for the time window 240-340 ms. There was a significant effect of condition in PO5 and PO7 for the time window 340-440 ms. Then, this effect was significant in just one electrode (FCC3h) in the 450-540 and 540-640 ms time windows (figure 2).

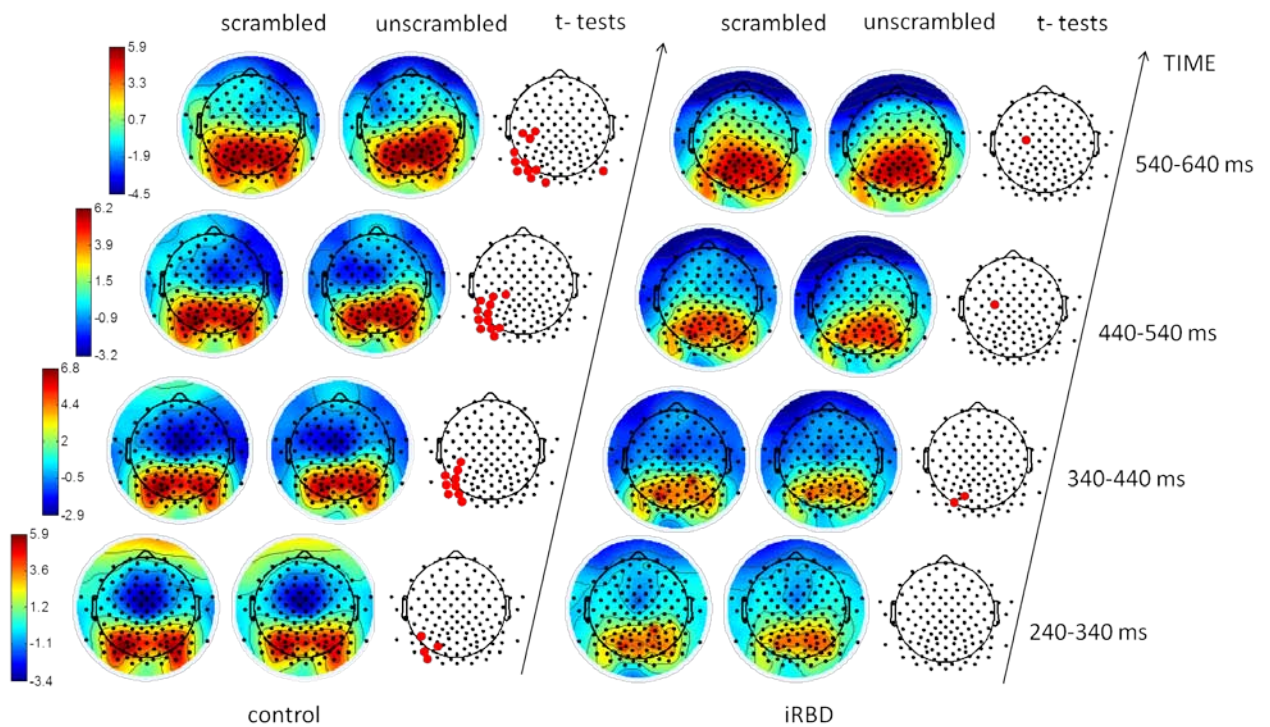


Figure 2: Voltage maps (μV) in the studied time windows (240-340; 340-440; 440-540; 540-640 ms) for each group {control; iRBD patients}, and each condition {scrambled; unscrambled}. In each group, the graphs next to the voltage maps show the results of the t-tests used to check for condition effect in each electrode. Electrodes marked in red show a significant condition effect ($p < 0.01$).

Differential electrical activity between unscrambled and scrambled was thus reduced in the control group in a large time window after the stimulus presentation, but not in the iRBD patients group. These results are illustrated with the ERPs of 2 relevant electrodes (PO9 and PO10) in both groups in figure 3.

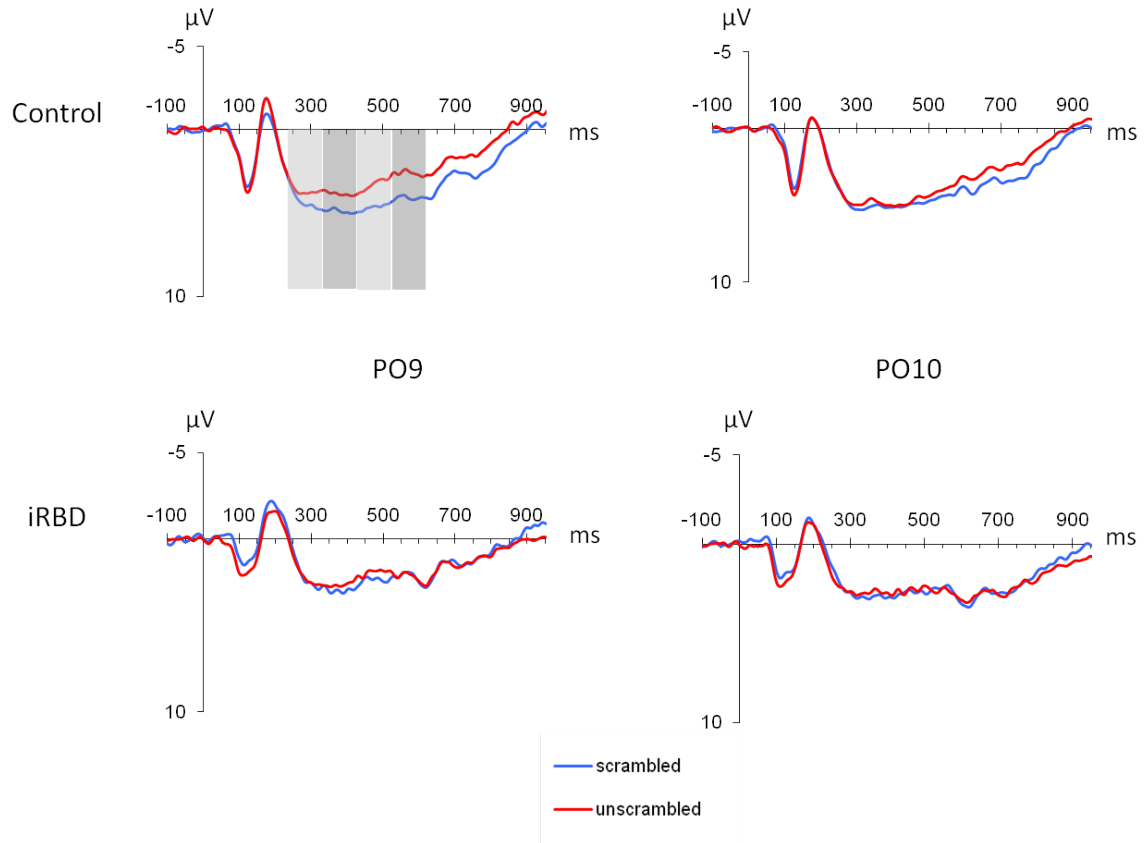


Figure 3: Grand average ERP waveforms (μV) from 2 representative electrodes PO9 (left) and PO10 (right) for scrambled images (blue) and unscrambled images (red) and from controls (top graphs) and iRBD patients (bottom graphs). The time windows showing a significant effect of condition are marked with grey ribbons.

Discussion

This study focused on exploring visual information processing in iRBD patients compared to matched controls. Behavioral and ERP data were recorded during an incomplete picture categorization task. This task already used in previous published studies allows recording the “Ncl” ERP component generated by the processing of well recognized incomplete line drawings of object.

The statistical ERP analyses provided between-group comparison of ERP measures in iRBD patients and controls but no group x condition interaction effect was found. Nevertheless the analyses performed in each group separately revealed that the Ncl was present in the controls but not in the iRBD patients. The small sample size may have decreased the statistical power and prevent the interaction effect to reach the significant threshold. Further studies should increase the number of participants. The Ncl component was found in the control group in a large time period from 240 to 640 milliseconds. As obtained in a previous study, the Ncl is expected in the 240-340 time window (Plomhause et al, ?). In our group of older subjects, this component was found at that time in only 4 electrodes instead of a large bilateral posterior region. Then, from 340 to 640 ms, a significant Ncl occurred in a larger left posterior region. These timing differences between young and older adults are in line with the hypothesis of a delayed Ncl related to aging. Aging has already been associated with a delayed latency of ERPs components such as the visual P300¹⁵. Interestingly, the Ncl component was absent in the iRBD patients: the ERP evoked by scrambled and unscrambled images were similar in whatever time window. This could reveal changes in iRBD patients in the processing of incomplete images that need to be filled-in. The behavioral results of the categorization task of fragmented images even “scrambled” or “unscrambled” showed no significant differences between iRBD patients and matched controls. Even if this task might not be enough sensitive to show behavioral differences between iRBD patients and controls, the ERP results still detected changes during visual object processing in iRBD patients. The major generators of Ncl have been identified in the *lateral occipital complex* (LOC), a region that belongs to the ventral visual pathway¹⁹. Our results could thus reveal a cerebral dysfunction of the object identification pathway in iRBD patients.

In a previous study, we hypothesized the presence of a deficit in the intermediate stage of object recognition processing in iRBD patients¹². The results of the present study could be in line with that hypothesis. Some methodological issues should yet be pointed out. The task used in the behavioral study was a priming paradigm measuring the effect of a first exposure to a stimulus on the response to a later stimulus. The use of different types of stimuli enabled the analysis of the different stages of visual object processing. The categorization task used here implies other cognitive processes that could have bias the results. Further studies should improve characterization of the deficit described in the present study in iRBD patients. It has been shown on occipital positive wave “P2” occurred in PD patients with RBD but not in controls in a visual Novel paradigm²⁰. No difference was found between PD patients without RBD and controls. The authors proposed that in PD patients, RBD could be associated with the attention impairments. The question of the presence of these ERP changes in iRBD should be issued.

References

1. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986 Jun;9(2):293–308.
2. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):572–7.
3. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009 Apr 14;72(15):1296–300.
4. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older males initially diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): 16year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013 Aug;14(8):744-8.
5. Postuma RB, Bertrand J-A, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson’s disease: a prospective study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 May;27(6):720–6.
6. Postuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*. 2011 May;69(5):811–8.
7. Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, et al. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*. 2008 May;9(4):343–51.
8. Gagnon J-F, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson’s disease. *Ann Neurol*. 2009 Jul;66(1):39–47.
9. Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):41–5.
10. Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon J-F, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2008 Apr 8;70(15):1250–7.
11. Marques A, Dujardin K, Boucart M, et al. REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*. 2010 Mar;257(3):383–91.
12. Plomhause L, Dujardin K, Boucart M, et al. Impaired visual perception in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neuropsychology*. (in press 2013).

13. Humphreys GW, Riddoch MJ, Quinlan PT. Cascade processes in picture identification. *Cogn Neuropsychol*. 1988;5(1):67–104.
14. Doniger GM, Foxe JJ, Murray MM, et al. Activation timecourse of ventral visual stream object-recognition areas: high density electrical mapping of perceptual closure processes. *J Cogn Neurosci*. 2000 Jul;12(4):615–21.
15. Kuba M, Kremláček J, Langrová J, Kubová Z, Szanyi J, Vít F. Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vision Res*. 2012 Jun 1;62:9–16.
16. Cycowicz YM, Friedman D, Rothstein M, Snodgrass JG. Picture naming by young children: norms for name agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Child Psychol*. 1997 May;65(2):171–237.
17. Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol [Hum Learn]*. 1980 Mar;6(2):174–215.
18. Alario FX, Ferrand L. A set of 400 pictures standardized for French: norms for name agreement, image agreement, familiarity, visual complexity, image variability, and age of acquisition. *Behav Res Methods Instruments Comput J Psychon Soc Inc*. 1999 Aug;31(3):531–52.
19. Sehatpour P, Molholm S, Javitt DC, Foxe JJ. Spatiotemporal dynamics of human object recognition processing: an integrated high-density electrical mapping and functional imaging study of “closure” processes. *Neuroimage*. 2006 Jan 15;29(2):605–18.
20. Gaudreault P-O, Gagnon J-F, Montplaisir J, et al. Abnormal occipital event-related potentials in Parkinson’s disease with concomitant REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Feb;19(2):212–7.

