

Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil

J. Haba-Rubio, R. Heinzer, M. Tafti, J. Krieger

Dans cet article, nous présentons les caractéristiques cliniques, l'épidémiologie, le diagnostic différentiel et le traitement du syndrome des jambes sans repos ou syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME) et du syndrome de mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS), deux entités différentes, mais souvent associées. Ces deux syndromes comptent parmi les causes les plus fréquentes de perturbation du sommeil. On considère la prévalence du SIME entre 7 % et 11 % de la population générale adulte, et du SIME « cliniquement significatif » (au moins deux fois par semaine et de degré modéré ou sévère) à environ 2 % de la population. Il est caractérisé par des sensations désagréables, siégeant habituellement dans les jambes, parfois dans les bras, qui surviennent de façon préférentielle le soir au repos. Ces paresthésies ou dysesthésies s'accompagnent d'un besoin irrésistible de bouger avec un soulagement partiel et temporaire durant l'activité. Environ 80 % des patients qui souffrent de SIME ont des MPJS. Mais les MPJS peuvent survenir de façon indépendante, sans SIME. Les MPJS se manifestent par des mouvements répétés et fortement stéréotypés des membres au cours du sommeil. Il s'agit généralement de l'extension du gros orteil et de la flexion du pied, avec parfois une flexion du genou et de la hanche. Les MPJS s'associent fréquemment à des signes électroencéphalographiques d'éveil et ils peuvent être responsables d'une fragmentation du sommeil. Lors du diagnostic du SIME et des MPJS, il est important d'établir s'il s'agit d'une forme primaire ou secondaire. Cinq conditions sont classiquement décrites comme responsables des formes secondaires : les carences ferriques, l'insuffisance rénale, la grossesse, des polyneuropathies et certains médicaments. Les agents dopaminergiques constituent le traitement de première intention du SIME et des MPJS.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil ; Syndrome des jambes sans repos ; Mouvements périodiques des jambes ; Sommeil ; Insomnie ; Agonistes dopaminergiques

Plan

■ Introduction	1	■ Facteurs favorisants et conditions médicales associées	11	52
■ Historique	2	Déficit en fer	11	53
■ Épidémiologie	2	Insuffisance rénale	12	54
Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil	2	Grossesse	12	55
Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil	3	Polyneuropathies	12	56
■ Clinique et critères diagnostiques	3	Médicaments	12	57
Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil	3	■ Prise en charge thérapeutique	12	58
Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil	5	Traitement des causes	13	59
■ Diagnostic différentiel	7	Traitements non pharmacologiques	13	60
Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil	7	Traitements pharmacologiques	13	61
Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil	7	Cas particuliers	16	62
■ Physiopathogénie	8	■ Conclusion	17	63
■ Génétique	9			64
Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil : une maladie génétiquement hétérogène	9	■ Introduction		65
Le chemin vers « genome-wide association study »	10	Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) ou syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME) et les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS) sont deux entités cliniques différentes. Le SIME est un trouble sensorimoteur, caractérisé par le besoin impérieux de bouger les jambes, souvent accompagné de sensations désagréables, des manifestations qui surviennent préférentiellement le soir, au repos, et qui sont calmées par le mouvement. Son diagnostic repose sur la		66
Différentes évaluations phénotypiques et résultats différents dans deux « genome-wide association study »	10			67
« Genome-wide association study » dans le syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil et les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil.				68
Qu'avons-nous appris ?	11			69
Retour à des gènes majeurs	11			70
				71
				72
				73

Tableau 1.

Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME) et mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS).

SIME	MPJS
Symptômes subjectifs	Phénomènes moteurs
Diagnostic clinique (critères IRLSS)	Diagnostic polysomnographique (laboratoire de sommeil, critères AASM)
80 % des patients ont des MPJS	30 % des patients ont un SIME

AASM : American Academy of Sleep Medicine ; IRLSS : International Restless Legs Syndrome Study Group.

présence de critères cliniques « obligatoires ». On sait qu'environ 80 % des patients qui souffrent de SIME ont également des mouvements périodiques du sommeil, et cette association est source de confusion, car les manifestations motrices sont souvent confondues avec les sensations anormales qui constituent le SIME : le SIME désigne une sensation anormale, perçue par le patient, alors que les MPJS désignent des mouvements anormaux, observables (enregistrables), et d'ailleurs souvent non perçus par le patient (Tableau 1). Il est probable que le terme de jambes sans repos, traduction de l'anglais *restless legs syndrome (RLS)*, autre appellation du SIME, entretienne cette confusion. Les MPJS peuvent aussi être observés de façon indépendante, en l'absence de symptômes de SIME, mais leur association fréquente chez le même patient et des mécanismes physiopathologiques vraisemblablement très proches font qu'ils sont traités ici ensemble.

Bien que le nombre de publications consacrées au SIME ait considérablement augmenté ces dernières années, et qu'il suscite un regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique, il existe toujours un débat dans la communauté médicale pour savoir s'il est sous-diagnostiqué ou surdiagnostiqué [1]. Une possible explication tient au fait que le diagnostic du SIME repose sur des critères subjectifs, qui peuvent être exprimés différemment par les patients et interprétés de façon variable par les médecins.

Cette controverse touche aussi les MPJS. Si leur existence ne peut pas être niée, car il s'agit d'un phénomène moteur enregistrable, « objectif », leur signification clinique est toujours débattue. Pour certains, la présence de MPJS durant le sommeil, entraîne per se, en l'absence de manifestations de SIME, des perturbations du sommeil. Et les répercussions cliniques des MPJS iraient au-delà de la plainte de sommeil non récupérateur [2]. En effet, l'activation électroencéphalographique (EEG) et autonome associée aux MPJS, avec tachycardie suivie de bradycardie [3] et élévation de la pression systolique [4], pourrait être, à long terme, un facteur de risque cardiovasculaire. Mais, en revanche, l'influence des MPJS sur la perception subjective du sommeil [5] est très faible [6], et les MPJS peuvent être enregistrés chez des sujets sans plaintes de sommeil [7], en particulier chez les personnes âgées [8]. Pour ces raisons, certains auteurs considèrent les MPJS comme une découverte polysomnographique, sans répercussion clinique sur la qualité du sommeil [9].

“ Point fort

Le SIME et les MPJS

- Le SIME et les MPJS sont deux entités différentes, mais souvent associées.
- Elles partagent des mécanismes physiopathogéniques communs.
- Plus de 80 % des patients avec un SIME ont des MPJS.
- Environ 30 % des sujets avec des MPJS ont un SIME.

■ Historique

La première description du SIME est probablement celle de Sir Willis (1621-1675). Publiée initialement en latin en 1672 [10], puis en anglais [11], elle constitue l'une des plus anciennes observations de l'histoire de la médecine du sommeil : « *Wherefore to some, when being a bed they betake themselves to sleep, presently in the arms and leggs leapings and contractions to the tendons, and so great a restlessness and tossing of their members ansue, that the diseased are no more able to sleep, than if they were in a place of the greatest torture.* » Il préconisait déjà le traitement de l'affection par des opiacés (laudanum). Boissier de Sauvages de Lacroix (1706-1767), médecin et botaniste de la Faculté de médecine de Montpellier, en parlera sous le terme d'« inquiétude des pieds » dans son œuvre *Nosologie méthodique* [12], puis Wittmaack, en 1861, lui consacre une page dans sa monographie *Pathologie und Therapie des Sensibilitäts-Neurosen*, sous le terme *anxietas tibiarum* [13]. Gilles de la Tourette fait une description très précise de la composante sensitive du SIME dans son ouvrage *Les États neurasténiques*, publié en 1898 [14]. Ce n'est pourtant qu'en 1945, suite à la monographie publiée sur le sujet par Ekbohm, que la maladie deviendra une entité différenciée, nommée *restless legs syndrome* [15]. Dans son travail, il distingue deux formes : l'une essentiellement paresthésiante (*asthenia crurum paraesthetica*) et l'autre, moins fréquente, dominée par les douleurs des jambes (*asthenia crurum dolorosa*), une distinction qui ne semble plus justifiée aujourd'hui. Ekbohm décrit, parmi d'autres caractéristiques de la maladie, l'aspect héréditaire, la prévalence élevée de l'affection dans la population générale, le rôle de la grossesse, le lien avec les carences en fer. Dès lors, ce syndrome est connu sous l'éponyme de « syndrome d'Ekbohm », « SIME » ou « SJSR ».

Les MPJS étaient autrefois connus sous le nom de myoclonies nocturnes ou maladie de Symonds. Putnam Symonds avait introduit le terme de *nocturnal myoclonus* en 1951 pour décrire des mouvements « cloniques » involontaires survenant la nuit [16]. La description initiale portait sur cinq patients, l'un d'entre eux avec une histoire de SIME familial. Il considéra ces mouvements comme une variante épileptique, ce que réfutera Oswald en 1959 [17]. D'ailleurs, il ne s'agit pas de myoclonies, par définition beaucoup plus brèves. Ce sont Lugaresi et al. qui précisèrent la nature périodique de ces mouvements et leur association au SIME. Ils démontrèrent que pratiquement tous les patients affectés d'un SIME avaient des MPJS, et ils proposèrent qu'à côté du SIME tel que décrit par Ekbohm, il existait une entité nosologique qui lui est reliée [18], et que Coleman et al. vont appeler « mouvements périodiques du sommeil » en 1980 [19]. Ainsi, sur la base de la plus large étude publiée jusqu'à présent, portant sur 133 patients atteints de SIME, 80,2 % avaient des MPJS la première nuit d'enregistrement polysomnographique (seuil diagnostique placé à cinq mouvements par heure de sommeil) et 7,6 % supplémentaires la deuxième nuit [20]. Malgré cette forte association, tous les patients atteints de SIME ne présentent pas de MPJS et, à l'inverse, on peut trouver des MPJS de façon isolée, sans évidence clinique de SIME : lorsqu'on s'adresse à des patients identifiés pour être porteurs de MPJS, seuls 30 % ont un SIME.

■ Épidémiologie

Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil

Pour le SIME, les premières études épidémiologiques rapportaient une prévalence très variable, oscillant entre 2-5 % [21, 22] et 29 % [23] de la population générale adulte. La mise en place de critères diagnostiques, à partir de 1995, a permis une meilleure standardisation des enquêtes épidémiologiques et, dès lors, une estimation plus précise de la prévalence du SIME dans la population générale. Globalement, dans les études plus récentes, la prévalence du SIME se situe entre 7 % et 11 % dans les pays occidentaux [24-28]. Cette prévalence augmente avec

l'âge et les femmes sont plus atteintes que les hommes. L'étude INSTANT, une enquête nationale réalisée en France auprès de 10 263 adultes (âgés de plus de 18 ans) représentatifs de la population française [29], a confirmé les données de la littérature internationale. Dans cette étude, la prévalence annuelle du SIME a été de 8,5 %, l'âge moyen des sujets atteints était de 48 ans, mais l'âge moyen de début des symptômes se situait à 35 ans. La prévalence augmentait avec l'âge jusqu'à 64 ans, pour décroître par la suite. Les femmes étaient plus touchées que les hommes, avec des prévalences respectives de 10,8 % et de 5,8 %. Parmi les patients, 16,8 % avaient des symptômes sévères et 4,4 % avaient des symptômes très sévères. Une histoire familiale positive était retrouvée chez 41 % des sujets. Seulement 5,3 % des sujets ont reçu un diagnostic de SIME, et 3,4 % étaient traités par un médicament efficace contre le SIME.

Il a été suggéré que ces études de population générale avaient tendance à surévaluer la prévalence du SIME [30]. D'une part, dans la plupart des cas, elles n'ont pas pris en compte la sévérité du SIME, considérant ensemble les SIME légers survenant sporadiquement et sans répercussion sur la qualité de vie ou le sommeil, et les SIME très sévères, quotidiens, avec un impact majeur sur le sommeil et la qualité de vie des patients. D'autre part, les études fondées sur des questionnaires ne prennent pas toujours en compte la présence d'autres affections pouvant « mimer » un SIME, tels que les crampes, les problèmes vasculaires locaux, l'inconfort positionnel, ou les « dyskinésies quiescégeniques nocturnes » (voir ci-dessous) [31]. En tenant compte de ces facteurs, la prévalence du SIME « cliniquement significatif » (au moins deux fois par semaine et de degré modéré ou sévère) serait de 2 % de la population générale adulte en Europe et États-Unis [25, 32].

Les études épidémiologiques suggèrent une variabilité ethnique, les Caucasiens étant plus touchés que les populations asiatiques, indiennes, sud-américaines et méditerranéennes, avec des prévalences qui vont de 0,1 % à Singapour [33] à 3,1 % en Turquie [34]. Ces variations peuvent être dues à des interactions complexes entre une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux.

Chez les enfants, le SIME ne semble pas rare. Une large étude en population générale a retrouvé une prévalence de 1,9 % chez l'enfant de 8 à 11 ans et de 2 % chez l'adolescent de 12 à 17 ans, sans différences entre les sexes. Les cas sévères étaient estimés à 0,5 % chez l'enfant et à 1 % chez l'adolescent, les troubles du sommeil et les douleurs de croissance étaient plus fréquents chez l'enfant et adolescents atteints d'un SIME [35]. Une autre étude transversale, portant sur 866 enfants entre 2-14 ans, avait trouvé une possible prévalence de 17 % de SIME [36], et une étude plus récente utilisant les critères diagnostiques spécifiques retrouvait le diagnostic de SIME chez 5,9 % des enfants (< 18 ans) vus dans un programme évaluant des troubles de sommeil chez l'enfant [37]. Un quart des enfants et la moitié des adolescents atteints rapportent des symptômes modérés à sévères [38].

“ Points forts

- Le diagnostic du SIME est clinique.
- Il s'agit d'un trouble sensorimoteur, caractérisé par des sensations désagréables dans les jambes, qui surviennent préférentiellement le soir, au repos, et qui sont soulagées par le mouvement.
- La prévalence estimée du SIME se situe entre 7 % et 11 % de la population générale adulte. Un SIME « cliniquement significatif » est retrouvé chez 2 %.
- Le traitement symptomatique de première ligne est constitué par les agonistes dopaminergiques. Les antiépileptiques, les opiacés et certaines benzodiazépines sont aussi efficaces.

Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil

Les enregistrements effectués en population générale, chez des sujets ne présentant pas de plainte de sommeil, montrent une prévalence des MPJS de 6 % [39]. Il n'y a pas de grandes différences homme/femme, mais une forte corrélation positive avec l'âge. Cette corrélation avec l'âge a été retrouvée dans d'autres études : 45 % des sujets de plus de 65 ans ont un index de MPJS supérieur ou égal à 5/h de sommeil [8].

Des enregistrements effectués chez des patients adressés au laboratoire du sommeil avec une plainte d'insomnie ou de somnolence diurne ont montré une haute prévalence de MPJS, jusqu'à 13 % [19, 40], toujours avec une prévalence plus élevée chez les sujets âgés [40]. Et chez les sujets âgés avec plaintes de mauvais sommeil ou dépression, jusqu'à 86 % avaient un index supérieur à 5/h, mais sans corrélation aux variables étudiées concernant la qualité de sommeil [41].

Si les MPJS sont très fréquents chez les sujets âgés, la présence de MPJS est beaucoup plus rare chez les enfants et les adolescents : 5,6 % des enfants enregistrés dans un laboratoire de sommeil ont un index de MPJS supérieur à 5/h de sommeil, mais souvent associé à un trouble respiratoire au cours du sommeil, et seulement 1,2 % non associé à d'autres comorbidités. Cette prévalence augmentait à 7,1 % chez des enfants ayant reçu le diagnostic de trouble d'activité et déficit d'attention (TADA) [42]. Une étude retrouvait aussi, dans une population d'enfants adressés au laboratoire pour évaluation de trouble du sommeil, jusqu'à 23 % des MPJS, là encore, avec une forte association avec la présence d'un trouble respiratoire au cours du sommeil ou un TADA. Les MPJS sans autre pathologie associée étaient rares (0,7 %) [43].

“ Points forts

- Le diagnostic des MPJS est un diagnostic polysomnographique.
- Les MPJS sont des mouvements répétés et stéréotypés des membres au cours du sommeil.
- Un mouvement est un MPJS si sa durée est comprise entre 0,5-10 secondes, fait partie d'une série d'au moins quatre mouvements consécutifs séparés de 5-90 secondes.
- Un seuil de plus de 15 MPJS/h de sommeil est considéré comme significatif.
- La prévalence des MPJS en population générale est estimée à 6 %. Celle-ci est beaucoup plus élevée chez les sujets âgés.
- La signification clinique des MPJS est incertaine. Ils ne seront traités que s'ils sont source d'inconfort pour le patient ou le conjoint ou après avoir exclu d'autres pathologies primaires du sommeil pouvant expliquer les plaintes du patient.

■ Clinique et critères diagnostiques

Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil

Le diagnostic du SIME est purement clinique. Il se fonde sur la présence des quatre critères minimaux, établis initialement en 1995 par l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) [44], puis révisés en 2002 par ce même groupe auprès du National Institute of Health (NIH) [45]. À ces critères minimaux obligatoires pour poser le diagnostic s'ajoutent trois critères supplémentaires et trois caractéristiques cliniques additionnelles (Tableau 2).



Tableau 2.

Critères diagnostiques du syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME).

Critères essentiels	<p>Besoin impérieux de bouger les jambes, souvent accompagné ou causé par des sensations inconfortables et désagréables dans les jambes</p> <p>Le besoin impérieux de bouger ou les sensations désagréables débutent ou s'aggravent durant les périodes de repos ou d'inactivité</p> <p>Le besoin impérieux de bouger ou les sensations désagréables sont soulagés partiellement ou totalement par le mouvement</p> <p>Le besoin impérieux de bouger ou les sensations désagréables s'aggravent le soir ou la nuit, ou ne surviennent que le soir ou la nuit</p>
Critères cliniques supplémentaires	<p>Antécédents familiaux de SIME</p> <p>Réponse positive au traitement dopaminergique</p> <p>Présence de mouvements périodiques des membres (à l'éveil ou pendant le sommeil)</p>
Caractéristiques cliniques additionnelles	<p>Évolution clinique naturelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'évolution clinique de la maladie varie considérablement d'un sujet à l'autre. Le SIME peut survenir à n'importe quel âge. L'évolution est en général progressive. Chez certains patients, le SIME peut être intermittent et des rémissions pendant plusieurs années peuvent être observées – on retrouve des troubles du sommeil (insomnie, sommeil non récupérateur, fatigue, etc.) – le bilan clinique/examen physique est généralement normal

280 Deux manifestations semblent les plus spécifiques, à savoir :
 281 des paresthésies/dysesthésies, qui surviennent de façon préfé-
 282 rentielle le soir au repos, et leur soulagement par divers
 283 mouvements des jambes, en particulier la marche. Le patient
 284 peut avoir des grandes difficultés à exprimer exactement ce qu'il
 285 ressent et utiliser alors des métaphores. Les symptômes sensitifs
 286 peuvent être décrits de façon très variée : sensations de brûlure,
 de picotements, de fourmillement, etc., le plus constant étant un irrésistible besoin de bouger [45, 46].