7.3.3 Conclusion

Cette étude avait pour objectif l'exploration de l'activité cérébrale engendrée par la présentation d'images incomplètes chez des patients avec TCSPi, en comparaison de sujets sains appariés en âge. L'analyse de l'activité évoquée enregistrée lors d'une tâche de catégorisation d'images reconnaissables ou non reconnaissables, à la recherche de la composante Ncl, a permis de décrire des différences entre les deux groupes. A l'exception de quelques rares électrodes isolées, la composante Ncl est absente chez les patients, dans la totalité de la période suivant la présentation des images. Les sujets sains âgés montraient quant à eux des différences significatives entre les deux types d'images, même si la composante Ncl semblait plus tardive et moins étendue sur le scalp que ce qui est classiquement décrit chez les sujets sains jeunes. Les sources cérébrales à l'origine de ce potentiel ont été mises en évidence dans les régions du LOC situées sur la voie ventrale de traitement visuel¹³⁷. Nos résultats sont donc compatibles avec l'hypothèse d'une atteinte du fonctionnement de cette voie dont l'origine reste à déterminer.

Les deux premières parties de notre travail, ont apporté des données comportementales et neurophysiologiques précisant la nature des troubles visuo-spatiaux associés aux TCSPi. Premièrement, il semble qu'une atteinte spécifique du niveau intermédiaire du traitement de l'information visuelle soit à l'origine des troubles visuo-spatiaux observés chez ces patients. De plus, l'activité cérébrale normalement associée à ce processus de traitement sous la forme d'un potentiel évoqué cognitif (Ncl) semble pratiquement disparaître dans ce groupe.

Chapitre 8 Effet des TCSP sur la cognition chez les patients parkinsoniens *de novo* (Etude 3)

8.1 Evaluation de la cognition et du sommeil chez les patients parkinsoniens *de novo* au moment du diagnostic

8.1.1 Introduction

Dans notre première étude (étude comportementale du traitement de l'information visuelle), nous avons montré que, malgré l'absence de maladie neurodégénérative, les patients avec TCSPi présentent des troubles cognitifs en comparaison de participants appariés en âge et niveau d'étude. Les TCSP sont par ailleurs fréquemment associés à la MP. La présence de TCSP dans la MP semble indiquer une forme diffuse des lésions neurodégénératives de la maladie caractérisée par un syndrome parkinsonien akinéto-rigide, une dysautonomie et des troubles cognitifs plus sévères. Les TCSP augmentent le risque de développer une démence parkinsonienne avec un risque estimé à 45 % après 4 ans de suivi de patients parkinsoniens traités et avec une durée d'évolution moyenne de la maladie de 9 ans, alors qu'aucun des patients sans TCSP ne présentait de démence après ce suivi ¹¹³. L'importance des déficits cognitifs présents en début de maladie semble constituer un bon marqueur prédictif de l'apparition d'une démence ¹⁷². Ces données sont basées sur des évaluations de patients parkinsoniens sous traitement avec une maladie évoluant depuis plusieurs années. L'évaluation de patients parkinsoniens avec TCSP au moment du diagnostic permettrait de tester l'hypothèse d'un sous-groupe de patients parkinsoniens caractérisé par l'apparition de symptômes tels que les TCSP et les troubles cognitifs avant le syndrome parkinsonien, ainsi qu'une évolution plus précoce vers une démence parkinsonienne. La présence de troubles cognitifs plus importants chez les patients parkinsoniens *de novo* avec TCSP que chez les patients sans TCSP irait dans le sens de cette hypothèse. Dans cette étude nous avons évalué des patients parkinsoniens dont le diagnostic vient d'être posé et qui ne

prennent aucun traitement antiparkinsonien. L'évaluation a porté sur la cognition et le sommeil.

Ces travaux ont fait l'objet de deux articles, l'un intitulé «*Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naive Parkinson's disease patients*» publié dans *Sleep Medicine* et l'autre en préparation intitulé «*Sleep and cognition in Parkinson's disease patients: A one year follow-up study*».

8.1.2 Manuscrit

Plomhause L, Dujardin K, Duhamel A, Delliaux M, Derambure P, Defebvre L, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naive Parkinson's disease patients. *Sleep Medicine*, 2013.

8.1.3 Conclusion

Dans cette étude, 30 % (17) des 57 patients parkinsoniens récemment diagnostiqués et ne prenant aucun traitement antiparkinsonien réunissent les critères cliniques et polysomnographiques de TCSP. Les comparaisons inter-groupes ne mettent pas en évidence de différences entre les patients parkinsoniens avec et sans TCSP, tant sur le plan des caractéristiques cliniques de la maladie que sur le plan de la cognition et du sommeil (mis à part les données d'atonie musculaire en SP entrant dans les critères de TCSP). A ce stade de la maladie, les différences décrites dans la littérature chez des patients plus évolués ne sont pas retrouvées.

Cette étude apporte donc des résultats précieux qui serviront de ligne de base pour permettre d'étudier, grâce à un suivi longitudinal, l'évolution des paramètres de sommeil et du profil cognitif des patients parkinsoniens avec et sans TCSP. A court terme, une première réévaluation des patients sera effectuée pour étudier l'effet de la prise de traitements antiparkinsoniens pendant 1 an sur les différentes variables étudiées. Un suivi à moyen terme (5 ans) permettra de déterminer la sévérité et le type de troubles cognitifs apparaissant avec l'évolution de la pathologie. Enfin, un suivi à plus long terme permettra de déterminer de manière plus précise le devenir des patients en fonction de leur profil au moment du diagnostic. Cela apportera des éléments de réponse aux questions posées : combien de patients vont développer une démence ? Les patients ayant ainsi évolué présentaient-ils un profil particulier au moment du diagnostic ? Les patients avec TCSP ont-ils plus de risques d'évoluer vers une démence parkinsonienne ?

8.2 Evaluation de la cognition et du sommeil chez les patients parkinsoniens *de novo* après un an de prise de traitements

8.2.1 Introduction

La MP est une maladie évolutive caractérisée par une aggravation progressive des symptômes moteurs et non moteurs, en particulier les troubles cognitifs. Un très grand nombre de patients parkinsoniens évolue vers une démence parkinsonienne : 70 % après 12 ans d'évolution de la maladie ¹⁷³ et plus de 80 % après 20 ans d'évolution ¹⁷⁴. Il existe néanmoins une grande variabilité dans le délai d'apparition de la démence. Le processus neurodégénératif semble donc être plus rapide chez certains patients. Un des enjeux de la recherche actuelle est de mieux décrire ces différents profils d'évolution de la maladie et de détecter les facteurs de risques de développer une démence. A moyen et long terme, ceci permettrait de proposer une prise en charge précoce à ces patients tels que des traitements potentiellement neuroprotecteurs. Des études transversales ont permis de cibler les TCSP comme un facteur de risque de démence dans la MP, ce qui a été confirmé par une étude prospective basée sur un suivi longitudinal de patients parkinsoniens avec et sans TCSP ¹¹³. Un tel suivi n'a par ailleurs jamais été réalisé chez des patients avec une MP nouvellement diagnostiquée et ne prenant aucun traitement antiparkinsonien. Lorsque le sommeil et la cognition sont évalués chez des patients parkinsoniens, la prise de traitements antiparkinsoniens peut constituer un facteur confondant. Pour évaluer cet effet chez les patients de notre cohorte présentée dans la section 8.1, une session d'évaluation a été réalisée à environ 1 an (15 mois en moyenne) après la première visite.

Ce travail fait l'objet d'un article en préparation intitulé « *Sleep and cognition in Parkinson's disease patients: A one year follow-up study* ».

8.2.2 Manuscrit

Plomhause L, Dujardin K, Duhamel A, Delliaux M, Derambure P, Defebvre L, Monaca Charley C. Sleep and cognition in Parkinson's disease patients: A one year follow-up study.

Sleep and cognition in Parkinson's disease patients: A one year follow-up study

Lucie Plomhause MSc ^{1,2}, Kathy Dujardin PhD ^{1,3}, Alain Duhamel PhD ⁴, Marie Delliaux MSc ^{1,3},
Philippe Derambure MD, PhD ^{1,2}, Luc Defebvre MD, PhD ^{1,3}, Christelle Monaca Charley MD,
PhD ^{1,2 *}

¹ EA 4559, Lille Nord de France University, Lille, France

² Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France

³ Movement Disorders Department, Lille University Medical Center, Lille, France

⁴ EA 2694, Lille Nord de France University, Lille, France

Keywords: Parkinson's disease, antiparkinsonian drugs, sleep, rapid-eye-movement sleep behavior disorder, excessive daytime sleepiness, cognition

Abstract:

Objective: Beside motor symptoms, Parkinson's disease (PD) leads to behavioral disorders, cognitive dysfunctions and sleep disturbances such as rapid-eye-movement sleep behavior disorder (RBD). RBD and cognitive impairments have been showed to be associated with a higher risk of dementia in PD patients. One possible confounding factor when evaluating PD patients is the antiparkinsonian drugs intake. There is a need to quantify the effect of PD treatments on sleep and cognition. First, this study aimed to evaluate antiparkinsonian drugs effects on sleep and cognition in PD patients after one year on medication. Second, to compare the evolution of two sub-groups of patients: with or without RBD at the time of diagnosis.

Methods: Thirty-six of the fifty-seven newly diagnosed PD patients previously recruited and evaluated at the Lille university medical center (T1) underwent a second evaluation session after one year of treatment (T2). One overnight polysomnography (PSG) session was used to assess night sleep. Daytime sleepiness was measured in a multiple sleep latency test (MSLT). Cognition and behavior were assessed in a standard neuropsychological examination. The *Lille Apathy Rating Scale* (LARS) was used to evaluate apathy. A specific evaluation of visual attention and perception was based on 2 computerized tasks.

Results: At the second evaluation session, patients showed a significantly shorter total sleep time (390 vs 346 min, $p=0.019$) and percentage of REM sleep (18 vs 14 %, $p=0.002$) associated with a significantly shorter sleep onset at the MSLT (16 vs 13 min, $p=0,006$). No changes were observed on cognitive parameters for the whole group. RBD patients showed longer response time at the visual attention task at the T2 compared to T1, whereas non-RBD patients did not. At T2, RBD patients had a significant higher LARS score than non-RBD patients (-24.9 ± 5.3 vs -27.7 ± 5.7 , $p=.044$), which was not the case at T1.

Conclusion: Antiparkinsonian drugs intake (dopaminergic and non-dopaminergic) induces sleep modification in parkinsonian patients with a disease duration of one year. These modifications include a decreased total sleep time and percentage of REM sleep associated with an increased daytime sleepiness. After 15-month of disease progression, RBD patients did not massively decline on cognition or sleep quality compared to non-RBD patients. Some yet isolated results (on apathy and cognitive slowing) might reflect a trend towards a

potential decline in RBD patients. A longer follow-up study (5 years) will determine whether the presence or not of RBD at the time of diagnosis influences disease progression.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is characterized by motor but also non-motor symptoms such as behavioral disorders, cognitive dysfunctions and sleep disturbances (for review see ¹). The latter include excessive daytime sleepiness (EDS), insomnia, parasomnias, obstructive sleep apnea ², restless legs syndrome ³. Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD), is a frequent parasomnia characterized by an abnormal sustain of chin muscle tone during REM sleep associated with sudden motor activities and sometimes elaborated complex behaviors described as "acted-out dreams" ⁴. RBD is a risk factor for dementia in PD ⁵.