289 Si la symptomatologie prédomine au niveau des jambes, dans
 290 50 % des cas, on note également des impatiences au niveau des
 291 membres supérieurs [47]. Les symptômes sont habituellement
 292 bilatéraux, mais chez 42 % des patients, on note une latéralisa-
 293 tion de l'intensité des symptômes [20]. La fatigue peut jouer un
 294 rôle de facilitation. Du fait de la prédominance vespérale des
 295 symptômes, les patients présentent des difficultés d'endormisse-
 296 ment, avec des réveils fréquents au cours de la nuit, durant
 297 lesquels ils doivent quitter le lit pour marcher et soulager ainsi
 298 les paresthésies/dysesthésies, provoquant une véritable insom-
 299 nie, qui peut être sévère et résistante aux traitements habituels.
 300 Il faut cependant noter que le trouble du sommeil n'est pas
 301 toujours en rapport avec la perception d'impatiences par le
 302 patient.

303 L'évaluation de la sévérité des symptômes est très importante,
 304 notamment à l'heure de décider la nécessité de la mise en route
 305 d'un traitement symptomatique, et pour évaluer la réponse
 306 thérapeutique. Ainsi, on dispose de différentes échelles pour
 307 quantifier la sévérité du SIME [48-50] et le retentissement sur la
 308 qualité de vie [51-54]. L'échelle la plus utilisée est l'échelle de
 309 sévérité du SIME de l'IRLSSG (Tableau 3) [50]. Elle contient
 310 10 questions sur l'intensité, la fréquence et l'impact du SIME

Tableau 3.

Échelle de sévérité de l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG).

Faites évaluer les symptômes par le patient pour les dix questions ci-dessous.	
Le patient, et non l'examineur, doit faire l'évaluation, mais l'examineur doit être présent et disponible pour répondre aux questions du patient.	
L'examineur doit noter les réponses du patient sur le formulaire.	
Au cours de la dernière semaine :	
1	D'une manière générale, comment évaluez-vous la gêne due aux impatiences dans vos jambes ou dans vos bras ? <i>0 = aucune, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère</i>
2	D'une manière générale, comment évaluez-vous votre besoin de bouger à cause des impatiences ? <i>0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère, 4 = très sévère</i>
3	D'une manière générale, les sensations désagréables dans vos jambes ou vos bras dues aux impatiences ont-elles été soulagées par le fait de bouger ? <i>0 = pas d'impatiences des membres, question sans objet, 1 = soulagement complet ou presque complet, 2 = soulagement modéré, 3 = soulagement léger, 4 = aucun soulagement</i>
4	Quelle a été l'importance des troubles du sommeil dus aux impatiences ? <i>0 = aucune, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère</i>
5	Quelle a été l'importance de la fatigue ou la somnolence ressentie pendant la journée ? <i>0 = absente, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère</i>
6	Dans l'ensemble, quelle est la sévérité de vos impatiences ? <i>0 = aucune, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère</i>
7	Avec quelle fréquence avez-vous eu des symptômes d'impatiences ? <i>0 = jamais, 1 = légère (1 jour/semaine ou moins), 2 = modérée (2 ou 3 jours/semaine), 3 = sévère (4 ou 5 jours/semaine), 4 = très sévère (6 à 7 jours/semaine)</i>
8	Lorsque vous avez eu des impatiences dans les jambes, quelle a été, en moyenne, leur durée ? <i>0 = aucune, 1 = légère (moins de 1 heure/jour), 2 = modérée (1 à 3 heures/jour), 3 = sévère (3 à 8 heures/jour), 4 = très sévère (8 heures/jour ou plus)</i>
9	D'une manière générale, quel a été l'impact des symptômes d'impatiences sur votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes (par exemple, mener de façon satisfaisante votre vie à la maison, avec votre famille, vos activités avec les autres, votre vie scolaire ou professionnelle) ? <i>0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère, 4 = très sévère</i>
10	Quelle a été l'importance de vos troubles de l'humeur (par exemple : colère, déprime, tristesse, anxiété ou irritabilité) dus aux impatiences ? <i>0 = aucune, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère, 4 = très sévère</i>
Le score total (somme des scores pour chaque item) donne une indication de la sévérité :	
1-10 : légère	
11-20 : modérée	
21-30 : sévère	
31-40 : très sévère	

dans la semaine précédente. Chaque question est cotée de 0 à 4 par le patient lui-même, avec un score total de 0 à 40.

En outre, on peut évaluer les répercussions sur la qualité du sommeil par enregistrement polysomnographique, qui permet aussi de calculer un index de MPJ par heure de sommeil. Le test d'immobilisation suggérée a été développé pour reproduire les

Tableau 4.

Formes cliniques du syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME) de l'adulte (selon l'âge de début).

Forme à début précoce	Forme à début tardif
Début des symptômes avant 45 ans	Début des symptômes après 45 ans
Plus souvent forme idiopathique	Souvent forme secondaire (associée à polyneuropathie)
Rôle mineur des réserves ferriques/métabolisme du fer dans la physiopathogénie	Rôle important des réserves ferriques/métabolisme du fer dans la physiopathogénie
Fort composante familiale	Formes sporadiques
Symptômes souvent modérés	Symptômes plus sévères
Évolution insidieuse	Évolution rapide

manifestations du SIME [55]. Pendant le test, réalisé le soir avant le coucher (quand les manifestations du SIME sont le plus intenses), le patient doit rester semi-assis au lit (45°), avec les jambes étendues, pendant 1 heure. On enregistre, à l'aide d'un électromyogramme (EMG) sur les muscles tibiaux, les mouvements involontaires ou les mouvements que le sujet est obligé de faire pour soulager les sensations désagréables. Un index supérieur à 40 semble pouvoir discriminer les patients avec SIME des patients contrôles. Il semble que la polysomnographie et le test d'immobilisation suggérée soient plus sensibles pour le diagnostic du SIME quand ils sont combinés, avec une valeur prédictive positive supérieure à 80 % [55].

Comme signalé plus haut, le diagnostic du SIME est un diagnostic clinique. Les examens complémentaires sont utiles pour le diagnostic étiologique et différentiel ou dans des cas douteux. Vu la fréquente association avec les carences en fer, un bilan ferrique (fer, ferritine, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine) semble néanmoins nécessaire pour tous les patients. On considère comme anormale une ferritinémie inférieure à 50 µg/ml ou un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 20 %. Un EMG est demandé selon les manifestations cliniques (douleurs, brûlures, hypo-/aréflexie). Il peut se révéler normal en cas de polyneuropathie des petites fibres. La réalisation d'une polysomnographie est réservée aux cas atypiques, en cas de doute sur d'autres pathologies du sommeil associés ou de non-réponse aux traitements.

Formes cliniques du syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil de l'adulte

Les SIME peuvent être classifiées en formes familiales (présence de parents proches des patients qui ont aussi un SIME) et en formes sporadiques [56]. L'idée est que, dans certaines formes, le déterminisme génétique est plus marqué que dans d'autres. Un des problèmes principaux de ce type de classification est qu'il dépend en grande mesure de la taille des familles étudiées, avec plus de chances de trouver des membres atteints dans les grandes familles.

On peut classer les patients atteints de SIME selon le caractère primaire (ou idiopathique) ou le caractère secondaire (associée à une autre pathologie ou circonstance connue pour provoquer ou aggraver le SIME [cf. plus bas « Facteurs favorisants et conditions médicales associées »]).

Une classification intéressante est celle qui se fonde sur l'âge de début des symptômes. Deux phénotypes peuvent ainsi être différenciés (Tableau 4) [57] :

- forme précoce : début des symptômes avant 45 ans, souvent idiopathique, avec une forte composante familiale et une évolution plus insidieuse ;
- forme tardive : début des symptômes après 45 ans, souvent secondaire (par exemple polyneuropathie), où le fer est supposé jouer un rôle physiopathogénique majeur. Les symptômes sont habituellement plus sévères, et l'évolution est plus rapide que dans les formes à début précoce.

Une forme de SIME résistante aux agents dopaminergiques et sans MPJS a aussi été décrite [58]. Elle pourrait correspondre aux 12 % des patients réunissant les quatre critères obligatoires pour le diagnostic. Il s'agit d'une forme à début précoce, avec des

symptômes sévères, et souvent associée à des troubles psychiatriques (dépression, anxiété). La présence de mouvements au repos, habituellement décrits comme brusques, à prédominance nocturne, mais sans les manifestations sensibles typiques du SIME, définissent une entité clinique appelée « dyskinésies quiescégéniques nocturnes », caractérisée aussi par une moins bonne réponse aux traitements par agents dopaminergiques et leur fréquente association à d'autres maladies neurologiques (polyneuropathie, canal cervical étroit) [31].

Forme clinique de l'enfant

Le SIME reste mal connu chez l'enfant, et il est probablement sous-diagnostiqué [59], car, dans beaucoup d'études rétrospectives, les patients font débuter leurs symptômes très tôt, souvent avant l'âge de 10 ans [20, 60]. Sur le plan clinique, le SIME chez l'enfant se présente avec les mêmes symptômes que chez l'adulte, mais l'enfant évoque les manifestations sensibles avec ses propres mots, en rapport avec son âge. La description qu'en donne l'enfant les fait parfois interpréter à tort comme des douleurs de croissance. Le SIME peut se manifester par une agitation vespérale et peut être responsable de troubles du sommeil sévères, avec souvent une opposition au coucher. La recherche d'une histoire familiale de SIME doit être systématique. Pour des enfants âgés de plus de 13 ans, les critères utilisés sont ceux de l'adulte [45]. Des critères de SIME certain (pour des enfants âgés de 2 à 12 ans) ou probable/possible (pour des enfants âgés de 0 à 18 ans) ont été proposés [45].

Il semble exister une association fréquente entre SIME chez l'enfant avec TADA : jusqu'à 44 % d'enfants ayant un TADA ont des symptômes compatibles avec un SIME et, chez les enfants présentant un SIME, jusqu'à 26 % présentent des symptômes en faveur d'un TADA [61]. Une échelle de sévérité spécifique pour enfants a été récemment développée, mais elle n'est pas encore validée [62].

Forme clinique de la personne âgée présentant des troubles cognitifs

En raison de la difficulté qui peut exister chez les patients âgés présentant des troubles cognitifs pour verbaliser les manifestations sensibles du SIME, des critères diagnostiques ont été proposés spécifiquement pour ce groupe de patients.

Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil

Les MPJS se manifestent par des mouvements répétés et stéréotypés des membres au cours du sommeil. Il s'agit généralement de l'extension du gros orteil et de la flexion du pied, avec parfois une flexion du genou et de la hanche.

Des analyses vidéo et électromyographiques ont permis de rapprocher ces mouvements du signe de Babinski [63] ou du réflexe de flexion spinal [64]. Le diagnostic se fait lors d'un enregistrement polysomnographique à l'aide d'un EMG (électrodes de surface sur les muscles jambiers antérieurs), qui met en évidence l'activation du muscle, soutenue ou en bouffées. Des mouvements périodiques peuvent aussi se produire aux membres supérieurs, mais ils ne sont pas aussi fréquents que dans les membres inférieurs [65].

La première méthode de quantification des MPJS a été proposée par Coleman [66]. Depuis lors, il y a eu plusieurs révisions pour la cotation des MPJS [65, 67, 68]. Les nouveaux critères pour le score des MPJS sont ceux proposés par l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) en 2007 [69]. Selon cette méthode, seuls les mouvements ayant une durée de 0,5-10 secondes et survenant par séries d'au moins quatre mouvements consécutifs, séparés par des intervalles de 5-90 secondes, sont pris en compte (Fig. 1, 2).

On calcule ainsi un index de mouvements périodiques, en divisant le nombre total de mouvements par le temps total de sommeil. Un seuil arbitraire de 5/h de sommeil a été classiquement considéré comme la limite entre normal et pathologique. Mais, selon ce seuil, entre 30 % et 86 % des sujets âgés de plus de 60 ans devraient être considérés comme « anormaux ». Dans

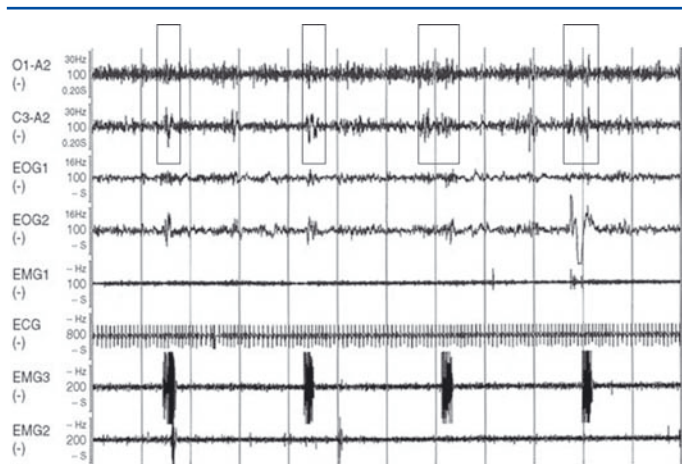


Figure 1. Enregistrement polysomnographique montrant la présence d'une activité motrice périodique au niveau de la jambe droite (EMG3), accompagnée de microéveils (visibles sur les dérivations électroencéphalographiques [EEG] : O1-A2 et C3-A2), correspondant à des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS).

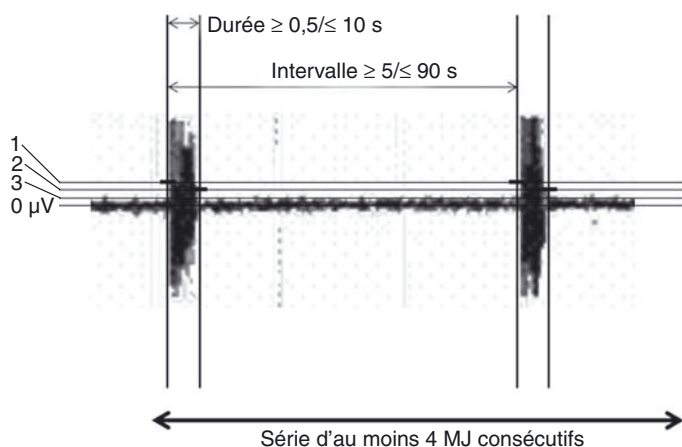


Figure 2. Critères de score d'un mouvement périodique des jambes (MPJ). MJ : mouvement de jambe. 1. Amplitude de début $\geq 8 \mu$ V au-dessus de la ligne de base ; 2. amplitude de fin $\leq 2 \mu$ V au-dessus de la ligne de base ; 3. ligne de base $\leq 10 \mu$ V.

la classification internationale des troubles du sommeil (International Classification of Sleep Disorders – ICSD) établie par l'AASM, plus de cinq MPJS par heure de sommeil chez l'enfant et plus de 15 chez l'adulte sont considérés comme pathologiques, s'il existe une plainte de dysomnie nocturne ou de fatigue ou de somnolence diurne [70]. Il existe une importante variabilité intrasujets d'une nuit à une autre [71], en particulier chez les sujets atteints d'un SIME [72], ce qui rend le diagnostic encore plus difficile : une seule nuit d'enregistrement permet-elle de confirmer ou d'éliminer le diagnostic ?

Il faut être particulièrement attentif aux mouvements des jambes qui sont la conséquence de l'éveil qui marque la fin d'un événement respiratoire (apnée/hypopnée/limitation de débit inspiratoire) et qui peuvent prendre un aspect « périodique », mais qui ne doivent pas être considérés comme MPJS. Les MPJS s'associent fréquemment à des signes EEG d'éveil, ce qui permet également de calculer des index de MPJS avec ou sans éveil, par heure de sommeil. L'analyse de la relation temporelle entre ces deux phénomènes montre que les éveils peuvent précéder ou suivre le mouvement [73]. Les critères de score actuels prennent en compte le fait que les microéveils peuvent précéder les MPJS [68]. Les MPJS sont plus nombreux pendant la première partie de la nuit et au cours du sommeil léger (stades 1 et 2) et diminuent fortement en sommeil paradoxal. Pendant

“ Point important

Critères de score des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS)

A. Les critères suivants définissent un mouvement de jambe (MJ) :

- durée minimale : 0,5 seconde ;
- durée maximale : 10 secondes ;
- amplitude minimale : augmentation de l'amplitude du signal EMG de 8μ V par rapport à l'activité EMG de repos ;
- le début du MJ est marqué par le moment où il existe une augmentation d'au moins 8μ V par rapport à l'activité EMG de repos ;
- la fin du MJ est définie comme le début d'une période durant au moins 0,5 seconde pendant lequel l'activité EMG ne dépasse pas de 2μ V l'activité EMG de repos.

B. Les critères suivants définissent une série de mouvements périodiques des jambes (MPJ) :

- le nombre minimal de mouvements consécutifs pour définir une série de MPJ est quatre MJ ;
- l'intervalle minimal entre deux MJ (défini comme le temps entre le début de deux MJ consécutifs) pour que ceux-ci soient considérés comme périodiques est de 5 secondes ;
- l'intervalle maximal entre deux MJ (défini comme le temps entre le début de deux MJ consécutifs) pour que ceux-ci soient considérés comme périodiques est de 90 secondes ;
- les MJ qui surviennent dans deux jambes, s'ils sont séparés par moins de 5 secondes (entre début du mouvement d'une jambe et début de mouvement de l'autre jambe), sont comptés comme un seul mouvement.

le sommeil profond (stades 3 et 4) leur nombre décroît et la durée moyenne de l'intervalle entre les mouvements s'accroît légèrement. Les mouvements périodiques peuvent aussi survenir pendant les périodes d'éveil calme, avant l'endormissement ou intranuit. On peut ainsi aussi calculer un index de mouvements périodiques pendant l'éveil. Les MPJ pendant l'éveil sembleraient en outre avoir une plus grande spécificité et sensibilité pour le diagnostic du SIME que les MPJ pendant le sommeil [74].

Les MPJS peuvent se rencontrer chez des sujets asymptomatiques, mais le plus souvent s'associent à une grande variété de maladies neurologiques, psychiatriques, de troubles du sommeil ou en rapport avec la prise de médicaments. En particulier, les MPJS se trouvent présents chez plus de 85 % de sujets présentant un SIME [20, 75]. La présence de mouvements périodiques des jambes fait partie des critères cliniques supplémentaires pour le diagnostic de SIME, et leur présence peut être recherchée en cas de doute diagnostique.