The cognitive impairment severity at the early stage of PD has also been associated with a more important decline during the evolution of the disease and with a higher risk of developing dementia ^{6,7}. Cognitive dysfunctions, reaching mainly executive functions, already exist in drug-naïve PD patients at the time of diagnosis ⁸⁻¹².

Patients with a specific profile of the disease, characterized by the presence of RBD and poorer cognitive functioning might reflect an underlying pathophysiology more likely to progress to dementia. The link between the presence of RBD and the severity of cognitive dysfunctions in *de novo* PD patients remains to be established.

In a recent study, we aimed to determine if drug-naïve PD patients with and without RBD differed in terms of cognition and overall sleep parameters. We concluded that at this early stage in the disease, RBD was not associated with other sleep disorders or cognitive decline ¹³. A longitudinal follow-up will provide data on the impact of RBD in the progression of PD. Prior assessments are needed as a first step of this follow-up study to quantify the effect of PD treatments on sleep and cognition.

In the present study we sought to evaluate PD patients on sleep and cognition parameters, after one year on medication. The first objective is the evaluation of antiparkinsonian effects on sleep and cognition. The second objective consists of the comparison of cognitive functions changes in PD patients with and without RBD.

Subjects and methods

In an initial study, 57 treatment-naïve PD patients were prospectively and consecutively recruited between June 2008 and January 2012 in the Movement Disorders Department at the Lille Medical University Center (France). A first examination session (T1) occurred within 2 months of PD diagnosis and focused on sleep and global cognitive parameters. The detailed results are presented in a previous article¹³. The patients were then followed up for a second examination session (T2) after one year of antiparkinsonian treatment. The study protocol was approved by the local institutional review board and all patients gave their informed, written consent to participation.

The second session (T2) included one overnight polysomnography (PSG) with time synchronized video-PSG, multiple sleep latency tests (MSLTs), a neuropsychological examination and a motor evaluation (the motor part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III)¹⁴ and a motor subtype assessment (tremor, akinetic-rigid, mixed)). No first habituation night was mandatory since the patients were already used to the sleep laboratory at the baseline session.

The polysomnographic recording consisted of a standard montage: an electroencephalogram, electro-oculograms, submental and bilateral anterior tibialis electromyography, an electrocardiogram and nasal and oral air-flow, oxygen saturation and thoracic and abdominal movement monitoring. To assess objective daytime sleepiness, multiple sleep latency tests were performed after the night if the total sleep time was over 6 hours and consisted in 4 naps at 10:00 AM, 12:00 AM, 02:00 PM and 04:00 PM. Subjective daytime sleepiness was evaluated with the Epworth Sleep Scale¹⁵. We calculated parameters for sleep structure (total sleep time, sleep latency, sleep efficiency and percentage sleep stage), breathing (mean oxygen saturation during sleep and the apnea-hypopnea index (AHI)) and sleepiness (mean sleep latency in the MSLT, the number of sleep-onset REM periods (SOREMPs) and the number of patients with a mean sleep latency below 8 minutes).

The neuropsychological examination included tests of global cognitive efficiency (the Mini Mental State Examination (MMSE,¹⁶) and the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS,¹⁷)), attention and processing speed (the Symbol Digit Modalities Test,¹⁸), working memory (the backward digit span subtest of the WAIS-III,¹⁹), executive functions (the Stroop color word

test²⁰ and part B of an oral version of the Trail Making Test(21)), verbal memory (a 16-item free/cued recall test,²¹) and naming ability (a confrontation naming test). In terms of behavior, apathy and depression were respectively evaluated according to the Lille Apathy Rating Scale (LARS,²²) and the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS,²³).

As described elsewhere (Plomhause et al, neuropsychology in press) a specific evaluation of visuo-spatial processing was used to test visual attention (Posner task) and visuoperceptive abilities (Biederman task). Briefly, in the Posner task the mean response times (ms) to detect a target are compared as a function of the type of cue previously presented: at the center of the screen (neutral), at the same side of the target (valid), at the opposite side of the target (invalid). The parameters calculated were: the mean neutral response time (ms), the cost of invalid cues, and the benefit of valid cues on response times.

In the Biederman task, participants had to name fragmented pictures (with half the contours of each picture deleted) as quickly as possible. After twenty three learning trials, participants had to name 23 fragmented pictures (block 1). Next, a second block of trials consisted in naming 69 randomly presented, fragmented pictures (block 2). Three types of pictures defined the three experimental conditions: 23 pictures were exactly the same pictures as in block 1 (the “identical” condition), 23 pictures were formed by deleting 50% of the contours of the original intact object (yielding a pair of complementary images that, when superposed, formed an intact picture with no overlap - the “complementary” condition) and 23 pictures corresponded to different views of the objects presented in block 1 (the “different” condition).The parameters calculated were: the mean response times for block 1 and the 3 conditions of block 2.

Statistical analysis

Non parametric Mann-Whitney tests were used to study between-group effects (RBD vs. non-RBD) on cognitive, sleep and PD-related parameters at T2. Chi-squared tests were applied for categorical variables. Covariance analyses adjusted on baseline value (at T1) were used to test for group x time interaction. The threshold for statistical significance was set to $p=0.05$.

Results

Demographic and disease-related data

Of the 57 patients, 36 completed the second session (15 women, mean age= 64.2 ± 10.0), 12 patients refused it, 4 patients had to cancel it because they could not get free from their jobs, and 2 patients were not able to complete it due to health problem unrelated to PD. One patient was excluded at the diagnosis of possible dementia with Lewy Body and 2 other patients were excluded after PD diagnosis has been questioned (see flow chart). The mean interval duration between the 2 sessions in months was 15.2 ± 2.9 .

All patients received antiparkinsonian drugs, either dopaminergic: pramipexole (n=13), ropinirole (n=8), L Dopa (n=15), or non-dopaminergic: selegiline (n=3), rasagiline (n=22). The mean daily L-Dopa equivalent dose was 267.5 ± 181.3 mg. The mean score at the UPDRS 3 on drug was 14 ± 6.8 .

Effect of disease progression

Regarding sleep and vigilance parameters, at T2, parkinsonian patients had a significant decrease of TST and % of PS compared to T1. They had more daytime sleepiness, with a significant increase of ESS score and a significant decrease of mean sleep latency in MSLT (table 1). The other sleep parameters were not significantly different between T2 and T1.

No cognitive decline was found at T2 compared to T1. The MDRS score did not differ between T1 and T2 (respectively 139.0 ± 3.6 and 139.0 ± 3.4). The cost at the Stroop test was significantly lower at T2 than at T1 (respectively 0.88 ± 0.41 and 0.70 ± 0.31 , $p=0.0477$). No significant difference was found for any of the other cognitive parameters. No significant change was found at the Posner task and the Biederman task between T2 and T1.

Effect of RBD at T2

At T2, non-RBD patients showed a higher body mass index (BMI) than RBD patients (respectively 28.4 ± 4.7 and 24.3 ± 3.5 ; $p = 0.018$). This difference was already present at T1, non-RBD patients had a BMI of 27.5 ± 3.6 and RBD patients of 23.5 ± 2.6 ($p = 0.003$).

At T2, 13 patients were diagnosed with RBD. Those patients already had RBD at T1. Between-groups comparisons showed that the percentage of PS with tonic activity was significantly different between RBD and non-RBD patients (41.5 ± 18.3 and 5.9 ± 2.9 ; $p < .001$). None of the other comparisons was significant.

RBD patients had a significantly higher score at the LARS than the non-RBD patients (-24.9 ± 5.3 vs -27.7 ± 5.7 , $p = .044$). Although these scores were still within the normal range (cut-off: $-22/-21$), it reflects a greater frequency of apathetic symptoms in the RBD group. No between-group effect was found at the MADRS scores.

Regarding cognition, none of the inter-group comparisons reached the significant threshold.

Group x Time Interaction

No group x time interaction was found for the sleep parameters.

There was a trend toward a significant group x time interaction for the mean response time in the neutral condition of the Posner test ($p = 0.053$). The effect of time was then studied for the 2 groups separately. These analyses revealed a significantly higher response time at T2 compared to T1 for RBD patients ($p = 0.027$) but not for non-RBD patients. The other comparisons regarding cognition did not show any significant interaction effect between groups.

Discussion

The first objective of this study was to evaluate the antiparkinsonian effects on sleep and cognition in the first year of PD. Regarding sleep, our follow-up study shows a decrease in TST and in the percentage of PS as well as increased EDS. Both night sleep quality and daytime vigilance modifications are revealed.

It is well known that dopatherapy induces sleep modifications^{24,25}. These modifications can have two types of effects: sedation or arousal. L-dopa intakes might worsen sleep quality in mild, early-stage Parkinson's disease, while improving it in later stages of PD²⁶. A decrease of REM sleep quantity and a delayed REM sleep onset in animals²⁷, as well as in PD patients²⁸ has been described following L-dopa intakes. The poorer quality of night sleep quantified in the present study bring important information about the link between antiparkinsonian drugs and this arousal effect.

As regards the sedation effect of dopaminergic treatment, PD patients frequently complain about daytime sleepiness: 33 % to 50 %^{29,30} of PD patients report such a complaint versus 11% of matched healthy volunteers. What is less known is the time of EDS onset during the course of the disease. The increased EDS measured in our patients is in line with the hypothesis of a role of antiparkinsonian drugs in EDS. In a previous study, 15 drug-free newly diagnosed PD patients were evaluated on sleep (PSG and MSLT) and clinical outcome before and after antiparkinsonian medication³¹. Daytime sleepiness was only present in treated PD patients but not in newly diagnosed drug-free patients. Dopaminergic drugs induced an increase of sleep stages 1 and 2 but no effect on SP. Objective EDS was found in 7 (47 %) patients after medication, when only 1 patient before medication. The severity of objective daytime sleepiness was explained the best by the daily L-dopa dose.

The present study thus provides more data on the link between dopaminergic treatments and EDS but more data are needed to address the issue sleep onset in REM sleep period (SOREMP). In the present study no patient showed SOREMP, while it has been showed around 20 % in patients at an early stage of the MP³¹ and up to a third of PD patients in an advanced stage of disease³²⁻³⁴. Whether SOREMP is due to the PD pathophysiology or to a higher L-dopa equivalent dose remains an open question.

Regarding cognition, no significant change was found between both evaluations for the whole group of parkinsonian patients except an improvement of inhibition capacities (decrease of the cost at the Stroop test) at T2 compared to the first evaluation session. This result must be taken carefully since it could be due to a practice effect ³⁵.

The second objective was to compare the progression of sleep, cognition and behavior in PD patients with and without RBD. Only one parameter progressed differently over time in RBD and N-RBD patients. Only RBD patients but not non-RBD patients showed a cognitive slowing at the visual attention test. RBD patients may also have a trend toward apathy. At T2, RBD patients had more signs of apathy than non-RBD patients, which was not the case at T1, but the interaction did not reach the significant level. In previous studies, the presence of RBD in PD has been associated with more severe cognitive impairments ^{36,37}. Those evaluations have been done in treated PD patients, several years since disease onset. Our patients were evaluated at earlier stages of the disease, so a follow-up study is needed and will bring more solid data on the effect of RBD in PD progression.

References

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):235–45.
2. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007 Sep;22 Suppl 17:S367–373.
3. Iranzo A, Comella CL, Santamaria J, Oertel W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007;22 Suppl 18:S424–430.
4. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986 Jun;9(2):293–308.
5. Postuma RB, Bertrand J-A, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 May;27(6):720–6.
6. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain J Neurol*. 2007 Jul;130(Pt 7):1787–98.
7. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013 May;70(5):580–6.
8. Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destee A. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 1999 Sep;246(9):783–8.
9. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain J Neurol*. 2004 Mar;127(Pt 3):550–60.
10. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1239–45.
11. Aarsland D, Brønneck K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009 Mar 31;72(13):1121–6.
12. Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jun;83(6):601–6.

13. Plomhause L, Dujardin K, Duhamel A, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naïve Parkinson disease patients. *Sleep Med.* 2013 Oct;14(10):1035-7.
14. Fahn S, Elton R, Committee UD. Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent Dev Park Dis.* 1987;2:153-63.
15. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
17. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak KT, ed. *Geriatric psychiatry.* New York: Grune & Stratton, 1976. p. 77-121.
18. Smith A. Symbol digit modalities test (SDMT) manual (revised). Los Angeles, CA: Western Psychological Association, 1982.
19. Weschler D. Weschler adult intelligence scale-revised. New York: The Psychological Corporation. 1981
20. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18(6):643-62.
21. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: Van der Linden M, editor. *L'évaluation des troubles de la mémoire.* Solal: Marseille; 2004. p.25-47.
22. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 May;77(5):579-84.
23. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979 Jan 4;134(4):382-9.
24. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 1982;5(2):183-94.
25. Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, et al. Parkinson's disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol.* 1987 Nov;24(5):637-43.
26. Van Hilten B, Hoff JI, Middelkoop HA, et al. Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol.* 1994 Sep;51(9):922-8.
27. Galarraga E, Corsi-Cabrera M, Sangri M. Reduction in paradoxical sleep after L-dopa administration in rats. *Behav Neural Biol.* 1986 Nov;46(3):249-56.

28. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer 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 May 1;23(3):361–7.
29. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1990;5(4):280–5.
30. Högl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2003 Mar;18(3):319–23.
31. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol*. 2005;12(3):199–207.
32. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):281–8.
33. Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, Gurecki P. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res*. 2000 Mar;9(1):63–9.
34. Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med*. 2006 Aug;7(5):448–53.
35. Johnson BF, Hoch K, Johnson J. Variability in psychometric test scores: the importance of the practice effect in patient study design. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1991;15(5):625–35.
36. Vendette M, Gagnon J-F, Décary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1843–9.
37. Gagnon J-F, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2009 Jul;66(1):39–47.

	T1	T2	P
TST (min)	382.3 ± 82.5	346.3 ± 77.7	0.019*
SWS (%)	24.1 ± 12.7	23.2 ± 14.4	NS
REM sleep (%)	18.4 ± 7.1	13.5 ± 6.6	0.002*
HAI	13.7 ± 12.7	13.3 ± 10.0	NS
ESS score (/24)	5.5 ± 3.3	8.4 ± 4.9	0.001*
MSL (/20 min)	16.2 ± 4.7	12.6 ± 5.5	0.006*
atonia loss (%)	20.0 ± 22.4	18.9 ± 20.6	NS

Table 1: Polysomnographic data, expressed as the mean ± standard deviation. TST: total sleep time; SWS: slow wave sleep; REM sleep: rapid-eye-movement-sleep; HAI: hypopnea-apnea index; ESS: the Epworth Sleepiness scale; MSL: mean sleep latency at the multiple sleep latency test. * Significant difference (p<0.05). Mann-Whitney U tests were used for all comparisons.

8.2.3 Conclusion

Après un an de suivi et l'instauration des traitements, les patients parkinsoniens présentent une dégradation du sommeil nocturne caractérisée par une diminution du temps total de sommeil et du pourcentage de SP, associée à une augmentation de la somnolence diurne excessive. Ces résultats sont en faveur d'un effet des traitements antiparkinsoniens sur le sommeil et la vigilance. Le même type d'effet avait déjà été montré chez des patients parkinsoniens traités en comparaison de patients non traités ¹⁷⁵.

Les patients avec et sans TCSP évoluent globalement de la même manière sur le plan de la cognition et du sommeil. Cependant quelques signes isolés tels qu'un ralentissement psychomoteur et des signes d'apathie plus marqués observés chez les patients avec TCSP à la seconde visite, en comparaison de la première, pourraient être en faveur d'une évolution plus défavorable chez les patients avec TCSP. Le suivi de ces patients à plus long terme (5 ans) permettra de conforter ou non cette hypothèse.

Synthèse et Perspectives

Chapitre 9 Discussion Générale

Ce travail visait dans un premier temps à définir les troubles perceptifs du traitement de l'information visuelle chez les patients présentant des TCSP idiopathiques ou associés à la MP (étude 1). Ces troubles visuo-perceptifs pourraient constituer un marqueur de synucléinopathie chez les patients avec des TCSPi et un facteur de risque de démence précoce chez les patients parkinsoniens avec TCSP. La recherche d'un possible dysfonctionnement cérébral pouvant expliquer ces troubles visuo-perceptifs chez les patients avec TCSPi était basée sur une étude en EEG. Le but de cette étude était de mieux comprendre l'origine de ces troubles visuo-perceptifs ainsi que la physiopathologie des TCSP (étude 2). Enfin, les patients parkinsoniens *de novo* ont été évalués dans le but d'examiner l'hypothèse selon laquelle la présence de TCSP au moment du diagnostic est associée à un déclin cognitif plus rapide dans la MP. Un suivi longitudinal de patients *de novo*, comportant des évaluations au moment du diagnostic puis un an plus tard, a donc été réalisé (étude 3).

Des études antérieures ont montré que, malgré l'absence de maladie neurodégénérative, les patients avec TCSPi présentent des troubles cognitifs, pouvant toucher notamment le traitement visuo-perceptif^{48,52,53}. L'ensemble des travaux menés dans le cadre de cette thèse a permis de préciser la nature de ces troubles visuo-perceptifs. Ce sont les processus intermédiaires de traitement de l'information visuelle, en aval du traitement des caractéristiques physiques de l'objet et en amont de l'accès aux informations conceptuelles de cet objet, qui sont altérés. L'absence de la composante Ncl, potentiel évoqué normalement observé lors d'une tâche de catégorisation d'images incomplètes, suggère que ces troubles pourraient être secondaires à un dysfonctionnement des régions du LOC. Des troubles visuo-perceptifs de même nature ont été retrouvés chez les patients parkinsoniens. De manière intéressante, il semble exister, dans la MP, un gradient de sévérité des troubles visuo-perceptifs en fonction de la présence ou non de TCSP, les patients avec TCSP ayant des troubles plus marqués que les autres patients. Au moment du diagnostic, la présence de TCSP ne semble pas influencer le fonctionnement cognitif des patients parkinsoniens *de novo*. Les différences pourraient apparaître au cours de l'évolution

de la maladie. Les patients qui présentaient des TCSP au moment du diagnostic semblent en effet présenter une dégradation cognitive et psycho-comportementale plus rapide. Cette tendance devra être confirmée lors d'un suivi à plus long terme.

9.1 Troubles du comportement en sommeil paradoxal et troubles visuo-perceptifs

Les résultats de notre première étude ont montré que chez les patients avec TCSPi, aucun effet d'amorçage n'était observé pour les images-cibles partageant la même forme globale que les images-indices, mais avec des traits différents. Lorsque le traitement perceptif des images est préservé, l'ensemble des processus de traitement déclenchés lors de la présentation d'une image-indice permet l'activation d'une représentation de l'objet dans un système de représentation perceptif. Le traitement d'une image-cible ayant la même structure est par la suite facilité (réponse plus rapide) car sa représentation est déjà activée ¹⁷⁶. L'absence de facilitation observée chez les patients avec TCSPi peut être interprétée comme la conséquence d'un défaut dans la construction d'une représentation de l'objet lors de la phase de présentation des images-cibles. Les images-cibles de la seconde phase semblaient ainsi être traitées comme s'il s'agissait d'une première présentation, avec des temps de réponse identiques à ceux de la première phase. Nous avons ainsi mis en évidence chez les patients avec TCSPi une atteinte du traitement visuo-perceptif touchant spécifiquement les processus intermédiaires prenant en charge la construction d'une représentation structurale globale des objets.

Les résultats obtenus chez les patients avec TCSPi auraient pu être expliqués directement ou indirectement par d'autres déficits, tels qu'une atteinte des processus précoces du traitement visuo-perceptif, des troubles attentionnels ou encore des troubles phasiques et/ou gnosiques. La préservation de l'effet d'amorçage pour les images-cibles « identiques », c'est-à-dire les images partageant strictement les mêmes traits que les images-indices de la première phase, permet d'éliminer une atteinte des processus précoces du traitement perceptif de l'information visuelle. Les performances au test d'attention visuelle n'étaient pas affaiblies chez les patients comparativement aux sujets sains appariés

en âge. Il ne semble donc pas y avoir d'altération des processus attentionnels nécessaires à la réalisation de la tâche. Enfin, l'hypothèse d'une implication de troubles gnosiques et/ou phasiques de reconnaissance ou de dénomination des images dans les résultats observés a pu être exclue à l'aide d'une tâche de dénomination.

Les études antérieures visant à évaluer les fonctions visuo-spatiales chez des patients ayant des TCSPi étaient basées sur des tests utilisés en pratique clinique courante⁴⁸⁻⁵¹, qui ne permettent pas d'exclure d'autres troubles cognitifs (mnésiques, exécutifs) ni de situer le niveau de l'atteinte. Les quatre études principales proposant une évaluation des capacités visuo-constructives et visuo-perceptives utilisaient le test de copie et de rappel de la figure de Rey-Osterrieth^{45,46}, la conception de blocs de la Wais-III¹⁷⁷ et/ou le test de barrage de cloches¹⁷⁸. Or, ces tests mettent également en jeu les fonctions mnésiques, exécutives et attentionnelles. Ces biais méthodologiques peuvent, en partie au moins, expliquer la disparité des résultats concernant l'atteinte des fonctions visuo-spatiales chez les patients ayant des TCSPi. Les résultats de notre première étude indiquent que l'utilisation de tests spécifiques, construits pour évaluer indépendamment chaque composante du traitement de l'information visuelle, est plus adaptée pour préciser le niveau d'atteinte visuo-perceptive.

Cette première étude avait par ailleurs pour objectif d'étudier le lien entre la présence de TCSP et les troubles visuo-perceptifs dans la MP. Dans la littérature, des troubles des fonctions visuo-spatiales touchant à la fois les aspects sensoriels (sensibilité aux contrastes, acuité visuelle), perceptifs (perception du mouvement et de l'orientation) et cognitifs (mémoire visuelle, visuo-construction) ont été décrits chez les patients parkinsoniens¹⁷⁹. Les données issues d'études en IRMf et en EEG suggèrent la présence de lésions centrales affectant en particulier les régions occipitales chez ces patients. Les lésions de la rétine (pour une revue, voir Bodis-Wollner¹⁸⁰) ne semblent donc pas suffisantes pour expliquer les troubles des fonctions visuo-spatiales dans la MP. Les TCSP n'étant pas systématiquement recherchés dans ces études, il n'était pas possible de différencier le rôle spécifique des TCSP et de la MP dans l'explication des résultats. Partant de ce constat, nous avons souhaité comparer les performances de deux groupes de patients parkinsoniens en fonction de la présence ou non de TCSP, diagnostiqués sur la base de la PSG. Ces deux groupes présentaient des troubles visuo-perceptifs touchant les processus intermédiaires du traitement visuo-perceptif, avec toutefois une atteinte plus marquée dans le groupe de

patients avec TCSP. La durée d'évolution, la sévérité du syndrome parkinsonien et la posologie des traitements dopaminergiques n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Par conséquent, il semble que ce soit la présence de TCSP qui ait un effet sur le degré de sévérité des troubles visuo-perceptifs, ce qui suggère un processus physiopathologique plus diffus et d'évolution plus rapide chez les patients avec TCSP.