La signification clinique des MPJS « per se », non associés à d'autres maladies, reste controversée. Traditionnellement, il était supposé que c'étaient les mouvements qui étaient responsables des microéveils, mais cette relation est probablement plus complexe et, comme signalé plus haut, souvent, les microéveils précèdent l'activation motrice. Ainsi dans une étude, on a pu démontrer que dans 49 % des MPJS, le microéveil survient avant l'activation motrice, dans 31 % simultanément et dans 23 % le MPJS précède le microéveil [73]. Montplaisir et al. ont démontré la persistance d'éveils répétitifs (complexes K-alpha) après suppression des MPJS par un traitement pharmacologique, et la persistance de microéveils « périodiques » sans MPJS chez des patients présentant un syndrome de mouvements périodiques des jambes [76, 77], ce qui soulève la question de savoir si les MPJS sont responsables des éveils et de la fragmentation du sommeil ou si éveils et MPJS ne sont que les expressions différentes d'un mécanisme physiopathogénique unique [78]. On pourrait voir les MPJS comme un marqueur d'instabilité et de

501 fragmentation du sommeil, intégrant une sorte de complexe
502 MPJS-microéveil, expression d'un générateur central
503 commun [77].

504 L'influence des MPJS sur la perception subjective du som-
505 meil [5] ou sur l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh est
506 très faible [6], et les MPJS peuvent être enregistrés chez des sujets
507 sans plaintes de sommeil [7], en particulier chez les personnes
508 âgées [8]. Chez des patients présentant un SIME, la présence de
509 MPJS n'est pas corrélée à la sévérité des symptômes [79]. Les
510 mouvements périodiques des jambes ne sont pas plus prévalents
511 chez des sujets insomniaques ou hypersomniaques [80], et la
512 validité du syndrome de mouvements périodiques des jambes
513 comme une entité nosologique à part entière est ainsi mise en
514 doute. Finalement, nous n'avons pas la preuve que traiter les
515 MPJS améliore le sommeil nocturne ou les plaintes diurnes.
516 Globalement, les MPJS sembleraient associés plutôt à une
517 fatigue diurne et une impression de sommeil non récupérateur
518 plus qu'à une véritable somnolence diurne excessive [81].

519 Mais de plus, des études récentes ont démontré que les MPJS
520 induisent des changements de l'activité spectrale EEG [82], même
521 en l'absence de micro-éveils « visibles », ainsi que des change-
522 ments de la fréquence cardiaque [82, 83] et de la pression
523 artérielle [4]. Les MPJS pourraient constituer un facteur de risque
524 cardiovasculaire, et il semblerait qu'il existe une relation entre
525 l'index de MPJS et le risque d'hypertension artérielle (HTA) (en
526 particulier pour des index supérieurs à 50 MPJS/h de sommeil),
527 et que les MPJS soient plus fréquents chez les patients
528 hypertendus [84].

529 L'ICSD différencie les MPJS isolés, trouvés lors d'un enregis-
530 trement polysomnographique chez un sujet asymptomatique,
531 de ceux associés à une plainte de dysomnie nocturne ou de
532 fatigue diurne, sans une autre cause [85]. Dans le cas où la seule
533 anomalie polysomnographique retrouvée pour expliquer les
534 plaintes du patient est la présence MPJS, on parle de *syndrome*
535 *de mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil*.

536 On peut donc différencier les MPJS en :

- 537 • MPJS associés à des maladies impliquant un dysfonctionne-
538 ment du système dopaminergique (SIME, narcolepsie, maladie
539 de Parkinson, trouble du comportement en sommeil para-
540 doxal). Les MPJS seraient un « épiphénomène », marqueur
541 biologique du dysfonctionnement dopaminergique. On peut
542 intégrer dans ce groupe les MPJS retrouvés chez des sujets
543 âgés asymptomatiques (l'âge étant associé à un déclin de
544 l'activité dopaminergique) et les MPJS en rapport avec la prise
545 de médicaments (ayant une action antagoniste dopaminergi-
546 que) ;
- 547 • MPJS non associés à d'autres maladies, mais qui pourraient
548 être liés à une plainte de mauvais sommeil (insomnie ou
549 fatigue/somnolence diurne) et qui définissent le syndrome de
550 mouvements périodiques des jambes.

551 Mouvements périodiques des jambes 552 au cours du sommeil chez l'enfant

553 Comme signalé plus haut, les MPJS chez l'enfant semblent
554 surtout associés à d'autres maladies, en particulier aux troubles
555 respiratoires au cours du sommeil [42], au TADA [86] et à d'autres
556 troubles neuropsychiatriques [87]. Les MPJS semblent plus
557 fréquents chez les enfants caucasiens que chez les enfants
558 afro-américains [88].

559 Mouvements périodiques des jambes au cours 560 du sommeil chez la personne âgée

561 La prévalence des mouvements périodiques des jambes
562 augmente avec l'âge. Chez la personne âgée, des MPJS sont
563 souvent observés en l'absence de plaintes concernant le som-
564 meil [8, 39, 89], mais la prévalence des MPJS est encore plus élevée
565 (jusqu'à 80 %) chez des sujets âgés présentant des plaintes de
566 sommeil [41].

■ Diagnostic différentiel

Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil

570 En dehors des symptômes propres aux maladies associées, il
571 faut distinguer les dysesthésies et paresthésies liées au SIME de
572 celles dues à une polyneuropathie, des douleurs articulaires,
573 musculaires ou liées à une artérite ou à une insuffisance
574 veineuse et de l'inconfort du *painful legs and moving toes*
575 (syndrome des jambes douloureuses et mouvements des orteils).

“ Point important

Diagnostic différentiel du SIME

- Inconfort positionnel
- Polyneuropathies, radiculopathies
- Crampes musculaires nocturnes
- Douleurs articulaires
- Artériopathie (claudication intermittente), insuffisance
veineuse
- Akathisie (neuroleptiques)
- Syndrome des jambes douloureuses et mouvements
des orteils (*painful leg and moving toes*)
- Akathisie hypotensive
- Érythromélgie
- Syndromes douloureux chroniques et diffus (par
exemple : fibromyalgie)
- Anxiété, maladies psychiatriques, trouble d'activité et
déficit d'attention

576 Les éléments cliniques différenciateurs sont la composante
577 circadienne des symptômes sensorimoteurs dans le SIME (qui
578 prédominent le soir et la nuit) et le soulagement (au moins
579 partiel) par le mouvement (ce qui n'est pas le cas pour les
580 douleurs articulaires ou vasculaires). Dans l'akathisie, liée à la
581 prise de neuroleptiques, les paresthésies sont rarement au
582 premier plan, et il n'y a pas de composante circadienne ni
583 d'amélioration par la marche ou le mouvement. L'érythromélgie
584 se manifeste par des douleurs importantes, récurrentes,
585 bilatérales et symétriques s'accompagnant de chaleur, de
586 rougeur et de gonflement au niveau des pieds et beaucoup
587 moins fréquemment des mains. Sa forme primaire familiale est
588 une affection autosomique dominante, due à des mutations
589 d'un canal sodique voltage-dépendant [90]. Dans l'akathisie
590 hypotensive, des manifestations sous forme de fatigue, étour-
591 dissements, sensations vertigineuses surviennent uniquement en
592 position assise et sont améliorées par les mouvements. Il s'agit
593 de manifestations liées à une hypotension, traduisant un
594 dysfonctionnement autonome [91].

Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil

597 Pour différencier les MPJS des autres mouvements anormaux
598 au cours du sommeil, il faut souvent avoir recours à la poly-
599 somnographie. Les MPJS doivent se distinguer des secousses
600 hypnagogiques ou sursauts d'endormissement, ainsi que des
601 activités phasiques du sommeil paradoxal et d'autres mouve-
602 ments anormaux pouvant survenir pendant le sommeil : lors
603 des crises d'épilepsie morphéiques, en relation avec un trouble
604 du comportement en sommeil paradoxal, ou d'autres myoclo-
605 nies au cours du sommeil qui n'ont pas le caractère périodique
606 des MPJS.

607 Les MPJS sont un phénomène fréquent chez des patients
608 présentant un trouble respiratoire au cours du sommeil, tel
609 qu'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) [92, 93]. Ils peuvent

“ Point important

Diagnostic différentiel des MPJS

- *MPJS* : extension du gros orteil, flexion du pied, parfois flexion du genou et de la hanche. Durée entre 0,5 et 10 secondes. Leur principale caractéristique réside dans leur périodicité (entre 5 et 90 secondes). Ils sont plus nombreux pendant la première partie de la nuit.
- *Mouvements volitifs* : mouvements volontaires, qui peuvent être répétitifs et stéréotypés.
- *Sursauts d'endormissement (myoclonies hypniques)* : surviennent uniquement pendant la phase de transition veille-sommeil. Il s'agit de mouvements corporels brusques, impliquant les extrémités des deux côtés de façon synchrone, de courte durée (< 1 seconde), le plus souvent uniques, en tout cas non périodiques. Ils correspondent à une intensification de phénomènes physiologiques et peuvent être considérés, sauf dans des cas sévères, comme quasi physiologiques.
- *Myoclonies fragmentaires* : brèves contractions musculaires (*twitchlike jerks* de moins de 150 ms), le plus souvent visibles sur les mains et le visage, non symétriques, non synchrones. Elles prédominent en sommeil paradoxal.
- *Syndrôme des jambes douloureuses et mouvements des orteils (painful legs and moving toes)* : douleurs sévères d'un ou des deux pieds (souvent sensation de brûlure), associées à des mouvements involontaires des orteils. Ces mouvements sont irréguliers, non en rapport avec le cycle veille-sommeil. Les dysesthésies ne sont pas soulagées par la marche ou le massage.
- *Crampes nocturnes* : contractions soutenues (durée plus longue que les MPJS) et douloureuses des muscles des jambes (le plus souvent le gastrocnémien [jumeaux] et le soléaire), précipitées par la contraction de ces muscles au cours d'un étirement. Elles sont soulagées par la dorsiflexion du pied.
- *Myoclonies propriospinales* : contractions musculaires brusques, non périodiques, avec un pattern de propagation rostrocaudal, qui surviennent pendant la transition veille-sommeil (et plus rarement lors de la transition sommeil-veille), pouvant provoquer une insomnie sévère.
- *Tremblements hypnagogiques* : mouvements de flexion-extension des pieds ou des orteils (*bouffée* d'EMG entre 300 et 700 ms) qui surviennent en courtes salves (d'une durée entre 10-15 s), lors de la transition veille-sommeil, pouvant persister en stade 1 ou 2. Étant donné sa prévalence et l'absence de perturbation du sommeil, ils peuvent être considérés comme quasi physiologiques.
- *Syndrôme d'hyperplexie* : syndrôme survenant chez le jeune enfant, dans lequel des sursauts sont déclenchés par des stimulations dans tous les stades de vigilance (veille ou sommeil).
- *Épilepsie frontale nocturne (dystonie paroxystique nocturne)* : crises d'épilepsie partielles. Attaques de 15 secondes à 2 minutes, pluriquotidiennes, en sommeil lent, très stéréotypées chez un individu donné. Habituellement, les crises sont précédées d'un éveil EEG et de modifications végétatives, puis le patient ouvre brusquement les yeux puis des phénomènes moteurs complexes apparaissent : postures et mouvements dystoniques, mouvements choréiques ou balliques, parfois vocalisations. Les anomalies EEG (tant critiques qu'intercritiques) peuvent manquer.
- *Activation musculaire alternée des jambes*. Mouvements en alternance des jambes, d'une durée entre 0,1 et 0,5 s, qui surviennent à une fréquence d'entre 0,5 et 3 Hz, et qui se produisent pendant le sommeil, et plus souvent, pendant les phases d'éveil calme.

610 apparaître en association étroite avec les événements respiratoi- 638
 611 res, ou de façon indépendante. Une activation musculaire peut 639
 612 accompagner le microéveil qui marque la fin d'un événement 640
 613 respiratoire, et ces types de mouvements ne doivent pas être 641
 614 scorés comme MPJS, selon les critères de scorage actuels [69]. Il 642
 615 faut tenir compte du fait que certaines anomalies respiratoires 643
 616 peuvent être très subtiles et difficiles à identifier, comme dans 644
 617 le cas du syndrome de résistance des voies aériennes supérieu- 645
 618 res. Chez des patients présentant des anomalies respiratoires au 646
 619 cours du sommeil et un nombre élevé de MPJS, le trouble 647
 620 respiratoire doit être traité initialement avant de pouvoir 648
 621 attribuer une quelconque symptomatologie aux MPJS. Le 649
 622 traitement d'un syndrome d'apnées du sommeil par la pression 650
 623 positive continue peut résulter en un changement dans le 651
 624 nombre de MPJS [94]. Il a été démontré que les MPJS peuvent 652
 625 augmenter à la suite du traitement, en particulier dans les cas 653
 626 sévères (« démasquer » des MPJS) et qu'ils ont tendance à 654
 627 diminuer dans les cas légers à modérés (probablement en raison 655
 628 de la disparition des MPJS associés à des événements respiratoi- 656
 629 res plus discrets) [95]. Les MPJS ont été incriminés dans la 657
 630 somnolence résiduelle qui peut persister après un traitement 658
 631 efficace du SAS [96], mais nous ne disposons pas de preuves qui 659
 632 démontrent que les MPJS peuvent être responsables d'une 660
 633 somnolence résiduelle [93, 97]. 661

■ Physiopathogénie

634 La physiopathogénie du SIME et des MPJS reste largement 662
 635 inconnue, malgré les importants progrès qui ont été réalisés ces 663
 636 dernières années. Nos connaissances actuelles portent à croire 664
 637 665

qu'ils seraient le résultat d'une désinhibition des pacemakers du 638
 système nerveux central, probablement provoquée par des 639
 influences multiples. 640

Des arguments d'imagerie fonctionnelle (cf. infra) et surtout 641
 pharmacologiques [98-100] suggèrent un dysfonctionnement du 642
 système dopaminergique, modulé lui-même par le système 643
 opioïde endogène [101, 102], et probablement par d'autres 644
 neurotransmetteurs. Les arguments pharmacologiques reposent 645
 sur l'efficacité des traitements dopaminergiques sur les symptô- 646
 mes liés aux impatiences et sur la diminution des MPJS. Ils sont 647
 devenus le traitement de choix dans ces deux affections. À 648
 l'inverse, l'administration d'antagonistes dopaminergiques peut 649
 déclencher ou aggraver les symptômes. Cette hypothèse dopa- 650
 minergique permet également d'expliquer la fréquence de ces 651
 deux affections chez les patients parkinsoniens, narcoleptiques 652
 et chez les patients présentant un trouble du comportement en 653
 sommeil paradoxal. 654

Le rôle du fer dans la physiopathogénie du SIME a été 655
 suggéré il y a plus de 50 ans [103, 104]. Ainsi, l'anémie ferriprive 656
 est une condition souvent associée au SIME, dont les symptô- 657
 mes régressent une fois les réserves ferriques rétablies. Earley et 658
 al. ont pu démontrer une ferritinorrachie diminuée chez des 659
 patients souffrant d'un SIME, comparés à un groupe contrôle, 660
 malgré une ferritinémie équivalente [105], ce qui a été confirmé 661
 par des études ultérieures [106, 107]. Le problème pourrait se situer 662
 alors au niveau du transport du fer à travers la barrière héma- 663
 toméningée. Les études d'imagerie cérébrale par résonance 664
 magnétique nucléaire (RMN) témoignent aussi d'une diminu- 665
 tion de la concentration intracérébrale de fer, au niveau de la 666
 substance noire et, à un moindre degré, au niveau du putamen, 667
 en particulier chez des patients présentant un SIME à début 668

précoce (avant 45 ans) même avec des taux de ferritine plasmatique dans les limites de la normale [108, 109]. Des études par échographie transcrânienne ont aussi montré, chez des patients présentant un SIME, une hypoéchogénéité au niveau de la substance noire, compatible avec un déficit de fer dans cette région [110-112].

Les études anatomopathologiques ont pu confirmer des anomalies du métabolisme du fer intracérébral [113, 114]. Ces études ont montré une diminution de la concentration de fer et de la ferritine H au niveau de la substance noire, une diminution de la concentration du récepteur de la transferrine au niveau des cellules à neuromélanine, mais une augmentation de la concentration de transferrine dans ces mêmes cellules, le tout traduisant probablement un dysfonctionnement dans la régulation des récepteurs de la transferrine au niveau cérébral, conduisant à un déficit intracellulaire de fer.

L'implication d'une carence martiale n'est pas en contradiction avec l'hypothèse dopaminergique, puisque le fer intervient comme cofacteur de la tyrosine hydroxylase, dans la synthèse de la dopamine. En outre, le récepteur D₂ est une protéine contenant du fer.

Une concentration élevée d'hypocrétine (ou orexine) a été démontrée dans le liquide céphalorachidien (LCR) de patients souffrant d'un SIME, élévation plus marquée chez les patients présentant un début précoce de la symptomatologie, mais la signification clinique de cette découverte n'est pas encore éclaircie [115]. En raison du rôle de l'hypocrétine dans le maintien de l'éveil, elle pourrait expliquer un trouble du sommeil, et notamment une difficulté d'endormissement indépendamment des symptômes de SIME ou de MPJS.

En revanche, la localisation précise du dysfonctionnement à l'origine du SIME et des MPJS reste inconnue. Les études par tomographie par émission de positons (TEP) ont donné des résultats souvent discordants. Deux études ont démontré une petite réduction de la captation de F-DOPA dans le noyau caudé et dans le putamen [116, 117], ainsi qu'une diminution de la liaison de C-raclopride aux récepteurs D₂ dans ces deux noyaux de la base [116]. Mais d'autres études n'ont pas retrouvé d'anomalies de la voie nigrostriée (comme celle de Trenkwalder et al. utilisant le fluorodéoxyglucose (FDG) et la F-DOPA TEP) [118]. Finalement, une étude par TEP plus récente a même retrouvé une augmentation de la fixation de C-raclopride au niveau striatal et une augmentation de la fixation du [11C] FLB (un radioligand avec une haute affinité pour les récepteurs D₂/D₃, permettant des mesures dans des régions où la concentration de ces récepteurs est très faible) au niveau du thalamus et du cortex cingulaire (régions impliquées dans l'intégration des stimuli sensoriels). Cela pourrait témoigner d'une augmentation réactionnelle de la densité des récepteurs secondaires à un déficit dopaminergique. Les études par tomographie d'émission monophotonique (ou *single photon emission computed tomography* – SPECT) ont donné aussi des résultats parfois contradictoires. Certains ont montré une réduction de la fixation au récepteur dopaminergique postsynaptique, en utilisant l'iodobenzamide (IBZM) comme marqueur, dans le striatum [74, 119] ainsi qu'une réduction de la perfusion dans le noyau caudé accompagné d'une augmentation de la perfusion dans la région cingulaire antérieure et dans le thalamus (hexaméthyl-propylèneamine oxime [HMPAO]-SPECT) [120]. Mais ces résultats n'ont pas été reproduits ailleurs [121, 122]. D'autres études n'ont pas montré des différences de fixation au transporteur présynaptique de la dopamine, mesuré par iodone-123-IPT [121, 123] ou par beta-CIT SPECT [74, 124]. Il faut tenir compte du fait que toutes ces études (par TEP ou SPECT) ont été effectuées sur des effectifs de patients faibles et en utilisant des méthodologies différentes, ce qui rend leur comparaison difficile. Peut-être la conclusion globale est que dans le SIME/MPJS existe un dysfonctionnement dopaminergique, mais sans évidence pour une perte neuronale sélective ou une lésion anatomique.

Les études par RMN fonctionnelle ont permis de montrer une activation du cervelet et du thalamus controlatérale lors des symptômes sensitifs reliés au SIME, et une activation additionnelle du noyau rouge et des régions du tronc cérébral proches de la formation réticulée lors des MPJ [125].

Finalement, la présence de MPJS chez des patients présentant une section médullaire [126], suggère qu'au moins une partie du générateur de ces mouvements se situe au niveau médullaire, des études électrophysiologiques démontrant, en outre, une hyperexcitabilité des réflexes médullaires chez des patients présentant un SIME et des MPJS [64]. L'analogie entre les mouvements de triple retrait observés en cas de section médullaire et les mouvements périodiques des MPJS, d'une part, et la survenue des MPJS au cours du sommeil chez ces patients, d'autre part, suggèrent que leur mécanisme implique la levée d'inhibitions suprasegmentaires, à la faveur du sommeil. Il est possible que la voie diencéphalospinale A11 qui projette sur la corne postérieure et les colonnes intermédolatérales joue un rôle important dans le SIME et les MPJS. Le pattern de recrutement inconstant et non synchrone d'autres muscles (soit de la musculature axiale, soit des membres supérieurs) serait aussi en faveur d'une hyperexcitabilité anormale tout au long de la moelle, avec des générateurs indépendants à différents niveaux [127]. Il a été suggéré que la dopamine médullaire serait même plus importante que la dopamine nigrostriée dans la physiopathologie de ces affections [128].

■ Génétique

Le SIME est familial dans plus de 60 % des cas avec un mode de transmission autosomique dominant. Cependant, aucune mutation pathogénique n'a été trouvée à ce jour. Les travaux récents se sont essentiellement intéressés aux associations avec des variantes génétiques communes (*genome-wide association study* ou GWAS), dans l'espoir de mieux comprendre les bases génétiques de cette condition.

Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil : une maladie génétiquement hétérogène

Au moins 50 % à 60 % des patients atteints de SIME ont une histoire familiale de SIME indiquant une importante ségrégation familiale [20, 129]. Les études de jumeaux indiquent aussi une forte héritabilité avec une concordance de 61 % entre les jumeaux monozygotes [130]. Les formes familiales ont un âge de début de la maladie plus jeune que les cas sporadiques [57, 129]. Étant donné la forte prévalence, des familles multiplexes sont facilement retrouvées dans la population générale, permettant ainsi les études de liaison génétique. Plusieurs régions génomiques ont ainsi été identifiées, contenant des gènes causaux dans l'étiologie du SIME. Toutefois, ces études ont été fondées sur des hypothèses de transmission différentes en fonction de la ségrégation de la condition dans les différentes familles. La première étude de liaison génétique dans une famille franco-canadienne (québécoise) a identifié un locus sur le chromosome 12q (nommé RLS1) [131], en utilisant un modèle autosomique récessif avec une fréquence allélique élevée, suggérant un effet fondateur (présence d'une mutation chez les premiers Français émigrant au Canada). L'analyse haplotypique indique que RLS1 est localisé dans une région d'environ 14,7 cm. Ce locus a été exclu dans deux grandes familles tyroliennes, aussi bien sous un modèle récessif que dominant [132], mais confirmé dans une autre famille canadienne, toujours sous un modèle récessif [133]. Winkelmann et al. [134] ont étudié 12 familles bavaroises et ont retrouvé une liaison génétique avec RLS1 (avec un test de déséquilibre de transmission), indiquant que RLS1 est un locus majeur dans plusieurs familles indépendantes. Plus récemment, RLS1 a été exploré dans une étude de cas-contrôle par génotypage de *single nucleotide polymorphism* (SNP) de 366 gènes [135]. Cette étude a montré une association significative entre SIME (RLS1) et des variantes génétiques du gène de la NO synthétase (NOS1).

Toutes les autres études de liaison génétique dans des familles européennes et nord-américaines ont été basées sur un modèle de transmission dominant. Ainsi, des locus ont été localisés sur 14q (RLS2) [136], 9p (RLS3) [137], et 2q et 20p (RLS4, RLS5) [138, 139]. De plus, RLS1, RLS2 et RLS3 ont pu être répliqués de façon

Tableau 5.

Génétique du syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME) : principaux loci de susceptibilité dans les formes familiales de SIME.

Locus	Population	Mode de transmission ^(a)	Marqueurs génétiques	Taille de la région candidate	LOD score ^(b)	Replication
12q12-22 (RLS1) [8]	1 grande famille canadienne française	AR	<i>D12S1044, D12S78</i>	14,71 cM	3,59	Confirmé [10, 11]
14q13-21 (RLS2) [13]	1 grande famille italienne	AD	<i>D14S70, D14S1068</i>	9,1 cM (12,8 Mb)	3,23	Confirmé [142]
9q24-p22 (RLS3) [14]	15 familles nord-américaines	AD	<i>D9S1779, D9S162</i>	19,36 Mb	3,91	Confirmé [143]
2q33 (RLS4) [16]	1 population du sud de Tyrol	AD	<i>D2S311, D2S2208</i>	8,2 cM	4,1	
20p13 (RLS5) [15]	1 grande famille canadienne française	AD	Autour de <i>D20S849</i>	16 cM (5,2 Mb)	3,86	
19p13 [18]	1 grande famille italienne	AD	<i>rs754292, rs273265</i>	1,59 Mb	2,61	Confirmé (159 trios d'origine européenne)
16p12.1 [17]	1 grande famille canadienne française	AD	<i>16p_m30, 16p_m11, 16p_m31, D16S3068</i>	1,18 Mb	3,5	

(a) AR : autosomal-récessif ; AD : autosomal-dominant. (b) LOD scores basé sur l'analyse multipoint sauf pour RLS2 et RLS4 (analyse *bi-point*).

indépendante. Plus récemment, deux autres locus ont été localisés sur 19p et 16p [140, 141], indiquant clairement une importante hétérogénéité génétique (Tableau 5). À ce jour, à part NOS1, l'analyse des gènes candidats dans ces régions chromosomiques n'a pas identifié de gène majeur.

Le chemin vers « genome-wide association study »

Toutes les tentatives d'identification de mutations ou de variantes génétiques avec une contribution majeure dans le risque de la maladie ont échoué à ce jour. Comme indiqué ci-dessus, les études de liaisons génétiques ont pu identifier plusieurs locus qui, en principe, contiennent des gènes mutés, mais leur succès a été très limité par le manque d'une analyse détaillée des régions identifiées. Étant donné un manque de puissance et de résolution, d'une part, et l'hétérogénéité génétique (différents gènes dans différentes familles), d'autre part, la faible performance de cette stratégie dans sa forme classique (voir ci-dessous), n'est pas étonnante. En outre, les approches dites de gène candidat n'ont pas permis d'identifier des effets substantiels et en particulier souffrent de manque de réplication dans des populations indépendantes. La limitation majeure des études classiques d'association par gène candidat est la faible taille des échantillons et leur incapacité à inclure un nombre important de gènes. De plus, le ou les gènes candidats peuvent être sélectionnés par erreur, car leur choix est normalement fondé sur des a priori au sujet des voies biologiques impliquées dans la physiopathologie d'une condition.

Le progrès récent dans la technologie de génotypage a permis d'explorer en détail l'architecture génétique des maladies complexes. L'utilisation de puces à ADN permet aujourd'hui de déterminer des millions de polymorphismes chez des milliers d'individus dans un temps record. Ces puces ne contiennent, en général, que des polymorphismes assez fréquents dans la population générale (fréquence supérieure à 1-5 %). Le principe de GWAS est fondé sur le fait qu'une condition commune (de fréquence relative supérieure à 5 % dans la population générale) est associée à des variantes génétiques de fréquences similaires. Le SIME et les MPJS étant assez fréquents, ils constituent de bons candidats pour cette analyse. Toutefois, comme résumé ci-dessus, plus de la moitié des cas sont de type familial et fort probablement dus à des variantes fonctionnelles plutôt rares.

Différentes évaluations phénotypiques et résultats différents dans deux « genome-wide association study »

Une des premières études GWAS a été conduite dans une population mixte allemande et québécoise. Une deuxième a été

effectuée dans une autre population mixte américaine et islandaise. Winkelmann et al. ont étudié 401 cas familiaux de SIME et 1 644 sujets contrôles [144]. Le SNP rs2300478 (dans le gène *MEIS1* du chromosome 2p) et 27 autres SNP ont été sélectionnés pour réplication dans deux populations indépendantes. En utilisant, 903 cas familiaux et sporadiques et 891 contrôles d'origine allemande et 255 cas et 287 contrôles d'origine québécoise, trois régions génomiques ont montré une association significative. La taille des effets de ces associations (mesuré en odds ratio) varie entre 1,51 et 1,71. Aucune de ces régions, du chromosome 20 (*MEIS1*), 6p (*BTBD9*) et 15q (*LXCOR1*), ne coïncide avec les locus identifiés dans les familles par liaison génétique, même si la majorité des patients inclus était des cas familiaux. Les variantes génétiques identifiées se trouvent dans les introns, suggérant une implication dans l'expression ou épissage alternatif des gènes. Les régions des chromosomes 2p et 15q contiennent les gènes *MEIS1* et *MAP2K5/IXCOR1*. *MEIS1* a été trouvé impliqué dans un réseau transcriptionnel, dans la spécification de l'identité et la connectivité des motoneurons spinaux [145], tandis que *MAP2K5/IXCOR1* pourrait jouer un rôle, par l'intermédiaire de l'activité transcriptionnelle sur *LBX1*, dans le développement des réseaux sensoriels de la moelle épinière qui transmettent la douleur et le toucher [146].

Stefansson et al. ont conduit une étude GWAS, mais ils ont utilisé une approche différente dans la sélection des malades [147]. Pour minimiser l'hétérogénéité phénotypique des patients avec un SIME, seuls les patients qui présentaient des MPJS ont été inclus. En étudiant seulement 306 patients et 15 634 sujets contrôles, ils ont découvert un variant (rs3923809) dans le gène *BTBD9* avec un odds ratio de 1,8. Dans deux cohortes indépendantes (123 patients et 1 233 contrôles islandais et 188 patients et 662 contrôles américains), rs3923809 a été répliqué. Ces patients n'ont pas les mêmes critères phénotypiques d'inclusion que l'étude de base. Les analyses détaillées ont indiqué l'absence d'association entre *BTBD9* et SIME sans MPJS. De plus, les patients avec MPJS montraient une plus forte association, indépendamment du fait d'être ou ne pas être atteints de SIME, indiquant une association primaire avec les MPJS. Cela a été confirmé par le fait que les patients homozygotes pour ce SNP montraient un index de MPJS plus élevé.

Des critères diagnostiques différents d'inclusion entre les deux études ont donné des résultats assez différents, même si *BTBD9* a été retrouvé dans les deux. Cela peut expliquer pourquoi *MEIS1* et *MAP2K5/IXCOR1* n'ont pas été identifiés dans la deuxième étude. La taille faible de la population de malades étudiés (seulement 306) peut avoir aussi contribué à ce résultat. Les études GWAS nécessitent une population importante, permettant ainsi une analyse détaillée des phénotypes comme

la présence ou l'absence de MPJS et donc une association plus précise entre phénotype et génotype.

Cependant, l'association avec *MEIS1* a été répliquée dans deux autres études indépendantes [148, 149]. De plus, une étude de *follow-up* chez les patients allemands et québécois s'est concentrée sur la région 9p23-24 (RLS3) [137]. Dans cette étude, 3 720 SNP dans une région de 31 Mb ont été réanalysés pour association. Huit SNP ont été choisis pour répliquer chez 1 835 patients et 2 319 contrôles. Deux SNP indépendants dans la région régulatrice (5') d'une forme d'épissage de *PTPRD* ont montré une forte association avec un odds ratio de 1,44 pour rs4626664 et de 1,31 pour rs1975197. Des observations récentes chez des souris KO pour *PTPRD* suggèrent un rôle important dans la formation axonale des motoneurons pendant le développement embryonnaire [150].

« Genome-wide association study » dans le syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil et les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. Qu'avons-nous appris ?

Les études GWAS ont apporté des informations importantes pour comprendre la pathophysiologie du SIME et des MPJS. L'identification des gènes impliqués dans le développement normal du système sensorimoteur, en particulier au niveau de la moelle épinière, est très importante et suggère une maladie développementale. Toutefois, les données fonctionnelles sont nécessaires pour confirmer une telle hypothèse.

Du point de vue génétique, ces études GWAS n'ont pas permis un progrès majeur dans l'identification d'éléments génétiques causaux. Toutes les associations trouvées ont un effet modeste (odds ratio entre 1,3 et 1,8), n'indiquant pas une augmentation importante du risque relatif. Les polymorphismes fréquents trouvés sont loin d'expliquer l'héritabilité importante de cette maladie. À ce stade, une augmentation importante de la taille des populations étudiées ne permet que l'identification de facteurs d'importance plus faible (odds ratio entre 1,1 et 1,3). Si des polymorphismes fréquents devaient expliquer l'étiologie du SIME et des MPJS, un nombre considérable de ces variantes génétiques doit être identifié pour expliquer l'héritabilité de 60 % de la maladie.

Retour à des gènes majeurs

La découverte des gènes causant la maladie (voire des variantes génétiques d'effet majeur), est un but difficile à atteindre

pour les maladies complexes et hétérogènes [151]. Le problème des effets mineurs des polymorphismes identifiés par GWAS a été largement discuté récemment [151-153]. Il est évident que des variantes génétiques rares avec un effet majeur, voire causal, sont impliquées, même si elles ne sont retrouvées que dans un petit nombre de patients. De toute évidence, et en plus de l'hétérogénéité génétique, il est fort probable que les causes génétiques soient différentes entre les cas familiaux et sporadiques. Toutefois, l'identification de mutations causales (dans les formes familiales) signifierait une voie moléculaire qui pourrait aussi bien être impliquée dans un plus grand nombre de cas (familiaux et sporadiques). De plus, étant donné qu'environ 60 % des cas sont de type familial, l'identification des variantes fréquentes avec un effet modeste dans les populations mélangées les cas familiaux et sporadiques n'apportera pas plus d'information qu'une mutation causale dans quelques familles. Une attention particulière doit être consacrée à l'identification et à la caractérisation clinique et génétique des cas familiaux. La cartographie par liaison génétique peut être ensuite complétée par le séquençage systématique des locus identifiés pour découvrir la mutation causale. Les progrès récents dans les techniques de séquençage à haut débit (de l'exome ou du génome entier) offrent des possibilités nouvelles dans l'identification des variantes génétiques rares avec un effet causal ou majeur. D'autres techniques consistant à identifier les réarrangements génomiques (délétion-duplication), de novo ou héréditaires, peuvent aussi apporter des informations précieuses aussi bien dans les cas familiaux que dans les cas sporadiques.

Facteurs favorisants et conditions médicales associées

La majorité des cas de SIME/MPJS sont primaires ou idiopathiques (et, dans ces cas, ils peuvent être familiaux ou idiopathiques). Cinq conditions sont classiquement décrites comme responsables des formes secondaires de SIME et des MPJS (Fig. 3).

Déficit en fer

La carence en fer, avec ou sans anémie, est l'une des principales causes de SIME et MPJS secondaires. Le rôle du fer dans la physiopathologie du SIME a été suggéré il y a plus de 50 ans par Ekbom qui notait une prévalence du SIME de 24 % chez les patients anémiques [21]. Les situations compromettant la disponibilité du fer systémique (dons de sang à répétition,

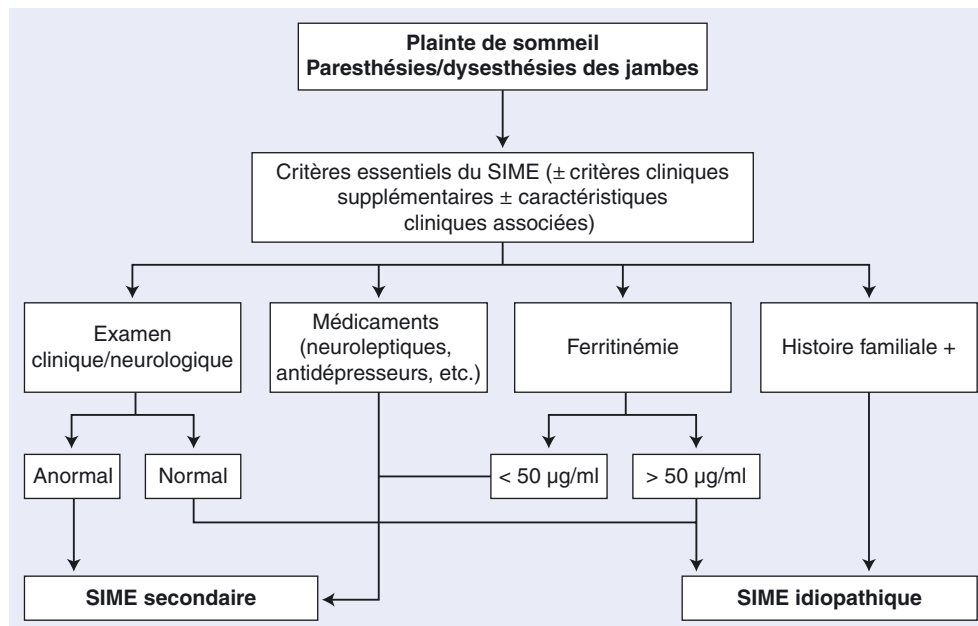


Figure 3. Arbre décisionnel. Diagnostic du syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME).