Dans une étude précédente réalisée dans notre équipe, le seuil d'identification d'objets représentés par des images incomplètes était augmenté chez les patients avec TCSPi comparativement à des témoins sains, mais également chez les patients parkinsoniens avec TCSP par rapport aux patients sans TCSP. Après avoir éliminé d'éventuels troubles sensoriels et attentionnels, ces résultats suggéraient la possibilité d'une atteinte de la voie visuelle ventrale⁵². Les résultats de la première étude de cette thèse permettent de préciser cette atteinte. En effet, nous montrons chez les patients ayant des TCSPi, une altération des processus perceptifs intermédiaires sur lesquels sont basées nos capacités de reconnaissance d'images incomplètes, regroupées sous le terme de *perceptual closure*. Or, il a été montré que la reconnaissance des objets¹⁸¹ et notamment la représentation de la forme des objets¹⁶⁷ qui correspond à ce niveau intermédiaire, sont des processus pris en charge par les régions du LOC¹³⁷. Ceci suggère donc une atteinte spécifique de ces régions au sein de la voie visuelle ventrale chez les patients ayant des TCSPi.

9.2 Absence de la composante évoquée Ncl chez les patients ayant des TCSPi

Des enregistrements en EEG ont été réalisés chez un groupe de patients ayant des TCSPi lors d'une tâche de catégorisation d'images fragmentées. Cette procédure visait à rechercher la composante Ncl caractérisée par une amplitude plus importante lors du traitement d'images non reconnaissables (dont les traits ont été mélangés aléatoirement dans l'espace) que lors de celui d'images reconnaissables (dont les traits respectent les positions dans l'espace). Les résultats de cette étude ont révélé l'absence de cette composante Ncl chez les patients avec TCSPi. Les deux types d'images engendraient en effet un potentiel évoqué positif d'amplitude identique. En comparaison, une Ncl était bien retrouvée chez les sujets témoins appariés en âge, avec néanmoins une latence plus tardive

et dans des régions du scalp plus restreintes que chez les sujets sains jeunes pour lesquels une Ncl était retrouvée dans la fenêtre temporelle attendue (240-340ms) et dans une large région postérieure bilatérale. Ces modifications reflètent le plus probablement un effet de l'âge plutôt qu'un processus pathologique, comme cela a déjà été démontré pour d'autres composantes évoquées telles que la P300 ¹⁷¹.

L'absence de Ncl chez les patients ayant des TCSPi pourrait révéler une modification du traitement des images fragmentées. Chez les sujets sains, davantage de ressources semblent être mobilisées pour traiter les images non reconnaissables. Alors que chez les patients ayant des TCSPi, la même quantité de ressources semble être mise en jeu lors du traitement des images, qu'elles soient reconnaissables ou non. Ceci suggère que chez les patients ayant des TCSPi, le traitement des images reconnaissables n'est pas plus aisé que celui des images non reconnaissables. Cette hypothèse devra toutefois être confirmée car la diminution globale de l'amplitude des PEc chez les patients a pu masquer de faibles différences d'amplitudes. Même si la tâche semble manquer de sensibilité pour mettre en évidence des différences comportementales en termes de temps de réponse ou de nombre de bonnes réponses entre les deux groupes, elle souligne néanmoins un traitement différent chez les patients. Les processus de traitement intermédiaires normalement mis en jeu lors de la présentation d'images dégradées permettent de compléter cette image pour en construire une représentation perceptive. Cette capacité de reconnaissance d'images incomplètes ou partiellement occultées a été décrite sous le terme de « *perceptual closure* » ¹³²⁻¹³⁴. Ces étapes de traitement sont prises en charge par les régions du LOC ¹³⁷. Nos résultats comportementaux et neurophysiologiques vont dans le sens d'un dysfonctionnement de ces régions chez les patients avec TCSPi.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement cérébral associé aux TCSP avait déjà été explorée chez des patients parkinsoniens par l'étude des potentiels évoqués lors d'un paradigme de type « *oddball* » à trois stimuli en modalité visuelle (détecter une cible d'occurrence rare parmi des stimuli fréquents) ¹⁸². Les résultats mettaient en évidence la présence anormale d'un potentiel évoqué positif (P200) chez les patients parkinsoniens avec TCSP, qui n'était pas retrouvé chez les patients parkinsoniens sans TCSP. Or, ce potentiel a de nombreux générateurs dans le cortex occipito-pariétal ¹⁸³. Les auteurs avaient alors évoqué un possible dysfonctionnement du cortex occipito-pariétal chez les patients

parkinsoniens avec TCSP ¹⁸². Cette hypothèse nécessite d'être vérifiée à la fois chez les patients parkinsoniens avec TCSP et chez les patients avec TCSPi.

Ces données obtenues chez les patients parkinsoniens pourraient servir de base pour proposer des hypothèses sur l'origine des troubles visuo-perceptifs chez les patients ayant des TCSPi. Sur le plan physiopathologique, les TCSP sont secondaires à une atteinte du tronc cérébral. Une dégénérescence neuronale du tronc cérébral, notamment dans le *locus coeruleus* pourrait, en partie au moins, expliquer la présence de troubles cognitifs, comme cela a déjà été suggéré dans la démence parkinsonienne ¹⁸⁴. Cette dégénérescence aurait des conséquences directes sur le fonctionnement cortical via les projections neuronales du *locus coeruleus*, ce qui pourrait expliquer la présence de troubles cognitifs chez les patients avec TCSPi. En revanche, ce dysfonctionnement n'explique pas l'atteinte spécifique des fonctions visuo-perceptives. Cette dernière pourrait être secondaire au dysfonctionnement mis en évidence dans notre étude au sein de la voie visuelle ventrale chez les patients ayant des TCSPi et constituer le lien entre les TCSPi et l'évolution vers une MP de type diffuse. En effet, des troubles visuo-perceptifs ont déjà été montrés dans la démence parkinsonienne et la DCL, avec comme probable origine des lésions des systèmes cholinergiques ^{185,186}. La perte neuronale cholinergique dans le tronc cérébral est en effet à l'origine d'un dysfonctionnement cortical cholinergique dans ces pathologies ^{187,188}. Les résultats de notre étude en EEG, en faveur d'un dysfonctionnement cérébral de certaines régions corticales postérieures (LOC) chez les patients avec TCSPi, pourraient suggérer que ces lésions cholinergiques sont déjà présentes chez ces patients. Ce trouble visuo-perceptif pourrait donc constituer, chez les patients ayant des TCSP « idiopathiques », un symptôme non-moteur annonçant non seulement une MP mais une MP marquée par des lésions diffuses et avec un risque de démence parkinsonienne précoce. Le suivi à long terme nous permettra d'étayer cette hypothèse.

9.3 Lien entre les TCSP et la cognition dans la maladie de Parkinson

9.3.1 Présence de TCSP au moment du diagnostic de maladie de Parkinson

Lors des évaluations initiales, 30 % de nos patients parkinsoniens *de novo* présentaient des TCSP basés sur les critères cliniques et PSG. A notre connaissance, une seule étude ¹⁸⁹ a évalué le lien entre les troubles du sommeil et les troubles cognitifs chez des patients parkinsoniens *de novo* mais, en l'absence de PSG, les résultats sont à interpréter avec précaution. Les évaluations étaient uniquement basées sur la passation d'un questionnaire de symptômes non moteurs de la MP. L'item « mise en acte des rêves » était retrouvé chez 37,9 % des patients (N=66) ¹⁸⁹. Les résultats de notre étude suggèrent que ce pourcentage semble légèrement diminuer lorsque le diagnostic de TCSP est basé sur la PSG. Les résultats de la littérature obtenus cette fois chez les patients parkinsoniens traités, montraient une fréquence de TCSP allant de 33 à 58 % ^{34,190}. Nos résultats se situent donc dans la limite inférieure de ces valeurs, ce qui suggère que des TCSP peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie chez certains patients parkinsoniens. Des différences dans la séquence d'apparition des TCSP par rapport au syndrome parkinsonien, au cours de l'évolution de la MP ont déjà été décrites ³⁹. Pour ces auteurs, les différents rythmes de progression des lésions aux systèmes dopaminergiques et cholinergiques du tronc cérébral expliqueraient les différents modes de progression clinique de la MP et la cooccurrence des TCSP et de la démence dans la MP.

Dans notre étude, il nous a été difficile d'obtenir des données précises sur la durée des symptômes de TCSP sur la base des entretiens avec les patients, notamment lorsque ceux-ci dormaient seuls. Cependant, pour les patients chez qui la séquence temporelle d'apparition des TCSP et des troubles moteurs était claire, les TCSP précédaient les premiers symptômes moteurs avec un intervalle allant de quelques mois à dix ans.

Les données de la littérature font état de nombreuses différences cliniques entre les patients parkinsoniens en fonction de la présence ou non de TCSP. Ceux-ci sont en effet associés à un syndrome parkinsonien de type akinéto-rigide, à une plus grande fréquence de dépression et à des troubles cognitifs plus importants ^{110,191}. Nos résultats suggèrent que ces

différences ne sont pas retrouvées au stade *de novo*. En particulier, seuls 29 % des patients parkinsoniens *de novo* de notre étude avaient un MCI, ce qui ne différait pas des 33 % des patients sans TCSP. En comparaison, l'étude de Gagnon et collaborateurs rapportait un MCI chez 73 % des patients parkinsoniens traités présentant des TCSP, contre 11 % des patients n'en présentant pas⁵¹. Ces différences pourraient n'apparaître que plus tard au cours de l'évolution de la maladie. Toutefois, le faible effectif de patients parkinsoniens *de novo* ayant des TCSP dans notre étude (N=17) pourrait également constituer une limite méthodologique diminuant la puissance statistique des comparaisons des deux sous-groupes.

9.3.2 Effet des TCSP sur le devenir des patients parkinsoniens après un an de prise de traitement

L'objectif de notre troisième étude était d'étudier la relation possible entre la présence de TCSP chez les patients parkinsoniens *de novo* au moment du diagnostic et le déclin cognitif au cours de l'évolution de leur maladie.

Le délai d'un an entre les deux sessions d'évaluation ne laissait que peu de recul pour étudier les possibles différences dans le profil d'évolution de chaque sous-groupe. Ce délai très court nous a néanmoins offert la possibilité d'étudier l'effet de l'introduction des traitements antiparkinsoniens sur les différentes variables du sommeil et de la cognition. Une diminution du temps total de sommeil, une diminution du pourcentage de SP et une augmentation de la somnolence diurne excessive ont été observées pour l'ensemble des patients parkinsoniens *de novo* (sans distinction sur la présence ou non de TCSP). Ces résultats sont probablement à mettre en lien avec la prise de traitements antiparkinsoniens. Trente et un patients prenaient au moins un traitement dopaminergique (L-dopa ou agoniste dopaminergique) ; or, la dopamine a des effets connus sur le sommeil. Ces effets peuvent être de type éveillant, tel qu'une diminution de la quantité de SP et un retard de la latence du SP¹⁹². Les modifications du sommeil nocturne observées chez nos patients pourraient donc être expliquées par l'introduction des traitements. Concernant la somnolence, il s'agit d'une plainte fréquente qui peut concerner jusqu'à la moitié des patients parkinsoniens traités¹⁹³⁻¹⁹⁵. Peu de données existent néanmoins sur le moment d'apparition de ces

troubles et par conséquent, sur l'effet des traitements sur la somnolence. Nos résultats semblent montrer que la somnolence est induite, ou du moins augmentée, avec les traitements antiparkinsoniens. Un effet de la dose des traitements dopaminergiques sur la sévérité de la somnolence diurne excessive avait déjà été montré¹⁷⁵ et va également dans le sens de cette hypothèse.

Concernant le profil évolutif des patients parkinsoniens après un an de prise de traitement, nous n'avons pas mis en évidence de détérioration franche des performances cognitives dans le sous-groupe de patients avec TCSP. Les patients qui présentaient des TCSP au moment du diagnostic semblent néanmoins présenter quelques signes discrets en faveur d'une dégradation du fonctionnement cognitif et psycho-comportemental : un ralentissement psycho-moteur et des signes d'apathie. Cette tendance serait compatible avec l'hypothèse d'une dégradation plus rapide des patients parkinsoniens avec TCSP mais devra être confirmé au cours d'un suivi prolongé.

Les données issues de la littérature avaient déjà suggéré que le risque de démence dans la MP dépend de la présence de certains symptômes cognitifs et/ou moteurs. Ainsi, la sévérité des troubles cognitifs présents chez les patients parkinsoniens *de novo* vierge de tout traitement antiparkinsonien¹⁹⁶⁻¹⁹⁹, est associée à un risque plus important de démence au cours de l'évolution de la maladie^{200,201}. Chez ces patients, le risque de MCI est plus élevé quand il existe des signes moteurs axiaux, des troubles des fonctions visuo-spaciales²⁰² et en fonction de la sévérité de la bradykinésie¹⁹⁹. Ce risque peut par extension être considéré comme un risque de démence, étant donné le lien étroit existant entre le MCI et la conversion vers la démence^{112,203}. Nos données apportent une information supplémentaire : chez les patients parkinsoniens *de novo*, les TCSP pourraient également constituer une manifestation clinique « pré-motrice » d'une maladie de Parkinson marquée par des lésions diffuses. Une fréquence de démence plus élevée et un délai plus court entre l'apparition des TCSP et la démence avaient déjà été montrés chez les patients parkinsoniens avec TCSP en comparaison des patients sans TCSP³⁹. Cette étude avait néanmoins comme limite l'absence de PSG ; de plus, le suivi des patients ne débutait pas au stade *de novo* de la MP.

Chapitre 10 Conclusion et perspectives

Au cours de cette thèse, notre hypothèse de travail était l'existence de deux sous-types de MP. L'une serait caractérisée par des lésions des ganglions de la base, la MP débutant alors par un syndrome parkinsonien et peu de signes non-moteurs ; l'autre, par des lésions plus diffuses, entraînant alors l'apparition de nombreux symptômes non moteurs (notamment des TCSP et des troubles des fonctions visuo-spatiales) et un risque de démence précoce plus élevé. Notre travail a apporté deux éléments venant étoffer cette hypothèse. En premier lieu, un trouble visuo-perceptif chez les patients présentant des TCSP « idiopathiques » ou associés à la MP a été identifié. Nous proposons que ces troubles visuo-perceptif soient un marqueur d'une forme diffuse de MP. La seconde contribution de nos travaux a été l'observation d'une tendance à l'évolution plus rapide des troubles cognitifs chez les patients parkinsoniens qui présentaient des TCSP au moment du diagnostic comparativement aux patients qui n'en présentaient pas. Ces données obtenues lors d'un suivi à court terme devront être confirmées mais enrichissent les résultats de la littérature avançant que certaines présentations cliniques de la MP au moment du diagnostic sont déterminantes dans l'évolution de la maladie. Nous suggérons que les TCSP pourraient également être un symptôme non-moteur d'une MP de type « diffuse ».

D'autres analyses et études pourront être réalisées pour approfondir la question du lien entre la présence de troubles visuo-perceptifs et de TCSP dans la maladie de Parkinson. Nos données obtenues en EEG haute résolution pourront faire l'objet d'analyses complémentaires. En particulier, des analyses de sources de la Ncl permettront d'identifier les structures et réseaux sous-jacents aux processus cognitifs mis en jeu lors de notre tâche de catégorisation d'objets. Cette méthode offre en effet la possibilité de rechercher les générateurs cérébraux expliquant au mieux l'activité EEG enregistrée en surface et reflétant ces processus cognitifs. Ces analyses permettront d'identifier plus précisément les régions corticales dont le fonctionnement est altéré chez les patients avec TCSPi. Ces résultats étayeront les hypothèses physiopathologiques rendant compte du lien entre la MP, les TCSP et les troubles visuo-perceptifs. Un autre type d'approche consisterait à se centrer non plus

sur l'étude des PEc mais sur la modulation de l'amplitude des oscillations corticales. Il existe en effet une modulation des différents rythmes corticaux au cours de tâches cognitives, notamment lors de tâches mettant en jeu le traitement d'une information visuelle ²⁰⁴. Une modulation de ces rythmes, notamment gamma (>30 Hz), par les processus perceptifs a en effet été montrée ^{205,206}. Par ailleurs, la physiopathologie des troubles visuo-perceptifs chez les patients parkinsoniens, avec ou sans TCSP, n'a pas encore été explorée. Nous souhaitons poursuivre notre travail en réalisant des enregistrements en EEG haute résolution lors de notre tâche de catégorisation d'images incomplètes chez ces patients. Les analyses porteront sur les PEc enregistrés en scalp mais également sur les générateurs cérébraux de cette composante. Comme évoqué précédemment, une analyse en temps-fréquence des oscillations corticales enregistrées au cours de cette tâche apportera des informations complémentaires sur le fonctionnement cérébral des patients.

Les étapes les plus précoces du traitement visuel pourront également faire l'objet d'analyses spécifiques. En effet, notre objectif étant dans un premier temps d'étudier la composante Ncl, les potentiels évoqués enregistrés avant 240 ms n'ont pas été analysés. Une étude a déjà montré l'absence d'anomalies des composantes évoquées N100 et N200 chez les patients ayant des TCSPi ²⁰⁷. Ces données étaient néanmoins obtenues en modalité auditive, elles nécessitent donc d'être confirmées en modalité visuelle.

La poursuite du suivi longitudinal des patients parkinsoniens *de novo*, dans un premier temps à 5 ans, et si possible à plus long terme, nous donnera la possibilité d'étudier l'effet de la présence de TCSP au moment du diagnostic de MP sur l'évolution du profil cognitif au cours de la pathologie. Il sera alors possible de vérifier ou d'infirmer l'hypothèse selon laquelle les patients parkinsoniens dont la maladie s'est manifestée dans un premier temps par des TCSP avant même le syndrome parkinsonien auraient plus de risque de développer une démence précoce que les autres patients.

Certaines des données recueillies lors des évaluations des patients parkinsoniens *de novo*, notamment les résultats aux tests évaluant les fonctions visuo-spatiales n'ont que partiellement été exploitées. Nous avons souhaité dans un premier temps analyser les aspects cognitifs plus généraux. Ces derniers n'ont pas permis de mettre en évidence de différences significatives entre les patients parkinsoniens *de novo* avec et sans TCSP. Dans la

littérature, les patients parkinsoniens ayant des dysfonctions corticales postérieures incluant des troubles visuo-constructifs et des troubles de mémoire spatiale ont un risque accru de développer une démence de manière plus précoce que les patients sans TCSP²⁰⁸. Par conséquent, il est possible que les fonctions visuo-perceptives soient plus sensibles et permettent de différencier les deux sous-groupes de patients à un stade précoce, mais également de détecter des modifications plus subtiles au cours de leur évolution. Ces paramètres feront donc l'objet d'une étude spécifique visant à examiner l'effet de la présence de TCSP chez les patients parkinsoniens *de novo* sur l'évolution des performances aux évaluations des fonctions visuo-spatiales.

On ne peut éliminer l'hypothèse d'une implication de l'altération qualitative du SP dans l'apparition des troubles visuo-perceptifs chez les patients ayant des TCSPi. Ceci peut constituer une limite de notre travail. Même si l'aspect chronique des TCSP ne pourra pas être reproduit avec ce modèle, il permettra néanmoins d'étudier l'influence d'une altération du SP sur le fonctionnement visuo-perceptif, en dehors de toute pathologie neurologique.

Références

1. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953 Sep 4;118(3062):273–4.
2. Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*. 1957 May;53(5):339–46.
3. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*. 2007 Mar 15;3(2):121–31.
4. Vertes RP. Brainstem control of the events of REM sleep. *Prog Neurobiol*. 1984;22(3):241–88.
5. Jouvet M. [Research on the neural structures and responsible mechanisms in different phases of physiological sleep]. *Arch Ital Biol*. 1962;100:125–206.
6. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*. 1997 Jul;9(4):534–47.
7. Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*. 1994 Jul 29;265(5172):679–82.
8. Simon HA. The functional equivalence of problem solving skills. *Cognit Psychol*. 1975;7(2):268–88.
9. Conway J, Smith C. REM sleep and learning in humans: a sensitivity to specific types of learning tasks. *J Sleep Res*. 1994;3(Suppl 1):48.
10. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002 Aug 1;22(15):6830–4.
11. Rauchs G, Orban P, Schmidt C, et al. Sleep modulates the neural substrates of both spatial and contextual memory consolidation. *PLoS One*. 2008;3(8):e2949.
12. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, et al. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res*. 1995 Aug;69(1-2):157–66.
13. Luppí P-H, Clément O, Sapin E, et al. Brainstem mechanisms of paradoxical (REM) sleep generation. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*. 2011 Nov 15;463(1):43–52.
14. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 2006 May 10;441(7093):589–94.
15. Burgess C, Lai D, Siegel J, Peever J. An endogenous glutamatergic drive onto somatic motoneurons contributes to the stereotypical pattern of muscle tone across the sleep–wake cycle. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Apr 30;28(18):4649–60.
16. Luppí P-H, Clément O, Valencia Garcia S, Brischoux F, Fort P. New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep Med*. 2013 Aug;14(8):714–8.
17. Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 May;27(6):677–89.

18. Luppi P-H, Clément O, Sapin E, et al. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Med Rev.* 2011 Jun;15(3):153–63.
19. Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *Cr Soc Biol.* 1965;159:895–9.
20. Tachibana M, Tanaka K, Hishikawa Y, Kaneko Z. A sleep study of acute psychotic states due to alcohol and meprobamate addiction. *Adv Sleep Res.* 1975;177–205.
21. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986 Jun;9(2):293–308.
22. Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry.* 1997 Aug;58(8):369–376.
23. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain J Neurol.* 2000 Feb;123 (Pt 2):331–9.
24. Bodkin CL, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder in women: relevance to general and specialty medical practice. *J Womens Heal* 2002. 2009 Dec;18(12):1955–63.
25. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL; 2005:51–5.
26. Rechtschaffen A, Kales AA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
27. Brooks PL, Peever JH. Impaired GABA and glycine transmission triggers cardinal features of rapid eye movement sleep behavior disorder in mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2011 May 11;31(19):7111–21.
28. Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 Apr 25;66(8):1277–9.
29. Limousin N, Dehais C, Gout O, Héran F, Oudiette D, Arnulf I. A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med.* 2009 Oct;10(9):1059–62.
30. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain J Neurol.* 2005 Nov;128(Pt 11):2535–45.
31. Manni R, Ratti P-L, Terzaghi M. Secondary “incidental” REM sleep behavior disorder: Do we ever think of it? *Sleep Med.* 2011 Dec;12, Supplement 2:S50–S53.
32. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jan;1184:15–54.
33. Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010 Feb 15;6(1):79–83.

34. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):585–9.
35. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004 Sep;17(3):146–57.
36. Manni R, Sinforiani E, Pacchetti C, Zucchella C, Cremascoli R, Terzaghi M. Cognitive dysfunction and REM sleep behavior disorder: Key findings in the literature and preliminary longitudinal findings. *Int J Psychophysiol*. 2013 Aug;89(2):213-7.
37. Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. 1997 Apr;48(4):1094–7.
38. Tachibana N, Kimura K, Kitajima K, Shinde A, Kimura J, Shibasaki H. REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Nov;63(5):678–81.
39. Marion M-H, Qurashi M, Marshall G, Foster O. Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol*. 2008 Feb;255(2):192–6.
40. Turner RS. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a harbinger of dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2002;15(4):195–9.
41. Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJ. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Mar;58(3):379–80.
42. Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, et al. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol*. 2008 Apr;65(4):482–8.
43. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep*. 2005 Mar;28(3):349–54.
44. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001 Jul;16(4):622–30.
45. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch Psychol*. 1941;28:286–340.
46. Osterrieth P. Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol*. 1944;30:286–356.
47. Corsi PM. Human memory and the medial temporal region of the brain. [Montréal, Canada]: McGill University; 1972.
48. Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):41–5.
49. Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, et al. Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*. 2008 May;9(4):343–51.

50. Massicotte-Marquez J, Décarý A, Gagnon J-F, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2008 Apr 8;70(15):1250–7.
51. Gagnon J-F, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson’s disease. *Ann Neurol*. 2009 Jul;66(1):39–47.
52. Marques A, Dujardin K, Boucart M, et al. REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*. 2010 Mar;257(3):383–91.
53. Fantini ML, Farini E, Ortelli P, et al. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2011 May;34(5):619–25.
54. Petit D, Gagnon J-F, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res*. 2004 May;56(5):487–96.
55. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson’s disease. *Brain J Neurol*. 2009 Dec;132(Pt 12):3298–307.
56. Postuma RB, Lanfranchi PA, Blais H, Gagnon J-F, Montplaisir JY. Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2010 Oct 30;25(14):2304–10.
57. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):845–51.
58. Fantini ML, Gagnon J-F, Petit D, et al. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*. 2003 Jun;53(6):774–80.
59. Unger MM, Belke M, Menzler K, et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*. 2010 Jun;33(6):767–73.
60. Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):400–7.
61. Unger MM, Möller JC, Stiasny-Kolster K, et al. Assessment of idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder by transcranial sonography, olfactory function test, and FP-CIT-SPECT. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):596–9.
62. Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K, Takada E. Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2010 Apr;11(4):361–5.
63. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1070–7.
64. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson’s disease and controls. *Brain J Neurol*. 2000 Jun;123 (Pt 6):1155–60.

65. Vendette M, Gagnon J-F, Soucy J-P, et al. Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2011 Aug 1;26(9):1717–24.
66. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):388–93.
67. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. REM behavior disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum & maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep*. 2003. p. A316–A316.
68. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older males initially diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): 16year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013 Aug;14(8):744-8.
69. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):572–7.
70. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):443-53.
71. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009 Apr 14;72(15):1296–300.
72. Wing YK, Li SX, Mok V, et al. Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Apr;83(4):470–2.
73. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Smith GE. Validation of a questionnaire for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2002. p. A486–A486.
74. Boot BP, Boeve BF, Roberts RO, et al. Probable rapid eye movement sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson disease: a population-based study. *Ann Neurol*. 2012 Jan;71(1):49–56.
75. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):709–12.
76. Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*. 2007 Jan;8(1):60–4.
77. Postuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*. 2011 May;69(5):811–8.

78. Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*. 2010 Jan 19;74(3):239–44.
79. Dang-Vu TT, Gagnon J-F, Vendette M, Soucy J-P, Postuma RB, Montplaisir J. Hippocampal perfusion predicts impending neurodegeneration in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2012 Dec 11;79(24):2302–6.
80. Fahn S, Elton R, UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol. 2, Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p153–304.
81. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain J Neurol*. 2012 Jun;135(Pt 6):1860–70.
82. De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S21–23.
83. Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*. 1992 May;10(2):317–29.
84. Chen CC, Chen TF, Hwang YC, et al. Different prevalence rates of Parkinson's disease in urban and rural areas: a population-based study in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2009;33(4):350–7.
85. Chrysostome V, Tison F. Epidémiologie. In: E. Masson editors. *La maladie de Parkinson*, L. Defebvre, M. Verin; Paris, France: 2001. p. 1–8.
86. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(1):19–31.
87. Dujardin K, Defebvre L. *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés*. Masson. 2007.
88. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3:S548–559.
89. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009 Dec;8(12):1128–39.
90. Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*. 1988 Jul 28;334(6180):345–8.
91. Gai WP, Geffen LB, Denoroy L, Blessing WW. Loss of C1 and C3 epinephrine-synthesizing neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1993 Apr;33(4):357–67.
92. Jellinger K. Neuropathological substrates of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1987;24:109–29.
93. Kovacs GG, Klöppel S, Fischer I, et al. Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. *Neuroreport*. 2003 Jan 20;14(1):73–6.

94. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):243–8.
95. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Aug;84(16):5976–80.
96. Mattila PM, Røyttä M, Lönnberg P, Marjamäki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001 Aug;102(2):160–6.
97. McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Neurology*. 1992 Sep;42(9):1813–4.
98. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev*. 2009 Dec;13(6):385–401.
99. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Apr;24(2):197–211.
100. Postuma RB, Gagnon J-F, Montplaisir J. Autonomic dysfunction in RBD – What can it teach us about disease progression? *Sleep Med*. 2008 Jul;9(5):473–4.
101. Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2007 Nov;8(7-8):779–83.
102. Lee JE, Kim KS, Shin H-W, Sohn YH. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Feb;16(2):105–8.
103. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Oct;79(10):1117–21.
104. Bliwise DL, Trotti LM, Greer SA, Juncos JJ, Rye DB. Phasic muscle activity in sleep and clinical features of Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):353–9.
105. Postuma RB, Gagnon J-F. Symmetry of Parkinson's disease and REM sleep: One piece of the puzzle. *Ann Neurol*. 2011 May;69(5):905–905.
106. Postuma RB, Montplaisir J, Lanfranchi P, et al. Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2011 Jul;26(8):1529–33.
107. Postuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2008 Sep 15;23(12):1665–72.
108. Gagnon J-F, Fantini ML, Bédard M-A, et al. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):401–6.
109. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Nov;20(11):1439–48.

110. Vendette M, Gagnon J-F, Décary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1843–9.
111. Naismith SL, Terpening Z, Shine JM, Lewis SJG. Neuropsychological functioning in Parkinson's disease: differential relationships with self-reported sleep-wake disturbances. *Mov Disord*. 2011 Jul;26(8):1537–41.
112. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1133–42.
113. Postuma RB, Bertrand J-A, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*. 2012 May;27(6):720–6.
114. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):462–6.
115. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurosciences: à la découverte du cerveau*. Editions Pradel; 2007
116. Ungerleider LG, Mishkin M. Two cortical visual systems. In: D.J. Ingle, M.A. Goodale, R.J.W. Mansfield editors. *Analysis of visual behavior*, Cambridge, MA: MIT Press; 1982. p549-586.
117. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol*. 1968;195(1):215–43.
118. Pasupathy A, Connor CE. Responses to contour features in macaque area V4. *J Neurophysiol*. 1999;82(5):2490–502.
119. Sary G, Vogels R, Orban GA. Cue-invariant shape selectivity of macaque inferior temporal neurons. *Science*. 1993;260(5110):995–7.
120. Grill-Spector K, Kushnir T, Edelman S, Itzhak Y, Malach R. Cue-invariant activation in object-related areas of the human occipital lobe. *Neuron*. 1998 Jul;21(1):191–202.
121. Tanaka K. Representation of visual features of objects in the inferotemporal cortex. *Neural Netw*. 1996;9(8):1459–75.
122. Bullier J, Nowak LG. Parallel versus serial processing: new vistas on the distributed organization of the visual system. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5(4):497–503.
123. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*. 1992 Jan;15(1):20–5.
124. Kandel ER, Wurtz RH. Constructing the visual image. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM editors. *Principles of neural science* (4th ed.), New York, NY: McGraw-Hill; 2000. p.756-781.
125. Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, et al. Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Mar 1;88(5):1621–5.

126. Humphreys GW, Riddoch MJ, Quinlan PT. Cascade processes in picture identification. *Cogn Neuropsychol.* 1988;5(1):67–104.
127. Marr D. *Vision: A Computational Approach.* San Francisco: Freeman & Co.;1982.
128. Gillet P, Chabernaud C, Batty M, Barthélémy C, Jambaqué I. La reconnaissance visuelle des objets chez l'enfant avec autisme : Résultats préliminaires à une adaptation pour enfants de la Birmingham Object Recognition Battery (BORB). *Développements.* 2009 Dec;3(3):35–44.
129. Walther DB, Koch C. Attention in hierarchical models of object recognition. *Prog Brain Res.* 2007;165:57–78.
130. Biederman I, Cooper EE. Priming contour-deleted images: evidence for intermediate representations in visual object recognition. *Cognit Psychol.* 1991 Jul;23(3):393–419.
131. Boucart M, Biederman I, Cuervo C, Danion J-M, Wagemans J. Effect of benzodiazepines on structural and conceptual/lexical priming. *Psychopharmacology (Berl).* 2002 Dec;165(1):43–50.
132. Bartlett FC. An experimental study of some problems of perceiving and imaging. *Br J Psychol.* 1916;8(2):222–66.
133. Snodgrass JG, Feenan K. Priming effects in picture fragment completion: support for the perceptual closure hypothesis. *J Exp Psychol Gen.* 1990 Sep;119(3):276–96.
134. Foley MA, Foley HJ, Durso FT, Smith NK. Investigations of closure processes: what source-monitoring judgments suggest about what is “closing.” *Mem Cognit.* 1997 Mar;25(2):140–55.
135. Doniger GM, Foxe JJ, Murray MM, et al. Activation timecourse of ventral visual stream object-recognition areas: high density electrical mapping of perceptual closure processes. *J Cogn Neurosci.* 2000 Jul;12(4):615–21.
136. Gerlach C, Aaside CT, Humphreys GW, Gade A, Paulson OB, Law I. Brain activity related to integrative processes in visual object recognition: bottom-up integration and the modulatory influence of stored knowledge. *Neuropsychologia.* 2002;40(8):1254–67.
137. Sehatpour P, Molholm S, Javitt DC, Foxe JJ. Spatiotemporal dynamics of human object recognition processing: an integrated high-density electrical mapping and functional imaging study of “closure” processes. *Neuroimage.* 2006 Jan 15;29(2):605–18.
138. Malach R, Reppas JB, Benson RR, et al. Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Aug 29;92(18):8135–9.
139. Lerner Y, Hendler T, Ben-Bashat D, Harel M, Malach R. A hierarchical axis of object processing stages in the human visual cortex. *Cereb Cortex.* 2001 Apr;11(4):287–97.
140. Grill-Spector K, Kushnir T, Hendler T, Edelman S, Itzchak Y, Malach R. A sequence of object-processing stages revealed by fMRI in the human occipital lobe. *Hum Brain Mapp.* 1998;6(4):316–28.