993 gastrectomie, ménorragie) entraînent une majoration du risque
994 de SIME et MPJS [154] et les patients souffrant d'un SIME, qui
995 développent une carence martiale, montrent une exacerbation
996 de leurs symptômes [155, 156]. La sévérité des symptômes semble
997 corrélée inversement au taux de ferritine [155, 157]. L'administra-
998 tion de fer est recommandée quand le taux de ferritine est
999 inférieur à 50 µg/l (voire 100 µg/l pour certains auteurs, voir
1000 ci-dessous).

1001 Insuffisance rénale

1002 La fréquence du SIME et des MPJS semble très élevée chez les
1003 patients avec une insuffisance rénale : de 6,6 % [158] à 84 % [159]
1004 des patients sous hémodialyse, selon les séries. La présence d'un
1005 SIME est un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution de
1006 ces patients, avec une mortalité accrue dans les deux à cinq
1007 ans [160]. La transplantation rénale est suivie généralement d'une
1008 amélioration substantielle, voire d'une disparition des symptô-
1009 mes dans les 3 semaines [161]. Un rôle majeur du fer (qui est
1010 dialysé) a été évoqué dans la physiopathologie du SIME et des
1011 MPJS dans l'insuffisance rénale.

1012 Grossesse


1013 La prévalence du SIME pendant la grossesse varie de 26 % à
1014 30 % des cas, avec 7 % développant des formes sévères, et avec
1015 un pic pendant le troisième trimestre [162-164]. Dans la grande
1016 majorité des cas, les symptômes disparaissent dans les quatre
1017 semaines qui suivent l'accouchement [165]. Néanmoins, le fait
1018 d'avoir développé un SIME « transitoire » pendant la grossesse
1019 est un facteur de risque pour développer par la suite un SIME
1020 « chronique » [166].

1021 Polyneuropathies

1022 La présence d'une polyneuropathie est considérée classique-
1023 ment comme un facteur de risque pour développer un
1024 SIME. Mais le rôle des polyneuropathies dans la survenue d'un
1025 SIME reste controversé, car les symptômes des deux maladies
1026 peuvent être similaires, avec des prévalences de SIME chez des
1027 patients atteints de polyneuropathie très variables d'une étude à
1028 une autre [167-169]. De la même façon, la présence d'une neuropathie
1029 chez un patient diagnostiqué d'un SIME « idiopathique » a
1030 été retrouvée aussi de façon variable, entre 2,7 % [24] et 36 % [170,
1031 171] des patients. Il s'agirait essentiellement de neuropathies
1032 périphériques à petites fibres infracliniques [172, 173].

1033 Médicaments

1034 Des nombreux médicaments peuvent déclencher ou aggraver
1035 un SIME et des MPJS (Tableau 6). C'est le cas des médicaments
1036 ayant un effet antagoniste de la dopamine, comme certains
1037 antiémétiques ou les neuroleptiques (à l'exception peut-être de
1038 l'aripiprazole [Abilify®] qui combine une activité d'agoniste
1039 partiel sur les récepteurs dopaminergiques D₂ et sérotoninergiques
1040 5HT_{1a} et une activité antagoniste sur les récepteurs
1041 sérotoninergiques 5HT_{2a}). L'expérience clinique (car les don-
1042 nées de la littérature sont contradictoires) suggère que la plupart
1043 des antidépresseurs, y compris les nouveaux antidépresseurs de
1044 deuxième génération, peuvent aussi induire un SIME [174].
1045 L'antidépresseur qui semble avoir le moins d'effet sur le SIME
1046 est le bupropion (Zyban®), qui agit par inhibition sélective de
1047 la recapture neuronale des catécholamines, mais n'influence que
1048 très peu la recapture de la sérotonine, qui peut même réduire le
1049 nombre de mouvements périodiques des jambes au cours du
1050 sommeil [175]. D'autres substances pouvant aggraver le SIME
1051 sont les xanthines et les antihistaminiques, dont certains se
1052 trouvent dans la composition d'antiallergiques ou de médica-
1053 ments contre le rhume ou le mal des transports.

 Le SIME et les MPJS ont été retrouvés associés à un grand nombre de maladies.

1056 Ces associations n'ont pas toujours fait l'objet d'études
1057 systématiques. Compte tenu de la prévalence élevée de quelques
1058 maladies, la spécificité de ces observations reste incertaine,
1059 pouvant traduire des associations fortuites. Il faut toutefois

Tableau 6.

Médicaments associés au développement ou à l'aggravation d'un syndrome des impatiences musculaires au réveil (SIME) ou des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS).

Neuroleptiques :
- classiques (antagonistes des récepteurs D ₂)
- atypiques : rispéridone, olanzapine
Antidépresseurs :
- tétra-/tricycliques
- inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, sertraline, paroxétine, escitalopram, citalopram)
- autres : venlafaxine, miansérine, mirtazapine, duloxétine
Antisécrétoires antagonistes des récepteurs H ₂ (cimétidine, ranitidine)
Antiémétiques antagonistes de la dopamine (métoclopramide)
Antihistaminiques sédatifs (diphenhydramine)
Xanthines
Lithium
Interféron alpha
Zonisamide (antiépileptique qui, à des doses élevées, peut inhiber la dopamine)
Analgésiques non opioïdes (qui peuvent contenir de la caféine)

1060 remarquer la fréquente association de ces deux affections avec
1061 les maladies comportant un dysfonctionnement du système
1062 dopaminergique, comme la maladie de Parkinson idiopathique,
1063 l'atrophie multisystématisée, la dystonie sensible à la L-Dopa et
1064 autres. Il faut signaler qu'un SIME ou des MPJS ne sont pas
1065 associés à un risque augmenté de développer ces maladies [176].

1066 Prise en charge thérapeutique

1067 Les médicaments reconnus pour leur efficacité sur le SIME
1068 possèdent pour la plupart des propriétés thérapeutiques pour les
1069 MPJS, ce qui supporte l'hypothèse d'une association étroite
1070 entre les deux affections. Il faut néanmoins signaler que les
1071 recommandations pour le traitement des MPJS dérivent dans
1072 leur majorité d'études réalisées chez des patients présentant des
1073 MPJS associés à un SIME.

1074 Une fois établi le diagnostic d'une des deux affections, il est
1075 important d'informer le patient des caractéristiques de la
1076 maladie, ainsi que de son évolution chronique, avec soit des
1077 périodes d'exacerbation et d'amélioration des symptômes, qui
1078 vont probablement requérir des adaptations thérapeutiques, soit
1079 des périodes d'exacerbation qui peuvent être en rapport avec
1080 des facteurs tels que la prise de certains médicaments, la fatigue
1081 ou le stress. Il faut également l'informer sur la nature organique
1082 du trouble, car il s'est probablement vu souvent attribuer ses
1083 symptômes à la « nervosité » ou à l'anxiété.

1084 Avant d'entreprendre n'importe quelle mesure thérapeutique,
1085 il est nécessaire de réaliser une évaluation initiale de la sévérité
1086 des symptômes. L'évaluation du SIME doit se faire avec des
1087 échelles telles que l'échelle de sévérité du SIME de l'IRLSSG, afin
1088 d'établir l'indication d'un traitement pharmacologique (réservé
1089 aux cas modérés et sévères) et pour mieux évaluer la réponse
1090 thérapeutique. La présence de mouvements périodiques des
1091 jambes doit être objectivée idéalement par un enregistrement
1092 polysomnographique. Cet enregistrement permet de calculer un
1093 index de MPJ (pendant l'éveil, pendant le sommeil, avec ou sans
1094 microéveils associés) et de déterminer les répercussions sur le
1095 sommeil. Des méthodes de dépistage simplifiées (polygraphie
1096 ambulatoire avec enregistrement des muscles jambiers, actimétrie
1097 au niveau de la cheville [177]) se sont développées pour pouvoir
1098 enregistrer plus facilement les patients sur plusieurs nuits.

1099 Globalement, la décision d'instaurer un traitement doit être
1100 dictée par les répercussions cliniques du SIME et des MPJS, tant
1101 sur l'état de veille que sur le sommeil. Cela est particulièrement
1102 vrai pour les MPJS, dont le traitement doit être envisagé seule-
1103 ment après avoir exclu formellement tout autre trouble primaire
1104 du sommeil pouvant expliquer les plaintes de somnolence

1105 diurne excessive ou d'insomnie. Ainsi, par exemple, il ne paraît
1106 pas justifié de traiter les MPJS découverts lors d'une polysomno-
1107 graphie chez un patient apnéique ou même chez un patient
1108 présentant une insomnie secondaire à une pathologie psychia-
1109 trique ou une insomnie psychophysiologique, sauf s'il existe un
1110 SIME associé ou si les secousses musculaires sont perçues par le
1111 patient ou gênent son partenaire. À l'heure actuelle, l'impact du
1112 traitement des MPJS comme facteur protecteur d'un éventuel
1113 risque cardiovasculaire n'est pas connu.

1114 Traitement des causes

1115 La première étape dans la démarche thérapeutique sera
1116 d'identifier et de traiter d'éventuelles causes susceptibles de
1117 déclencher ou d'aggraver le SIME. L'administration de fer oral
1118 est recommandée quand le taux de ferritine est inférieur à
1119 50 µg/l ou quand le coefficient de saturation de la transferrine
1120 est inférieur à 20 %. En effet, un taux de ferritine inférieur à
1121 45-50 µg/l est associé à la sévérité des symptômes et à une
1122 diminution du temps total de sommeil [156] et sa correction est
1123 suivie d'une amélioration de la symptomatologie [178]. Un
1124 schéma possible est la prescription de fer sous forme de sulfate
1125 ferreux (Tardyféron® 80 mg : 256,3 mg de sulfate ferreux
1126 exprimé en fer, un comprimé par jour ; Fero-Grad Vitamine C
1127 500® : 105 mg de sulfate ferreux exprimé en fer, un ou deux
1128 comprimés par jour ; la vitamine C augmente l'absorption du
1129 fer, mais il faut éviter la prise le soir qui peut induire une
1130 insomnie). L'administration orale de fer peut provoquer nau-
1131 sées, constipation, diarrhée. Idéalement, le fer doit être pris à
1132 jeun pour une meilleure absorption digestive, mais si le patient
1133 présente des troubles digestifs, le traitement doit être pris au
1134 cours du repas. La ferritinémie sera contrôlée après 3 mois de
1135 traitement, puis tous les 3-6 mois, jusqu'à obtenir des valeurs de
1136 ferritine supérieures à 50 µg/l (voire au-delà de 100 µg/l) et un
1137 coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 20 %. Les
1138 suppléments en fer peuvent alors être arrêtés, mais il faut
1139 maintenir la surveillance biologique, en particulier en cas de
1140 réapparition ou d'aggravation des symptômes. Il semblerait que
1141 l'administration intraveineuse de fer (injection unique de
1142 1 000 mg) puisse conduire à une rémission totale de la symp-
1143 tomatologie, même chez des patients dont la ferritinémie est
1144 dans les limites de la normale [179]. Afin d'éviter la survenue de
1145 réactions allergiques potentiellement sévères, on commence par
1146 administrer 25 mg en intraveineuse lente, avec une surveillance
1147 pendant 1 heure. S'il n'y a pas de réactions indésirables, le reste
1148 sera administré à raison de 3 à 5 mg/min. Il peut être nécessaire
1149 d'ajouter un traitement symptomatique en attendant d'obtenir
1150 le taux de ferritine souhaité, ce qui peut prendre du temps. Le
1151 rôle de la supplémentation en fer chez des patients qui n'ont
1152 pas de carence franche reste incertain. Il faut aussi signaler que
1153 tous les patients avec des taux de ferritine bas ne répondent pas
1154 à la restauration des réserves ferriques. Enfin, il faut rappeler
1155 que la constatation d'une carence martiale, et a fortiori d'une
1156 anémie ferriprive, impose un bilan étiologique.

1157 Les médicaments qui peuvent aggraver ou induire un SIME
1158 doivent être identifiés et, si possible, arrêtés (Tableau 7). En
1159 particulier les médicaments ayant un effet antagoniste de la
1160 dopamine (la plupart des neuroleptiques) et les antidépresseurs
1161 (à l'exception du bupropion [Zyban®]).

1162 Traitements non pharmacologiques

1163 Bien que nous ne disposions pas d'études formelles de
1164 l'efficacité des traitements non pharmacologiques, les patients
1165 atteints d'un SIME/MPJS doivent être encouragés à maintenir
1166 une bonne hygiène de sommeil, avec des heures de coucher et
1167 de lever régulières. L'activité physique doit être progressivement
1168 réduite au cours de la soirée, certains patients signalant qu'une
1169 activité intellectuelle modérée le soir (lecture, puzzles) peut
1170 améliorer les symptômes. Ils rapportent aussi souvent une
1171 amélioration avec l'exercice régulier et modéré (excessif, surtout
1172 le soir, il peut aggraver le SIME), des bains chauds ou des

Tableau 7.

Diagnostic différentiel des phénomènes de rebond et augmentation liés au traitement par agents dopaminergiques du syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME) et des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil (MPJS).

Rebond	Augmentation
Au petit matin	En soirée ou la nuit
Apparition retardée des symptômes	Avance de l'apparition des symptômes
Suivie d'une période sans symptômes	Suivie d'une évolution atypique des symptômes
En rapport avec la demi-vie du médicament	En rapport avec la dose totale/sévérité de la maladie
Pas de manifestations additionnelles	Nouvelles manifestations (localisation différente, etc.)

1173 massages. Bien qu'il n'y ait pas non plus d'études systématiques,
1174 généralement, les patients signalent une aggravation des
1175 symptômes suite à une privation de sommeil, ou avec le café et
1176 d'autres xanthines (peut-être aussi le chocolat), la nicotine ou
1177 après un repas lourd le soir.

Traitements pharmacologiques

1178 La décision d'instaurer un traitement pharmacologique doit
1179 être évaluée au cas par cas. Du fait de leur sévérité modérée ou
1180 de leur apparition sporadique, de nombreux patients présentant
1181 un SIME ou les patients asymptomatiques présentant des MPJS
1182 n'ont pas besoin de traitement médicamenteux. Dans tous les
1183 cas, le traitement pharmacologique doit être limité aux patients
1184 qui réunissent des critères diagnostiques spécifiques. Ces
1185 patients doivent avoir un suivi régulier pour déterminer
1186 l'efficacité du traitement et l'éventuelle survenue d'effets
1187 secondaires. Il faut aussi souligner que lors d'études contrôlées
1188 (avec un suivi rapproché des patients), l'amélioration des
1189 plaintes subjectives liées au SIME sous placebo survient chez
1190 30-50 % des patients. Cela suggère qu'une prise en charge non
1191 médicamenteuse pourrait soulager un bon nombre de ces
1192 patients. En revanche, il n'y a pas d'effet placebo sur les MPJS.
1193 S'agissant d'affections chroniques mais fluctuantes dans le
1194 temps, il peut être recommandé aux patients de réaliser des
1195 fenêtres thérapeutiques, en procédant à une réduction progres-
1196 sive des doses, pour s'assurer qu'ils ne sont pas dans une
1197 période a- ou paucisymptomatique qui pourrait permettre un
1198 sevrage (au moins temporaire).
1199

1200 Quatre classes thérapeutiques sont au centre du traitement
1201 pharmacologique symptomatique du SIME et des MPJS : les
1202 agents dopaminergiques, les antiépileptiques, les opioïdes et les
1203 benzodiazépines.

Agents dopaminergiques

1204 Différentes études contrôlées ont permis d'établir clairement
1205 que la plupart des patients présentant un SIME et des MPJS
1206 répondent aux agents dopaminergiques. Sur la base de l'expé-
1207 rience clinique, plus de 90 % des patients répondent, totale-
1208 ment ou partiellement, à ces médicaments, bien que cette
1209 réponse ne se maintienne pas nécessairement à long terme. Ils
1210 améliorent les manifestations sensibles et la composante
1211 motrice, en général avec des posologies beaucoup plus faibles
1212 que celles utilisées dans la maladie de Parkinson. D'ailleurs, une
1213 bonne réponse thérapeutique à ces agents fait partie des critères
1214 supplémentaires dans le diagnostic du SIME.
1215

1216 Les caractéristiques physiopathologiques propres de la
1217 maladie de Parkinson, ou d'autres maladies pour lesquelles ces
1218 médicaments sont utilisés, prédisposent à la survenue d'effets
1219 secondaires qui ne vont pas apparaître dans le traitement du
1220 SIME/MPJS, tels que les complications motrices tardives (type
1221 dyskinésies), ce qui reflète probablement l'intégrité du système
1222 striatonigrique dans ces affections. Une attention particulière,
1223 puisqu'on s'adresse à des patients présentant des troubles du

“ Point important

Stratégie thérapeutique : un algorithme pour la prise en charge du syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME)

- Exclure les formes secondaires et améliorer la maladie sous-jacente si possible (par exemple, carence en fer).
- Instaurer une bonne hygiène de sommeil, éliminer les médicaments pouvant aggraver le SIME.
- Limiter le traitement pharmacologique aux patients avec des critères diagnostiques précis et des symptômes cliniquement significatifs.
- Considérer l'âge, les maladies concomitantes.
- Évaluer précisément la sévérité des symptômes pour juger ultérieurement de l'efficacité du traitement.
- Patients avec des symptômes légers : L-Dopa (Sinemet[®], Modopar[®]) :
 - possibilité de prise discontinue (entre 50 et 400 mg) si symptômes intermittents ;
 - si symptômes diurnes : 50 à 100 mg 1 h avant le début présumé des symptômes (par exemple avant un voyage ou avant dialyse).
- Patients avec SIME modéré à sévère, ou ayant développé des symptômes d'augmentation sous L-Dopa : agonistes dopaminergiques (une prise unique le soir ou deux prises par jour) :
 - pramipexole (Sifrol[®]) : 0,09-0,54 mg/j ;
 - ropinirole (Adartrel[®]) : 0,25-2 mg/j.
- Manifestations douloureuses : gabapentine : 300-2 400 mg/j, prégabaline (Lyrica[®]) : 75-300 mg/j).
- Si pas de réponse : opioïdes :
 - oxycodone (Oxycontin[®]) : 5-20 mg/j ;
 - tramadol : 50-150 mg/j.

1224 sommeil, doit être portée au risque d'induire une somnolence
1225 diurne excessive, car une tendance à la somnolence est souvent
1226 rapportée avec les agents dopaminergiques. Il faut signaler que
1227 celle-ci est beaucoup plus fréquente chez les patients parkin-
1228 siens (estimée à plus de 50 % [180]) que chez les patients traités
1229 pour SIME (globalement 20-30 % des patients traités dans les
1230 études rapportent une somnolence) et que le traitement dopa-
1231 minergique aurait plutôt tendance à réduire la somnolence chez
1232 ces patients [181]. Les agents dopaminergiques ont aussi été
1233 impliqués dans la survenue d'accès de somnolence brusques
1234 chez des patients parkinsoniens (chez 3,8 % des patients, et sans
1235 aucun prodrome annonciateur chez 0,7 %). Ce type d'accès de
1236 somnolence n'a pas été décrit chez des patients ayant un SIME,
1237 à l'exception d'un cas isolé recevant une polythérapie [182]. On
1238 peut donc conclure que dans la maladie de Parkinson idiopa-
1239 thique, la tendance à la somnolence est plus importante, et
1240 qu'elle semble liée, au moins en partie, à la pathologie en elle-
1241 même. Il faut également considérer que les doses de médica-
1242 ments utilisées sont beaucoup plus importantes que celles
1243 habituellement prescrites pour le traitement du SIME.

1244 En revanche, d'autres phénomènes, comme le rebond et
1245 l'augmentation, méritent une surveillance particulière chez des
1246 patients atteints d'un SIME ou des MPJS et traités par des agents
1247 dopaminergiques. Le rebond fait référence à la réapparition des
1248 symptômes à la fin de la période d'efficacité du médicament
1249 (effet de fin de dose) qui, dans le cas particulier du SIME, va se
1250 manifester en milieu de nuit ou au petit matin. Ce phénomène
1251 est classiquement décrit avec des médicaments à courte demi-
1252 vie. À ce rebond fait suite une période asymptomatique de
1253 durée variable, jusqu'à la réapparition des symptômes le soir ou
1254 la nuit. Si le phénomène de rebond réveille le patient au milieu
1255 de nuit, une nouvelle prise de médicament peut être nécessaire.
1256 L'alternative consiste à utiliser des médicaments à demi-vie plus
1257 longue.

1258 Le phénomène d'augmentation du SIME est le résultat d'une
1259 aggravation paradoxale iatrogène de la maladie sous l'effet du
1260 traitement. Il est sans doute plus difficile à gérer. Il peut se
1261 manifester par :

- 1262 • l'apparition des symptômes plus précocement dans la jour-
1263 née ;
- 1264 • une latence d'apparition des symptômes plus courte dès que
1265 le patient est au repos ;
- 1266 • une augmentation globale de l'intensité des symptômes ;
- 1267 • une durée d'effet du traitement plus courte ;
- 1268 • une extension des symptômes vers des parties du corps non
1269 atteintes précédemment (par exemple membres supérieurs,
1270 tronc) [183].

1271 Dans les cas les plus sévères, les patients peuvent finir par
1272 ressentir des impatiences dans l'ensemble du corps, même
1273 pendant le mouvement (pas seulement au repos), une sympto-
1274 matologie proche de celle de l'akathisie induite par les neuro-
1275 leptiques. Ce phénomène reflète finalement une augmentation
1276 globale de la sévérité des symptômes en rapport avec un
1277 traitement dopaminergique ; il n'a pas été rapporté avec d'autres
1278 familles thérapeutiques, à l'exception de quelques cas rapportés
1279 avec le tramadol [184]. La possibilité de développer un phéno-
1280 mène d'augmentation a été associée à la sévérité du SIME, le
1281 caractère familial, une ferritinémie basse, ainsi que le type, la
1282 posologie et la durée du traitement. Il survient particulièrement
1283 fréquemment avec la L-Dopa (probablement du fait de sa courte
1284 demi-vie), mais a été décrit également avec d'autres agents
1285 dopaminergiques. D'un point de vue clinique, il est important
1286 de différencier le rebond de l'augmentation, car l'accroissement
1287 de la posologie pour traiter le premier peut conduire à une
1288 aggravation du deuxième (Tableau 7). Ainsi, lorsque le phéno-
1289 mène d'augmentation se développe, l'augmentation de la
1290 posologie conduit à une aggravation des symptômes, tandis que
1291 l'arrêt permet de revenir au niveau initial des symptômes.
1292 L'augmentation doit également être différenciée de la perte
1293 d'efficacité du traitement (tolérance) et de l'évolution naturelle
1294 de la maladie, dont les symptômes progressent habituellement
1295 lentement, ou dans les cas d'une aggravation rapide, celle-ci est
1296 le plus souvent transitoire et en rapport avec une cause claire-
1297 ment identifiable (médicament, alcool, café, privation de
1298 sommeil). La physiopathologie de ce phénomène est encore
1299 largement inconnue. L'hypothèse la plus répandue suggère que
1300 l'augmentation reflète la stimulation intense et pulsatile du
1301 système dopaminergique, et probablement une hyperstimula-
1302 tion des récepteurs D₁ par rapport aux récepteurs D₂ et D₃ au
1303 niveau spinal [185].

L-Dopa

1304 Depuis le premier rapport d'Akpınar en 1982 [98], de nom-
1305 breuses études contrôlées ont confirmé l'efficacité de la
1306 L-Dopa, associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase
1307 (carbidopa [Sinemet[®]]- ou benserazide [Modopar[®]]) [186, 187]. La
1308 dose quotidienne habituelle varie entre 50 et 250 mg, en prise
1309 unique, 30 minutes à 1 heure avant l'heure du coucher (hors
1310 autorisation de mise sur le marché [AMM]). On commence par
1311 50 mg de L-Dopa, la dose pouvant être augmentée par la suite
1312 jusqu'à l'obtention de l'effet optimal ou la dose maximale de
1313 400 mg. En général, la L-Dopa, aux posologies habituellement
1314 utilisées, est bien tolérée. Les effets secondaires le plus souvent
1315 rapportés étant des troubles digestifs (nausées, vomissements),
1316 des céphalées et une sécheresse buccale. Toutes les études ont
1317 démontré une amélioration des symptômes et de la qualité du
1318 sommeil (spécialement durant la première partie de la nuit).
1319 Certaines ont pu mettre en évidence un raccourcissement de
1320 la latence d'endormissement et une réduction des mouve-
1321 ments périodiques des jambes au cours du sommeil. Mais, en
1322 raison des caractéristiques pharmacodynamiques de la L-Dopa,
1323 ses effets durent à peine 4 à 6 heures, et donc son efficacité
1324 diminue en deuxième partie de nuit, avec un risque de
1325 rebond.
1326

“ Point important

Comment gérer l'augmentation ?

Le phénomène d'augmentation peut constituer le principal problème du traitement à long terme par des agents dopaminergiques, et sa prise en charge est un véritable défi, encore peu codifié. Voici quelques principes généraux :

- maintenir le traitement à la plus faible dose possible ;
- corriger les facteurs qui peuvent favoriser l'augmentation : carence martiale, coprescription d'antagonistes dopaminergiques ou d'antidépresseurs ;
- si l'augmentation survient avec des faibles doses de L-Dopa (< 200 mg/j), la posologie peut être diminuée ou partagée en plusieurs prises (avec une prise plus tôt en soirée) ;
- si l'augmentation survient avec des doses plus élevées de L-Dopa, celle-ci doit être remplacée par un agoniste dopaminergique ;
- dans certains cas sévères ou à des doses importantes de L-Dopa, on aura recours à l'utilisation concomitante pendant une courte durée d'opioïdes ou de gabapentine, pour faciliter la transition ;
- si l'augmentation survient avec un traitement par agonistes dopaminergiques, la posologie de celui-ci sera diminuée ou partagée en plusieurs prises (avec une prise plus tôt en soirée) ;
- si ces mesures s'avèrent inefficaces, il faut ajouter un traitement non dopaminergique (antiépileptique, opioïde, clonazépam). Le changement pour un autre traitement dopaminergique n'a pas été évalué, mais la prudence conseille de l'éviter.

1327 Une alternative consiste à utiliser la L-Dopa à libération
1328 prolongée. Mais en monothérapie, ce n'est probablement pas
1329 suffisamment efficace, car le pic de concentration plasmatique
1330 n'est pas atteint avant l'endormissement. En général, il est donc
1331 conseillé de combiner une forme standard et une forme à
1332 libération prolongée. Il a d'ailleurs été démontré que cette
1333 association est plus efficace que la L-Dopa standard seule, en
1334 particulier pour les symptômes qui surviennent dans la
1335 deuxième partie de la nuit.

1336 Deux problèmes limitent l'intérêt de l'utilisation de la L-Dopa
1337 en première intention pour le traitement chronique du SIME ou
1338 des MPJS : le rebond (rapporté dans 20 % à 35 % des SIME
1339 traités par L-Dopa) et l'augmentation (rapportée dans jusqu'à
1340 50 % à 85 % des cas traités par L-Dopa, selon les séries, parfois
1341 déjà après quelques semaines d'utilisation, et le plus souvent
1342 avec des doses élevées, raison pour laquelle la posologie doit
1343 être maintenue la plus faible possible, et ne pas dépasser
1344 400 mg/j). Il existe, aussi la possibilité d'une aggravation
1345 transitoire des symptômes à l'arrêt de la L-Dopa (sevrage).

1346 Pour ces raisons, actuellement, l'indication principale de la
1347 L-Dopa dans le traitement du SIME est son utilisation occasion-
1348 nelle^[188]. Ainsi, si le patient rapporte des symptômes de façon
1349 sporadique (par exemple, pas toutes les nuits), ou si le patient
1350 ressent des manifestations pendant la journée (par exemple s'il
1351 doit rester assis pendant une réunion prolongée ou un voyage
1352 en avion), la L-Dopa peut être administrée de façon disconti-
1353 nue, à la demande. On peut ainsi proposer une prise de L-Dopa
1354 avant l'apparition présumée des symptômes, éventuellement
1355 sous forme soluble pour un effet plus rapide (Modopar®
1356 dispersible), car elle agit dans l'heure qui suit la prise (en
1357 général après 15 à 20 minutes quand elle est prise à jeun). Les
1358 phénomènes d'augmentation n'apparaissent pas avec cette
1359 utilisation « à la demande ». La L-Dopa n'a pas d'effet sédatif et
1360 peut être prise avant une sortie en soirée.

Agonistes dopaminergiques

1361 Les agonistes dopaminergiques constituent actuellement le
1362 traitement de choix du SIME et des MPJS, en particulier si un
1363 traitement quotidien est nécessaire ou si la symptomatologie est
1364 sévère^[186, 187]. L'avantage par rapport à la L-Dopa est leur plus
1365 longue demi-vie (qui évite les phénomènes de rebond et la prise
1366 répétée pendant la nuit) et la moindre fréquence de complica-
1367 tions à long terme de type augmentation. Pratiquement tous les
1368 agonistes actuellement présents sur le marché ont été testés, en
1369 particulier chez les patients atteints de SIME. Les effets secondaires
1370 les plus fréquemment rapportés sont de type digestif
1371 (nausées, vomissements), ou congestion nasale, douleurs
1372 thoraciques, sudations des extrémités et insomnie. Pour dimi-
1373 nuer la fréquence d'apparition des effets secondaires, il est
1374 fortement recommandé de commencer avec une très faible dose
1375 et de procéder à une titration par paliers très progressifs. Une
1376 prophylaxie des effets secondaires avec dompéridone (20 mg
1377 trois fois par jour) peut être indiquée, au moins jusqu'à ce
1378 qu'une dose stable soit atteinte (les autres antinauséux sont à
1379 éviter en raison de leur structure neuroleptique susceptible
1380 d'aggraver le SIME/MPJS). Une fois la dose efficace trouvée pour
1381 un patient, celle-ci reste généralement stable pendant des
1382 longues périodes, mais peut augmenter avec l'évolution du
1383 syndrome. Il faut néanmoins se souvenir de l'évolution sponta-
1384 née fluctuante de la maladie avec des possibles améliorations,
1385 voire rémissions plus ou moins prolongées. Le risque d'effets
1386 secondaires graves avec les dérivés de l'ergot (fibrose rétropéri-
1387 tonéale, pleuropulmonaire, cardiaque), requiert la plus grande
1388 prudence lors de l'utilisation de ces composés et son utilisation
1389 est donc fortement déconseillée dans le SIME et dans les MPJS.
1390

1391 Deux agonistes dopaminergiques disposent de l'AMM en
1392 France pour le traitement symptomatique du SIME idiopathique
1393 modéré à sévère (score supérieur à 10 à l'échelle de sévérité
1394 IRLSSG) : le ropinirole (Adartrel®) et le pramipexole (Sifrol®).
1395

1396 La notice légale des deux médicaments prévient du risque de
1397 somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine,
1398 observés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.
1399 Les patients doivent être informés de ce risque et de la nécessité
1400 de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou
1401 de machines, bien que, comme signalé plus haut, ce phénomène
1402 semble très exceptionnel chez des patients traités pour un SIME.
1403 Comme décrit pour la maladie de Parkinson, il y a un risque de
1404 développement de comportements compulsifs (achats compul-
1405 sifs, jeu pathologique, prise alimentaire compulsive, hypersexua-
1406 lité, activités répétitives), pouvant aller jusqu'à 17 % des sujets
1407 traités^[189, 190]. Certains patients peuvent rapporter des phéno-
1408 mènes de sevrage lors de l'arrêt du traitement, se traduisant par
1409 une aggravation des symptômes, qui peut être relativement
1410 sévère les premières 48 heures après l'arrêt du traitement. Par la
1411 suite, les symptômes reviennent progressivement, entre 4 et
1412 7 jours, à leur intensité initiale. En règle générale, plus long a été
1413 le traitement et plus élevées les doses, plus intenses sont les
1414 symptômes de sevrage. L'agence du médicament recommande
1415 que le traitement dopaminergique soit instauré initialement par
1416 un neurologue ou un spécialiste du sommeil.

1417 Le pramipexole est un agoniste D2 et D3, avec une demi-vie
1418 de 8-12 h, non dérivé de l'ergot, éliminé essentiellement par le
1419 rein. La dose initiale recommandée est de 0,09 mg (un demi-
1420 comprimé de Sifrol® dosé à 0,18 mg de la forme base), à
1421 prendre une fois par jour 2 à 3 heures avant le coucher. Si cette
1422 dose s'avère insuffisante, elle peut être augmentée tous les 4 à
1423 7 jours, jusqu'à la dose maximale de 0,54 mg/j (1 comprimé
1424 dosé à 0,54 mg de la forme base). Le ropinirole est un agoniste
1425 D2-D3, avec une demi-vie d'environ 6 h, non dérivé de l'ergot,
1426 à élimination hépatique. Dans les essais cliniques, la dose
1427 moyenne utilisée a été de 2 mg une fois par jour. La dose
1428 initiale recommandée est de 0,25 mg (1 comprimé d'Adartrel®
1429 dosé à 0,25 mg), une fois par jour pendant 2 jours. Si cette dose
1430 est bien tolérée, elle sera augmentée à 0,5 mg/j jusqu'à la fin de
1431 la première semaine, puis, si nécessaire, à 1 mg/j la deuxième

1431 semaine. La dose peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par
1432 semaine sur les deux semaines suivantes, jusqu'à atteindre une
1433 dose de 2 mg/j. Des posologies supérieures entraînent habituel-
1434 lement l'apparition d'effets indésirables, mais la posologie peut
1435 être portée pour certains patients jusqu'à 4 mg/j.

1436 Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'études comparatives directes
1437 entre les deux agonistes, une méta-analyse récente semble
1438 favoriser le pramipexole en termes d'efficacité et de tolé-
1439 rance [191]. Un patient dont les symptômes ne sont plus bien
1440 contrôlés avec un agoniste dopaminergique peut bénéficier d'un
1441 traitement par un autre agoniste.

1442 Les formes à libération prolongée (orales : ropinirole [Requip
1443 LP[®]], pramipexole [Sifrol LP[®]] ou transcutanée : rotigotine
1444 [Neupro[®]]) peuvent être intéressantes pour des patients qui
1445 présentent des symptômes tôt dans l'après-midi ou pour
1446 minimiser le risque d'augmentation (à condition de ne pas
1447 augmenter les effets secondaires pendant la journée).

1448 Antiépileptiques

1449 Plusieurs antiépileptiques ont été testés, en particulier dans le
1450 traitement du SIME. Aucun de ces médicaments n'a l'AMM en
1451 France pour cette indication. Ils peuvent constituer un traite-
1452 ment intéressant, en particulier dans les formes « douloureuses »
1453 ou quand les symptômes surviennent tôt dans la journée.

1454 Parmi les différents antiépileptiques, un des plus utilisés est
1455 la gabapentine (Neurontin[®]), pour son profil d'efficacité
1456 (améliore les symptômes du SIME, réduit le nombre de MPJS et
1457 améliore le sommeil), à des posologies allant de 300 à
1458 2 400 mg/j (le plus souvent entre 1 400 et 1 850 mg/j), surtout
1459 dans des cas avec des manifestations douloureuses ou associées
1460 à une polyneuropathie [192]. Moins étudié, mais pharmacologi-
1461 quement très proche, la prégabaline (Lyrica[®]) semble aussi
1462 efficace [193].

1463 La carbamazépine (Tégréto[®]), à des posologies entre 200 et
1464 600 mg/j, est efficace chez deux tiers des patients sur les
1465 symptômes du SIME, mais pas sur les MPJS [194]. L'acide valproï-
1466 que (Dépakine[®]) s'est montré aussi efficace chez certains
1467 patients présentant un SIME et des MPJS [195], ainsi que le
1468 lévétiracéпам (Keppra[®]) [196]. Le topiramate (Epitomax[®]) a été
1469 également étudié, avec un effet sur les symptômes du SIME à
1470 une posologie quotidienne moyenne de 42,1 ± 18,7 mg, mais
1471 son effet sur les MPJS n'a pas été évalué [197].

1472 Opiacés

1473 Les effets thérapeutiques des opiacés sur les symptômes du
1474 SIME se retrouvent déjà dans la description princeps de Willis
1475 (1672), qui traita un cas sévère de SIME avec du laudanum [10].
1476 Ils sont plus efficaces sur le SIME que sur les MPJS. Ils sont
1477 actuellement utilisés seulement comme médicaments de
1478 deuxième intention, en particulier pour des cas résistants aux
1479 agonistes dopaminergiques ou pour des patients ayant déve-
1480 loppé une augmentation. Ces médicaments ne disposent pas de
1481 l'AMM en France pour cette indication. Relativement peu
1482 d'opiacés ont été étudiés de manière adéquate. Ainsi l'oxyco-
1483 done (Oxycontin[®] 5 mg, deux ou trois fois par jour) semble
1484 plus efficace que le propoxyphène (300 mg/j en une prise
1485 unique le soir) [101]. Le tramadol (50-150 mg/j), dans une étude
1486 ouverte chez 12 patients atteints de SIME, a une efficacité qui
1487 se maintient pendant au moins 2 ans, avec peu d'effets secon-
1488 daires [198]. D'autres puissants opioïdes oraux à longue durée
1489 d'action (dihydrocodéine, méthadone) peuvent être envisagés
1490 dans des cas particulièrement sévères. Leurs effets secondaires de
1491 classe comportent une fréquente constipation, une somnolence
1492 et le risque de dépendance. La complication majeure semble
1493 être le développement d'apnées centrales, et cette possibilité
1494 doit être surveillée dans le traitement à long terme. À condition
1495 d'exclure les patients ayant des antécédents d'addiction aux
1496 narcotiques, le risque d'addiction semble faible. La tolérance
1497 semble rare, et beaucoup de patients gardent les mêmes doses
1498 pendant des années.