141. Sehatpour P, Dias EC, Butler PD, et al. Impaired visual object processing across an occipital-frontal-hippocampal brain network in schizophrenia: an integrated neuroimaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Aug;67(8):772–82.
142. Mauguière F, Fischer C. Potentiels évoqués en Neurologie. In: *Encyclopédie médico-chirurgicale. Neurologie*. Elsevier: Paris. 2007.
143. Guérit J-M. Les potentiels évoqués. Masson: Paris. 1993.
144. Luck, Woodman, Vogel. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci*. 2000 Nov 1;4(11):432–40.
145. Collerton D, Burn D, McKeith I, O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(4):229–37.
146. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak KT, ed. *Geriatric psychiatry*. New York: Grune & Stratton, 1976. p. 77–121.
147. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-9.
148. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR®)*. Washington, DC, American Psychiatric Association Pub, 2000.
149. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Sep 15;22(12):1689–1707.
150. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
151. Weschler D. *Weschler adult intelligence scale-revised*. New York: The Psychological Corporation. 1981.
152. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: Van der Linden M, editor. *L'évaluation des troubles de la mémoire*. Solal: Marseille; 2004. p.25-47.
153. Smith A. *Symbol digit modalities test (SDMT) manual (revised)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Association, 1982.
154. De Partz M, Bilocq V, Dewilde V, Seron X, Pillon A. Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique. Solal. Marseille; 2001.
155. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18(6):643–62.
156. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–6.
157. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Jan 4;134(4):382–9.

158. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May;77(5):579–84.
159. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, et al. First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep*. 1995 Jul;18(6):463–9.
160. Iber C. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine; Westchester, 2007.
161. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540–5.
162. Montplaisir J, Gagnon J-F, Fantini ML, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2010 Oct 15;25(13):2044–51.
163. Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol*. 2001 Apr;112(4):713–9.
164. Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn*. 1980 Mar;6(2):174–215.
165. Alario FX, Ferrand L. A set of 400 pictures standardized for French: norms for name agreement, image agreement, familiarity, visual complexity, image variability, and age of acquisition. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 1999 Aug;31(3):531–52.
166. Doniger GM, Foxe JJ, Murray MM, Higgins BA, Javitt DC. Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Nov;59(11):1011–20.
167. Hayworth KJ, Biederman I. Neural evidence for intermediate representations in object recognition. *Vision Res*. 2006 Nov;46(23):4024–31.
168. Chee MWL, Goh JOS, Venkatraman V, et al. Age-related changes in object processing and contextual binding revealed using fMR adaptation. *J Cogn Neurosci*. 2006 Apr;18(4):495–507.
169. Ross MH, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF, et al. Age-related reduction in functional MRI response to photic stimulation. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):173–6.
170. Ryan L, Cardoza JA, Barense MD, et al. Age-related impairment in a complex object discrimination task that engages perirhinal cortex. *Hippocampus*. 2012 Oct;22(10):1978–89.
171. Kuba M, Kremláček J, Langrová J, Kubová Z, Szanyi J, Vít F. Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vision Res*. 2012 Jun 1;62:9–16.
172. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):730–6.
173. Perez F, Helmer C, Foubert-Samier A, Auriacombe S, Dartigues J-F, Tison F. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: a 15-year population-based study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2012 Nov;8(6):463–9.

174. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008 Apr 30;23(6):837–44.
175. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol.* 2005;12(3):199–207.
176. Tulving E, Schacter DL. Priming and human memory systems. *Science.* 1990 Jan 19;247(4940):301–6.
177. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence scale-3rd edition (WAIS-III). San Antonio, TX, Harcourt, Brace & Company, 1997.
178. Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y. The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol.* 1989;49–54.
179. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1907–13.
180. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003 Aug;9 Suppl 2:S83–89.
181. James TW, Culham J, Humphrey GK, Milner AD, Goodale MA. Ventral occipital lesions impair object recognition but not object-directed grasping: an fMRI study. *Brain J Neurol.* 2003 Nov;126(Pt 11):2463–75.
182. Gaudreault P-O, Gagnon J-F, Montplaisir J, et al. Abnormal occipital event-related potentials in Parkinson's disease with concomitant REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Feb;19(2):212–7.
183. Di Russo F, Stella A, Spitoni G, et al. Spatiotemporal brain mapping of spatial attention effects on pattern-reversal ERPs. *Hum Brain Mapp.* 2012 Jun;33(6):1334–51.
184. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993 May;43(5):986–91.
185. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004 Sep;17(3):164–71.
186. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2004 Dec 14;63(11):2091–6.
187. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 May;48(5):413–21.
188. Lippa CF, Smith TW, Perry E. Dementia with Lewy bodies: choline acetyltransferase parallels nucleus basalis pathology. *J Neural Transm.* 1999;106(5-6):525–35.
189. Erro R, Santangelo G, Picillo M, et al. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naive PD patients. *J Neurol.* 2012 Sep;259(9):1808–13.

190. Gagnon J-F, Bertrand J-A, Génier Marchand D. Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Front Neurol*. 2012;3:82.
191. Romenets SR, Gagnon J-F, Latreille V, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Jul;27(8):996–1003.
192. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer 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 May 1;23(3):361–7.
193. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5(4):280–5.
194. Högl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord*. 2003 Mar;18(3):319–23.
195. Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord*. 2007 Aug 15;22(11):1567–72.
196. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain J Neurol*. 2004 Mar;127(Pt 3):550–60.
197. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1239–45.
198. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*. 2009 Mar 31;72(13):1121–6.
199. Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jun;83(6):601–6.
200. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain J Neurol*. 2009 Nov;132(Pt 11):2958–69.
201. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013 May;70(5):580–6.
202. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2183–9.
203. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303–8.
204. Pfurtscheller G, Klimesch W. Event-related desynchronization during motor behavior and visual information processing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1991;42:58–65.

205. Keil A, Müller MM, Ray WJ, Gruber T, Elbert T. Human gamma band activity and perception of a gestalt. *J Neurosci*. 1999 Aug 15;19(16):7152–61.
206. Castelhana J, Rebola J, Leitão B, Rodriguez E, Castelo-Branco M. To perceive or not perceive: the role of gamma-band activity in signaling object percepts. *PloS One*. 2013;8(6):e66363.
207. Raggi A, Manconi M, Consonni M, et al. Event-related potentials in idiopathic rapid eye movements sleep behaviour disorder. *Clin Neurophysiol*. 2007 Mar;118(3):669–75.
208. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain J Neurol*. 2007 Jul;130(Pt 7):1787–98.

Annexes

Annexe 1: Liste des publications et communications issues de ce travail

1.1 Publications dans une revue internationale

Plomhause, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Derambure, P., Defebvre, L., Monaca Charley, C. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naïve Parkinson's disease patients. *Sleep Medicine*, 2013.

Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Herlin, V., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca Charley, C. Impaired visual perception in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Neuropsychology*, in press.

1.2 Communications orales

21ème Congrès de la Société européenne de recherche sur le sommeil; Paris, septembre 2012

Plomhause, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca-Charley, C. (2012) REM sleep behavior disorder in drug-naïve newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Journal of Sleep Research*, 21, Suppl.S1, 0262.

Le congrès du Sommeil, Bordeaux 2012

Plomhause, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca Charley, C. (2012) Troubles du comportement en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson débutante. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*.

1.3 Communications affichées

20ème Congrès de la Société européenne de recherche sur le sommeil; Lisbonne, septembre 2010

Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Herlin, V., Delliaux, M., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca, C. (2010) Perceptual and attentional visual function in parkinsonian patients and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Journal of Sleep Research*, 19, Suppl.s2, P947.

Le congrès du Sommeil, Poitiers-Tours 2010

Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Herlin, V., Delliaux, M., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca, C. (2010) Troubles des fonctions visuo-spatiales et troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathiques ou liés à la maladie de Parkinson. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, 41, 137-159, P6.

14ème Congrès européen de neurophysiologie Clinique; Rome, Juin 2011

Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Herlin, V., Delliaux, M., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca, C. (2011) Rapid-eye-movement behavior disorders are associated with visuospatial impairment. *Clinical Neurophysiology*, 122, Suppl.1, S169.

5ème Symposium International sur les troubles du comportement en sommeil paradoxal ; Otsu, Japon, Octobre 2011

Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Herlin, V., Delliaux, M., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca, C. (2011) Idiopathic Rapid-Eye-Movement Behaviour Disorders are associated with visuospatial impairments.

Le congrès du Sommeil, Strasbourg 2011

Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Delliaux, M., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca, C. (2011) Troubles du comportement en sommeil paradoxal associés au Mild Cognitive Impairment ? Peut-on toujours parler d'une forme idiopathique ? *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, 42(3), 159.

Réunion conjointe de la Société de neurophysiologie clinique de langue française et de la British Society for Clinical Neurophysiology, Oxford, Juillet 2013

Plomhause, L., Dujardin, K., Molaee-Ardekani, B., Bocquillon, B., Sevrin, F., Bourriez, J-L., Derambure, P., Monaca Charley, C. (2013) The spatiotemporal dynamics of incomplete object recognition.

Annexe 2: Curriculum vitae

Lucie PLOMHAUSE

Née le 17 Janvier 1986 à Roubaix

Adresse : 106 Boulevard de la Liberté, Apt 4, 59000 Lille

E-mail: lucie_plomhause@yahoo.fr

Formation académique

- 2003 Baccalauréat série scientifique, mention TB
- 2005 1^{er} semestre à la faculté de psychologie de l'Université de Grenade dans le cadre du programme d'échange européen Erasmus
- 2007 **Licence de Psychologie**, Université de Lille 3
- 2009 **Master 2 Professionnel** de Neuropsychologie, Université de Lille 3
- 2010 **Master 2 Recherche** Biologie-santé, Université de Lille 2

Formation professionnelle

- 2007 **Stage d'étude**, Service de Gériatrie, Centre hospitalier de Lesquin et Service de rééducation fonctionnelle, EPS Les Erables de La Bassée
Responsable: Mme Marie Slosse, psychologue
- 2008 **Stage d'étude**, Consultation de la mémoire, hôpital de Zuydcoote
Responsable: Mme Sylvie Polley, psychologue
- 2009 **Stage d'étude**, Service de neurologie et des explorations fonctionnelles, Centre Hospitalier de Roubaix
Responsable: Mme Audrey Marcq, psychologue

Expérience professionnelle

- 2010 **Neuropsychologue**, Service de Neurologie et de Pathologies du mouvement, CHRU de Lille

2013 **Doctorante contractuelle**, Ecole doctorale Biologie-Santé de Lille, Université de Lille 2 (3 ans)

Financement : CHRU de Lille et Conseil régional du Nord-pas-de-Calais

2013 **Mission complémentaire** aux activités de recherche du doctorat : participation au projet de recherche européen *PharmaCog* “*Prediction of cognitive properties of new drug candidates for neurodegenerative diseases in early clinical development*”.

Enseignement

2010-2013 Cours de neurophysiologie de la classe préparatoire de l’Institut de formation de Psychomotriciens Raymond Leclercq (18 heures/an)

Participation à l’encadrement de stages de recherche

2010 Stage de recherche de Master 1 de Pauline Schindler-Sabot « Le lien entre les troubles du comportement en sommeil paradoxal et les fonctions visuo-spatiales : étude de 5 cas »

2012 Stage de recherche de Master 1 de François Sevrin « Troubles du comportement en sommeil paradoxal et perception visuelle : approche neurophysiologique »

Articles publiés dans une revue internationale

Degardin, A., Devos, D., Defebvre, L., Destée, A., **Plomhause, L.**, Derambure, P., Devanne, H. (2012) Effect of intermittent theta-burst stimulation on akinesia and sensorimotor integration in patients with Parkinson’s disease. *Eur J Neurosci.* 2012;36(5):2669-78.

Plomhause, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Derambure, P., Defebvre, L., Monaca Charley, C. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naive Parkinson’s disease patients. *Sleep Medicine*, 2013.

Plomhause, L., Dujardin, K., Boucart, M., Herlin, V., Defebvre, L., Derambure, P., Monaca Charley, C. Impaired visual perception in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Neuropsychology*, in press.

Langues étrangères

Anglais et espagnol