Benzodiazépines

Certaines benzodiazépines ont été étudiées dans le traitement
du SIME et les MPJS. Leur efficacité pourrait être en rapport avec
un effet d'induction du sommeil plus qu'un effet direct sur le
SIME. La plus étudiée est le clonazépam (Rivotril[®]) qui, à doses
de 0,5 à 2 mg/j le soir, est efficace contre les symptômes
associés au SIME, diminue le nombre de MPJS et améliore les
paramètres sommeil [199]. Le triazolam améliore l'efficacité du
sommeil chez ces patients et diminue les éveils associés aux
MPJS, sans pour autant diminuer le nombre de ceux-ci [200]. Les
problèmes des benzodiazépines sont ceux liés au risque de
tolérance et d'accoutumance, et d'aggravation d'un syndrome
d'apnées obstructives du sommeil ainsi que les effets résiduels
au réveil (sommolence, etc.). Une tolérance peut se développer,
obligeant à augmenter les doses. Pour ces raisons, les benzodia-
zépines ne doivent être considérées que comme des médica-
ments de deuxième intention, ou d'appoint. Ces molécules
peuvent en effet être envisagées, en bithérapie, chez des patients
qui répondent aux agents dopaminergiques, mais qui présentent
des difficultés d'endormissement. Dans ces cas, on peut aussi
avoir recours aux agonistes gabaergiques non benzodiazépi-
niques (zolpidem, zopiclone, zaleplon), qui entraînent moins
d'effets secondaires [201].

Autres traitements

Des évaluations subjectives suggèrent un effet bénéfique de la
clonidine dans le SIME, mais sans effet sur les MPJS [202].
Quelques rapports suggèrent un effet bénéfique de l'acide
folique et du magnésium sur les symptômes du SIME [203]. Bien
que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine puissent
provoquer ou aggraver un SIME, il a été décrit des améliorations
des impatiences [204]. La mélatonine pourrait également être
efficace dans le traitement des MPJS [205].

Cas particuliers

Insuffisance rénale

Nous ne disposons que de peu d'études dans cette popula-
tion, où la fréquence du SIME et des MPJS semble très élevée.
La dialyse par elle-même ne semble pas altérer l'évolution du
SIME chez ces patients. Un traitement par érythropoïétine peut
améliorer les symptômes, qui disparaissent habituellement
quelques jours après transplantation. En revanche, le SIME
réapparaît habituellement si le patient doit être à nouveau
dialysé en cas de rejet ; l'intensité des symptômes semble
corrélée à la détérioration de la fonction rénale. Un rôle majeur
du fer a été évoqué dans la physiopathologie du SIME en
général, et en particulier dans l'insuffisance rénale. Dans ce
sens, il faut assurer une supplémentation en fer adéquate. Une
étude contre placebo a démontré l'efficacité, mais transitoire, du
fer intraveineux sur le SIME chez les patients présentant une
insuffisance rénale [206]. Parmi les traitements symptomatiques,
le ropinirole aurait l'avantage d'être éliminé essentiellement par
voie hépatique, et donc sa pharmacocinétique serait peu altérée
chez ces patients. La L-Dopa, le pramipexole, la gabapentine,
l'acide valproïque et la carbamazépine ont aussi été utilisés chez
un nombre limité de patients.

Grossesse

Chez les femmes enceintes, par principe, tout traitement
pharmacologique doit être évité. En cas de développement d'un
SIME au cours de la grossesse, les patientes doivent être
informées que les symptômes disparaissent ou en tout cas
s'améliorent considérablement après l'accouchement. Des
mesures conservatrices (éviter la fatigue, les privations de
sommeil, la caféine) doivent être instaurées. Un traitement par
supplément de fer est recommandé, mais il n'y a pas d'études
contrôlées.

Enfant

Il est de plus en plus évident que le SIME et les MPJS peuvent
apparaître pendant l'enfance, avec une expression qui peut

1566 ressembler à un syndrome d'hyperactivité avec troubles de la
1567 concentration : impossibilité de rester en place le soir ou la nuit,
1568 sommeil raccourci et de mauvaise qualité, fatigue, irritabilité et
1569 hyperactivité pendant la journée. L'expérience actuelle dans le
1570 traitement de ces affections chez l'enfant est limitée, et l'approche
1571 médicamenteuse ne doit être envisagée que si le diagnostic
1572 est bien établi, et si d'autres mesures (hygiène de sommeil,
1573 éviter les boissons caféinées, etc.) et la correction d'une
1574 éventuelle carence en fer n'améliorent pas la symptomatologie
1575 de façon suffisante, en gardant à l'esprit la possibilité d'effets
1576 secondaires des agonistes dopaminergiques sur un cerveau
1577 encore en maturation [207].

1578 Troubles de l'humeur

1579 Plusieurs études ont retrouvé un risque élevé de SIME chez
1580 des sujets déprimés, bien que le sens de la relation ne soit pas
1581 évident, et les interactions entre les deux pathologies sans doute
1582 complexes [208]. Il est important de considérer, sur le plan
1583 thérapeutique, que les antidépresseurs peuvent induire ou
1584 aggraver un SIME et induire l'apparition de MPJS. Comme
1585 signalé plus haut, le bupropion (Zyban®) peut être une alternative
1586 thérapeutique intéressante pour traiter la dépression chez
1587 un patient qui présente un SIME. Si le traitement antidépresseur
1588 ne peut être interrompu ou changé, le SIME peut et doit être
1589 traité comme un SIME primaire (en privilégiant les agonistes
1590 dopaminergiques qui semblent avoir un intérêt dans la dépression
1591 résistante, le clonazépam s'il existe une composante
1592 anxieuse ou les antiépileptiques si la dépression est associée à
1593 un trouble bipolaire).

1594 ■ Conclusion

1595 Le SIME et les MPJS sont deux entités avec une prévalence
1596 élevée dans la population générale et comptent parmi les causes
1597 les plus fréquentes de perturbation du sommeil. Cependant, ils
1598 sont diagnostiqués souvent avec retard. Nous disposons actuel-
1599 lement des critères diagnostiques précis pour chacune de ces
1600 deux affections. Même si leur physiopathologie reste largement
1601 inconnue, il y a suffisamment d'arguments pour penser qu'il
1602 existe un dysfonctionnement du système dopaminergique, et
1603 que le fer joue un rôle important dans leur genèse. Il existe des
1604 traitements symptomatiques efficaces. Les agonistes dopaminer-
1605 giques sont considérés comme les traitements de première ligne
1606 pour les patients présentant un SIME modéré à sévère. Les
1607 antiépileptiques, les opiacés et certaines benzodiazépines sont
1608 également efficaces. Ces traitements sont aussi actifs sur les
1609 MPJS, mais ne doivent être envisagés qu'après d'avoir exclu
1610 formellement tout autre trouble primaire du sommeil pouvant
1611 expliquer les plaintes du patient. Le phénomène d'augmenta-
1612 tion constitue le principal problème de traitement à long terme
1613 par des agents dopaminergiques, et sa prise en charge n'est pas
1614 encore bien codifiée.

1615 Cet article a fait l'objet d'une prépublication en ligne : l'année du copyright
1616 peut donc être antérieure à celle de la mise à jour à laquelle il est intégré.
1617

■ Références

1619 [1] Trenkwalder C. Restless legs syndrome: overdiagnosed or
1620 underdiagnosed? *Nat Clin Pract Neurol* 2007;**3**:474-5.
1621 [2] Hogl B. Periodic limb movements are associated with disturbed sleep.
1622 *Pro. J Clin Sleep Med* 2007;**3**:12-4.
1623 [3] Gosselin N, Lanfranchi P, Michaud M, Fantini L, Carrier J, Lavigne G,
1624 et al. Age and gender effects on heart rate activation associated with
1625 periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Clin*
1626 *Neurophysiol* 2003;**114**:2188-95.
1627 [4] Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. Periodic movements of
1628 the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure.
1629 *Sleep* 1991;**14**:163-5.
1630 [5] Homyak M, Riemann D, Voderholzer U. Do periodic leg movements
1631 influence patients' perception of sleep quality? *Sleep Med* 2004;**5**:
1632 597-600.

[6] Inoue Y, Nanba K, Honda Y, Takahashi Y, Arai H. Subjective sleep
1633 quality and suggested immobilization test in restless leg syndrome and
1634 periodic limb movement disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;**56**:
1635 293-4.
1636 [7] Pennestri MH, Whitton S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J.
1637 PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence
1638 and interval distribution. *Sleep* 2006;**29**:1183-7.
1639 [8] Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O.
1640 Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly.
1641 *Sleep* 1991;**14**:496-500.
1642 [9] Mahowald MW. Periodic limb movements are NOT associated with
1643 disturbed sleep. *Con J Clin Sleep Med* 2007;**3**:15-7.
1644 [10] Willis T. *De animae brutorum*. London: Wells and Scott; 1672.
1645 [11] Willis T. *The London Practice of Physick: Or the Whole Practical Part*
1646 *of Physick Contained in the Works of Dr. Willis*. London: Bassett
1647 Crooke; 1685.
1648 [12] Boissier de Sauvages de Lacroix F. *Nosologie Methodique*. Paris:
1649 Hérisant le fils; 1771.
1650 [13] Wittmaak T. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. Leipzig: E. Schäfer;
1651 1861.
1652 [14] Gilles de la Tourette G. *Les états neurasthéniques*. Paris: Baillière JB et
1653 fils; 1898.
1654 [15] Ekblom KA. Restless legs. A clinical study of a hitherto overlooked
1655 disease in the legs characterized by peculiar paresthesia ("anxietas
1656 tibiarum"), pain and weakness and occurring in two main forms,
1657 asthenia crurum paraesthetica and asthenia crurum dolorosa. A short
1658 review of paresthesia in general. *Acta Med Scand [suppl]* 1945;**158**:
1659 1-23.
1660 [16] Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
1661 1953;**16**:166-71.
1662 [17] Oswald I. Sudden bodily jerks on falling asleep. *Brain* 1959;**82**:92-103.
1663 [18] Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Berti Ceroni G, Pazzaglia P,
1664 Tassinari CA. The evolution of different types of myoclonus during
1665 sleep. A polygraphic study. *Eur Neurol* 1970;**4**:321-31.
1666 [19] Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep
1667 (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. *Ann Neurol* 1980;
1668 **8**:416-21.
1669 [20] Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O,
1670 Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics
1671 of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new
1672 standard criteria. *Mov Disord* 1997;**12**:61-5.
1673 [21] Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;**10**:868-73.
1674 [22] Strang RR. The symptom of restless legs. *Med J Aust* 1967;**1**:1211-3.
1675 [23] Oboler SK, Prochazka AV, Meyer TJ. Leg symptoms in outpatient
1676 veterans. *West J Med* 1991;**155**:256-9.
1677 [24] Hogl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, et al.
1678 Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence,
1679 severity, and risk factors. *Neurology* 2005;**64**:1920-4.
1680 [25] Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al.
1681 Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general popula-
1682 tion study. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1286-92.
1683 [26] Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J. Prevalence, severity and risk factors
1684 of restless legs syndrome in the general adult population in two
1685 Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005;**307**:12.
1686 [27] Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of
1687 restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep
1688 Foundation Poll. *Chest* 2006;**129**:76-80.
1689 [28] Allen RP, Stillman P, Myers AJ. Physician-diagnosed restless legs syn-
1690 drome in a large sample of primary medical care patients in western
1691 Europe: Prevalence and characteristics. *Sleep Med* 2010;**11**:31-7.
1692 [29] Tison F, Crochard A, Leger D, Boue S, Lainey E, El Hasnaoui A.
1693 Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide
1694 survey: the INSTANT Study. *Neurology* 2005;**65**:239-46.
1695 [30] Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP. Update in restless legs syndrome.
1696 *Curr Opin Neurol* 2010;**23**:401-6.
1697 [31] Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP, Earley CJ. Quiescent nocturnal
1698 dyskinesia: A restless legs syndrome (RLS) variant or a new syndrome?
1699 *Sleep Med* 2009;**10**:396-7.
1700 [32] Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-
1701 Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome
1702 (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology,
1703 symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;**5**:
1704 237-46.
1705 [33] Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs
1706 syndrome in an Asian population: A study in Singapore. *Mov Disord*
1707 2001;**16**:577-9.
1708

- 1709 [34] Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;**61**:1562-9.
- 1710 [35] Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med* 2008;**9**:770-81.
- 1711 [36] Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, Dahl RE, et al. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 2002;**25**:213-8.
- 1712 [37] Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2004;**56**:803-7.
- 1713 [38] Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005;**28**:891-898.
- 1714 [39] Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in the normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;**36**:129-40.
- 1715 [40] Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. Age-related sleep-wake disorders at a sleep disorder center. *J Am Geriatr Soc* 1983;**31**:364-70.
- 1716 [41] Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;**53**:M391-M394.
- 1717 [42] Kirk VG, Bohn S. Periodic limb movements in children: prevalence in a referred population. *Sleep* 2004;**27**:313-5.
- 1718 [43] Chervin RD, Archbold KH. Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing. *Sleep* 2001;**24**:313-20.
- 1719 [44] Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995;**10**:634-42.
- 1720 [45] Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;**4**:101-19.
- 1721 [46] Arnulf I. Symptomes et critères du SJSR. J Krieger editor. Surrey (UK): John Libbey Eurotext; 2006.
- 1722 [47] Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;**15**:289-93.
- 1723 [48] Allen RP, Kushida CA, Atkinson MJ. Factor analysis of the International Restless Legs Syndrome Study Group's scale for restless legs severity. *Sleep Med* 2003;**4**:133-5.
- 1724 [49] Kohnen RS, Oertel W, Benes H, Trenkwalder C. Severity rating of restless legs syndrome: validation of the RLS-6 scales. *Sleep* 2004;**27**(suppl):A342.
- 1725 [50] Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;**4**:121-32.
- 1726 [51] Kohnen R, Heinrich CR, Kurella B. Development of the disease-specific restless legs syndrome quality of life (RLS-QoL) questionnaire. *Mov Disord* 2002;**17**(S232):743.
- 1727 [52] Atkinson MJ, Allen RP, DuChane J, Murray C, Kushida C, Roth T. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life Instrument (RLS-QLI): findings of a consortium of national experts and the RLS Foundation. *Qual Life Res* 2004;**13**:679-93.
- 1728 [53] Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Mavradi E, Kirsch J. The reliability, validity and responsiveness of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire (RLSQoL) in a trial population. *Health Qual Life Outcomes* 2005;**3**:79.
- 1729 [54] Abetz L, Vallow SM, Kirsch J, Allen RP, Washburn T, Earley CJ. Validation of the Restless Legs Syndrome Quality of Life questionnaire. *Value Health* 2005;**8**:157-67.
- 1730 [55] Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompre P, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;**13**:324-9.
- 1731 [56] Walters AS, Picchietti D, Hening W, Lazzarini A. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990;**47**:1219-20.
- 1732 [57] Allen RP, Earley CJ. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;**1**:11-9.
- 1733 [58] Baumann CR, Marti I, Bassetti CL. Restless legs symptoms without periodic limb movements in sleep and without response to dopaminergic agents: a restless legs-like syndrome? *Eur J Neurol* 2007;**14**:1369-72.
- 1734 [59] Konofal E. *Syndrome des jambes sans repos chez l'enfant*. Surrey UK: John Libbey Eurotext; 2006.
- 1735 [60] Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;**46**:92-5.
- 1736 [61] Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC, Darra F, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep* 2005;**28**:1007-13.
- 1737 [62] Arbuckle R, Abetz L, Durmer JS, Ivanenko A, Owens JA, Croenlein J, et al. Development of the Pediatric Restless Legs Syndrome Severity Scale (P-RLS-SS): a patient-reported outcome measure of pediatric RLS symptoms and impact. *Sleep Med* 2010;**11**:897-906.
- 1738 [63] Smith RC. Relationship of periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and the Babinski sign. *Sleep* 1985;**8**:239-43.
- 1739 [64] Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;**54**:1609-16.
- 1740 [65] Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force. *Sleep* 1993;**16**:748-59.
- 1741 [66] Coleman R. *Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome*. Menlo Park CA: Addison Wesley; 1982.
- 1742 [67] Thorpy M. *Diagnostic classification steering committee*. Rochester: AASM; 1990.
- 1743 [68] Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006;**7**:175-83.
- 1744 [69] Iber C, Chesson A, Quan SF. *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- 1745 [70] AASM. *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. Illinois: Westchester; 2005.
- 1746 [71] Sforza E, Haba-Rubio J. Night-to-night variability in periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;**6**:259-67.
- 1747 [72] Hornyak M, Kopasz M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Variability of periodic leg movements in various sleep disorders: implications for clinical and pathophysiological studies. *Sleep* 2005;**28**:331-5.
- 1748 [73] Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals and awakenings in relation with periodic leg movements during sleep. *J Sleep Res* 2000;**9**:273-7.
- 1749 [74] Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002;**249**:164-70.
- 1750 [75] Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol* 2001;**45**:67-74.
- 1751 [76] El-Ad B, Chervin RD. The case of a missing PLM. *Sleep* 2000;**23**:450-1.
- 1752 [77] Haba-Rubio J, Staner L, Macher JP. Periodic arousals or periodic limb movements during sleep? *Sleep Med* 2002;**3**:517-20.
- 1753 [78] Montplaisir J, Boucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G. Persistence of repetitive EEG arousals (K-alpha complexes) in RLS patients treated with L-DOPA. *Sleep* 1996;**19**:196-9.
- 1754 [79] Bastuji H, Garcia-Larrea L. Sleep/wake abnormalities in patients with periodic leg movements during sleep: factor analysis on data from 24-h ambulatory polygraphy. *J Sleep Res* 1999;**8**:217-23.
- 1755 [80] Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000;**1**:163-7.
- 1756 [81] Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. What is the clinical significance of periodic limb movements during sleep? *Neurophysiol Clin* 2004;**34**:293-300.
- 1757 [82] Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999;**52**:786-91.
- 1758 [83] Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999;**22**:575-80.
- 1759 [84] Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;**51**:103-7.
- 1760 [85] American Academy of Sleep Medicine. *The International classification of sleep disorders*. Illinois: Westchester; 2005.
- 1761 [86] Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep* 1999;**22**:297-300.
- 1762 [87] Martinez S, Guilleminault C. Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. *Dev Med Child Neurol* 2004;**46**:765-70.

1864 [88] O'Brien LM, Holbrook CR, Faye Jones V, Gozal D. Ethnic difference
1865 in periodic limb movements in children. *Sleep Med* 2007;**8**:240-6.

1866 [89] Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Moretini J.
1867 Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects
1868 without sleep complaints. *Mov Disord* 2005;**20**:1127-32.

1869 [90] Choi JS, Cheng X, Foster E, Leffler A, Tyrrell L, Te Morsche RH, et al.
1870 Alternative splicing may contribute to time-dependent manifestation of
1871 inherited erythromelalgia. *Brain* 2010;**133**(Pt6):1823-35.

1872 [91] Cheshire Jr. WP. Hypotensive akathisia: autonomic failure associated
1873 with leg fidgeting while sitting. *Neurology* 2000;**55**:1923-6.

1874 [92] Iriarte J, Alegre M, Irimia P, Urriza J, Artieda J. Clinical relevance of
1875 periodic limb movements during sleep in obstructive sleep apnea
1876 patients. *Rev Neurol* 2000;**30**:101-4.

1877 [93] Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. Periodic limb
1878 movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*
1879 *Med* 2005;**6**:225-9.

1880 [94] Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in
1881 sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal
1882 continuous positive airway pressure. *Chest* 1989;**96**:89-91.

1883 [95] Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in
1884 periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep
1885 apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep* 2003;**26**:
1886 717-20.

1887 [96] Guilleminault C, Philip P. Tiredness and somnolence despite initial
1888 treatment of obstructive sleep apnea syndrome (what to do when an
1889 OSAS patient stays hypersomnolent despite treatment). *Sleep* 1996;
1890 **19**(suppl9):S117-S122.

1891 [97] Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients
1892 evaluated for sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*
1893 2001;**164**(8Pt1):1454-8.

1894 [98] Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus
1895 benserazide. *Arch Neurol* 1982;**39**:739.

1896 [99] Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA. Restless legs syn-
1897 drome and periodic movements in sleep: pathophysiology and
1898 treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1986;**9**:456-63.

1899 [100] Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP,
1900 Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-
1901 based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;
1902 **23**:2267-302.

1903 [101] Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R,
1904 Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs
1905 syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus
1906 placebo. *Sleep* 1993;**16**:327-32.

1907 [102] Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of
1908 the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain*
1909 2008;**131**(Pt4):902-17.

1910 [103] Nordlander NB. Restless legs. *Br J Phys Med* 1954;**17**:160-2.

1911 [104] Ekblom KA. Restless legs in blood donors. *Sven Lakartidn* 1956;**53**:
1912 3098-103.

1913 [105] Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP.
1914 Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in
1915 restless legs syndrome. *Neurology* 2000;**54**:1698-700.

1916 [106] Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron,
1917 ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res*
1918 2005;**14**:43-7.

1919 [107] Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Ferritin subunits
1920 in CSF are decreased in restless legs syndrome. *J Lab Clin Med* 2006;
1921 **147**:67-73.

1922 [108] Allen RP, Barker PB, Wehrli F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement
1923 of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001;
1924 **56**:263-5.

1925 [109] Earley CJ, Horska A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron
1926 concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep*
1927 *Med* 2006;**7**:458-61.

1928 [110] Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Hogl B, Biedermann B,
1929 et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless
1930 legs syndrome. *Ann Neurol* 2005;**58**:630-4.

1931 [111] Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D. Substantia nigra
1932 hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov*
1933 *Disord* 2007;**22**:187-92.

1934 [112] Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, Di Santo A, Liepelt I, Gasser T, et al.
1935 Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syn-
1936 drome. *Sleep Med* 2008;**9**:782-9.

1937 [113] Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG,
1938 et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron
1939 acquisition in restless legs syndrome. *Neurology* 2003;**61**:304-9.

[114] Connor JR, Wang XS, Patton SM, Menzies SL, Troncoso JC, Earley CJ, 1940
et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells 1941
in restless legs syndrome. *Neurology* 2004;**62**:1563-7. 1942

[115] Allen RP, Mignot E, Ripley B, Nishino S, Earley CJ. Increased CSF 1943
hypocretin-1 (orexin-A) in restless legs syndrome. *Neurology* 2002;**59**: 1944
639-41. 1945

[116] Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in 1946
restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. 1947
Neurology 1999;**52**:932-7. 1948

[117] Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, 1949
Solin O, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb 1950
movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000;**54**: 1951
502-4. 1952

[118] Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, 1953
Dhawan V, et al. Positron emission tomographic studies in restless legs 1954
syndrome. *Mov Disord* 1999;**14**:141-5. 1955

[119] Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, et al. 1956
Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related 1957
to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin* 1958
Neurosci 1995;**245**:8-10. 1959

[120] San Pedro EC, Moutz JM, Mountz JD, Liu HG, Katholi CR, 1960
Deutsch G. Familial painful restless legs syndrome correlates with pain 1961
dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior 1962
cingulate gyrus. *J Rheumatol* 1998;**25**:2270-5. 1963

[121] Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, 1964
Gildehaus FJ, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and 1965
levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001;
1966 **57**:1307-9. 1967

[122] Tribl GG, Asenbaum S, Happe S, Bonelli RM, Zeitlhofer J, Auff E. 1968
Normal striatal D2 receptor binding in idiopathic restless legs syn- 1969
drome with periodic leg movements in sleep. *Nucl Med Commun* 2004;
1970 **25**:55-60. 1971

[123] Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, Gildehaus FJ, Popperl G, 1972
Trenkwalder C, et al. Presynaptic dopaminergic function in patients 1973
with restless legs syndrome: are there common features with early 1974
Parkinson's disease? *Mov Disord* 2004;**19**:1158-62. 1975

[124] Mrowka M, Jobges M, Berding G, Schimke N, Shing M, Odin P. 1976
Computerized movement analysis and beta-CIT-SPECT in patients 1977
with restless legs syndrome. *J Neural Transm* 2005;**112**:693-701. 1978

[125] Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral 1979
generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. 1980
Ann Neurol 1997;**41**:639-45. 1981

[126] de Mello MT, Lauro FA, Silva AC, Tufik S. Incidence of periodic leg 1982
movements and of the restless legs syndrome during sleep following 1983
acute physical activity in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord* 1996;
1984 **34**:294-6. 1985

[127] Provini F, Vetrugno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E, et al. 1986
Motor pattern of periodic limb movements during sleep. *Neurology* 1987
2001;**57**:300-4. 1988

[128] Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. 1989
Lancet Neurol 2005;**4**:465-75. 1990

[129] Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, 1991
Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the 1992
hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 1993
2000;**23**:597-602. 1994

[130] Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in 1995
self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a 1996
twin study. *Twin Res* 2004;**7**:589-95. 1997

[131] Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rou- 1998
leau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs 1999
syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;**69**:1266-70. 2000

[132] Kock N, Culjkovic B, Maniak S, Schilling K, Muller B, Zuhlke C, et al. 2001
Mode of inheritance and susceptibility locus for restless legs syndrome, 2002
on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2002;**71**:205-8 (author reply 8). 2003

[133] Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Xiong L, Walters AS, 2004
Ehrenberg BL, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to 2005
chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. 2006
Arch Neurol 2005;**62**:591-6. 2007

[134] Winkelmann J, Lichtner P, Putz B, Trenkwalder C, Hauk S, Meitinger T, 2008
et al. Evidence for further genetic locus heterogeneity and confirmation 2009
of RLS-1 in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;**21**:28-33. 2010

[135] Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, Uhr M, Hauk S, Stiasny- 2011
Kolster K, et al. Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, 2012
NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2013
2008;**23**:350-8. 2014

[136] Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. 2015
Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. 2016
Brain 2003;**126**(Pt6):1485-92. 2017

- 2018 [137] Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage
2019 scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on
2020 chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;**74**:876-85.
- 2021 [138] Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J,
2022 Thibodeau P, et al. A novel autosomal dominant restless legs syndrome
2023 locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006;**67**:900-1.
- 2024 [139] Pichler I, Marroni F, Volpato CB, Gusella JF, Klein C, Casari G, et al.
2025 Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on
2026 chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum
2027 Genet* 2006;**79**:716-23.
- 2028 [140] Levchenko A, Montplaisir JY, Asselin G, Provost S, Girard SL,
2029 Xiong L, et al. Autosomal-dominant locus for Restless Legs Syndrome in
2030 French-Canadians on chromosome 16p12.1. *Mov Disord* 2009;**24**:
2031 40-50.
- 2032 [141] Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Polo O, Stiasny-Kolster K,
2033 et al. Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on
2034 chromosome 19p13. *Neurogenetics* 2008;**9**:75-82.
- 2035 [142] Levchenko A, Montplaisir JY, Dube MP, et al. The 14q restless legs
2036 syndrome locus in the French Canadian population. *Ann Neurol* 2004;
2037 **55**:887-91.
- 2038 [143] Liebetanz KM, Winkelmann J, Trenkwalder C, et al. RLS3: fine-
2039 mapping of an autosomal dominant locus in a family with intrafamilial
2040 heterogeneity. *Neurology* 2006;**67**:320-1.
- 2041 [144] Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L,
2042 Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syn-
2043 drome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*
2044 **2007**;**39**:1000-6.
- 2045 [145] Dasen JS, Tice BC, Brenner-Morton S, Jessell TM. A Hox regulatory
2046 network establishes motor neuron pool identity and target-muscle
2047 connectivity. *Cell* 2005;**123**:477-91.
- 2048 [146] Gross MK, Dottori M, Goulding M. Lbx1 specifies somatosensory
2049 association interneurons in the dorsal spinal cord. *Neuron* 2002;**34**:
2050 535-49.
- 2051 [147] Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A,
2052 Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb
2053 movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;**357**:639-47.
- 2054 [148] Kemlink D, Polo O, Frauscher B, Gschliesser V, Hogl B, Poewe W,
2055 et al. Replication of restless legs syndrome loci in three European popu-
2056 lations. *J Med Genet* 2009;**46**:315-8.
- 2057 [149] Vilarino-Guell C, Farrer MJ, Lin SC. A genetic risk factor for periodic
2058 limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2008;**358**:425-7.
- 2059 [150] Uetani N, Chagnon MJ, Kennedy TE, Iwakura Y, Tremblay ML.
2060 Mammalian motoneuron axon targeting requires receptor protein
2061 tyrosine phosphatases sigma and delta. *J Neurosci* 2006;**26**:5872-80.
- 2062 [151] Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA,
2063 Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases.
2064 *Nature* 2009;**461**:747-53.
- 2065 [152] Bogardus C. Missing heritability and GWAS utility. *Obesity (Silver
2066 Spring)* 2009;**17**:209-10.
- 2067 [153] Slatkin M. Epigenetic inheritance and the missing heritability problem.
2068 *Genetics* 2009;**182**:845-50.
- 2069 [154] Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs
2070 syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;**5**:385-91.
- 2071 [155] O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syn-
2072 drome in the elderly. *Age Ageing* 1994;**23**:200-3.
- 2073 [156] Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs
2074 syndrome. *Sleep* 1998;**21**:371-7.
- 2075 [157] Silber MH, Richardson JW. Multiple blood donations associated with
2076 iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*
2077 **2003**;**78**:52-4.
- 2078 [158] Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC.
2079 Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case
2080 controlled study. *Sleep Med* 2003;**4**:143-6.
- 2081 [159] Holley JL, Nespor S, Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic
2082 hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1991;**37**:M456-M457.
- 2083 [160] Winkelmann JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in
2084 end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;**28**:372-8.
- 2085 [161] Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term
2086 course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney trans-
2087 plantation. *Mov Disord* 2002;**17**:1072-6.
- 2088 [162] Manconi M, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome among pregnant
2089 women. *Sleep* 2004;**27**:350 (author reply 1).
- 2090 [163] Sikandar R, Khealani BA, Wasay M. Predictors of restless legs syn-
2091 drome in pregnancy: a hospital based cross sectional survey from
2092 Pakistan. *Sleep Med* 2009;**10**:676-8.
- [164] Tunc T, Karadag YS, Dogulu F, Inan LE. Predisposing factors of
restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord* 2007;**22**:627-31.
- [165] Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in
pregnancy. *BMJ* 1988;**297**:1101-2.
- [166] Cesnik E, Casetta I, Turri M, Govoni V, Granieri E, Strambi LF, et al.
Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic
idiopathic form. *Neurology* 2010;**75**:2117-20.
- [167] O'Hare JA, Abuaisa F, Geoghegan M. Prevalence and forms of
neuropathic morbidity in 800 diabetics. *Ir J Med Sci* 1994;**163**:132-5.
- [168] Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, Marbini A, Calzetti S. Restless legs
syndrome in diabetic neuropathy: a frequent manifestation of small
fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2007;**12**:50-3.
- [169] Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH. Sleep complaints and
restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med* 2001;**2**:
417-22.
- [170] Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic
correlates. *Neurology* 1996;**47**:1435-41.
- [171] Mackintosh MA, Earleywine M, Dunn ME. Alcohol expectancies for
social facilitation: A short form with decreased bias. *Addict Behav*
2006;**31**:1536-46.
- [172] Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC.
Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome.
Neurology 2000;**55**:1115-21.
- [173] Happe S, Zeitlhofer J. Abnormal cutaneous thermal thresholds in
patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2003;**250**:362-5.
- [174] Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM,
Gallwitz T, et al. Restless legs syndrome as side effect of second
generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;**43**:70-5.
- [175] Nofzinger EA, Fasiczka A, Berman S, Thase ME. Bupropion SR
reduces periodic limb movements associated with arousals from sleep
in depressed patients with periodic limb movement disorder. *J Clin
Psychiatry* 2000;**61**:858-62.
- [176] Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between
Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;**59**:
421-4.
- [177] Sforza E, Johannes M, Claudio B. The PAM-RL ambulatory device for
detection of periodic leg movements: a validation study. *Sleep Med*
2005;**6**:407-13.
- [178] Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A.
Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-
normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.
Sleep Med 2009;**10**:973-5.
- [179] Earley CJ, Heckler D, Allen RP. The treatment of restless legs syn-
drome with intravenous iron dextran. *Sleep Med* 2004;**5**:231-5.
- [180] Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J.
Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson
disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*
2002;**287**:455-63.
- [181] Moller JC, Korner Y, Cassel W, Meindorfner C, Kruger HP, Oertel WH,
et al. Sudden onset of sleep and dopaminergic therapy in patients with
restless legs syndrome. *Sleep Med* 2006;**7**:333-9.
- [182] Bassetti C, Clavadetscher S, Gugger M, Hess CW. Pergolide-associated
'sleep attacks' in a patient with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2002;
3:275-7.
- [183] Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohlen R, Hogl B, Trenkwalder C,
Oertel W, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of
restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep
Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consen-
sus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;**8**:520-30.
- [184] Earley CJ, Allen RP. Restless legs syndrome augmentation associated
with tramadol. *Sleep Med* 2006;**7**:592-3.
- [185] Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of
dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome.
Lancet Neurol 2006;**5**:878-86.
- [186] Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, Silber M. The
treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement
disorder. An American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep*
1999;**22**:970-99.
- [187] Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH. An update
on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic
limb movement disorder. *Sleep* 2004;**27**:560-83.
- [188] Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ,
Hening WA, et al. An algorithm for the management of restless legs
syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;**79**:916-22.

2167 [189] Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep* 2010;**33**: 81-7. 2202

2168 [190] Tippmann-Peikert M, Park JG, Boeve BF, Shepard JW, Silber MH. Pathologic gambling in patients with restless legs syndrome treated with dopaminergic agonists. *Neurology* 2007;**68**:301-3. 2203

2169 [191] Quilici S, Abrams KR, Nicolas A, Martin M, Petit C, Llew PL, et al. Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;**9**:715-26. 2204

2170 [192] Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;**59**:1573-9. 2205

2171 [193] Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehutte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;**115**:347-50. 2206

2172 [194] Telstad W, Sorensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *BMJ* 1984;**288**:444-6. 2207

2173 [195] Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;**251**: 579-83. 2208

2174 [196] Della Marca G, Vollono C, Mariotti P, Mazza M, Mennuni GF, Tonali P, et al. Levetiracetam can be effective in the treatment of restless legs syndrome with periodic limb movements in sleep: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;**77**:566-7. 2209

2175 [197] Perez Bravo A. Topiramate use as treatment in restless legs syndrome. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;**32**:132-7. 2210

2176 [198] Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;**60**:241-4. 2211

2177 [199] Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci* 1986;**13**:245-7. 2212

2178 [200] Doghramji K, Browman CP, Gaddy JR, Walsh JK. Triazolam diminishes daytime sleepiness and sleep fragmentation in patients with periodic leg movements in sleep. *J Clin Psychopharmacol* 1991;**11**: 284-90. 2213

2179 [201] Bezerra ML, Martinez JV. Zolpidem in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;**48**:180-1. 2214

2180 [202] Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;**19**:52-8. 2215

2181 [203] Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep* 1998;**21**:501-5. 2216

2182 [204] Dimmitt SB, Riley GJ. Selective serotonin receptor uptake inhibitors can reduce restless legs symptoms. *Arch Intern Med* 2000;**160**:712. 2217

2183 [205] Kunz D, Bes F. Exogenous melatonin in periodic limb movement disorder: an open clinical trial and a hypothesis. *Sleep* 2001;**24**:183-7. 2218

2184 [206] Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;**43**:663-70. 2219

2185 [207] Simakajornboon N, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. *Sleep Med Rev* 2009;**13**:149-56. 2220

2186 [208] Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005;**28**:891-8. 2221

Pour en savoir plus

- Association française des personnes affectées par le syndrome des jambes sans repos. www.afsjr.fr. 2227
- Association Belge du Syndrome des Jambes sans Repos. www.absjr.be. 2228
- Groupe suisse d'entraide Restless Legs. www.restless-legs.ch. 2229

2232 J. Haba-Rubio (jose.haba-rubio@chuv.ch). 2230

2233 R. Heinzer. 2231

2234 Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (CIRS), Centre hospitalier universitaire Vaudois/Université de Lausanne, rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse. 2232

2237 M. Tafti. 2233

2238 Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (CIRS), Centre hospitalier universitaire Vaudois/Université de Lausanne, rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse. 2234

2239 Centre intégratif de génomique (CIG), Génopode, Université de Lausanne, 1015 Lausanne, Suisse. 2235

2241 J. Krieger. 2236

2242 Faculté de médecine, Université Louis Pasteur, 67091 Strasbourg cedex, France. 2237

2243 Toute référence à cet article doit porter la mention : Haba-Rubio J., Heinzer R., Tafti M., Krieger J. Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie*, 17-009-A-15, 2012. 2238

2244 2239

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos / Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Auto-évaluations



Cas clinique